



Revisión

Rituximab en nefritis lúpica: una revisión no sistemática

Luis Zurita Gavilanes^{a,b} y Aldo Costa Valarezo^{b,*}^a Unidad de Enfermedades Reumáticas y Autoinmunes (UNERA), Guayaquil, Ecuador^b Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Espíritu Santo, Guayaquil, Ecuador

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 14 de julio de 2015

Aceptado el 15 de enero de 2016

On-line el 18 de febrero de 2016

Palabras clave:

Rituximab

Nefritis

Lupus

R E S U M E N

La nefritis lúpica (NL) es una complicación común y grave del lupus. En la actualidad, la terapia está basada en inmunosupresores y glucocorticoides. Recientemente se ha planteado como posible tratamiento al rituximab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno CD20 de los linfocitos B. El objetivo de la presente revisión es recopilar la información disponible hasta el momento acerca del uso de rituximab en NL. Se encontraron 11 estudios, 3 observacionales (2 prospectivos y uno retrospectivo) y 8 ensayos clínicos (7 abiertos y solo uno aleatorizado controlado). La evidencia es insuficiente para establecer el papel del rituximab en la terapia de la NL. Resultados del único ensayo clínico aleatorizado y controlado, el cual falló en demostrar una mejoría clínica significativa, indican un posible beneficio en pacientes de raza negra. Futuros estudios deben confirmar dicha hipótesis. Se proponen ensayos clínicos controlados, con aleatorización adaptativa, para establecer el verdadero beneficio con rituximab en NL.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Rituximab in lupus nephritis: A non-systematic review

A B S T R A C T

Lupus nephritis (LN) is a common and severe complication in patients with lupus. Current therapy is based on immunosuppressive drugs and glucocorticoids. Recently, rituximab has been proposed as an alternative treatment for LN. Rituximab is a monoclonal antibody directed against the CD20 antigen receptor on B cells. The aim of this review is to summarize all the available information about rituximab in LN. Eleven studies were found; three of them were observational studies (2 prospective and 1 retrospective) and eight were clinical trials (7 open-label studies and only 1 randomized controlled trial [RCT]). The evidence is insufficient to establish the role of rituximab in the treatment of LN. Results from the only RCT, which were negative, suggest a clinical benefit in black people. Further studies must confirm this hypothesis. Controlled clinical trials involving adaptive randomization are required to establish the real benefit of rituximab in LN.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Keywords:

Rituximab

Nephritis

Lupus

Introducción

La nefritis lúpica (NL) es una complicación común y grave del lupus eritematoso sistémico (LES). La prevalencia del LES es del 1,4 al 21,9% y la incidencia es de 7,4 a 159,4 casos por cada 100.000 personas¹. Se conoce que el 60% de pacientes con LES

desarrollará NL² y más del 25% de estos pacientes desarrollarán enfermedad renal terminal luego de los primeros 10 años de la aparición de los síntomas renales¹.

Las características clínicas principales son la proteinuria y hematuria microscópica. Menos frecuentemente puede encontrarse hematuria macroscópica e hipertensión arterial². Diversos cambios histopatológicos pueden resultar en las diferentes presentaciones clínicas. Así, la histopatología obtenida por una biopsia renal en el contexto de la NL; pese a no ser necesaria para el diagnóstico, es sumamente importante para la clasificación de la misma.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aldocosva.01@hotmail.com (A. Costa Valarezo).

Diferentes mecanismos fisiopatológicos han sido involucrados en el desarrollo de NL en pacientes con LES. Una combinación de factores genéticos, ambientales e inmunológicos median los procesos que resultan en el daño renal¹⁻⁴. De especial importancia para la presente revisión es el papel de los linfocitos B (LB), los cuales están anormalmente hiperactivos en el LES. Los LB median y regulan la producción de autoanticuerpos, interaccionan con linfocitos T de memoria, estimulan la producción de citocinas proinflamatorias, convirtiéndose en parte fundamental de la fisiopatología de la NL¹. Se propone así, el uso del rituximab, un anticuerpo monoclonal quimérico (murino/humano) aprobado por la Food and Drug Administration en 1997⁵. Este anticuerpo monoclonal está dirigido contra el antígeno CD 20 de los LB maduros e inmaduros que se expresa en su membrana. El CD 20 regula la iniciación del ciclo celular. El acoplamiento del anticuerpo con el receptor Fc induce la apoptosis y citotoxicidad mediada tanto por el complemento como por anticuerpos.

El tratamiento de la NL estuvo basado por algunos años en los glucocorticoides. Esta terapia tenía la desventaja de la gran morbilidad producto de las altas dosis usadas, además de la incapacidad de detener la progresión de la enfermedad renal⁶. Como solución a este problema, se planteó el uso de inmunosupresores que fueron evaluados en un ensayo clínico hito para determinar la supervivencia a largo plazo de 107 pacientes con NL. Se encontró una diferencia en términos de preservación de la función renal, pero dicha diferencia fue estadísticamente significativa únicamente para la combinación de ciclofosfamida por vía intravenosa (IV) junto con bajas dosis de prednisona en comparación con prednisona en dosis altas. No se encontraron diferencias en la mortalidad⁷.

Actualmente, la terapia para la NL consiste en una fase de inducción seguida de una fase de mantenimiento. La mayoría de los pacientes con NL proliferativa activa se tratan inicialmente con pulsos de metilprednisolona por 3 días, seguidos de un periodo de prednisona por vía oral (VO) con disminución progresiva de la dosis inicial hasta la dosis mínima efectiva. Las guías para el manejo de NL del Colegio Americano de Reumatología recomiendan micofenolato mofetil (2-3 g/día por VO) o ciclofosfamida IV junto con la terapia de glucocorticoides como terapia de inducción en NL clase III y IV (nivel de evidencia A)⁸. Por lo general, se utilizan altas dosis de ciclofosfamida (500-1.000 mg/m² IV mensualmente por 6 meses), aunque un régimen con dosis menores de ciclofosfamida (500 mg/m² IV cada 2 semanas por 6 meses) ha sido evaluado con resultados similares al régimen de inducción con altas dosis⁹. Para la terapia de mantenimiento se recomienda el uso de micofenolato mofetil o azatioprina. La elección de uno sobre el otro debe individualizarse⁸.

La resistencia al tratamiento de inducción convencional y las recidivas durante el tratamiento han llevado a considerar nuevas estrategias terapéuticas que incluyen el uso de rituximab como tercera línea de tratamiento, sobre todo en NL proliferativa focal o difusa, cuyas evoluciones clínicas son más agresivas que las demás clases de NL. Es difícil determinar la incidencia de resistencia al tratamiento inicial en pacientes con NL por el simple hecho que es difícil determinar la remisión en los mismos, ya que este concepto varía dependiendo de los criterios usados. Por concepto general, se establece remisión con un sedimento inactivo, reducción de proteinuria y normalización de la creatinina. Por otro lado, se denomina resistencia al tratamiento cuando existe falta de respuesta a la terapia con glucocorticoides e inmunosupresores en 6 meses⁸. El primer paso en la presentación de resistencia al tratamiento inicial dependerá del inmunosupresor usado en primera instancia y consistirá el cambio por otro inmunosupresor. De manera que si se comenzó con ciclofosfamida, se cambiará por micofenolato mofetil y viceversa. Si esta primera estrategia fallara en lograr la remisión, se propone el uso de rituximab (nivel de evidencia C)⁸.

El estudio LUNAR¹⁰ (A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Rituximab in Subjects With ISN/RPS Class III or IV Lupus Nephritis) es el primer ensayo clínico paralelo, aleatorizado y controlado con placebo, que incorpora el rituximab a la terapia para NL junto con glucocorticoides y micofenolato mofetil. Su publicación en el 2012 generó gran expectativa, ya que sus resultados confirmarían lo observado en estudios previos.

La presente revisión bibliográfica tiene como objetivo exponer las publicaciones más recientes de los avances y datos encontrados acerca del uso del rituximab en la NL, mostrar la información disponible y realizar un análisis crítico de la escasa evidencia que esta presenta.

Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos MEDLINE y COCHRANE con los siguientes MeSH: «Lupus nephritis/drug therapy», «rituximab». Ambos autores realizaron búsquedas independientes. Se utilizaron filtros de búsqueda de manera que se mostraran únicamente aquellos estudios denominados como ensayos clínicos o multicéntricos o controlados aleatorizados o comparativos. Además, se escogieron también estudios observacionales, metaanálisis y/o revisiones sistemáticas utilizando los filtros de búsqueda. Producto de la búsqueda en la base de datos de MEDLINE, se obtuvieron 11 estudios¹⁰⁻²⁰ publicados entre el 1 de enero del 2000 y el 30 de mayo del 2015 realizados con humanos. De los 11, 3 fueron observacionales (2 prospectivos^{11,12} y uno retrospectivo¹³). Ocho estudios fueron de tipo ensayo clínico (7 abiertos¹⁴⁻²⁰ y solo uno aleatorizado y controlado con placebo, el estudio LUNAR¹⁰). Se incluyeron los estudios observacionales o experimentales que incluyeran a pacientes con NL o con LES en los que se analizara al subgrupo de pacientes con NL, diseñados para evaluar las remisiones parciales y completas en respuesta al tratamiento con rituximab. Se excluyó de esta revisión uno de los ensayos clínicos abiertos por incluir únicamente a un paciente¹⁵. Se obtuvo una revisión de la base de datos de COCHRANE²¹. Se revisó la bibliografía de cada estudio seleccionado en busca de otros artículos relevantes; además se buscó información adicional en la base de datos de UpToDateTM con el tema «nefritis lúpica» y «rituximab». Los resultados de esta búsqueda adicional en la base de datos de UpToDateTM no adicionaron ningún estudio de interés adicional y la información se utilizó como recurso bibliográfico para otras secciones de esta revisión. Prescindiendo del estudio de Fra et al.¹⁵, 10 estudios fueron incluidos en esta revisión.

Rituximab en estudios observacionales

Las características de los estudios observacionales encontrados se resumen en la [tabla 1](#).

Melander et al. incluyeron en un estudio retrospectivo a 20 pacientes con seguimiento de al menos 12 meses que recibieron rituximab como terapia de inducción para NL clase IV y clase V¹³. Finalmente, 12 pacientes (60%) alcanzaron remisión; 7 completa y 5 parcial. Únicamente en 2 pacientes rituximab fue tratamiento de primera línea. En este estudio se especificó la normalización de la TFG como un criterio para remisión completa (≥ 60 ml/min/1,73 m²).

En el 2010 Terrier et al.¹² publicaron un estudio prospectivo en Francia donde analizaron los datos del Registro de Inmunidad y rituximab francés. Este registro invita a participar a los hospitales de Francia para analizar a los pacientes que están recibiendo rituximab en enfermedades autoinmunes refractarias a tratamiento. En 42 pacientes con NL (la gran mayoría clase IV) la respuesta renal fue alcanzada en 23/31 pacientes con datos disponibles para esta categoría. Dentro de estos 23 pacientes, 14 (45%) tuvieron

Tabla 1
Características de los estudios observacionales con rituximab

Autor/Año	Población	N.º de pacientes (media de edad)	Pacientes sin tratamiento previo (%)	Esquema de administración de RTX	Tiempo promedio de seguimiento	Resultados principales (valor p)
Melander et al. ¹³ , 2009 ^{a,b}	NL III-V por biopsia	20; F 95% (25,6)	10	375 mg/m ² × 4 en 90% de pacientes	22 meses	RC: 35%; RP: 25%
Terrier et al. ¹² , 2010 ^c	LES, 31% con NL; 19% clase III y 52,4% clase IV (95% biopsia)	42	24	No se reporta dosis para pacientes con NL del registro	16,6 meses	RC: 45% (0,0001); RP: 29% (0,004)
Condon et al. ¹¹ , 2013 ^d	NL III-V por biopsia	50; F 78% (45)	58	1 g × 2 (con MPS 0,5 g)	40,75 meses	RC: 72%; RP: 18%

F: género femenino; LES: lupus eritematoso sistémico; MPS: metilprednisolona; NL: nefritis lúpica; RC: remisión completa; RP: remisión parcial; RTX: rituximab.

^a Estudio observacional retrospectivo.

^b RP: > 50% de proteinuria de 24 h y la estabilización de la tasa de filtrado glomerular (TFG) y RC: proteinuria < 0,5 g/día, ausencia de hematuria y una TFG ≥ 60 ml/min/1,73m² o una mejoría del 50% de la TFG en relación con el valor basal.

^c RP: mejoría del 50% en todos los parámetros renales (creatinina sérica y proteinuria). RC: disminución de proteinuria a 0,5 g/día, desaparición de hematuria y normalización de TFG.

^d RC: combinación de cociente proteinuria-creatinina (CPC) de menos de 50 mg/mmol y una creatinina sérica no mayor al 15% del nivel basal. RP: CPC < 300 mg/mmol con una reducción > 50% del nivel basal y un aumento de creatinina sérica no mayor al 15% del nivel basal.

remisión completa y 9 (29%) remisión parcial. La proteinuria se redujo notablemente, aunque la creatinina sérica se mantuvo estable. Sin embargo, al ser un registro de pacientes con LES en general, no se cuenta con datos específicos de los pacientes con NL (p. ej., no se reportan la dosis ni el protocolo de administración de rituximab).

En un estudio observacional de cohorte donde se propuso quitar los glucocorticoides de la terapia en pacientes con NL se determinó que la combinación de rituximab junto con bajas dosis de metilprednisolona IV como inducción y micofenolato mofetil para mantenimiento sin la utilización de glucocorticoides orales también es un tratamiento eficaz, dado que la remisión se alcanzó en el 60% de los pacientes¹¹. Por primera vez en 60 años, un estudio demuestra que los glucocorticoides por VO pueden ser evitados sin comprometer la eficacia del tratamiento en NL. El ensayo clínico aleatorizado controlado RITUXILUP (NCT01773616) que se encuentra en fase de reclutamiento ha sido diseñado para evaluar la eficacia de este protocolo.

Ensayos clínicos abiertos con rituximab

En el 2006, Vigna-Perez et al. incluyeron a 22 pacientes con NL para recibir 0,5-1 g de rituximab en los días 1 y 15 de la terapia de inducción junto con inmunosupresores. La mayoría de estos pacientes fueron refractarios al tratamiento anterior. Siete pacientes (31,8%) tuvieron remisión parcial y 5 (22,7%), remisión completa. Además, los autores reportaron mejoría en el índice de actividad de la enfermedad en el 90%, reducción de la proteinuria en algunos tan pronto como en el día 15, depleción de LB y la estimulación de la función reguladora de los linfocitos T reguladores (Treg), sin efectos adversos significativos¹⁶. El estudio de Gunnarsson et al. reportó el cambio en la histopatología de 7 pacientes con NL en los cuales se realizó una biopsia en el momento de inicio del estudio y luego de 6 meses. En todos los pacientes existió un cambio en la clasificación histológica. El índice de la actividad de la enfermedad se disminuyó dramáticamente luego de 6 meses de tratamiento con rituximab. La remisión completa y parcial fue alcanzada en 2 y en un paciente, respectivamente¹⁷.

En un ensayo clínico paralelo se comparó la monoterapia de rituximab con la combinación de rituximab con ciclofosfamida en 19 pacientes. No se encontró diferencia significativa entre ambos grupos en cuanto a su eficacia clínica en términos de frecuencia de remisiones¹⁸. En 11 y 4 pacientes se logró remisión parcial y completa, respectivamente. Por otra parte, otro estudio, con un periodo de seguimiento mucho más prolongado y con un número mayor de pacientes, en el que se evaluó la respuesta al rituximab

junto con ciclofosfamida en pacientes refractarios a tratamiento convencional durante un promedio de 36 semanas estuvo asociado a respuestas renales e histopatológicas. Los pacientes alcanzaron las respuestas en el primer año, aunque muchos lo hicieron a los 2 años. Los bajos niveles de CD19+ e IgM se correlacionaron con menor tiempo hasta la respuesta, así como el tiempo de depleción de LB se asoció positivamente al mismo¹⁹.

Davies et al. reportan las tasas de remisiones en 18 pacientes refractarios al tratamiento convencional a los 6 meses de tratamiento con rituximab en combinación con ciclofosfamida. Once pacientes alcanzaron remisión completa y 2 remisión parcial. Se debe destacar que este estudio aporta información acerca de los pacientes que no mostraron respuesta alguna, ya que los pacientes que no respondieron al tratamiento tenían un deterioro renal importante evidenciado en el grado histológico. Particularmente la clase IV-G puede estar asociada a una mala respuesta a la terapia¹⁴.

El estudio más reciente de Moroni et al., en el 2014, donde se compararon 3 grupos de tratamiento, uno con rituximab, otro con ciclofosfamida y otro con micofenolato, determinó que el rituximab es al menos tan efectivo como los inmunosupresores para terapia de inducción²⁰. Como lo manifiesta el editorial luego de la publicación del artículo mencionado anteriormente, pese a que este estudio nos ofrece una idea de cuál es el papel del rituximab en la NL, se necesitan estudios aleatorizados de alto nivel de evidencia que corroboren estos hallazgos²². Las características principales de los ensayos clínicos abiertos se detallan en la [tabla 2](#).

Una reciente revisión sistemática con metaanálisis, que incluyó 30 estudios abiertos con un total de 1.242 pacientes diagnosticados con LES, de los cuales solamente 11 estudios (201 pacientes) fueron específicamente de NL y rituximab, determinó que existe una remisión renal global del 72,1% (IC del 95%, 64,3%-78,8%)²³. El análisis de 10 estudios que reportaron las remisiones completas y parciales demostró remisión completa en el 36,1% (IC del 95%, 25,2%-48,6%) y remisión parcial en el 37,4% (IC del 95%, 28,5%-47,3%) de los pacientes estudiados²³. Se destaca en esta revisión con metaanálisis la falta de consenso para la evaluación del LES, así como la discrepancia entre estudios observacionales y ensayos clínicos con respecto a la efectividad del rituximab, que se pone de manifiesto también en la presente revisión.

Rituximab en ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo: estudio LUNAR

La evidencia disponible hasta antes del 2012 propone el rituximab como terapia de «rescate» y no como terapia inicial²⁴. El

Tabla 2
Características de los ensayos clínicos con rituximab

Autor/año	Clasificación de NL (%)	Respuesta a tratamiento al momento de terapia con RTX	No. de pacientes (media de edad)	Comparador	Tratamiento	Esquema de administración de RTX	Tiempos de evaluación	Resultados
Vigna-Perez et al. ¹⁶ 2006 ^a	III (9,1); IV (81,8); V (9,1)	Refractarios a tratamiento Recidiva (9,1%)	22; F 86,4% (29)	No	RTX+TIS	0,5-1 g día × 2	Día 30, 60 y 90	RC: 31,8%; RP: 22,7%
Gunnarsson et al. ¹⁷ 2007 ^b	III (14,3); IV (85,7)	Refractarios a tratamiento	7; F 100% (30)	No	RTX+TIS	375 mg/m ² × 4	6 meses	RC: 42,9%; RP: 14,3%
Li et al. ¹⁸ , 2009 ^c	III (10,5); IV (15,8); III+IV (5,3); III+V (63,2); IV+V (5,3)	No se reporta	RTX: 9 (40,3); RTX+CYC: 10 (39,6)	Sí	RTX vs. RTX+CYC	1 g × 2	Cada mes por 6 meses, luego cada 2 meses hasta 48 semanas	RC: 21%; RP: 58%
Davies et al. ¹⁴ , 2013 ^b	III (27,8); IV (27,8); V (11,1); IV+V (22,2); III+V (11,1)	Refractarios a tratamiento	18; F % ()	No	RTX+CYC	1 g × 2	6 meses	RC: 61,1%; RP: 11,1%
Jónsdóttir et al. ¹⁹ , 2013 ^d	III o IV (60); V (36)	Mayoría refractarios a tratamiento	25; F 92% (34,5)	No	RTX+CYC	375 mg/m ² × 4	Cada 2-3 meses el primer año, luego cada 6 meses. Media de seguimiento 36 meses	RC: 64%; RP: 24%
Moroni et al. ²⁰ , 2014 ^e	III (16,6); IV (48,1); V (3,7); III+V (9,3); IV+V (18,5)	50% sin tratamiento, 40,7% recidiva y 9,3% refractarios a tratamiento	MFM: 17 (32,4); RTX: 17 (31,1); CYC: 20 (31)	Sí	RTX vs. CYC vs. MFM	1 g × 2	12 meses	RC: 70,6%; RP: 29,4%
Rovin et al. ¹⁰ , 2012 LUNAR ^f	RTX: III (34,7); IV (65,3); V solo o en combinación (36,1). PCB: III (33,3); IV (66,7); V solo o en combinación (31,9)	Sin tratamiento para NL	RTX: 72; F 87,5% (31,8). PCB: 72; F 93,1% (29,4)	Sí (placebo)	MFM+PCB vs. MFM+RTX	1 g × 4	Respuesta a las 52 semanas	RC: 26,4%; RP: 30,6%. p = 0,55

Cr: creatinina sérica; CYC: ciclofosfamida; F: género femenino; MFM: micofenolato de mofetil; NL: nefritis lúpica; PCB: placebo; RC: remisión completa; RP: remisión parcial; RTX: rituximab; TIS: terapia inmunosupresora.

^a RC: Cr normal, sedimento urinario inactivo, proteinuria < 0,5 g/día. RP: > 40% mejoría en parámetros renales en comparación con el inicio del estudio.

^b RC: Cr normal, albúmina sérica normal, sedimento urinario inactivo, albuminuria < 0,5 g/día. RP: ≥ 50% mejoría en parámetros renales en comparación con el inicio del estudio.

^c RC: si el índice de actividad de enfermedad SLICC de base fue > 0 y luego del seguimiento se redujo a 0. RP: si el índice de enfermedad SLICC de base fue mayor al índice luego del seguimiento, pero este fue diferente de 0.

^d Respuesta al tratamiento (RC y RP) definida de acuerdo con el Consenso de NL europeo de 2009.

^e RC: Cr < 1,2 mg/dl (o volver al valor basal en pacientes con disfunción renal crónica) y proteinuria < 0,5 g/día y < 5 eritrocitos urinarios/campo de alta potencia. RP: Cr < 1,2 mg/dl (o volver al valor basal en pacientes con disfunción renal crónica) y proteinuria de 0,5-2 g/día.

^f RC: Cr normal si era anormal al inicio del estudio, o un nivel de Cr ≤ 115% de la línea de base si era normal al inicio del estudio, sedimento urinario inactivo (< 5 hematíes/campo de alta potencia y la ausencia de cilindros de hematíes), y cociente proteinuria-creatinina (CPC) de menos de 0,5. RP: Cr ≤ 115% de la línea de base; ≤ 50% de hematíes por campo por encima de la línea de base y ningún cilindro de hematíes, y al menos una disminución del 50% en el CPC a < 1,0 (si la relación CPC basal fue de ≤ 3,0) o ≤ 3,0 (si la relación CPC basal fue > 3,0).

estudio LUNAR es el único ensayo clínico paralelo controlado con placebo que aleatorizó a 144 pacientes con NL clase III o IV a recibir micofenolato mofetil, glucocorticoides y rituximab, o a recibir micofenolato mofetil, glucocorticoides y placebo. Este estudio incluyó a pacientes de EE. UU. (74%) y Latinoamérica (26%), y el desenlace primario fue la respuesta renal de remisión, tanto completa como parcial, a las 52 semanas de haber agregado rituximab a la terapia. Pese a que los resultados estuvieron a favor de rituximab, no fueron estadísticamente significativos. El 45,8% de pacientes del grupo de placebo alcanzaron remisión (parcial y completa). En el grupo de rituximab la alcanzaron el 56,4% pero sin diferencia estadísticamente significativa ($p=0,18$). Pese a que no se logró demostrar diferencia, sale a relucir el hecho de que en pacientes de raza negra se observó un 70% de remisión con rituximab contra 45% en el grupo de placebo. Esta diferencia, aunque no significativa ($p=0,20$), anima a pensar en la efectividad en este subgrupo de pacientes y hace necesario la puesta en marcha de un estudio controlado aleatorizado con pacientes únicamente de raza negra cuyo pronóstico es peor que en otras subpoblaciones.

Podríamos atribuirle este fracaso, en términos de diferencia estadística de los resultados, al corto seguimiento, incluso al pequeño tamaño de la muestra; sin embargo, es posible que la respuesta sea mucho más práctica y que añadir rituximab sea simplemente no efectivo en una terapia ya de por sí altamente efectiva.

Existe una diferencia interesante entre el estudio que realizó Terrier con el Registro de Inmunidad y Rituximab con el estudio LUNAR. La diferencia en la proporción de pacientes que mostraron resistencia a micofenolato y/o ciclofosfamida entre los 2 estudios es abismal (76% vs. 0%). Esto quizás nos indique que la efectividad del rituximab se encuentra cuando es usado como terapia en pacientes que no responden a la terapia convencional. Un estudio controlado de pacientes con NL refractario al tratamiento convencional sería de mucho interés.

Una revisión de Blüml et al., que detalla el uso clínico de agentes dirigidos contra LB, establece un principio importante con la premisa de que usar un agente que interfiere con la diferenciación de LB como lo es micofenolato mofetil puede enmascarar en cierta forma el efecto del rituximab²⁵. En el estudio LUNAR se usó micofenolato, lo cual podría explicar en parte los resultados. Otra posible hipótesis recae en el mecanismo de acción del rituximab, ya que este es eficaz en producir una depleción de LB circulantes sin afectar a los LB del manto o de la zona marginal, que se cree podrían continuar mediando la inflamación²⁶. Mientras más conozcamos los mecanismos moleculares de las enfermedades, más nos acercaremos a conocer los objetivos terapéuticos. Al parecer, la terapia de la NL requiere del pleno conocimiento de las interacciones moleculares que median su patogenia. Se conoce que la depleción de LB promueve la producción de un factor estimulante de LB (B cell activating factor); este factor reactiva nuevos LB autorreactivos. Este mecanismo podría explicar en cierto modo el fracaso de la terapia con rituximab. De la misma forma que existen células Tregm las células B reguladoras (Breg) modulan la respuesta inflamatoria mediada por LB. En estudios con ratones se determinó que el rituximab produce depleción de este linaje de LB²⁷.

En una revisión sistemática posterior al estudio LUNAR, donde se analiza la efectividad clínica del rituximab en 26 estudios entre prospectivos, series de casos, retrospectivos etc., se determinó que, de los pacientes sometidos a terapia con rituximab, el 40% alcanzó la remisión completa a los 60 días y el 34% alcanzó remisión parcial en el tiempo de seguimiento²⁸. Otra vez se pone de manifiesto que la eficacia del rituximab radica en su aplicación luego de que la terapia convencional haya fallado y cuando exista resistencia a los otros fármacos. La revisión desglosa el porcentaje de pacientes que logran la respuesta con rituximab en cada clase de NL. El rituximab muestra más eficacia en la clase III de NL (60%). La eficacia

del rituximab en NL refractaria está siendo evaluada en el estudio Rituximab for Lupus Nephritis with Remission as a Goal (RING, NCT01673295), que incluye a pacientes con ausencia de respuesta al tratamiento convencional luego de 6 meses.

Pese a la falta de evidencia contundente, el rituximab se utiliza en la práctica clínica diaria por la experiencia individual y los estudios abiertos que demuestran la eficacia del rituximab²⁹. Es probable que futuros estudios logren aportar evidencia de calidad que impacte en la práctica clínica, así como en la reconsideración de las guías de manejo acerca del uso del rituximab en NL.

Conclusión

El anticuerpo monoclonal rituximab ha mostrado en estudios observacionales y abiertos alta eficacia clínica en el contexto de NL, que es una complicación grave e indicadora de peor pronóstico entre pacientes con LES.

Un estudio controlado destinado a confirmar su eficacia falló en demostrar una diferencia estadísticamente significativa en la adición de rituximab a la terapia convencional para mejorar la tasa de remisión en estos pacientes. Estos resultados son desalentadores, ya que esta nefropatía sigue representando alta mortalidad y morbilidad, a causa de la insuficiencia renal terminal y por la enorme toxicidad y los efectos adversos de los fármacos que hasta el día de hoy rigen el tratamiento actual de la NL. La falta de respuesta observada en estudios controlados puede ser por la variabilidad clínica del LES, así como a la eficacia de los medicamentos permitidos en el estudio que pudieron enmascarar resultados.

Pacientes que presentan resistencia al tratamiento inicial convencional suelen tener mejor respuesta cuando se añade rituximab. Este anticuerpo monoclonal puede resultar muy beneficioso en estos pacientes, sobre todo en pacientes de raza negra. Se requiere un estudio controlado aleatorizado a doble ciego para confirmar su eficacia clínica.

No se debería descartar aún el rituximab entre los medicamentos que están en destinados a ser probados para su potencial aporte al manejo farmacológico de la NL. La meta es poder prescindir de los glucocorticoides y tener mayor efectividad en los índices de remisiones completas. Es probable que la terapia de depleción de LB consista en mucho más que dar un solo fármaco; conociendo los mecanismos inmunitarios que forman parte de la patogenia de la NL, se necesitará establecer un esquema para bloquear los mecanismos compensatorios e inhibir los efectos no deseados del rituximab para optimizar la terapia con el mismo. En este momento, no existe una evidencia contundente (revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis^{21,23,28}) que soporte el uso de rituximab como parte de la terapia inicial de la NL y la recomendación del uso del mismo como terapia de tercera línea proviene de estudios abiertos con bajo poder estadístico, como se ha detallado en esta revisión. Se necesitan ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo y enmascarados que utilicen de preferencia un tipo de aleatorización denominado adaptativa en los que la tasa de asignación de pacientes varía a favor del grupo que presenta superioridad a medida que se acumulan los datos. De la misma forma, se reviste de especial interés el subgrupo de pacientes de raza negra que mostró una diferencia estadísticamente no significativa y que podría beneficiarse potencialmente de un ensayo clínico diseñado para confirmar el beneficio de rituximab en este grupo en particular.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- De Zubiria Salgado A, Herrera-Díaz C. Lupus nephritis: An overview of recent findings. *Autoimmune Dis.* 2012;2012:1–21.
- Saxena R, Mahajan T, Mohan C. Lupus nephritis: Current update. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:240.
- Schwartz N, Goilav B, Putterman C. The pathogenesis, diagnosis and treatment of lupus nephritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26:502–9.
- Lech M, Anders H-J. The pathogenesis of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:1357–66.
- Glassman PM, Balthasar JP. Mechanistic considerations for the use of monoclonal antibodies for cancer therapy. *Cancer Biol Med.* 2014;11:20–33.
- Ponticelli C. New therapies for lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1:863–8.
- Austin HA 3rd, Klippel JH, Balow JE, le Riche NG, Steinberg AD, Plotz PH, et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med.* 1986;314:614–9.
- Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, FitzGerald JD, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res.* 2012;64:797–808.
- Houssiau FA, Vasconcelos C, d’Cruz D, Sebastiani GD, Garrido Ed Ede R, Danieli MG, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: The Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum.* 2002;46:2121–31.
- Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: The lupus nephritis assessment with rituximab study. *Arthritis Rheum.* 2012;64:1215–26.
- Condon MB, Ashby D, Pepper RJ, Cook HT, Levy JB, Griffith M, et al. Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1280–6.
- Terrier B, Amoura Z, Ravaud P, Hachulla E, Jouenne R, Combe B, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: Results from 136 patients from the French autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Rheum.* 2010;62:2458–66.
- Melander C, Sallee M, Trolliet P, Candon S, Belenfant X, Daugas E, et al. Rituximab in severe lupus nephritis: Early B-cell depletion affects long-term renal outcome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:579–87.
- Davies RJ, Sangle SR, Jordan NP, Aslam L, Lewis MJ, Wedgwood R, et al. Rituximab in the treatment of resistant lupus nephritis: Therapy failure in rapidly progressive crescentic lupus nephritis. *Lupus.* 2013;22:574–82.
- Fra GP, Avanzi GC, Bartoli E. Remission of refractory lupus nephritis with a protocol including rituximab. *Lupus.* 2003;12:783–7.
- Vigna-Perez 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.
- Gunnarsson I, Sundelin B, Jónsdóttir 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.
- Li EK, Tam L-S, Zhu TY, Li M, Kwok CL, Li TK, et al. Is combination rituximab with cyclophosphamide better than rituximab alone in the treatment of lupus nephritis? *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:892–8.
- Jónsdóttir T, Zickert A, Sundelin B, Henriksson EW, van Vollenhoven RF, Gunnarsson I. Long-term follow-up in lupus nephritis patients treated with rituximab –clinical and histopathological response. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52:847–55.
- Moroni G, Raffiotta F, Trezzi B, Giglio E, Mezzina N, del Papa N, et al. Rituximab vs mycophenolate and vs cyclophosphamide pulses for induction therapy of active lupus nephritis: A clinical observational study. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:1570–7.
- Henderson L, Masson P, Craig JC, Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GFM, et al. Treatment for lupus nephritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD002922.
- Zhou X.J., Zhao M.-H., Zhang H. Rituximab, a viable alternative for induction therapy of active lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:1537–1538.
- Duxbury B, Combesure C, Chizzolini C. Rituximab in systemic lupus erythematosus: An updated systematic review and meta-analysis. *Lupus.* 2013;22:1489–503.
- Appel GB. New and future therapies for lupus nephritis. *Cleve Clin J Med.* 2012;79:134–40.
- Blüml S, McKeever K, Ettinger R, Smolen J, Herbst R. B-cell targeted therapeutics in clinical development. *Arthritis Res Ther.* 2013;15:S4.
- Rovin BH, Parikh SV. Lupus nephritis: The evolving role of novel therapeutics. *Am J Kidney Dis.* 2014;63:677–90.
- Townsend MJ, Monroe JG, Chan AC. B-cell targeted therapies in human autoimmune diseases: An updated perspective. *Immunol Rev.* 2010;237:264–83.
- Weidenbusch M, Rommele C, Schrottle A, Anders H-J. Beyond the LUNAR trial. Efficacy of rituximab in refractory lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:106–11.
- Beckwith H, Lightstone L. Rituximab in systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Nephron Clin Pract.* 2014;128:250–4.