

Evolución de los pacientes pediátricos con lupus eritematoso sistémico tratados con rituximab

José Manuel Pavón-Sánchez y Luz María Sánchez-Sánchez*

Servicio de Pediatría de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) N.º 25, Centro Médico Nacional del Noreste, Monterrey, N.L.

Resumen

El lupus eritematoso sistémico (LES) en pediatría representa una enfermedad autoinmune agresiva y tiene una presentación más grave que en el adulto. Recientemente se empezó a utilizar la terapia biológica con anti-CD20 (rituximab) en niños con LES que no responden a la terapia convencional. El objetivo de este trabajo es evaluar la respuesta clínica en pacientes pediátricos con LES que recibieron tratamiento con rituximab en una unidad de tercer nivel. **Resultados:** Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal y analítico. Se incluyeron ocho pacientes pediátricos con LES que recibieron tratamiento con rituximab. Predominó el sexo femenino en seis. La edad al diagnóstico fue 11.3 ± 1.03 años. El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico fue de 4.12 ± 1.01 meses, y el inicio de tratamiento con rituximab a los 20.7 ± 6.2 meses después del diagnóstico. Los criterios diagnósticos predominantes fueron el eritema malar, la enfermedad hematológica, artritis y enfermedad renal. El 62.5% de los pacientes tenían anticuerpos antinucleares (ANA) positivos. El índice de actividad de lupus (MEX-SLEDAI) previo a tratamiento de rituximab fue de 16.25 ± 6.18 puntos, y posterior fue de 11.63 ± 6.8 . Cuatro pacientes fallecieron, con un índice de actividad lúpica previo al tratamiento de 23 ± 1.7 , y los que sobrevivieron un puntaje de 12.2 ± 3.2 ($p = 0.002$). Posterior al tratamiento con rituximab los pacientes que fallecieron tenían un índice de actividad de 176 ± 8.5 , y los que sobrevivieron presentaban un índice de 8 ± 2.1 ($p = 0.038$). En los estudios de laboratorio solo hubo significancia estadística en los niveles de C3 y C4, que se incrementaron con el tratamiento ($p = 0.048$ y 0.032). **Conclusiones:** El rituximab disminuye el índice de actividad lúpica e incrementa los niveles de complemento en niños con LES que no respondieron a terapia convencional.

PALABRAS CLAVE: Lupus eritematoso sistémico. Rituximab. Índice de actividad lúpica.

Abstract

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease that is more severe in pediatric population than in adults. Biological therapy with anti-CD20 (rituximab) in children with SLE was begun to use only a few years ago, in patients that do not respond to conventional therapy. The aim of this study is to determine the clinical response in pediatric patients with SLE that received treatment with rituximab in a third level hospital. **Results:** Eight pediatric patients with SLE treated with rituximab were included. Female gender predominated with six (75%). The age at diagnosis of SLE was a mean of 11.3 ± 1.03 years. The mean time between the onset of symptoms and diagnosis was 4.12 ± 1.01 months, and the application of rituximab was 20.7 ± 6.2 months after diagnosis. The most common diagnostic criteria were: malar erythema, hematologic disease, arthritis and kidney disease. Positive ANA title was found in 62.5% of the patients. The clinical activity index MEX-SLEDAI before rituximab was 11.63 ± 6.8 points. Four patients (50%) died, they had activity index before rituximab of 23 ± 1.7 and the survivors of 12.2 ± 3.2 ($p = 0.002$). After treatment with rituximab the patients that died had 176 ± 8.5 points and the survivors 8 ± 2.1 ($p = 0.038$). In laboratory findings, only C3 and C4 had a significant change after treatment ($p = 0.048$ and 0.032). **Conclusions:** Rituximab reduces lupus activity index and increases complement levels in children with LES that don't respond to conventional therapy (Gac Med Mex. 2013;149:492-6)

Corresponding autor: Luz María Sánchez Sánchez, luzsanchez68@hotmail.com

KEY WORDS: Systemic lupus erythematosus. Rituximab. Clinical activity index of SLE.

Correspondencia:

*Luz María Sánchez Sánchez
Avda. Lincoln y Gonzalitos, s/n
Col. Morelos, C.P. 64180, Monterrey, N.L.
E-mail: luzsanchez68@hotmail.com

Fecha de recepción en versión modificada: 09-03-2013

Fecha de aceptación: 12-03-2013

Introducción

El LES es una enfermedad autoinmune y multisistémica que afecta principalmente a mujeres jóvenes; sin embargo, suele tener una expresión clínica más agresiva en los niños que en los adultos, por lo que a esta edad requiere de un diagnóstico y tratamiento oportuno. Se estima que un 10-20% de los casos de LES debuta en edad pediátrica. Ha habido avances importantes en el arsenal terapéutico para esta enfermedad; no obstante, hoy en día la piedra angular para el tratamiento sigue siendo el uso de esteroides e inmunosupresores^{1,4}.

Cuando el manejo convencional no da los resultados esperados o existe riesgo importante para la vida, sea por falta de respuesta o efectos adversos no deseados, se recurre al uso de tratamiento no convencional, tal como la terapia biológica blanco. La información disponible del uso de rituximab en pacientes pediátricos en el mundo es limitada, no hay precedentes de un estudio en México en el que se valore la evolución de los pacientes pediátricos con lupus que son tratados con rituximab⁶⁻¹⁰.

En el presente estudio se agregó rituximab a pacientes que habían tenido una evolución clínica desfavorable con el tratamiento convencional. El objetivo fue evaluar la evolución de los pacientes pediátricos con LES que recibieron rituximab.

Material y métodos

Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes que fueron diagnosticados con LES antes de los 16 años de edad, en el periodo comprendido entre 2008-2012, que fueron tratados con rituximab en la UMAE 25 de Monterrey, N.L. Se excluyeron aquellos que fallecieron antes de 4 semanas a la administración de rituximab. Se revisaron ocho expedientes clínicos de pacientes que fueron diagnosticados con LES antes de los 16 años de edad durante los años 2008-2012 en la UMAE 25 de Monterrey, N.L. y que recibieron o reciben rituximab como parte de su tratamiento.

En una hoja de recolección de datos se recabó la siguiente información: edad al momento del diagnóstico, sexo, datos clínicos o criterios de LES según la Academia Americana de Reumatología que permitieron el diagnóstico, tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el tratamiento con rituximab, tratamientos previos o coadyuvantes. Se determinó el puntaje del índice de actividad de la enfermedad de MEX-SLEDAI y resultados de laboratorio antes y después del rituximab.

Mediante estadística descriptiva se analizaron los datos clínicos y demográficos de los pacientes pediátricos con LES. El antes y después del tratamiento con rituximab se analizó con prueba de Wilcoxon y T de Student para medias en muestras relacionadas, considerando significancia estadística $p < 0.05$. Este estudio no requirió de patrocinio externo, por lo que no hay conflictos de interés.

Resultados

Se incluyeron ocho pacientes, de los cuales dos (25%) de sexo masculino y seis (75%) femenino. La edad al momento del diagnóstico de LES fue de 11.3 ± 1.03 años. El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico fue de 4.12 ± 1.01 meses, y el inicio de tratamiento con rituximab fue 20.7 ± 6.2 meses después del diagnóstico. Los tratamientos previos fueron: 8 (100%) recibieron ciclofosfamida y prednisona, 7 (87%) azatioprina, 3 (37.5%) ácido micofenólico, 2 (25%) cloroquina, 1 (12%) recibió inmunoglobulina intravenosa y otro (12%) metotrexato. En cuanto a los criterios diagnósticos de lupus del Colegio Americano de Reumatología, 6 pacientes (75%) presentaron eritema malar, 6 (75%) enfermedad hematológica, 5 pacientes (62.5%) tenían anticuerpos antinucleares positivos, 5 pacientes (62.5%) presentaban artritis y la enfermedad renal se presentó en el mismo número de pacientes, las úlceras orales se encontraron en 3 (37.5%), en 2 pacientes (25%) hubo enfermedad neurológica, y en el mismo número se reportó fotosensibilidad y serositis. El anticuerpo antifosfolípido fue positivo en un paciente (12.5%) y ninguno presentó erupción discoide (Tabla 1).

De acuerdo con la farmacodinamia del rituximab, las variables clínicas y de laboratorio posterior al tratamiento fueron valoradas después de 4 semanas o más de su aplicación. El índice de actividad de lupus MEX-SLEDAI, previo a tratamiento de rituximab, fue de 16.25 ± 6.18 puntos, y posterior al tratamiento con rituximab fue de 11.63 ± 6.8 puntos (Tabla 2).

Cuatro pacientes (50%) fallecieron, los cuales tenían un índice de actividad lúpica previo al tratamiento con rituximab de 23 ± 1.7 , y los que sobrevivieron tenían un puntaje de 12.2 ± 3.2 ($p = 0.002$). Posterior al tratamiento con rituximab los pacientes que fallecieron tenían un índice de actividad de 17.6 ± 8.5 , y los que sobrevivieron presentaban un índice de 8 ± 2.1 ($p = 0.038$). No hubo diferencia significativa en cuanto a la edad y al género de los pacientes que fallecieron comparado con los que sobrevivieron. El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de LES fue

Tabla 1. Características clínicas de ocho pacientes pediátricos con diagnóstico de LES tratados con rituximab en el Hospital de Especialidades n.º 25 del IMSS en Monterrey, N.L.

Sexo	
– Masculino	2 (25%)
– Femenino	6 (75%)
Edad al diagnóstico (años)	11.3 ± 1.03
Tiempo de evolución al diagnóstico (meses)	4.1 ± 1.01
Tiempo de evolución al inicio de rituximab (meses)	20.7 ± 6.2
Tratamiento previo	
– Ciclofosfamida	8 (100%)
– Prednisona	8 (100%)
– Azatioprina	7 (87%)
– Acido micofenólico	3 (37%)
– Cloroquina	2 (25%)
– Inmunoglobulina	1 (12%)
– Metotrexato	1 (12%)
Defunciones	4 (50%)

Los valores corresponden al número de pacientes (porcentaje) o a la media ± la desviación estándar.

IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social.

de 1.5 ± 0.5 meses en los niños que fallecieron y de 6.75 ± 4.3 meses en los que siguen vivos ($p = 0.054$). El tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la aplicación de rituximab fue de 22.7 ± 11 meses en los que fallecieron *versus* 18.5 ± 7.2 en los que sobrevivieron ($p = 0.848$).

Se compararon los resultados de laboratorio de esta serie de casos antes y después de la aplicación de rituximab, en los que se observó mejoría de la cuenta plaquetaria previa, fueron de 104,697 ± 46,600 vs 189,037 ± 86,000 mm³ ($p = 0.395$), aumento del complemento C3 previo fue de 44.3 ± 22.9 previo vs 78.1 ± 26.7 mg/dl ($p = 0.048$), el complemento C4 previo fue de 10.7 ± 12.8 vs 17.7 ± 12.7 mg/dl ($p = 0.032$), la proteinuria previa fue de 12.3 ± 5.1 vs 1.3 ± 2.2 g de proteína en orina de 24 h ($p = 0.567$), y la hematuria previa fue de 4.3 ± 1.4 vs 1.1 ± 0.7 eritrocitos por campo ($p = 0.012$) (Tabla 3).

Discusión

El LES grave es el que se presenta en los niños y adolescentes con enfermedad renal o neurológica importante y requieren de un abordaje terapéutico más agresivo. La presencia de autoanticuerpos, los cuales forman depósitos a nivel glomerular, serosas, piel y otros órganos blanco produciendo daño, es una indicación para el uso de rituximab en pacientes con LES. Otra alternativa

Tabla 2. Índice de actividad de lupus (MEX-SLEDAI) antes y después de 4 semanas de tratamiento con rituximab en ocho pacientes pediátricos con diagnóstico de LES en el Hospital de Especialidades n.º 25 del IMSS en Monterrey, N.L.

Paciente n.º	Índice antes	Índice después	p
1	12	8	
2	12	6	
3	21	19	
4	24	9	
5	15	11	
6	24	25	
7	7	6	
8	15	9	
Total	16.2 ± 6.1	11.6 ± 6.8	0.030

Los valores corresponden al n.º de paciente, al valor en puntos o a la media ± la desviación estándar.

IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social.

terapéutica para eliminación de inmunocomplejos es el uso de plasmaféresis. En este estudio se valoró el efecto de la terapia anti-CD20 en pacientes que no respondieron al tratamiento convencional, el cual consiste en pulsos mensuales de ciclofosfamida, con lo que se logra una reducción importante de la afectación renal. Se ha reportado que los pacientes que padecen esta última tienen peor pronóstico, sin embargo en esta serie de casos la enfermedad renal no fue la presentación más frecuente ni se encontró que dicha presentación tuviera una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes que sobrevivieron y los que fallecieron^{11,12}.

El índice MEX-SLEDAI es una escala útil y adaptada para su uso clínico en la mayoría de los centros médicos de México para la medición de actividad del LES; en dicha escala, cuando el puntaje es igual o mayor de 7 se considera como LES activo. Esta escala está validada en pacientes adultos mexicanos, y hasta el momento no hay una escala validada en pacientes pediátricos que padecen esta enfermedad en México. En este estudio se observó que el promedio de puntaje de actividad previo al tratamiento con rituximab fue de 16 puntos, lo cual habla de una enfermedad grave, y posteriormente disminuye a once puntos, con una diferencia estadísticamente significativa, sin embargo, este puntaje traduce que aún hay actividad clínica, y solo dos pacientes lograron una remisión en la actividad lúpica con puntajes menores de 7¹³⁻¹⁶.

Tabla 3. Resultados de laboratorio antes y después del tratamiento con rituximab en niños con diagnóstico de LES del Hospital de Especialidades n.º 25 del IMSS en Monterrey, N.L.

Variable	Antes	Después	p
Linfocitos (mm ³)	510 ± 373	708 ± 605	0.392
Plaquetas (k/μl)	104.6 ± 46.6	189 ± 86	0.395
Hemoglobina (g/dl)	9.34 ± 2.2	9.68 ± 1.7	0.530
C3 (mg/dl)	44.3 ± 22.9	78.1 ± 26.7	0.048
C4 (mg/dl)	10.7 ± 12.8	17.6 ± 12.7	0.032
Proteinuria (g/24 h)	2.3 ± 5.1	1.2 ± 2.2	0.567
N.º de eritrocitos por campo	4.2 ± 1.4	1.1 ± 0.7	0.012
Depuración de creatinina*	95.4 ± 62.5	94.6 ± 61.7	0.973

*ml/min por cada 1.73 m² de superficie corporal; los valores corresponden a la media ± la desviación estándar.
IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social.

El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico definitivo de LES en los pacientes incluidos en este estudio fue de 4.1 meses, lo cual se encuentra de acuerdo con lo reportado en la literatura de 4-8 meses. En una cohorte de 256 pacientes realizada en Toronto se reportó al momento del diagnóstico la presencia de artritis y *rash* malar en el 60%, nefritis en un 37%, serositis en un 20-30% y la afección neurológica entre un 5-30%; en el presente estudio predominó el eritema malar y la enfermedad hematológica en el 75%, seguido por la artritis y la enfermedad renal en el 60%, las úlceras orales se presentaron en menos de la mitad de los casos, la afección neurológica, fotosensibilidad y serositis en una cuarta parte de los pacientes, por lo que en los pacientes estudiados se observó una presentación clínica similar que lo reportado en la literatura^{1,6,17}.

En relación con los ANA, son positivos en más del 95%, tal como en un estudio uruguayo de 18 niños se reporta 94% de ANA positivo. En la presente investigación se observó 62% de positividad para ANA, y esto es menor a lo esperado; es posible que en esto haya influido el tamaño de la muestra estudiada o bien problemas relacionados con la toma de la muestra de laboratorio, de los reactivos utilizados, de la experiencia del laboratorio y de las limitaciones técnicas particulares de cada hospital. Los ocho pacientes cumplieron con los criterios diagnósticos de LES y de otros parámetros bioquímicos que apoyaron el diagnóstico. En el 5% de los pacientes con ANA negativos, el estudio de anti-ADN de doble cadena resulta de utilidad para el diagnóstico de pacientes con anticuerpos antinucleares negativos; lamentablemente este no se realiza de rutina¹⁰⁻¹⁷.

La presencia de linfopenia suele encontrarse entre el 20-40% de los casos de lupus. En el presente estudio se encontró linfopenia en los ocho pacientes; al realizar el análisis estadístico no hubo diferencia antes y después de rituximab en la cuenta absoluta de linfocitos, pero se observó un discreto aumento de linfocitos, los cuales, a pesar de dicho incremento, persistieron en rangos linfopénicos. Esto es contrario a lo esperado tras la aplicación de rituximab, el cual disminuye el conteo linfocitario; en el presente estudio los cambios fueron leves y ninguno logró tener linfocitos normales; por otro lado, también se esperaba que al remitir la actividad lúpica se observara un incremento en la cuenta de linfocitos totales, pero no hubo cambio tampoco en este sentido. La trombocitopenia se presenta de forma inicial en un 15% de los pacientes, la cual a lo largo de la evolución llega hasta en el 40% de los pacientes. La trombocitopenia se le atribuye a la actividad de autoanticuerpos, los cuales disminuyen al eliminarse los linfocitos B posterior a la terapia con rituximab, por lo que en estudios previos se ha observado una mejoría significativa en los recuentos plaquetarios por la terapia biológica blanco. En el presente estudio se documentó un incremento en el recuento plaquetario de los pacientes pediátricos tratados con rituximab, incluso llegaron a valores normales, pero no se observó diferencia posiblemente por el número de pacientes. La anemia del paciente con actividad lúpica es característicamente hemolítica. El 15% de los pacientes pediátricos con LES debutan con anemia hemolítica, y hasta un 40% pueden presentarla a lo largo de la evolución; se observó, en la presente serie, que los niveles de hemoglobina se mantuvieron sin

cambio importante y no hubo descenso de la hemoglobina sugestivo de actividad hemolítica, pero todos los pacientes presentaron anemia. No se documentó anemia hemolítica en ningún paciente durante las 4 semanas posteriores a la infusión de rituximab, solo se documentó actividad hemolítica en el seguimiento de un paciente a la semana 12 de haber terminado la infusión de rituximab; la literatura reporta que aunque tengan Coombs positivo solo el 15% desarrollan hemólisis, lo cual es compatible con lo observado con dicho paciente de la presente serie, y la actividad hemolítica fue atribuida a reactivación de la enfermedad. En lo que respecta a la activación del complemento, este es un indicador sólido de actividad de la enfermedad, y se encontró diferencia significativa en los niveles de C3 y C4 antes y después del tratamiento con rituximab, lo cual es compatible con lo reportado en la literatura internacional. En el examen de la orina hubo descenso de la proteinuria pero sin diferencia estadística, mientras que la eritrocituria sí tuvo impacto estadístico, con lo que podríamos inferir que hay mejoría del daño renal. Lo ideal en este caso es contar con mediciones de linfocitos CD+19 antes y después del tratamiento biológico anti-CD20, lo cual nos daría una visión más objetiva sobre la respuesta y así predecir qué pacientes se verían más beneficiados con la terapia biológica blanco, debido a que dicho precursor linfocítico da un indicador del blanco a tratar, sin embargo no se realiza de forma rutinaria¹⁸⁻²¹.

La mortalidad en el LES grave de pacientes pediátricos sigue siendo alta; en algunos estudios se refiere hasta del 63%. La mortalidad en esta serie fue del 50%, la cual es similar a la reportada en series de 2006; en estudios más recientes se ha reportado una disminución de la mortalidad del paciente con LES, la cual es menor del 11%, pero, al realizarse este estudio en un centro de referencia, los pacientes observados expresaban un estadio de mayor gravedad. Se observó que los pacientes que fallecieron tuvieron un mayor puntaje MEX-SLEDAI previo y después al tratamiento en comparativa con los que sobrevivieron con una diferencia significativa, lo que sugiere que eran pacientes con una expresión más grave. Existe la posibilidad de que exista una relación entre el puntaje del índice de actividad con la probabilidad de fallecer, sin embargo para ello se ha diseñado otro tipo de escalas¹²⁻¹³.

Conclusión

Los resultados del presente estudio muestran que con el tratamiento con rituximab ocurre una reducción

del índice de actividad de lupus, normalización de los niveles de C3 y C4 y reducción de la hematuria en pacientes pediátricos con lupus grave que no respondieron al tratamiento convencional. Además, se observó en estos pacientes incremento en la cuenta plaquetaria y disminución de la proteinuria. Estos resultados sugieren que la terapia biológica blanco con rituximab puede ser una alternativa efectiva en pacientes pediátricos con LES que no responden a la terapia convencional con esteroides e inmunosupresores. No obstante, se requiere la realización de estudios prospectivos con mayor número de pacientes, y sobre todo ensayos clínicos controlados, para poder contar con conclusiones definitivas al respecto.

Bibliografía

1. Blancas L, Guevara M, Espinosa F. Lupus eritematoso sistémico en niños. *Alerg Asma Inmunol Pediatr* 2009;19(1):6-9.
2. Silverman E, Eddy A. Systemic Lupus Erythematosus. En *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Cassidy JT, Petty RE (Eds.), Elsevier Saunders., 6.ª ed., Philadelphia, EUA, 2011, p. 315-43.
3. Escobar-Picasso E, Espinosa-Huerta E, Moreira-Ríos M. Tratado de Pediatría. El niño enfermo. 1.ª ed. México, D.F.: Manual Moderno, 2006. p. 1313-9.
4. Davila L, Ranganathan P. Pharmacogenetics: implication for therapy in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2011(7):537-50.
5. Willems M, Haddad E, Niaudet P. Rituximab Therapy for childhood-onset systemic lupus erythematosus. *J Pediatr* 2006;148:623-7.
6. Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, et al. Clinical and laboratory characteristics and long-term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study. *J Pediatr* 2008;152(4):152-550.
7. Schmutz M, Revel-Vilk S, Hiraki L, Rand ML, Blanchette VS, Silverman ED. Thrombocytopenia and thromboembolism in pediatric systemic lupus erythematosus. *J Pediatr* 2003;143:666-9.
8. Ortega-Álvarez SM, Rubio-Pérez N, Yáñez-Pérez IV. Lupus neuropsiquiátrico en edad pediátrica. *Medicina Universitaria*. 2010;12(47):125-30.
9. Ravelli A, Ballardini G, Viola S, Villa I, Ruperto N, Martini A. Methotrexate therapy in refractory pediatric onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1998;25:572-5.
10. Caggiani M, Gazzara G. Lupus eritematoso sistémico en niños y adolescentes. Características clínicas, inmunológicas y evolutivas. Análisis y consideraciones terapéuticas. *Arch Pediatr Urug*. 2003;74(4):237-44.
11. Marks SD, Tullus K. Modern therapeutic strategies for paediatric systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Acta paediatrica*. 2010; 99:957-74.
12. González B, Hernández P, Olguín H, Miranda M, Lira L, Toso M, Quezada A, Norambuena X, Talesnik E, Méndez C, Navarrete C. Changes in the survival of patients with systemic lupus erythematosus in childhood: 30 years experience in Chile. *Lupus*. 2005;14(11):918-23.
13. Guzmán J, Cardiel MH, Arce-Salinas A. Measurement of Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus. Prospective Validation of 3 Clinical Indices. *J Rheumatol*. 1992;19:1551-8.
14. Looney RJ, Anolik J, Sanz I. Treatment of SLE with Anti-CD20 Monoclonal Antibody. *Curr Dir Autoimmun*. 2005;8:193-205.
15. Fra GP, Avanzi GC, Bartoli E. Remission of refractory lupus nephritis with a protocol including rituximab. *Lupus*. 2003;12:783-7.
16. Garcia-Hernandez FJ, Diaz-Cobos C, Callejas-Rubio JL, Ocaña-Medina C, Ortega-Centeno N, Sánchez-Roman J, et al. Experiencia con rituximab en el tratamiento de pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Reumatol Clin*. 2006;2:23-30.
17. Weiss JE. Pediatric Systemic Lupus Erythematosus: more than a positive anti-nuclear antibody. *Pediatrics in Review* 2012;33 (62) DOI: 10.1542/pir.33-2-62.
18. Iwata S, Saito K, Tokunaga M. Phenotypic Changes of lymphocytes in patients with systemic lupus erythematosus who are in longterm remission after B cell depletion therapy with rituximab. *J Rheumatol*. 2011;38:633-41.
19. Podolskaya A, Stadermann M, Pilkington C, Marks SD, Tullus K. B cell depletion therapy for 19 patients with refractory systemic lupus erythematosus. *Arch Dis Child*. 2008;93:401-6.
20. Gillis JZ, Dalloera M, Gross A, Yazdany J, Davis J. Six refractory lupus patients treated with rituximab: a case series. *Arthritis Rheum*. 2007;57:538-42.
21. Edwards JC, Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes. *Rheumatology*. 2001;40:205-11.