

Resúmenes Epistemonikos de la evidencia

Medwave 2014;14(7):e6010 doi: 10.5867/medwave.2014.07.6010

¿Es efectivo el rituximab para la inducción de remisión en nefritis lúpica?

Is rituximab effective for induction of remission in lupus nephritis?

Autores: Macarena Mac-Namara^(1,2), Gabriel Rada^(1,2,3,4,5)

Filiación:

⁽¹⁾Programa de Salud Basada en Evidencia, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

⁽²⁾Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

⁽³⁾GRADE working group

⁽⁴⁾The Cochrane Collaboration

⁽⁵⁾Fundación Epistemonikos

E-mail: radagabriel@epistemonikos.org

Citación: Mac-Namara M, Rada G. Is rituximab effective for induction of remission in lupus nephritis?.

Medwave 2014;14(7):e6010 doi: 10.5867/medwave.2014.07.6010

Fecha de publicación: 25/8/2014

Resumen

La combinación de ciclofosfamida y corticoides constituye el tratamiento estándar en pacientes con nefritis lúpica con indicación de terapia inmunosupresora mayor. Sin embargo, se asocia a importantes efectos adversos, por lo que existe interés en otros inmunosupresores como rituximab. Utilizando la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en 19 bases de datos, identificamos 5 revisiones sistemáticas que en conjunto incluyen 24 estudios. Realizamos una síntesis mediante tablas de resumen de los resultados utilizando el método GRADE y concluimos que existe incertidumbre sobre la eficacia de rituximab en nefritis lúpica porque la certeza de la evidencia es muy baja, se asocia a efectos adversos importantes, y tiene alto costo. Rituximab no debiera utilizarse fuera de un estudio clínico, o sólo en casos en que otras alternativas han fracasado si es que no existen limitaciones de recursos.

Abstract

The combination of cyclophosphamide and steroids constitutes the standard treatment in lupus nephritis requiring immunosuppressive therapy. However, it is associated with important adverse effects, so there is interest in alternative immunosuppressors such as rituximab. Searching in Epistemonikos database, which is maintained by screening 19 databases, we identified 5 systematic reviews including 24 studies. We combined the evidence using summary of findings tables following the GRADE approach and concluded there is uncertainty about the effects of rituximab in lupus nephritis because the certainty of the evidence is very low, probably leads to important adverse effects, and has high cost. Rituximab should not be used outside the context of a clinical trial, or only in cases where other treatments have failed and there are no resource constraints.

Problema

Los pacientes con nefritis lúpica, especialmente en la tipo III y IV, requieren terapia inmunosupresora mayor como tratamiento inicial para inducir remisión.

La combinación de ciclofosfamida y corticoides constituye el tratamiento estándar, pero se asocia a un aumento de efectos adversos importantes, principalmente infecciones, toxicidad vesical e infertilidad. Esta última es particularmente relevante dado que un número importante de pacientes con esta condición se encuentra en edad fértil.

Esto ha llevado a la búsqueda de otras terapias inmunosupresoras, dentro de las cuales destaca micofenolato mofetil, que es considerado como equivalente a ciclofosfamida.

En este contexto se ha planteado la utilidad de alternativas como rituximab, un anticuerpo monoclonal quimérico anti CD20, ya sea adicionado al tratamiento estándar, en vez de ciclofosfamida o micofenolato, o en pacientes que no responden a estos últimos.

Métodos

Utilizamos la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en 19 bases de datos, para identificar revisiones sistemáticas y sus estudios primarios incluidos. Con esta información generamos un resumen estructurado, siguiendo un formato preestablecido, que incluye mensajes clave, un resumen del conjunto de evidencia (presentado como matriz de evidencia en Epistemonikos), tablas de resumen de resultados con el método GRADE, y otras consideraciones para la toma de decisión.

Mensajes clave

- Existe incertidumbre sobre el efecto de adicionar rituximab al tratamiento estándar, sobre su posible utilidad en reemplazo de éste, o sobre si existe beneficio en utilizarlo en pacientes refractarios a otros tratamientos, porque la calidad de la evidencia es muy baja.
- Nuestro resumen coincide con las principales guías de práctica clínica, que no lo recomiendan, excepto en caso de que el resto de los tratamientos haya fracasado. En escenarios con limitación de recursos, esto último podría ser especialmente inadecuado.
- Existe escasa investigación en curso que pueda aclarar el rol de rituximab en la nefritis lúpica refractaria y la industria farmacéutica ha discontinuado algunos estudios con este fin.

Acerca del conjunto de evidencia para esta pregunta

<p>Cuál es la evidencia (Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo).</p>	<p>Encontramos 5 revisiones sistemáticas [1],[2],[3],[4],[5], que incluyen 24 estudios sobre nefritis lúpica, reportados en 25 referencias [6],[7],[8],[9],[10],[11],[12],[13],[14],[15],[16],[17],[18],[19],[20],[21],[22],[23],[24],[25],[26],[27],[29],[30].</p> <p>Sólo un estudio aleatorizado (estudio LUNAR) evalúa la adición de rituximab al tratamiento convencional con micofenolato mofetil y corticoides [12],[13],[14],[15],[16],[17],[18],[19],[20],[21],[22],[23],[24],[25],[26],[27].</p> <p>Ningún estudio aleatorizado y solo un estudio observacional controlado evalúa rituximab versus ciclofosfamida oral [23].</p> <p>Ningún estudio controlado (aleatorizado o no aleatorizado) evalúa rituximab en pacientes con nefritis lúpica refractaria, pero las revisiones incluyen trece estudios observacionales no controlados [6],[8],[10],[11],[13],[14],[16],[17],[20],[21],[25],[29],[30].</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios</p>	<p>Todos los estudios incluyeron pacientes con nefritis lúpica tipo III y IV y solo algunos tipo V.</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios</p>	<p>En el estudio LUNAR se usó rituximab 1 gramo (día 1 y 15) asociado a tres pulsos de metilprednisolona (1 gramo cada uno) y luego se cambió a prednisona 0,75 mg/kg/día (máximo 60 mg/día) en dosis decreciente. Se repitió la dosis de rituximab a los 6 meses (dos dosis; día 168 y 182).</p> <p>El estudio evaluando rituximab vs ciclofosfamida usó 3 pulsos de metilprednisolona (0,5-1 gr cada uno) los primeros 3 días y luego se agregó rituximab 1 gramo (día 4 y 18) o ciclofosfamida oral (1-2 mg/kg/día por 3 meses). Se pasó a prednisona 0,5 mg/kg/día por un mes y luego en dosis decrecientes.</p> <p>Los trece estudios no controlados que evaluaron rituximab en pacientes con nefritis lúpica refractaria usaron rituximab en dosis de 500 mg a 1 gr, ó 375 mg/m², al menos por 2 dosis (día 1 y 14). Todos utilizaron corticoides en dosis altas. La mayoría inició pulsos de metilprednisolona (500 mg a 1 gr/día por 3 dosis). En 5 estudios se empleó concomitantemente ciclofosfamida (en pulsos endovenosos) y en 2 estudios los pacientes recibieron micofenolato mofetil.</p>
<p>Qué tipo de desenlaces midieron</p>	<p>Respuesta renal completa, respuesta renal parcial o no respuesta (en estudio LUNAR se evaluaron estos desenlaces a la semana 52), creatininemia, proteinuria, índices de actividad lúpica (ej. SLEDAI), índice de funcionalidad, marcadores serológicos (anti DNA, C3/C4), recuento CD19 en sangre periférica y efectos adversos.</p> <p>La mayoría de los estudios no reporta, o reporta inadecuadamente, desenlaces críticos para la toma de decisión, como mortalidad o necesidad de diálisis</p>

Resumen de los resultados

La información sobre los beneficios de rituximab está basada en 15 estudios (1 aleatorizado, 1 no aleatorizado controlado y 13 no controlados). La información sobre los efectos adversos proviene de una revisión sistemática que evalúa diversos fármacos biológicos en diferentes patologías [31].

1) Adición de rituximab versus placebo en pacientes con tratamiento estándar

La siguiente información está basada en 1 estudio aleatorizado que incluye 144 pacientes (LUNAR).

- Existe incertidumbre sobre si la adición de rituximab al tratamiento convencional mejora la respuesta renal en pacientes con nefritis lúpica tipo III/IV, porque la calidad de la evidencia es muy baja.
- Existe muy escasa información sobre mortalidad y no se reporta necesidad de diálisis en este estudio.
- La evidencia proveniente de otros estudios muestra que rituximab tiene efectos adversos importantes.

Adición de rituximab al tratamiento estándar para la inducción de remisión en nefritis lúpica				
Pacientes	Nefritis lúpica aguda tipo III y IV			
Intervención	Rituximab (+ micofenolato y corticoides)			
Comparación	Placebo (+ micofenolato y corticoides)			
Desenlaces	Efecto absoluto*		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	SIN Rituximab	CON Rituximab		
	Diferencia: pacientes por 1000			
No respuesta renal	542 por 1000	428 por 1000	RR 0,79 (0,57 a 1,12)	⊕○○○ ^{1,2} Muy baja
	Diferencia: 114 pacientes menos por 1000 (Margen de error: 233 menos a 65 más)			
Mortalidad	Se presentaron 2 muertes en el grupo rituximab y ninguna en el grupo control			No hay suficiente información
Diálisis	El estudio no reporta diálisis, y este desenlace no es parte de "no respuesta renal".			No hay información
Efectos adversos	Rituximab se asocia a un 50% de aumento de efectos adversos, como por ejemplo infecciones serias, alteraciones hematológicas y otros efectos adversos que llevaron a discontinuar el fármaco			⊕⊕⊕○ ³ Moderada

Margen de error = Intervalo de confianza del 95% RR: Riesgo relativo GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver última página).

*Los riesgos SIN rituximab están basados en los riesgos del grupo control en el estudio LUNAR. El riesgo con rituximab (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

¹El estudio tiene alto riesgo de sesgo (no reporta método de aleatorización ni ocultamiento de la secuencia).

²El margen de error del estudio incluye tanto un beneficio importante como un mayor riesgo.

³Evidencia indirecta, ya que la mayoría de la información viene de pacientes con otras condiciones.

Matriz de adición de rituximab al tratamiento inmunosupresor para la inducción de remisión en nefritis lúpica

2) Rituximab versus otras terapias inmunosupresoras en nefritis lúpica

La siguiente información está basada en un estudio controlado no aleatorizado que incluye 24 pacientes

- Existe incertidumbre sobre si rituximab podría ser equivalente a otras terapias, porque la calidad de la evidencia es muy baja.

Rituximab versus otras terapias inmunosupresoras en nefritis lúpica				
Pacientes		Nefritis lúpica aguda		
Intervención		Rituximab + corticoides		
Comparación		Otros inmunosupresores (ciclofosfamida oral + corticoides)		
Desenlaces	Efecto absoluto*		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	CON Ciclofosfamida	CON Rituximab		
	Diferencia: pacientes por 1000			
Desenlaces importantes para el pacientes (por ej. mortalidad y necesidad de diálisis)	<p>El único estudio existente, prospectivo y no aleatorizado, compara 10 pacientes con rituximab versus 14 pacientes con ciclofosfamida oral.</p> <p>A 12 meses hubo respuesta renal completa en 9/10 y 10/14 pacientes en el grupo rituximab y ciclofosfamida respectivamente. Hubo respuesta renal parcial en 1/10 y 3/14 pacientes en el grupo rituximab y ciclofosfamida respectivamente. Hubo un paciente no respondedor en el grupo tratado con ciclofosfamida.</p> <p>Los efectos adversos fueron leves y comparables en ambos grupos, ningún paciente tuvo falla gonadal transitoria.</p> <p>No hay reporte de mortalidad ni de necesidad de diálisis.</p>		RR 0,79 (0,57 a 1,12)	⊕○○○ ^{1,2,3} Muy baja
<p>Margen de error = Intervalo de confianza del 95% RR: Riesgo relativo GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver última página).</p> <p>¹El estudio es observacional.</p> <p>²El margen de error del estudio incluye tanto un beneficio importante como un mayor riesgo.</p> <p>³Los desenlaces medidos no son aquellos críticos para la toma de decisión (evidencia indirecta).</p>				

Matriz de rituximab comparado con otros inmunosupresores para la inducción en nefritis lúpica

3) Rituximab en pacientes con nefritis lúpica refractaria a otras terapias inmunosupresoras

Trece estudios no controlados que incluyen 149 pacientes evalúan directamente esta comparación.

- Existe incertidumbre sobre si rituximab podría ser efectivo en pacientes refractarios a otros tratamientos para la inducción de remisión en nefritis lúpica.

Rituximab en nefritis lúpica refractaria a otros inmunosupresores			
Pacientes	Nefritis lúpica aguda refractaria a inmunosupresores (micofenolato y/o ciclofosfamida)		
Intervención	Rituximab + corticoides		
Comparación	Sin comparación		
Desenlaces	Efecto absoluto*	Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	Rituximab + corticoides		
	Diferencia: pacientes por 1000		
Desenlaces importantes para el paciente (por ej. mortalidad y necesidad de diálisis)	Los diferentes estudios son observacionales y reportan respuesta completa entre 24 y 60% dependiendo del tipo de nefropatía. El reporte de otros desenlaces es insuficiente.		⊕○○○ ^{1,2} Muy baja
Margen de error = Intervalo de confianza del 95% RR: Riesgo relativo GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver última página).			
¹ Los estudios son observacionales, no controlados, lo cual otorga muy alto riesgo de sesgo.			
² Los resultados de los estudios son inconsistentes.			

Matriz de rituximab para inducción de remisión en nefritis lúpica refractaria

Otras consideraciones para la toma de decisión

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

- El único estudio que evalúa la adición de rituximab al tratamiento estándar, que es probablemente la pregunta más relevante, solo incluyó pacientes con nefritis lúpica tipo III y IV.
 - Este resumen no aborda el rol de rituximab en las manifestaciones no renales del lupus.
 - Si bien este resumen no aborda directamente la mantención de remisión, el estudio LUNAR contempla este tipo de pacientes.
 - No parece razonable aplicar esta evidencia a pacientes con otras causas de glomerulonefritis, debido a la falta de comprensión cabal de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a la existencia de evidencia directa para muchas de ellas.
-

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

- Este resumen, al igual que las principales guías, considera la mortalidad y la necesidad de diálisis como desenlaces críticos para la toma de decisión, aunque la información al respecto reportada en los estudios es pobre.
 - Sin embargo, los desenlaces sustitutos "remisión" o "respuesta renal" parecen ser buenos predictores de los primeros, aunque no permiten realizar un adecuado balance riesgo/beneficio, o costo/beneficio.
-

Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

- No es posible realizar un balance riesgo/beneficio, debido a que existe incertidumbre sobre los últimos.
 - Debido a que los riesgos son importantes, la utilización de rituximab sólo en el contexto de un estudio clínico parece lo más justificado.
 - La utilización en pacientes refractarios no parece sustentada en la evidencia y se asocia a riesgos y costos. Sin embargo, en escenarios en que no existan limitaciones de recursos, algunos pacientes podrían inclinarse por la utilización de una terapia no probada. En estos casos, es particularmente relevante informar al paciente sobre la certeza de la evidencia.
-

Consideraciones de recursos

- En la actualidad rituximab es un medicamento de elevado costo. En Chile, desde el año 2013 existe cobertura en pacientes con lupus grave por medio del programa de garantías explícitas de salud (GES).
 - Debido a la incertidumbre sobre los beneficios, no es posible realizar un análisis sobre costo/beneficio.
-

Diferencias entre este resumen y otras fuentes

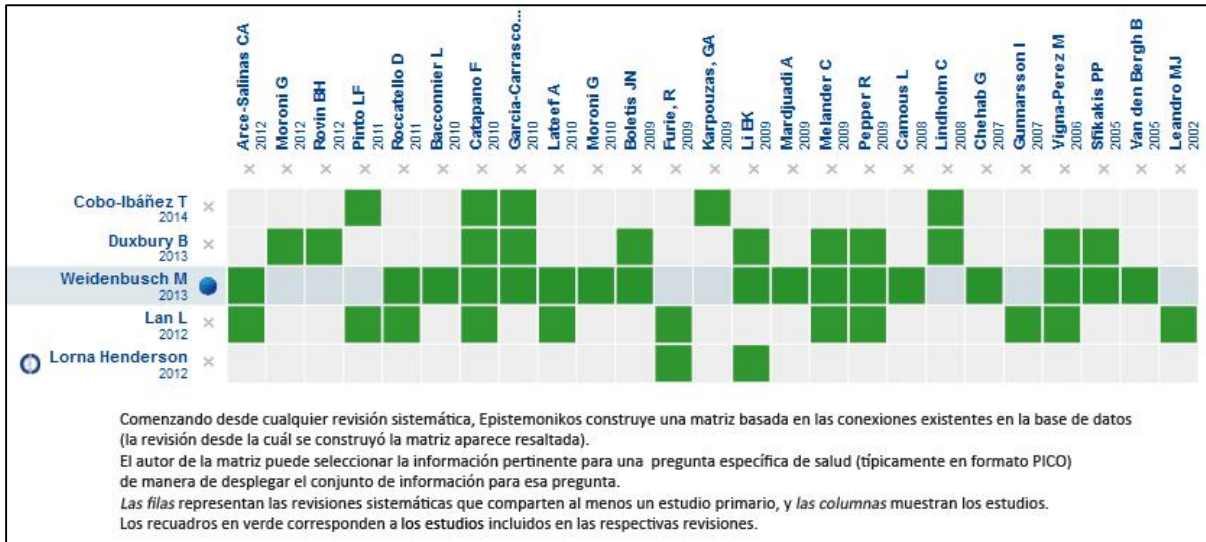
- Los mensajes clave de nuestro resumen son concordantes con las guías de práctica clínica más habitualmente citadas [32], [33], [34],[35].
 - La principal diferencia radica en la recomendación en pacientes refractarios, en que las guías se inclinan por una recomendación (débil) a favor del rituximab como una alternativa. La evidencia aquí resumida otorga pocos argumentos a favor de esta recomendación, excepto en casos en que no existan limitaciones de recursos y el paciente entienda la incertidumbre asociada a los beneficios, en contraposición con la certeza de los riesgos y los costos.
 - Los mensajes clave de nuestro resumen son parcialmente concordantes con las conclusiones de las revisiones sistemáticas individuales identificadas.
-

¿Puede que cambie esta información en el futuro?

- La probabilidad de que la evidencia sobre rituximab cambie en el futuro es muy alta.
 - Lamentablemente existen pocos estudios en curso evaluando esta pregunta clínica, y el estado actual de la investigación es preocupante. Por una parte, hay estudios que parecen estar completos pero no publicados [36], y al menos dos estudios que se encontraban planificados fueron discontinuados por el fabricante antes de iniciar el reclutamiento [37],[38].
-

Cómo realizamos este resumen

Mediante métodos automatizados y colaborativos recopilamos toda la evidencia relevante para la pregunta de interés y la presentamos en una matriz de evidencia.



Matrices de evidencia.

Siga los enlaces para acceder a las versiones interactivas:

- [Rituximab para la inducción de remisión en nefritis lúpica](#)
- [Adición de rituximab al tratamiento inmunosupresor para la inducción de remisión en nefritis lúpica](#)
- [Rituximab comparado con otros inmunosupresores para la inducción de remisión en nefritis lúpica](#)
- [Rituximab para inducción de remisión en nefritis lúpica refractaria](#)

Acerca de la certeza de la evidencia (GRADE)*



Alta: La investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es baja.



Moderada: La investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es moderada.



Baja: La investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es alta.



Muy baja: La investigación no entrega una indicación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es muy alta.

* Esto es también denominado 'calidad de la evidencia' o 'confianza en los estimadores del efecto'.

† Sustancialmente distinto = una diferencia suficientemente grande como para afectar la decisión

Notas

Si con posterioridad a la publicación de este resumen se publican nuevas revisiones sistemáticas sobre este tema, en la parte superior de la matriz se mostrará un aviso de "nueva evidencia". Si bien el proyecto contempla la actualización periódica de estos resúmenes, los usuarios están invitados a comentar en *Medwave* o contactar a los autores mediante correo electrónico si creen que hay evidencia que motive una actualización más rápida.

Luego de crear una cuenta en Epistemonikos, al guardar las matrices recibirá notificaciones automáticas cada vez que exista nueva evidencia que potencialmente responda a esta pregunta.

El detalle de los métodos para elaborar este resumen están descritos aquí <http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2014.06.5997>.

La Fundación Epistemonikos es una organización que busca acercar la información a quienes toman decisiones en salud, mediante el uso de tecnologías. Su principal desarrollo es la base de datos Epistemonikos (www.epistemonikos.org).

Los resúmenes de evidencia siguen un riguroso proceso de revisión por pares interno.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses con la materia de este artículo.

Referencias

- Cobo-Ibáñez T, Loza-Santamaría E, Pego-Reigosa JM, Marqués AO, Rúa-Figueroa I, Fernández-Nebro A, et al. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of non-renal systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Apr 13. pii: S0049-0172(14)00050-X. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Duxbury B, Combesure C, Chizzolini C. Rituximab in systemic lupus erythematosus: an updated systematic review and meta-analysis. *Lupus*. 2013 Dec;22(14):1489-503. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Lan L, Han F, Chen JH. Efficacy and safety of rituximab therapy for systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2012 Sep;13(9):731-44. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Henderson L, Masson P, Craig JC, Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF, et al. Treatment for lupus nephritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12:CD002922. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Weidenbusch M, Römmele C, Schröttle A, Anders HJ. Beyond the LUNAR trial. Efficacy of rituximab in refractory lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Jan;28(1):106-11. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Arce-Salinas CA, Rodríguez-García F, Gómez-Vargas JI. Long-term efficacy of anti-CD20 antibodies in refractory lupus nephritis. *Rheumatol Int*. 2012 May;32(5):1245-9. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Bacconnier L, Combe B, Canaud B, Morel J. Efficacy of rituximab in a patient with lupus nephritis despite low levels of CD19. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Dec;49(12):2452-3. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Boletis JN, Marinaki S, Skalioti C, Lionaki SS, Iniotaki A, Sfrikakis PP. Rituximab and mycophenolate mofetil for relapsing proliferative lupus nephritis: a long-term prospective study. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Jul;24(7):2157-60. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Camous L, Melander C, Vallet M, Squalli T, Knebelmann B, Noël LH, Fakhouri F. Complete remission of lupus nephritis with rituximab and steroids for induction and rituximab alone for maintenance therapy. *Am J Kidney Dis*. 2008 Aug;52(2):346-52. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- 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 Nov;25(11):3586-92. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Chehab G, Sander O, Fischer-Betz R, Schneider M. [Anti-CD20 therapy for inducing and maintaining remission in refractory systemic lupus erythematosus]. *Z Rheumatol*. 2007 Jul;66(4):328, 330-6. | [PubMed](#) |
- 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 Apr;64(4):1215-26. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- 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 Feb;19(2):213-9. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Gunnarsson I, Sundelin B, Jónsdóttir T, Jacobson SH, Henriksson EW, van Vollenhoven RF, et al. Histopathologic and clinical outcome of rituximab treatment in patients with cyclophosphamide-resistant proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum*. 2007 Apr;56(4):1263-72. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Karpouzas GA, Gogia M, Moran RC, Hahn BH. Rituximab Therapy Induces Durable Remissions In Hispanic And African American Patients With Refractory Systemic Lupus Erythematosus (SLE). *Arthritis & Rheumatism*. 2009;60(Suppl 10):274. | [Link](#) |
- Lateef A, Lahiri M, Teng GG, Vasoo S. Use of rituximab in the treatment of refractory systemic lupus erythematosus: Singapore experience. *Lupus*. 2010 May;19(6):765-70. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G, Ehrenstein MR, Isenberg DA. An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2002 Oct;46(10):2673-7. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Li EK, Tam LS, 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 Aug;48(8):892-8. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Lindholm C, Börjesson-Asp K, Zendjanji K, Sundqvist AC, Tarkowski A, Bokarewa M, et al. Longterm clinical and immunological effects of anti-CD20 treatment in

- patients with refractory systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2008 May;35(5):826-33. | [PubMed](#) |
20. Mardjuadi A, Soedirman M, Utoyo B, Rasker JJ. Prompt remission of severe SLE with only three doses of rituximab infusion and low dose steroid: the first case report from Indonesia. *Clin Rheumatol.* 2009 Jun;28 Suppl 1:S27-30. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 21. Melander C, Sallée 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 Mar;4(3):579-87. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 22. Moroni G, Gallelli B, Banfi G, Leoni A, Messa P. Rituximab monotherapy for remission induction of proliferative lupus nephritis flares: description of 3 cases. *J Nephrol.* 2010 May-Jun;23(3):357-61. | [PubMed](#) |
 23. Moroni G, Gallelli B, Sinico RA, Romano G, Sinigaglia L, Messa P. Rituximab versus oral cyclophosphamide for treatment of relapses of proliferative lupus nephritis: a clinical observational study. *Ann Rheum Dis.* 2012 Oct;71(10):1751-2. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 24. Pepper R, Griffith M, Kirwan C, Levy J, Taube D, Pusey C, et al. Rituximab is an effective treatment for lupus nephritis and allows a reduction in maintenance steroids. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Dec;24(12):3717-23. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 25. Pinto LF, Velásquez CJ, Prieto C, Mestra L, Forero E, Márquez JD. Rituximab induces a rapid and sustained remission in Colombian patients with severe and refractory systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2011 Oct;20(11):1219-26. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 26. Roccatello D, Sciascia S, Rossi D, Alpa M, Naretto C, Baldovino S, et al. Intensive short-term treatment with rituximab, cyclophosphamide and methylprednisolone pulses induces remission in severe cases of SLE with nephritis and avoids further immunosuppressive maintenance therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Dec;26(12):3987-92. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 27. 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 Apr;64(4):1215-26. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 28. Sfrikakis PP, Boletis JN, Lionaki S, Vigklis 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 Feb;52(2):501-13. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 29. Van den Bergh B, Selleslag D, Boelaert JR, Matthys EG, Schurgers M, Vandecasteele S, et al. Management of therapy-resistant systemic lupus erythematosus with rituximab: report of a case and review of the literature. *Acta Clin Belg.* 2005 Mar-Apr;60(2):102-5. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 30. 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(3):R83. Epub 2006 May 5. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 31. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Feb 16;(2):CD008794. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 32. Group KGW. KDIGO Clinical practice guideline for Glomerulonephritis. *Kidney International Supplement.* 2012;2(2):139-274. | [Link](#) |
 33. 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 (Hoboken).* 2012 Jun;64(6):797-808. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 34. Bertias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JH, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2012 Nov;71(11):1771-82. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 35. Beck L, Bombback AS, Choi MJ, Holzman LB, Langford C, Mariani LH, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *J Kidney Dis.* 2013 Sep;62(3):403-41. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 36. Chinese University of Hong Kong. Can targeted elimination of B-cell depletion therapy and/or combination therapy on systemic lupus erythematosus. 2007. [ichgcp.ne](#) [on line] | [Link](#) |
 37. North Shore Long Island Jewish Health System. Open label pilot trial of rituximab in lupus membranous nephritis. 2009. [clinicaltrials.gov](#) [on line] | [Link](#) |
 38. Genentech. A study to evaluate the safety of rituximab retreatment in subjects with lupus nephritis previously enrolled in study U2970g. 2006. [bioportfolio.com](#) [on line] | [Link](#) |

Correspondencia a:
Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile
Lira 63,
Santiago Centro
Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.