

Eficacia clínica del rituximab en pacientes con nefritis lúpica, Un estudio observacional de centro único.

Miriam Gabriela Méndez Quizhpi* , Alex Andrés Betancourt Maldonado¹, Sonia Catalina Rivera González^{1, 2}

1. Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Cuenca, Cuenca-Ecuador.
2. Servicio de nefrología, Hospital de Especialidades “José Carrasco Arteaga”, Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, Cuenca-Ecuador.

Resumen

Introducción: La Nefritis Lúpica es una complicación común y grave del lupus eritematoso sistémico. La terapia está basada en inmunosupresores y glucocorticoides recientemente se ha planteado como tratamiento factible al Rituximab, pero el nivel de evidencia sobre su eficacia es limitado.

Métodos: El presente estudio observacional, fue realizado en el Hospital José Carrasco Arteaga (Cuenca-Ecuador), en pacientes con nefropatía lúpica tratados con rituximab durante el año 2018. Se evaluó la eficacia con aclaramiento de creatinina y medición de proteinuria. Se describen características demográficas. Se usó la prueba de Wilcoxon para comparaciones.

Resultados: Se analizan 28 casos, el 78.6% son mujeres, de 38.3 años, el 35.7% con nefritis lúpica membranosa (clase V). Los valores de clearance de creatinina y creatinina no presentaron variaciones significativas a los tres, seis, nueve y doce meses. Los valores de proteinuria de 24 horas se manifestaron significativamente más bajos a partir de la administración de Rituximab, desde el tercer mes se advierte cambios significativos que se mantienen a los seis, nueve y 12 meses.

Conclusión: El Rituximab como parte del tratamiento de la Nefritis Lúpica demostró efecto estabilizador en los valores de clearance de creatinina y creatinina, es decir, sin progresión de la enfermedad, con disminución significativa de la proteinuria.

Palabras clave:

DeCS: Nefritis Lúpica, Rituximab, Proteinuria, Insuficiencia Renal Crónica, Tasa de Filtración Glomerular, Progresión de la Enfermedad.

Recibido: Julio 2, 2022

Aceptado: Septiembre 30, 2022

Publicado: Septiembre 30, 2022

Editor: Dr. Franklin Mora Bravo.

Como citar:

Méndez M, Betancourt A, Rivera S. Eficacia clínica del rituximab en pacientes con nefritis lúpica, Un estudio observacional de centro único. REV SEN 2022;10(2):130-136. DOI: <http://doi.org/10.56867/36>



Copyright Méndez M, et al. This article is distributed under the [Creative Commons CC BY-NC-SA 4.0 Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/) which allows the use and redistribution citing the source and the original author for non-commercial purposes.

* Autor de correspondencia



The clinical efficacy of Rituximab in patients with lupus nephritis. A a single-center observational study.

Abstract

Introduction: Lupus Nephritis is a common and severe complication of systemic lupus erythematosus. Therapy based on immunosuppressants and glucocorticoids has recently been proposed as a possible treatment for Rituximab, but the evidence on its efficacy is limited.

Methods: The present observational study was carried out at the José Carrasco Arteaga Hospital (Cuenca-Ecuador) in patients with lupus nephropathy treated with Rituximab in 2018. Efficacy was evaluated with creatinine clearance and proteinuria measurement. Demographic characteristics are described, and the Wilcoxon test was used for comparisons.

Results: 28 cases were analyzed; 78.6% were women, 38.3 years old, and 35.7% had membranous lupus nephritis (class V). The creatinine and creatinine clearance values did not present significant variations at three, six, nine, and twelve months. The 24-hour proteinuria values were significantly lower after the administration of Rituximab; from the third month, significant changes are observed that are maintained at six, nine, and 12 months.

Conclusion: Rituximab, as part of the treatment of Lupus Nephritis, has a stabilizing effect on creatinine and creatinine clearance values, that is, without disease progression, with a significant decrease in proteinuria.

Keywords:

MESH: Lupus Nephritis; Rituximab; Proteinuria; Renal Insufficiency, Chronic; Glomerular Filtration Rate; Disease Progression.

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, crónica que afecta a diferentes órganos, entre ellos y de los más afectados está en el sistema renal convirtiéndose en una complicación grave; denomina Nefritis Lúpica (NL) con una prevalencia en más del 30 % de los pacientes con LES, la causa se desconoce y afecta preferentemente a mujeres en edad fértil, pero puede aparecer a cualquier edad, independientemente de la raza. Su presencia incrementa la mortalidad y morbilidad en los pacientes con LES, particularmente por el riesgo de trascender a enfermedad renal crónica, ameritando tratamiento de reemplazo renal aproximadamente en un 25% de los pacientes [1].

En Estados Unidos el 30% de los pacientes con LES evolucionan a manifestaciones clínicas de nefritis en el momento

del diagnóstico, y de estos entre el 50% y 60% lo desarrollan durante los primeros 10 años de la enfermedad, existe una prevalencia entre el 5 y 10% más significativa en afroamericanos e hispanos en comparación con la raza blanca, ser hombre es un factor de riesgo mayor para desarrollar Nefritis Lúpica (H /M: 47.85 / 30.91%, $P < 0.001$) además de los adultos jóvenes ($P < 0.001$) [2, 3].

En la actualidad el tratamiento farmacológico de la Nefritis Lúpica se diferencia en dos fases, una de inducción y la otra de mantenimiento. El Colegio Americano de Reumatología aconseja el uso de micofenolato mofetil o ciclofosfamida intravenosa juntamente con la terapia de glucocorticoides como terapia de inducción, para la fase de mantenimiento se usa micofenolato mofetil o azatioprina, tomando en cuenta que la



elección del medicamento debe ser individualizado para cada paciente [3].

Debido a la resistencia al tratamiento de inducción y las recidivas durante el mismo se han considerado nuevas estrategias terapéuticas como Rituximab (nivel de evidencia C), tratamiento de tercera línea especialmente indicado ante la presencia de NL proliferativa focal o difusa ya que sus presentaciones clínicas son agresivas [3].

El Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico, representa el tratamiento de tercera línea en la enfermedad; se usa principalmente durante la fase de inducción en pacientes con NL clase IV y clase V o pacientes refractarios al tratamiento por lo que se ha usado en los últimos años, sin embargo en el contexto ecuatoriano son escasos los estudios sobre la eficacia del Rituximab y se desconoce si esta terapia es efectiva en pacientes con NL, por lo cual se ha planteado la siguiente pregunta: ¿Cuál es la eficacia del Rituximab con base en los valores de proteinuria y clearance de creatinina en pacientes con Nefritis Lúpica, en el Hospital José Carrasco Arteaga durante el año 2018?, planteamos un estudio observacional para resolver esta pregunta con el objetivo de describir la eficacia del rituximab en el tratamiento de la NL.

Materiales y métodos

Diseño del estudio

El presente estudio es observacional, descriptivo, de tipo longitudinal. La fuente es retrospectiva.

Escenario

El estudio se realizó en el departamento de nefrología y en el área de administración de biológicos del Hospital de Especialidades "José Carrasco Arteaga" del instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, en Cuenca-Ecuador, durante el periodo de 1ro de enero del 2018 al 30 de diciembre del 2018.

Participantes

Se incluyeron pacientes con el diagnóstico histológico de nefropatía lúpica valorados en la consulta externa de la institución e ingresados para tratamiento inmunosupresor. Se excluyeron pacientes menores de edad. Se eliminaron casos con datos incompletos para el análisis, con historias clínicas incompletas o sin seguimiento posterior al ingreso.

Variables

Las variables fueron: sexo, edad, peso, clase de Nefritis Lúpica, creatinina plasmática, clearance de creatinina, proteinuria.

Fuentes de datos/mediciones

La fuente fue indirecta, se revisó el expediente electrónico institucional, el registro de los servicios de estadística, nefrología,

consulta externa y área de administración de biológicos. La tasa de filtrado glomerular (TFG) en este estudio se estimó calculando la Depuración de Creatinina con la fórmula de CKDPI.

Sesgos

Con el fin de evitar posibles sesgos de entrevistador, de información y de memoria, los datos fueron custodiados durante todo el tiempo por el investigador principal con una guía y registros aprobados en el protocolo de investigación. El sesgo de observación y selección fueron evitados con la aplicación de los criterios de selección de los participantes. Se consignaron todas las variables clínicas y paraclínicas del periodo ya comentado. Dos investigadores de manera independiente analizaron cada uno de los registros por duplicado y se consignaron las variables en la base de datos una vez verificada su concordancia.

Tamaño del estudio

La muestra fue no probabilística, tipo censo, en donde se incluyeron todos los casos posibles del periodo en estudio, ya que existe una baja prevalencia de NL en tratamiento inmunológico.

Variables cuantitativas

Se utilizó estadística descriptiva e inferencial. Se expresaron los resultados en escala en medias y desviación estándar. Los datos categóricos como el sexo se presentan en proporciones.

Análisis estadístico

Se utiliza estadística no inferencial e inferencial. Para el análisis descriptivo se calcularon de acuerdo con la escala de medición de cada una de las variables, medidas de tendencia central y dispersión. Para las variables cualitativas se presentarán con números absolutos y porcentajes; para las variables cuantitativas, con mediana como medida de tendencia central y como medidas de dispersión los valores mínimo y máximo.

Análisis inferencial: La comparación entre dos grupos se realizó con la prueba de rangos de Wilcoxon. El nivel de significancia estadística fue de $P < 0.05$. El paquete estadístico utilizado fue SPSS 25.0 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

Resultados

Participantes

Se estudiaron 28 pacientes.

Características basales de la población de estudio

Fueron 6 hombres (21.4%) y 22 mujeres (78.6%), con una edad de 38.36 ± 11.6 años, y peso de 63.3 ± 14.8 kilos. La distribución por edad y peso en distribución categórica se presenta en la tabla 1. La prevalencia de NL membranosa fue mayor, sin



embargo los estados proliferativos desde el grado I al IV en conjunto correspondieron a 17 casos. 1 solo caso consistió en nefritis esclerosante (Tabla 1).

Tabla 1. Descripción de la población según edad, peso y clase de NL.

	n=28	%
Edad		
20-29 años	9	32.1%
30-39 años	4	14.28%
40-49 años	12	42.85%
50-59 años	1	3.57%
>60 años	2	7.14%
Peso		
40-59 kg	13	46.4%
60-79 Kg	11	39.3%
80-99 Kg	3	10.7%
>100 Kg	1	3.6%
Clase de NL		
I: Nefritis Mesangial Mínima	1	3.6%
II: Nefritis Mesangial Proliferativa	4	14.3%
III: Nefritis Proliferativa Focal	8	28.6%
IV: Nefritis Proliferativa Difusa	4	14.3%
V: Nefritis Membranosa	10	35.7%
VI: Nefritis <u>Esclerosante</u>	1	3.6%

*NL: nefropatía lúpica

Creatinina sérica y tasa de filtrado glomerular

Los promedios en 12 meses de los valores de creatinina se mantienen iguales sin reportar una variación significativa, de igual manera valores de clearance de creatinina se mantienen dentro de rangos similares. Con la prueba no paramétrica de rangos con signo de Wilcoxon se realizó una comparación entre la situación previa y posterior de la creatinina. No se observan cambios significativos en los valores, no obstante, a medida que transcurre el tiempo se advierten variaciones no significativas. Al realizar cortes en los valores que se consideran normales para la creatinina, se advirtió que en 6 pacientes quienes presentaron valores fuera de los rangos normales previo a la administración del rituximab no se evidenció cambios significativos a los tres, seis, nueve y doce meses posteriores (Figura 1 y 2)

En la figura 2 se presenta la tasa de filtrado glomerular. Al comparar con la prueba de rangos con signo de Wilcoxon respecto a los valores de Clearance, se observan variaciones no significativas a los tres, seis, nueve y doce meses. Por lo tanto, los valores son similares en la situación previa como en los meses posteriores al inicio del tratamiento con Rituximab. El nivel de clearance disminuido en 11 pacientes, no presentó mayores modificaciones con la aplicación del Rituximab, la situación se mantiene de forma similar en la primera y última evaluación.

Curva de creatinina

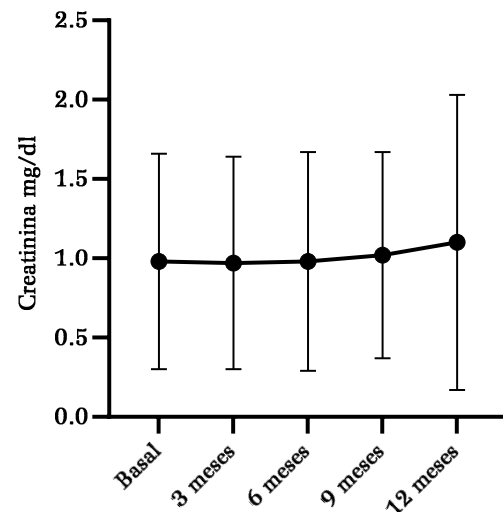


Figura 1. Curva de creatinina sérica

Proteinuria

La proteinuria presenta valores significativamente más bajos a partir del suministro del Rituximab. Desde el tercer mes se advierten cambios significativos que se mantienen a los seis, nueve y doce meses. Por lo tanto, el Rituximab ha tenido un impacto principalmente en la reducción del nivel de proteinuria. Se observa que inicialmente previo al uso de Rituximab había 26 pacientes con proteinuria, en la valoración trimestral posterior se evidencia una disminución paulatina de la proteinuria de 24 horas. La evolución es notoria, el número de pacientes a lo largo de 12 meses varía de 2 a 10 pacientes con disminución de la proteinuria revelando cambios significativos posteriores al uso del fármaco Rituximab (Tabla 2 y Figura 3).

Discusión

Un proporción amplia y muy variada de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico se encuentran afectados por cualquier forma de Nefritis Lúpica desde el 25% al 75% de los casos, de los cuales el 5-20% desarrollan enfermedad renal crónica por lo que representa un factor de riesgo importante de morbilidad y mortalidad [4].

En este estudio se registraron 28 pacientes con nefropatía lúpica quienes utilizaron Rituximab, atendidos en el año 2018 en el Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga, en el cual se evidenció que el 42.85% de los pacientes tienen entre 40 y 49 años en similitud con un estudio realizado por Mielles en el Hospital Abel Gilbert Pontón de la ciudad de Guayaquil donde manifestó mayor frecuencia la edad entre los 45 a 54 años [5].

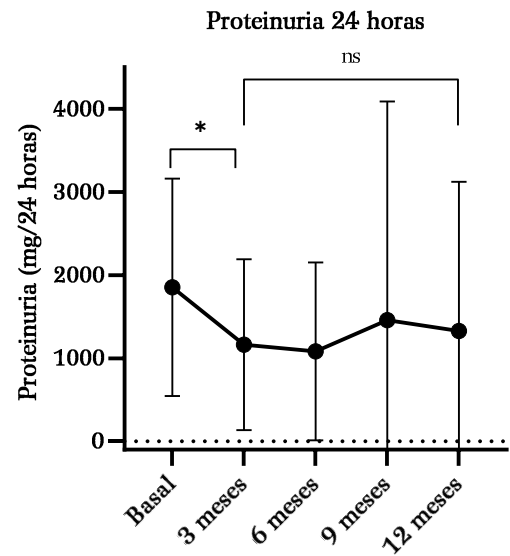
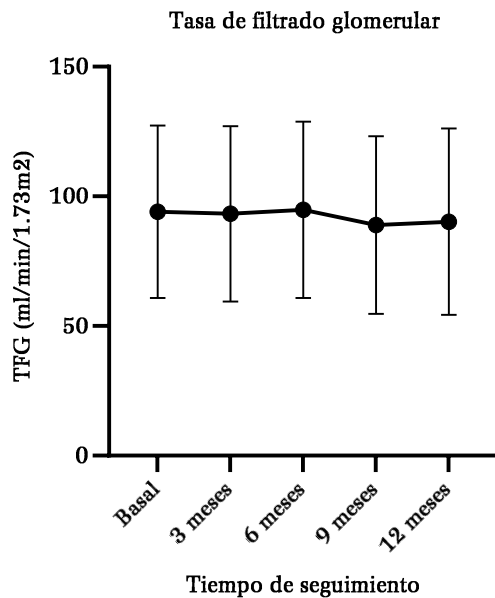


Figura 3 Proteinuria en orina de 24 horas.

Figura 2 Tasa de filtrado glomerular en el grupo es estudio.

Tabla 2. Proteinuria en orina de 24 horas en el grupo de estudio.

	N	Media	Desv. Est.	z	Sig. Asintótica (bilateral)
Basal	28	1853.18	1307.78	-	-
3 meses	28	1163.95	1026.65	-3.643	<0.0001
6 meses	28	1082.88	1068.97	-3.051	0.002
12 meses	28	1459.02	2629.29	-2.869	0.004

Las tasas de incidencia y prevalencia para la presentación de LES son mucho más frecuentes entre las mujeres que entre los hombres una relación 10:1. En España la Sociedad de Reumatología en su estudio observacional demostró una prevalencia mayor de mujeres con Nefritis Lúpica 85.7%; en este estudio la prevalencia en mujeres fue el 78.6%, al igual que un estudio realizado en Quito en la que la prevalencia fue del 85.9% en mujeres [3].

El tipo histológico de Nefritis Lúpica está estrechamente relacionada con el pronóstico de la Nefritis Lúpica, por lo que es importante realizar biopsia renal a todos los pacientes con LES [6, 7]; en este estudio, los pacientes con NL tipo V es la más prevalente con el 35.7%; en cambio por protocolo los pacientes ingresados a tratamiento biológico en España [3], el 48.7% corresponden para el tipo IV y solo 10.3% para el tipo V. Esta diferencia del tipo de Nefritis Lúpica está dado por el tamaño de la muestral, por el período de tiempo estudiado y por el protocolo de inclusión en cada uno de los hospitales [8].

Sobre los resultados principales en un estudio realizado por el grupo de Pérez Santana [4] en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” en México, se incluyeron 50 pacientes NL, se determinó que posterior al sexto mes del uso de Rituximab los valores de creatinina sérica disminuyen significativamente de un valor promedio de 1.25 mg/dl a 1.01 mg/dl evidenciado mejoría en la función renal. En este estudio la medición de creatinina no tiene una elevación o disminución significativa, conjuntamente la tasa de filtrado glomerular se mantiene.

Zhong y colaboradores [9] en su estudio determinaron al uso de Rituximab como una terapia prometedora para el tratamiento de NL debido a su eficacia clínica significativa y un perfil de seguridad favorable, en sus resultados el uso del fármaco redujo significativamente valores de proteinuria además del daño orgánico, mostrando una diferencia media de -2,79 y un valor $P < 0.01$, resultados similares al presente estudio, donde la diferencia media fue de -2.938 y un valor $P < 0.003$, lo que sugiere que la terapia con Rituximab puede prevenir el desarrollo de daño renal, al menos a corto plazo.



Chavarot et al. [8] mostraron que 13 de los 15 pacientes (87%) inmersos en su estudio experimentaron una remisión de la proteinuria grave en una media de tiempo de 5 meses en ausencia de eventos adversos graves produciendo una remisión de proteinuria a largo plazo y un excelente perfil de tolerancia, aunque en menor proporción, en este estudio solo 10 de los 28 pacientes presentaron una disminución de la proteinuria evidenciada en una media previa de: 1853.18 mg en 24 horas y una proteinuria posterior a los 12 meses de: 1328.29 mg en 24 horas. Por el contrario, Alshaiqi et al. [6] en un metaanálisis mostraron que la proteinuria disminuyó de forma insignificante en los pacientes con Nefritis Lúpica con una diferencia media de: -2.52 $P=0.07$, de forma inversa los pacientes de nuestra investigación mostraron una variación significativa de la proteinuria con una diferencia media de -2.938, $P=0.003$ con una gran variación anterior al uso de terapia biológica con Rituximab.

Díaz et al. [7] en su estudio menciono que el Rituximab puede ser una opción eficaz para los pacientes con Nefritis Lúpica, sobre todo en aquellos que no responden al tratamiento estándar o que experimentan un nuevo brote después de un tratamiento inmunosupresor. El observó que los valores de proteinuria disminuyeron, ($P<0.001$) a los 12 meses, valor similar y en concordancia con este estudio que nos permite demostrar la eficacia del Rituximab a corto plazo con el descenso de la proteinuria.

Conclusiones

El uso de Rituximab muestra diferencias no significativas en Clearance y Creatinina Plasmática, no así en los valores de Proteinuria de 24 horas siendo la diferencia significativa, demostrando en nuestro estudio que el uso de Rituximab sirve como un estabilizador sin progresión de la enfermedad y con mejoría de la proteinuria. La glomerulopatía lúpica más frecuente en nuestro medio es la Nefritis Membranosa con un 35.7%. El sexo de mayor predominio en este estudio correspondió a las mujeres con un 78,6% de prevalencia en comparación con un 21,4% de los hombres. El grupo etario con mayor porcentaje se ubica en el rango de edad de 40 a 49 años, la edad media fue de 38.36, la edad mínima fue de 21 y la máxima 67.

Referencias

1. Tang Y, Zhang X, Ji L, Mi X, Liu F, Yang L, Qin W. Clinicopathological and outcome analysis of adult lupus nephritis patients in China. *Int Urol Nephrol*. 2015 Mar;47(3):513-20. doi: 10.1007/s11255-014-0903-y. Epub 2015 Jan 7. PMID: [25563231](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25563231/).
2. Musa R, Brent L, Qurie A. *Lupus Nephritis*. Book. 2022, StatPearls Publishing LLC. Bookshelf ID: [NBK499817](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/499817/).
3. Galindo-Izquierdo M, Rodríguez-Almaraz E, Pego-Reigosa JM, López-Longo FJ, Calvo-Alén J, Olivé A, et al. ; RELESSER Group, from the Spanish Society of Rheumatology Systemic Autoimmune Diseases Study Group (EASSER). Characterization of Patients With Lupus Nephritis Included in a Large Cohort From the Spanish Society of Rheumatology Registry of Patients With Systemic Lupus Erythematosus (RELESSER). *Medicine (Baltimore)*. 2016 Mar;95(9):e2891. DOI: [10.1093/med/95.9.e2891](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26891711/).

Abreviaturas

LES: Lupus eritematoso sistémico.
NL: Nefropatía lúpica.
TFG: Tasa de filtrado glomerular.

Información suplementaria

Materiales suplementarios no han sido declarados.

Agradecimientos

No aplica.

Contribuciones de los autores

Miriam Gabriela Méndez Quizhpi: Conceptualización, Curación de datos, Análisis formal, Adquisición de fondos, Investigación, Metodología, Administración de proyecto, Recursos, Software, Escritura – borrador original.

Alex Andrés Betancourt Maldonado: Conceptualización, Supervisión, Validación, Visualización, Redacción: revisión y edición.

Sonia Catalina Rivera González: Metodología, validación, supervisión, redacción: Revisión y edición.

Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del manuscrito.

Financiamiento

Los autores proveyeron los gastos de la investigación.

Disponibilidad de datos o materiales

Los conjuntos de datos generados y analizados durante el estudio actual no están disponibles públicamente debido a la confidencialidad de los participantes, pero están disponibles a través del autor correspondiente a pedido académico razonable.

Declaraciones

Aprobación del comité de ética y consentimiento para participar

Este estudio fue aprobado por el comité de Bioética en investigación en seres humanos de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca.

Consentimiento para publicación

No aplica cuando no se publican imágenes o fotografías del examen físico o radiografías/tomografías/resonancias de pacientes.

Conflictos de interés

Los autores reportan no tener conflictos de interés.



-
- 10.1097/MD.0000000000002891. PMID: 26945378; PMCID: [PMC4782862](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4782862/).
4. Rivera F, Villabón P, Sanchez P, Anaya S, González L, Rivera I, et al. Nefrología al día. Lupus Eritematoso Sistémico. Nefropatía Lupica. **Disponible en:** [263](#).
 5. Miele A. Enfermedad renal crónica por nefritis lúpica en pacientes del hospital Abel Gilbert Pontón. Trabajo de titulación. Guayaquil: Universidad De Guayaquil, Ciencias Médicas; 2018. **Disponible en:** [31098](#)
 6. Parikh SV, Almaani S, Brodsky S, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020. Am J Kidney Dis. 2020 Aug;76(2):265-281. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.10.017. Epub 2020 Mar 24. PMID: [32220510](#).
 7. Silvariño R, Ottati G, Noboa Ó. Nefropatía lúpica. Revista Médica del Uruguay. 2015 marzo; 31(1):64-78. **Scielo:** [uy/v31n1](#)
 8. Vaca Sánchez R. Prevalencia de la presentación clínico-patológica de la nefropatía lúpica en pacientes que han acudido al servicio de Nefrología del Hospital Carlos Andrade Marín, Quito, de enero 2011 a diciembre 2015. [Online].; 2016 [cited 2021 abril 20]. **Despace:** [25000](#)
 9. Chen Y, Sun J, Zou K, Yang Y, Liu G. Treatment for lupus nephritis: an overview of systematic reviews and meta-analyses. Rheumatol Int. 2017 Jul;37(7):1089-1099. DOI: 10.1007/s00296-017-3733-2. Epub 2017 May 10. PMID: [28493175](#).

DOI: Digital Object Identifier. PMID: PubMed Identifier.

Nota del Editor

La REV SEN se mantiene neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales sobre mapas publicados y afiliaciones institucionales.
