



Monográfico

Experiencia con rituximab en el tratamiento de pacientes con lupus. La base de datos LESIMAB

Jose L. Marenco^a y Antonio Fernández-Nebro^{b,*}, en nombre de LESIMAB

^a Sección de Reumatología, Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla, España

^b Servicio de Reumatología, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 30 de mayo de 2010

Aceptado el 1 de junio de 2010

Palabras clave:

LESIMAB
Lupus
Rituximab
Anti-CD20

Keywords:

LESIMAB
Lupus
Rituximab
Anti-CD20

RESUMEN

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune sistémica que a menudo compromete la función de los órganos y reduce la supervivencia. Los avances en el diagnóstico y la terapéutica han mejorado su pronóstico a corto y medio plazo. No obstante, la mayoría de las mejoras terapéuticas proceden de avances alcanzados en otras áreas de la medicina y solo en los últimos años está cambiando esta tendencia. Lamentablemente el desarrollo de nuevos fármacos para el lupus se está enfrentando a unas dificultades especiales que han hecho que el desarrollo de rituximab en esta enfermedad haya sido detenido a pesar de los buenos resultados obtenidos en los estudios observacionales. La presente revisión analiza algunos de los aspectos que influyen en estas dificultades desde la perspectiva de LESIMAB una base de datos del grupo de trabajo EASSER.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Use of rituximab in the treatment of lupus patients. The LESIMAB database

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus is an autoimmune disease that may involve the function of organs and reduce the survival of patients. Advances in the diagnosis and treatment have improved the short-term prognosis. However, most therapeutic improvements come from progress in other areas of medicine and only in recent years is this trend changing. Unfortunately, the development of new drugs for lupus is facing specific difficulties and the development of rituximab in lupus has been stopped despite good results in the observational studies. This review examines some of the aspects that influence these difficulties from the perspective of the LESIMAB database.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune no órgano-específica relativamente poco frecuente que en no pocas ocasiones provoca graves complicaciones que comprometen la función de algunos órganos importantes y reducen la supervivencia de los pacientes¹.

La prevalencia del LES muestra una tendencia ascendente en las últimas décadas, según ha mejorado la capacidad diagnóstica. En general se acepta entre 40 y 150 casos por 100.000 habitantes, con notables diferencias raciales. El estudio EPISER obtuvo una frecuencia de 91 pacientes/100.000 habitantes (IC 95%: 30–390)². Aunque puede afectar a todos los grupos poblacionales, esta enfermedad afecta típicamente a mujeres (la proporción mujeres: hombres es 9–10:1) en edad fértil (el 75% tiene entre 16 y 55 años).

En el LES es característica la aparición de autoanticuerpos, entre los que destacan los antinucleares (ANA) y anti-DNA. Los primeros son esenciales para el diagnóstico, al estar presentes en prácticamente todos los pacientes y en general permanecen positivos a lo largo de toda la evolución. Los anti-DNA se asocian al grado de actividad inflamatoria de la enfermedad y determinadas complicaciones viscerales, especialmente nefritis y su disminución es una variable subrogada de la eficacia de un tratamiento.

La enfermedad resulta muy heterogénea en función de la frecuencia e intensidad de los brotes inflamatorios, así como por los órganos afectados. El pronóstico depende fundamentalmente del compromiso visceral, con las peores expectativas en la afectación renal y sistema nervioso central. La supervivencia de los pacientes con LES, tanto en adultos como en niños, ha mejorado drásticamente en las últimas décadas. En los años sesenta la supervivencia a los 5 años era del 50%, en los noventa del 80% y en los últimos años la supervivencia a los 10 años es

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: afnebro@gmail.com (A. Fernández-Nebro).

superior al 90%¹. A pesar de esta importante mejora a corto plazo, el pronóstico de la enfermedad a largo plazo esencialmente no ha cambiado demasiado, salvo por la mejora pronóstica relativa que ha supuesto la detección de casos benignos.

Manejo terapéutico del lupus

No existe un tratamiento definitivo para el LES y la respuesta es tan variable como las manifestaciones de la enfermedad. Los glucocorticoides son fármacos esenciales en el control de las manifestaciones clínicas, con los inconvenientes conocidos asociados a su uso prolongado.

De forma similar a la artritis reumatoide, utilizamos fármacos modificadores de la enfermedad (FARME). La hidroxicloroquina parece eficaz para reducir el número de brotes y para el tratamiento de las manifestaciones dérmicas y se recomienda su uso en la mayoría de pacientes con LES³. El metotrexato es útil en el control de las manifestaciones articulares y pacientes sin compromiso visceral. La leflunomida también ha sido utilizada de forma ocasional.

Los inmunosupresores se utilizan como ahorradores de glucocorticoides y en pacientes con compromiso visceral. Los más usados en LES son la azatioprina y el micofenolato mofetil, así como su metabolito activo, el ácido micofenólico.

La ciclosporina y el tacrolimus actúan inhibiendo la función de células T, ambos fármacos tienen una nefrotoxicidad notable, que limita su uso en LES.

La ciclofosfamida es muy eficaz en la inducción de remisión de manifestaciones severas, nefritis, neurolupus o anemia hemolítica. La pauta original NIH tiene un gran número de eventos adversos a corto y medio plazo, lo que ha motivado pautas (eurolupus) con reducción de dosis⁴. En todo caso existe una clara tendencia a limitar el uso de ciclofosfamida. En general se acepta que las complicaciones graves deben ser tratadas con una terapia de inducción enérgica, seguida de un tratamiento de mantenimiento con fármacos menos tóxicos, como azatioprina o micofenolato mofetil⁵. Dada la toxicidad de la ciclofosfamida en cuanto a esterilidad, infecciones o carcinogénesis, también se ha utilizado micofenolato para la fase de inducción⁶, con resultados similares en eficacia a los obtenidos con ciclofosfamida, al menos en determinados pacientes⁷.

Todo este arsenal terapéutico, unido a un diagnóstico más precoz y un mejor conocimiento de la enfermedad, ha permitido una mejoría notable en la calidad y esperanza de vida de los pacientes con LES. Determinados pacientes son refractarios a las medidas convencionales, sobre todo aquellos con compromiso renal o sistema nervioso central.

Tratamientos biológicos en LES

La experiencia favorable en AR con anti-TNF motivó su uso en LES, pero su capacidad de inducir autoinmunidad, ha limitado su empleo a casos concretos de LES, con predominio articular^{8,9}.

La inmunidad celular está alterada en el LES, existe un fallo en el reconocimiento de antígenos propios y un exceso en la producción de anticuerpos, por lo que resulta razonable utilizar ambas células T y B, como dianas terapéuticas¹⁰.

Los tratamientos con anticuerpos dirigidos a células T parecen descartados por efectos adversos, y la interacción T-B está siendo explorada con estudios clínicos controlados con CTLA4 Ig (abatacept). Los anticuerpos anti-CD154 se han asociado a un exceso de trombosis, por lo que ha sido descartada.

La célula B parece una diana apropiada en una enfermedad mediada por anticuerpos. Existen varios abordajes sobre las células B:

- Anticuerpos dirigidos a receptores específicos de células B. Disponemos de Ac contra dos receptores CD20 (rituximab, ofatumumab) y CD22 (epratuzumab).
- Limitar la activación BAFF/APRIL. Bien mediante anticuerpos contra BAFF (belimumab) o mediante el receptor (atacept).

Rituximab

El receptor CD20 no se internaliza ni se desprende de la superficie celular y está presente casi exclusivamente en las células B salvo las subpoblaciones más inmaduras y células plasmáticas maduras. Rituximab actúa sobre el receptor CD20 e induce una depleción por apoptosis mediada por complemento¹¹. Entre los mecanismos de acción no solo debemos considerar la disminución de formación de anticuerpos, ya que las células plasmáticas maduras de vida larga, no poseen CD20 ni son sensibles a los inmunosupresores. Rituximab induce depleción B, aumento de la actividad T reguladora y disminuye la activación de células T.

El grado y duración de la depleción es variable, no solo en función de la dosis, como se demuestra en el estudio de escalada de dosis¹², en el que se produce depleción en la dosis menor (100 mg). Los autores encuentran relación de la no depleción con el fenotipo del receptor FcγIIIa¹³ del que depende la capacidad de apoptosis mediada por complemento. No obstante, la depleción también está mediada por citotoxicidad dependiente de anticuerpos y por apoptosis directamente inducida por la unión de rituximab al CD20.

La experiencia con rituximab en lupus ha sido dominada por estudios abiertos y series de casos prospectivos que reflejan en gran medida la práctica clínica actual, la cual se circunscribe actualmente al tratamiento de pacientes con enfermedad refractaria. Hasta ahora se han publicado más de 700 pacientes con este tratamiento con una tasa de remisiones que varía entre el 50 y el 100% de los casos (tabla 1). Existe una gran variación entre las dosis utilizadas en los diferentes estudios; la pauta utilizada en linfoma, 4 dosis semanales de 375 mg/m², ha sido algo más común que la dosis autorizada para AR, dos dosis de 1 g separadas 15 días, pero no hay elementos que permitan diferenciar cuál es la más útil (tabla 1).

La vida media de rituximab es de 21 días y aunque se produce una rápida depleción de linfocitos circulantes, la depleción máxima puede ocurrir a los 3 meses. Las subpoblaciones B en pacientes con lupus muestran un reparto diferente a la población normal. En general la repoblación ocurre a partir de los 6 meses, con grandes diferencias entre pacientes. También existen diferencias en la reconstitución inmune. En aquellos que presentan un predominio de células B naive y un retraso en la recuperación de células de memoria (CD27+) se observan remisiones clínicas prolongadas¹⁴.

La reducción en la formación de anticuerpos es variable, los anti-DNA no se modificaron en el estudio de Looney, en tanto que otros autores reflejan una disminución. No obstante, también se observa disminución de anti-DNA tras el tratamiento con glucocorticoides en brotes.

En una reciente revisión sistemática de la bibliografía¹⁵, los autores seleccionan 27 estudios no controlados, con un total de 456 pacientes. Encuentran eficacia en la reducción de contajes SLEDAI y BILAG. El SLEDAI medio inicial de 8,8 se redujo un 58% y

Tabla 1

Tabla de evidencia sobre el uso de rituximab en el lupus eritematoso sistémico

Autor	Estudio	Pts	Protocolo	IS concomitante	Desenlace eficacia	Respuesta clínica (%)
Leandro 2002 ²⁷	EC abierto	6	0,5g*2	Cyc iv	BILAG	83
Looney 2004 ¹²	EC abierto	17	100 mg/m ² (N=6) 375 mg/m ² (N=7) 375 mg/m ² *4 (N=4)	Varios	SLAM SLEDAI	65
Leandro 2005 ²⁸	SCP	24	1 g*2 en 18 de 24	Cyc iv	BILAG	96
Gottenberg 2005 ²⁹	SCR	13	375 mg/m ² *4	AZA (2), HCQ (1), Cyc (1), MMF (1)	SLEDAI	70
Sfikakis 2005 ³⁰	EC abierto	10	375 mg/m ² *4	Prednisolona	Clínica	80
Marks 2005 ³¹	SCP	7	750 mg/m ² *2	Cyc iv	BILAG	100
Tokunaga 2005 ³²	SCP	5	375 mg/m ² *2	-	SLEDAI clínica	100
Vigna-Pérez 2006 ³³		22	0,5-1 g*2	IS basal	MEX-SLEDAI	90
Smith 2006 ³⁴		11	375 mg/m ² *4	Cyc iv	BILAG	100
Cambridge 2006 ³⁵	SCP	16	0,5*2 (n=4) 1 g*2 (n=12)	Cyc iv (n=14)	BILAG	100
García-Hernández 2006 ³⁶	SCR	13	375 mg/m ² *4	Cyc iv	Clínica	70
Ng 2006 ^{37a}	SCP	7	1 g*2	Cyc	BILAG	50
Ng 2007 ³⁸	SCP	32	0,5 g*2 (n=6) 1 g*2 (n=26)	Cyc iv (n=24), varios	BILAG	38
Tokunaga 2007 ³⁹	SCP	10 ^b	375 mg/m ² (n=1) 375 mg/m ² *2 (n=6) 0,5 g*4 (n=2) 1 g*4 (n=1)	Corticoides (n=10), AZA (n=1)	SLEDAI, clínica	100
Tanaka 2007 ⁴⁰	EC I/II	15	375 mg/m ² *4 (N=4) 1 g*2 (n=10)	-	BILAG	64
Gunnarson 2007 ⁴¹	SCP	7 ^c	375 mg/m ² *4	Cyc iv	SLEDAI	100
Jonsdottir 2008 ⁴²	SCP	16	375 mg/m ² *4	Cyc iv+esteroides	SLEDAI, BILAG	81 (SLEDAI) 94 (BILAG)
Tamimoto 2008 ⁴³	SCP	9	100-250-375 mg/m ²	Corticoides (n=9), Cyc iv (n=1), CSA (n=3)	SLEDAI	89
Cambridge 2008 ⁴⁴	SCP	25	1 g*2 (n=21) 0,5 g*2 (n=4)	Cyc iv (n=23)	BILAG	¿?
Albert 2008 ⁴⁵	EC I/II	24	375 mg/m ² *4	6-MP	SLEDAI	70
Sutter 2008 ⁴⁶	SCP	12	375 mg/m ² *4	6-MP	SLEDAI	67
Lu 2009 ⁴⁷	SCR	50	1 g*2	Cyc	BILAG	89
Reynolds 2009 ⁴⁸	SCR	11	0,75-1 g*2 375 mg/m ² *4 0,5 g*2	Cyc vi MMF	BILAG	100
Lateef 2009 ⁴⁹	SCR	10	375 mg/m ² *2	Cyc iv	BILAG	↓ Mediana 13,5
García-Carrasco 2009 ⁵⁰	SCP ^c	52	1 g*2	6-MP	Mex-SLEDAI	50
Merrill 2010 ¹⁶	EC II/III	257	1 g*2 vs PLB (2:1)	IS basal (AZA, MMF, MTX)	BILAG	RTX=PLB
Catapano 2010 ⁵¹	SCP	31	375 mg/m ² *4 (n=16) 1 g*2 (n=15)	Cyc iv	BILAG	87

AZA: azatioprina; Cyc iv: cicloosfamida intravenosa; EC: ensayo clínico; IS: inmunosupresión; MMF: micofenolato; 6-MP: 6 metil-prednisolona; MTX: metotrexato; Pts: pacientes; RTX: rituximab; SCP: serie de casos prospectiva; SCR: serie de casos retrospectiva.

^a Ciclos repetidos

^b Solo pacientes con neurolupus

^c Sólo pacientes con nefritis lúpica

el BILAG inicial 14,7 se redujo un 61%, con niveles de significación $p < 0,001$ en ambos. En general los estudios prospectivos en condiciones de práctica clínica con rituximab demuestran que en los pacientes con lupus que consiguen una buena depleción de células B alcanzan reducciones de la actividad en torno al 80% con respuestas favorables también en pacientes graves y refractarios a tratamiento estándar¹¹.

Solo hay dos ensayos controlados, EXPLORER¹⁶ con 257 pacientes de lupus excluidos los que tenían nefritis y LUNAR¹⁷ en nefritis con 144; en total 401 pacientes. Los resultados del EXPLORER no muestran mayor eficacia con el comparador en el objetivo BILAG. El LUNAR comparó la respuesta en pacientes de nefritis lúpica tratados con glucocorticoides y micofenolato aleatorizados a placebo o rituximab y no demostró una mayor repuesta completa, pero sí mejor respuesta parcial, considerada como 1) normalización de Cr sérica o aumento inferior al 15%; 2) sedimento urinario inactivo, y 3) cociente en orina de proteína/creatinina $< 0,5$.

En ambos estudios se comparó rituximab o placebo en pacientes en tratamiento con inmunosupresores y corticoides, que podrían minimizar las diferencias. En la experiencia del Hospital de Valme (Sevilla) se trató solo los pacientes no

respondedores a los inmunosupresores habituales, lo que obviaría este inconveniente. Esta experiencia consistió en 17 pacientes de lupus resistente azatioprina, ciclofosfamida o micofenolato. Los primeros pacientes fueron tratados en 2004, disponiéndose por tanto de un seguimiento de hasta 5 años en algunos pacientes, con varios ciclos de tratamiento. La nefritis refractaria fue la causa de tratamiento en 7 pacientes, con un seguimiento medio de 12 meses, que recibieron una media de 2,4 ciclos de tratamiento. Se objetivó una reducción del SLEDAI previo $22,7 \pm 3,1$ y posterior $1,3 \pm 2,2$. La proteinuria media al inicio $3,26 \text{ g/d}$ se redujo a $0,7 \text{ g/d}$. Se observó remisión completa en 5 pacientes (71%) y parcial en 2 casos (29%). La tolerancia fue excelente. En la actualidad utilizamos rituximab de forma habitual en los pacientes con LES refractarios a los tratamientos inmunosupresores habituales.

Basándonos en esta experiencia y en los casos publicados en la literatura propusimos, coincidiendo con la creación del grupo de trabajo de enfermedades autoinmunes de la Sociedad Española de Reumatología (EASSER), aunar la experiencia de otros centros españoles en una base de datos se denominó LESIMAB. Esto además permitiría al nuevo grupo obtener una mayor visibilidad en poco tiempo.

La base de datos LESIMAB

El objetivo general del proyecto LESIMAB fue conocer la efectividad, la seguridad y los factores involucrados en la respuesta a rituximab de los pacientes con LES en condiciones de práctica clínica.

Se partió lógicamente desde la hipótesis de que rituximab sería efectivo para tratar la actividad de la enfermedad cuando otros fármacos inmunomoduladores hubieran fracasado. Esta hipótesis no solo se basó en nuestra propia experiencia sino también en los resultados publicados en otras series de casos (tabla 1).

Se incluyeron retrospectivamente solo pacientes clasificados como LES según los criterios de la ACR 1997¹⁸ que hubieran recibido por lo menos una infusión de rituximab, lo que nos permitiría conocer la experiencia completa de todos los centros participantes con este biológico a la vez que hacer un análisis por intención de tratar. Gracias a esta colaboración, se adhirieron al proyecto 19 centros con un total de 131 pacientes. Teniendo en cuenta el total de pacientes que estos centros tienen en seguimiento, la tasa media de uso de rituximab fue del 0,8%. Esta baja cifra de uso de rituximab podría sugerir que el porcentaje de pacientes con lupus que tiene esta complejidad es afortunadamente mínimo pero también que este fármaco reserva actualmente a situaciones extremas.

Dado que uno de los motivos de que los ensayos clínicos no hayan encontrado diferencias entre rituximab y placebo ha sido la elección de los desenlaces de eficacia y el diseño de los estudios. Esto se debe a que los desenlaces actuales están basados en estudios observacionales más que experimentales, a la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas de lupus y su curso evolutivo cambiante; los fármacos inmunomoduladores utilizados son diversos y que a diferencia de lo que sucede con la artritis reumatoide, la definición de la respuesta en el lupus no está estandarizada.

Según el American College of Rheumatology (ACR), the Food and Drug Administration (FDA), the Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials (OMERACT), the European League Against Rheumatism (EULAR), deben incluirse una evaluación de daño acumulado y un índice de actividad de la enfermedad^{19,20}. Los índices de actividad más empleados en los ensayos clínicos son SELENA-SLEDAI y BILAG, los cuales son instrumentos de medida de la actividad que se correlacionan fuertemente^{21,22} y que han demostrado ser efectivos y fiables en estudios observacionales pero no en ensayos clínicos, aunque sus valores basales no siempre predicen el desarrollo de daño y otros desenlaces importantes de la enfermedad. Uno de los problemas que tienen ambos índices de actividad del lupus es que no se ha establecido cuál es el umbral de cambio con significado clínico, mientras que en el caso de SLEDAI no se captan muchas de las manifestaciones clínicas usuales en los pacientes con manifestaciones graves de la enfermedad. Cuando elegimos los desenlaces de LESIMAB pensamos en un índice que se hiciera corrientemente en la práctica clínica por su sencillez y que tuviera alguna fiabilidad en caso de que hubiera que realizarse retrospectivamente en algún caso^{23,24}, lo cual eliminaba del panorama a BILAG, pero apuntaba a SLEDAI como el más oportuno. Parte de la falta de sensibilidad al cambio de SLEDAI ha sido corregida en la versión desarrollada por Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus: National Assessment trial (SELENA-SLEDAI)²⁵, eficaz para la definición de brote pero no así para la de respuesta, que sigue dependiendo de los cambios de puntuación observados en la versión clásica. Por este motivo, decidimos hacer una definición clínica adicional de mejoría para aquellas manifestaciones que no eran captadas por la versión clásica de SLEDAI, con lo cual quedó del siguiente modo:

- Respuesta completa: obtención de un SLEDAI=0 tras el inicio del tratamiento. Si el paciente tenía alguna manifestación

clínica no captada, además debía obtenerse: 1) mejoría $\geq 80\%$ en LES neurológico; 2) $\geq 80\%$ en neutropenia autoinmune (cifras de neutrófilos mayores de 1.500); 3) normalización de las cifras de hemoglobina sin necesidad de transfusiones ni signos clínico-analíticos de hemólisis (si tenía otras causas de anemia ajenas al LES, no se exigió la normalización completa de la hemoglobina); 4) desaparición de los síntomas respiratorios de LES pulmonar junto con la mejoría de las pruebas de imagen, de alguna de las pruebas de función respiratoria [incremento de TLC $\geq 25\%$ o de la FVC $\geq 25\%$ o DLCO/VA (KCO) $\geq 40\%$] y la normalización de la saturación de oxígeno en el test de la marcha, y 5) mejoría del 50% en la proteinuria basal (con una reducción absoluta $> 0,5$ g/d) sin empeoramiento de la función renal (dentro del 10%).

- Respuesta parcial: reducción de SLEDAI > 3 sin empeoramiento ni nueva aparición en ninguno de sus ítems²⁶. Si el paciente tenía alguna manifestación clínica no captada, además debía obtenerse: 1) mejoría $\geq 20\%$ en LES neurológico; 2) $\geq 20\%$ en neutropenia/trombopenia autoinmune; 3) incremento de las cifras de hemoglobina ≥ 2 g/dl sin necesidad de transfusiones o escasa necesidad de transfusiones y mejoría de los signos clínico-analíticos de hemólisis; 4) mejoría de los síntomas respiratorios de LES pulmonar junto con la mejoría de las pruebas de imagen, de alguna de las pruebas de función respiratoria [incremento de TLC $\geq 15\%$ o de la FVC $\geq 15\%$ o DLCO/VA (KCO) $\geq 30\%$] y la normalización de la saturación de oxígeno en el test de la marcha, y 5) mejoría del 50% en la proteinuria basal (con una reducción absoluta $> 0,5$ g/d) sin empeoramiento de la función renal (dentro del 10%).

Las variaciones en el SLEDAI de 1-3 se consideraron fallos de tratamiento pero no nuevo brote. Sin embargo, si un paciente no alcanzó la remisión parcial de la actividad de la enfermedad después del inicio de rituximab debido a que los ítems renales de SLEDAI (sedimento, piuria, proteinuria) no fueron alcanzados, todavía pudo ser considerado en remisión parcial si obtuvo una mejoría del 50% en la proteinuria que tenía antes del tratamiento, pero sin que empeoren (dentro del 10%) las medidas que al principio eran normales. Si la indicación del tratamiento fue trombopenia y la mejoría de SLEDAI se mantuvo entre 1 y 3, todavía pudo ser considerado como una respuesta parcial si hubo una mejoría de las plaquetas y superó las 100.000 plaquetas/mm³.

En cuanto a la definición de brote leve o moderado se siguió exactamente las definiciones de SELENA-SLEDAI. Para evaluar el nivel de daño se usó el SLICC/ACR DI.

En cuanto a las variables de desenlace, se eligieron dos basadas en análisis de supervivencia: 1) tiempo hasta la mejoría completa o parcial, y 2) tiempo hasta el brote leve/moderado o grave tras una mejoría inicial. Elegimos estos desenlaces porque nos permitirían analizar el conjunto de los casos como una cohorte dinámica y conocer cuánto tiempo se mantiene la mejoría clínica asociada con rituximab. Como también estuvo entre nuestros planes un análisis de la efectividad del primer ciclo, se eligieron otras medidas de desenlace secundarias evaluadas a las semanas 12.^a y 16.^a, como la proporción de respuestas completas o parciales y brotes.

El análisis de seguridad se hizo mediante la recogida de acontecimientos adversos relevantes según terminología Med-DRA. Se calcularon las tasas de los mismos, se graduaron por gravedad, su relación causal con rituximab y su desenlace final. Asimismo, se recogió la tasa mortalidad y sus causas en todo el conjunto de casos.

La base de datos se estructuró en 5 bloques en los cuales se recogieron variables clínicas, analíticas y epidemiológicas basales

del lupus y su evolución tras el primero y los sucesivos ciclos de rituximab.

En los próximos meses, LESIMAB espera continuar su difusión científica mejorando la visibilidad de EASSER y contribuyendo a mostrar el interés presente en la Sociedad Española de Reumatología por las enfermedades autoinmunes sistémicas.

Conflicto de intereses

Los autores han participado como ponentes en conferencias para Roche, Abbott, Schering-Plough (actualmente MSD), Wyeth (actualmente Pfizer) y Bristol-Myers Squibb. Ambos también han participado eventualmente como asesores científicos en estas mismas compañías.

Agradecimientos

Debemos agradecer la participación de los centros que han enviado los casos a LESIMAB y al grupo de trabajo de la Sociedad Española de Reumatología EASSER. Los coinvestigadores participantes en LESIMAB por orden alfabético son:

José Luis Andreu, Hospital Puerta de Hierro, Madrid
 Jaime Calvo Alén, Hospital Sierrallana (Torrelavega), Santander
 Patricia Carreira, Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid
 Luis Carreño, Hospital Gregorio Marañón, Madrid
 Mónica Fernández Castro, Hospital Puerta de Hierro, Madrid
 María Galindo, Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid
 Antonio Fernández-Nebro, HRU Carlos Haya, Málaga
 Mercedes Freire González, Complejo Hospitalario Juan Canalejo, A Coruña
 Txaro García de Vicuña, Hospital de la Princesa, Madrid
 Blanca E. Hernández, Hospital CU Virgen Macarena, Sevilla
 María López Lasanta, HRU Carlos Haya, Málaga
 Francisco Javier López Longo, Hospital Gregorio Marañón, Madrid
 José Luis Marenco de la Fuente, Hospital de Valme, Sevilla
 Víctor Martínez Taboada, Hospital Marqués de Valdecilla, Santander
 Javier Narváez, Hospital de Bellvitge, Barcelona
 Alejandro Olivé Marqués, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona)
 José María Pego Reigosa, Hospital do Meixoeiro (CHU de Vigo)
 José J Pérez Venegas, Hospital de Jerez de la Frontera, Cádiz
 Enrique Raya Álvarez, Hospital CU San Cecilio, Granada
 Iñigo J Rúa-Figueroa, Hospital Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria
 Ana I Sánchez Atrio, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares
 Eva Tomero, Hospital de la Princesa, Madrid
 Eduardo Úcar Angulo, Hospital de Basurto, Bilbao
 Paloma Vela Casasempere, Hospital General de Alicante, Alicante
 Antonio Zea, Hospital Ramón y Cajal, Madrid

Bibliografía

1. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period – A comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine*. 2003;82:299–308.
2. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:1040–5.
3. Fessler BJ, Alarcón GS, McGwin Jr G, Roseman J, Bastian HM, Friedman AW, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: XVI. Association

of hydroxychloroquine use with reduced risk of damage accrual. *Arthritis Rheum*. 2005;52:1473–80.

4. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, de Ramón Garrido E, Danieli MG, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis*. 2009.
5. Contreras G, Tozman E, Nahar N, Metz D. Maintenance therapies for proliferative lupus nephritis: mycophenolate mofetil, azathioprine and intravenous cyclophosphamide. *Lupus*. 2005;14(Suppl 1):s33–8.
6. Zhu B, Chen N, Lin Y, Ren H, Zhang W, Wang W, et al. Mycophenolate mofetil in induction and maintenance therapy of severe lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:1933–42.
7. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, Merrill JT, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2005;353:2219–28.
8. Matsumura R, Umemiya K, Sugiyama T, Sueishi M, Umibe T, Ichikawa K, et al. Antitumor necrosis factor therapy in patients with difficult-to-treat lupus nephritis: a prospective series of nine patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27:416–21.
9. Ronnblom L, Elkon KB. Cytokines as therapeutic targets in SLE. *Nat Rev Rheumatol*. 2010.
10. Bruce IN. Re-evaluation of biologic therapies in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22:273–7.
11. Sabahi R, Anolik JH. B-cell-targeted therapy for systemic lupus erythematosus. *Drugs*. 2006;66:1933–48.
12. Looney RJ, Anolik JH, Campbell D, Felgar RE, Young F, Arend LJ, et al. B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus: a phase I/II dose-escalation trial of rituximab. *Arthritis Rheum*. 2004;50:2580–9.
13. Anolik JH, Campbell D, Felgar RE, Young F, Sanz I, Rosenblatt J, et al. The relationship of FcγRIIIa genotype to degree of B cell depletion by rituximab in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2003;48:455–9.
14. Anolik JH, Barnard J, Cappione A, Pugh-Bernard AE, Felgar RE, Looney RJ, et al. Rituximab improves peripheral B cell abnormalities in human systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2004;50:3580–90.
15. Murray E, Perry M. Off-label use of rituximab in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Clin Rheumatol*. 2010.
16. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62:222–33.
17. Furie R, Rovin BH, Kamen DL, Latinis KM. Trial design and baseline characteristics of patients in the randomised double-blind, placebo controlled phase III lupus nephritis assessment with rituximab study (LUNAR). *Ann Rheum Dis*. 2009;68(Suppl3):253.
18. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1725.
19. Strand V. Lessons learned from clinical trials in SLE. *Autoimmun Rev*. 2007;6:209–14.
20. Bertsias G, Gordon C, Boumpas DT. Clinical trials in systemic lupus erythematosus (SLE): lessons from the past as we proceed to the future—the EULAR recommendations for the management of SLE and the use of endpoints in clinical trials. *Lupus*. 2008;17:437–42.
21. Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB, Bacon P, Bombardier C, Isenberg D, et al. Crosscultural validation and reliability of 3 disease activity indices in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1992;19:608–11.
22. Ward MM, Marx AS, Barry NN. Comparison of the validity and sensitivity to change of 5 activity indices in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2000;27:664–70.
23. FitzGerald JD, Grossman JM. Validity and reliability of retrospective assessment of disease activity and flare in observational cohorts of lupus patients. *Lupus*. 1999;8:638–44.
24. Bernatsky S, Clarke A, Abrahamowicz M, Neville C, Karp I, Pineau CA. A comparison of prospective and retrospective evaluations of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2005;32:820–3.
25. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Sammaritano LR, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2005;353:2550–8.
26. Furie RA, Petri MA, Wallace DJ, Ginzler EM, Merrill JT, Stohl W, et al. Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index. *Arthritis Rheum*. 2009;61:1143–51.
27. Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G, Ehrenstein MR, Isenberg DA. An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2002;46:2673–7.
28. Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JC, Ehrenstein MR, Isenberg DA. B-cell depletion in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 24 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:1542–5.
29. Gottenberg JE, Guillemin L, Lambotte O, Combe B, Allanore Y, Cantagrel A, et al. Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:913–20.
30. Sfikakis PP, Boletis JN, Lionaki S, Vigiakis V, Fragiadaki KG, Iniotaki A, et al. Remission of proliferative lupus nephritis following B cell depletion therapy is preceded by down-regulation of the T cell costimulatory molecule CD40 ligand: an open-label trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52:501–13.

31. Marks SD, Patey S, Brogan PA, Hasson N, Pilkington C, Woo P, et al. B lymphocyte depletion therapy in children with refractory systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3168-74.
32. Tokunaga M, Fujii K, Saito K, Nakayamada S, Tsujimura S, Nawata M, et al. Down-regulation of CD40 and CD80 on B cells in patients with life-threatening systemic lupus erythematosus after successful treatment with rituximab. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44:176-82.
33. Vigna-Pérez M, Hernández-Castro B, Paredes-Saharopulos O, Portales-Pérez D, Baranda L, Abud-Mendoza C, et al. Clinical and immunological effects of rituximab in patients with lupus nephritis refractory to conventional therapy: a pilot study. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:R83.
34. Smith KG, Jones RB, Burns SM, Jayne DR. Long-term comparison of rituximab treatment for refractory systemic lupus erythematosus and vasculitis: Remission, relapse, and re-treatment. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2970-82.
35. Cambridge G, Leandro MJ, Teodorescu M, Manson J, Rahman A, Isenberg DA, et al. B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: effect on autoantibody and antimicrobial antibody profiles. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3612-22.
36. García-Hernández F, Díaz-Cobos C, Callejas-Rubio J, Ocaña-Medina C, Ortego-Centeno N, Sánchez-Román J, et al. Experiencia con rituximab en el tratamiento de pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Reumatol Clin.* 2006;23-30.
37. Ng KP, Leandro MJ, Edwards JC, Ehrenstein MR, Cambridge G, Isenberg DA. Repeated B cell depletion in treatment of refractory systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:942-5.
38. Ng KP, Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JC, Ehrenstein M, Isenberg DA. B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: long-term follow-up and predictors of response. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1259-62.
39. Tokunaga M, Saito K, Kawabata D, Imura Y, Fujii T, Nakayamada S, et al. Efficacy of rituximab (anti-CD20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:470-5.
40. Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, Nishimoto N, Miyasaka N, Sumida T, et al. A multicenter phase I/II trial of rituximab for refractory systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol.* 2007;17:191-7.
41. Gunnarsson I, Sundelin B, Jonsdottir T, Jacobson SH, Henriksson EW, van Vollenhoven RF. Histopathologic and clinical outcome of rituximab treatment in patients with cyclophosphamide-resistant proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1263-72.
42. Jonsdottir T, Gunnarsson I, Risselada A, Henriksson EW, Klareskog L, van Vollenhoven RF. Treatment of refractory SLE with rituximab plus cyclophosphamide: clinical effects, serological changes, and predictors of response. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:330-4.
43. Tamimoto Y, Horiuchi T, Tsukamoto H, Otsuka J, Mitoma H, Kimoto Y, et al. A dose-escalation study of rituximab for treatment of systemic lupus erythematosus and Evans' syndrome: immunological analysis of B cells, T cells and cytokines. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47:821-7.
44. Cambridge G, Isenberg DA, Edwards JC, Leandro MJ, Migone TS, Teodorescu M, et al. B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: relationships among serum B lymphocyte stimulator levels, autoantibody profile and clinical response. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1011-6.
45. Albert D, Dunham J, Khan S, Stansberry J, Kolasinski S, Tsai D, et al. Variability in the biological response to anti-CD20 B cell depletion in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1724-31.
46. Sutter JA, Kwan-Morley J, Dunham J, Du YZ, Kamoun M, Albert D, et al. A longitudinal analysis of SLE patients treated with rituximab (anti-CD20): factors associated with B lymphocyte recovery. *Clin Immunol.* 2008;126:282-90.
47. Lu TY, Ng KP, Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JC, Ehrenstein M, et al. A retrospective seven-year analysis of the use of B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus at University College London Hospital: the first fifty patients. *Arthritis Rheum.* 2009;61:482-7.
48. Reynolds JA, Toescu V, Yee CS, Prabu A, Situnayake D, Gordon C. Effects of rituximab on resistant SLE disease including lung involvement. *Lupus.* 2009;18:67-73.
49. Lateef A, Lahiri M, Teng GG, Vasoo S. Use of rituximab in the treatment of refractory systemic lupus erythematosus: Singapore experience. *Lupus.* 2010.
50. García-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Sandoval-Cruz M, Soto-Vega E, Beltrán-Castillo A, Jiménez-Hernández M, et al. Anti-CD20 therapy in patients with refractory systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 52 Hispanic patients. *Lupus.* 2010;19:213-9.
51. Catapano F, Chaudhry AN, Jones RB, Smith KG, Jayne DW. Long-term efficacy and safety of rituximab in refractory and relapsing systemic lupus erythematosus. *Nephrol Dial Transplant.* 2010.