

Investigación original

Desenlaces con el uso de rituximab en pacientes con nefritis lúpica refractaria en una cohorte colombiana



Julián Barbosa-Arana^a, Juan David López-López^a, Sebastián Guerra-Zarama^a, Santiago Monsalve-Yepes^a, María Fernanda Saavedra-Chacón^a, José David Serna-Giraldo^a, Juan Camilo Díaz-Coronado^{a,b}, Diego Fernando Rojas-Gualdron^a, Deicy Hernandez-Parra^{b,*} y Sebastián Herrera^b

^a Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad CES, Medellín, Colombia

^b Grupo de Información Clínica Artmedica IPS, Medellín, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 29 de marzo de 2022

Aceptado el 18 de julio de 2022

On-line el 19 de octubre de 2022

Palabras clave:

Nefritis lúpica

Rituximab

Nefritis lúpica refractaria

R E S U M E N

Introducción/Objetivo: Describir la seguridad y la respuesta al tratamiento con rituximab (RTX), estimando su impacto en la utilidad del estado de salud (UES) de pacientes con nefritis lúpica (NL) refractaria tratados en un centro de referencia de varias ciudades de Colombia. **Materiales y métodos:** Estudio de seguimiento a una cohorte basado en registros. Se incluyeron pacientes con edades entre 16 y 75 años a quienes se les documentó NL clase III-IV ($\pm$ V) según criterios de la *International Society of Nephrology/Renal Pathology Society* (ISN/RPS), refractarios al manejo de primera línea. Como desenlace principal se definió la respuesta total o parcial al tratamiento, y como desenlaces secundarios, la UES medida mediante el EQ-5D-3 y la seguridad al tratamiento con RTX. Los análisis de impacto en la UES se realizaron mediante diferencias de medias según respuesta de tratamiento con regresión robusta.

Resultados: Se incluyeron 46 pacientes (44 mujeres), con una edad mediana de 34 años (RIC = 13), mediana de SDI de 1 (RIC = 1) y mediana de actividad por SLEDAI de 4,5 (RIC = 5,9). Se observó respuesta al RTX en 27 (58,7%) pacientes. Con ajuste por SLEDAI y cointervenciones, los pacientes que respondieron al RTX obtuvieron una media de UES mayor en 0,162 (IC 95%: 0,006-0,317), lo cual equivale a 1,9 (IC 95%: 0,2-3,8) meses más del tiempo vivido en condiciones de salud ideal por cada año con NL refractaria. El 54,3% de los pacientes tuvo una adecuada seguridad al RTX.

Conclusión: Desde la perspectiva del paciente, la respuesta a tratamiento con RTX en pacientes con NL refractaria implica un impacto relevante en su calidad de vida.

© 2022 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: deicyhepa@gmail.com (D. Hernandez-Parra).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2022.07.006>

0121-8123/© 2022 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Outcomes with the use of rituximab in patients with refractory lupus nephritis in a Colombian cohort

A B S T R A C T

Keywords:

Lupus nephritis

Rituximab

Refractory lupus nephritis

Introduction/Objective: To describe the safety and response to treatment with rituximab (RTX), estimating its impact on the health state utility (HSU) of patients with refractory lupus nephritis (LN) treated in referral centres in several cities in Colombia.

Materials and methods: A registry-based follow-up study. Patients aged between 16 and 75 years, who were refractory to first-line management and had ISN/RPS class III-IV ($\pm$ V) LN, were included. Our primary outcome was total or partial response to treatment; secondary outcomes were HSU measured with the EQ-5D-3L, and safety of treatment with RTX. The impact analysis of response to RTX on HSU were performed by mean difference estimated by robust regression.

Results: Forty-six patients (44 women) were included, with a median age of 34 years (IQR = 13), the median SDI was 1 (IQR = 1) and the median activity measured by SLEDAI was 4.5 (IQR = 5.9). Response to RTX was observed in 27 (58.7%) patients. Adjusted for SLEDAI and co-interventions, the patients who responded to RTX obtained a higher mean HSU by 0.162 (95% CI: 0.006-0.317). Which is equivalent to 1.9 (95% CI: 0.2-3.8) more months lived in ideal health conditions for each year with refractory LN. In 54.3% of the patients, RTX had adequate safety.

Conclusion: From the patient's perspective, the response to treatment with RTX in patients with refractory LN implies a significant impact on their quality of life.

© 2022 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U.

All rights reserved.

Introducción

El compromiso renal en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) ocurre usualmente durante los primeros 3 años de la enfermedad y puede encontrarse hasta en el 90% de las biopsias renales; la mitad de estos casos conlleva enfermedad clínicamente significativa¹⁻³. La prevalencia de esta manifestación depende de la etnia, con una prevalencia de nefritis lúpica (NL) del 27,9% en la cohorte EuroLupus y del 51,7% en GLADEL (cohorte multinacional latinoamericana de lupus)^{4,5}.

El tratamiento de la NL está determinado por el sistema clasificatorio propuesto por la Sociedad Internacional de Nefrología y la Sociedad de Patología Renal (*International Society of Nephrology/Renal Pathology Society* [ISN/RPS]). Los esteroideos sistémicos en combinación con ciclofosfamida (CYC) o micofenolato mofetil (MMF) son terapia de primera línea para la inducción de la remisión^{4,5}. Aproximadamente el 20-30% de los pacientes tendrá enfermedad refractaria a estos, y el 50% recaerá, a pesar de la terapia de mantenimiento⁶. La refractariedad se define como persistencia a los 6-12 meses de proteinuria > 500-700 mg/día, sedimento activo y empeoramiento de la función renal⁷.

Debido a la mayor mortalidad y el acúmulo de daño entre los pacientes con nefritis lúpica refractaria (NLR)⁸, cobran relevancia otras opciones de tratamiento. Aunque el rituximab (RTX) no alcanzó los desenlaces primarios en los dos ensayos clínicos aleatorizados diseñados para evaluar su eficacia en manifestaciones renales y no renales de LES (estudios LUNAR⁹ y EXPLORER⁷), ha mostrado buen perfil de seguridad y eficacia para el tratamiento de manifestaciones refractarias en LES, particularmente en artritis y NL en cohortes y estudios

abiertos^{4,5,10,11}. Debido a su costo, la disparidad de la evidencia y el desconocimiento de su verdadero impacto en calidad de vida, específicamente en pacientes con NL^{12,13}, se hace relevante la generación de evidencia sobre los resultados obtenidos en condiciones reales de práctica clínica.

El objetivo de este estudio fue describir la seguridad y la respuesta al tratamiento con RTX, estimando su impacto en la utilidad del estado de salud (UES) de pacientes con NLR tratados en un centro de referencia de varias ciudades de Colombia.

Métodos

Diseño del estudio

Estudio descriptivo de seguimiento a una cohorte basado en registros. Se obtuvo la aprobación del Comité de Ética de la Investigación en Seres Humanos de la Universidad CES. Se respetó la confidencialidad y la integridad de los datos de los pacientes. Este reporte sigue las recomendaciones de la declaración STROBE¹⁴.

Contexto y participantes

Se incluyeron pacientes con edades entre 16 y 75 años, a quienes se les documentó NL clase III-IV ($\pm$ V) según criterios de la ISN/RPS, refractarios al manejo de primera línea con esteroides en combinación con CYC o MMF. Se definió refractariedad como la persistencia de proteinuria > 0,5 g/día a 12 meses^{15,16}. Se excluyeron los pacientes que ya habían recibido tratamiento con RTX u otro tratamiento anti CD20, que hubieran tenido infecciones previamente a la aplicación del RTX,

malignidad sólida o hematológica clínicamente relevante y alergias o alguna contraindicación para recibir el medicamento.

Los pacientes incluidos son parte del programa de vigilancia y seguimiento de enfermedades autoinmunes de una institución especializada en gestión del riesgo en enfermedades de alto impacto con sedes en Armenia, Bogotá, Cali, Manizales, Medellín, Montería, Pasto, Pereira y Tunja. Se tomaron datos de la historia clínica de pacientes registrados entre enero de 2015 y mayo de 2020.

Variables

Como desenlace principal se definió la respuesta total o parcial al tratamiento, evaluada de forma cualitativa según el reporte de los resultados documentados en la historia clínica. La respuesta se definió entonces como reducción de la proteinuria en un 50% a 6 meses o una proteinuria <700 mg a 12 meses¹⁷. Como desenlaces secundarios se tomaron la UES medida mediante el EQ-5D-3 y la seguridad al tratamiento con RTX.

Como variables del manejo farmacológico se consideraron la dosis acumulada y la respuesta cualitativa a cada medicamento. Las variables clínicas que se tuvieron en cuenta fueron la edad a NL, la edad a NLR, el índice acumulado de daño (SDI) cuantitativo, el Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), los anticuerpos antinucleares (ANA) con sus respectivos títulos y patrón, y los datos del uroanálisis y biopsia renal con la respectiva clasificación de la NL. Otras variables clínicas fueron el desarrollo de enfermedad renal terminal, la necesidad de diálisis y el trasplante renal. Adicionalmente, se incluyeron las variables sociodemográficas sexo, edad, educación, estrato y área de residencia.

Tamaño de muestra y control de sesgos

De los pacientes con LES registrados en la base de datos se obtuvieron todos los pacientes con NL y aquellos refractarios al manejo inicial, y finalmente se analizaron los pacientes refractarios que recibieron RTX. Para el control de posibles sesgos se revisaron minuciosamente los criterios de inclusión y exclusión, y al incluir pacientes se verificaron las historias clínicas por parte de personal entrenado y estandarizado. La estandarización se llevó a cabo durante la prueba piloto y la calidad del dato se verificó mediante auditoría externa. Además, para la confusión por indicación se ajustaron las medidas epidemiológicas de diferencias de riesgos y de medias por características pronósticas basales de los pacientes mediante la regresión múltiple. Para los datos perdidos se llevó a cabo una segunda revisión de la historia clínica, haciendo énfasis en ellos. Se reportan los datos que no fue posible documentar.

Análisis estadístico

El análisis descriptivo se llevó a cabo mediante frecuencias y porcentajes para las variables categóricas y con medianas y rangos intercuartiles (RIC) para las variables cuantitativas. Las edades medias a NL y NLR se estimaron usando regresión lognormal para datos censurados en intervalo: los pacientes con edad de inicio desconocida fueron censurados

a la izquierda, mientras que los pacientes que presentaron NL o NLR durante el periodo de seguimiento fueron censurados en intervalo. Se presentan las estimaciones de media junto con intervalos del 95% de confianza (IC 95%).

La seguridad y la respuesta al RTX se presentan mediante frecuencias y porcentajes. La UES se presenta mediante media (DE) y mediana (RIC). El perfil de afectación por dimensión del EQ-5D-3L se presenta gráficamente.

El impacto de la respuesta a tratamiento en la UES se analizó mediante diferencia de medias observada y ajustada por SLEDAI, sexo, dosis acumulada de RTX y uso de CYC, MMF y metilprednisolona. Estas diferencias se estimaron empleando una regresión robusta, debido a que la medida de UES no se ajusta al supuesto de normalidad. Se hizo análisis de sensibilidad estimando diferencias de medianas, observada y ajustada mediante regresión cuantil. Se presentan las estimaciones junto con el IC 95% y los valores p. El nivel de significación se estableció en 0,05 y se consideraron clínicamente relevantes diferencias en UES $\geq 0,07$ según reporte de umbral de diferencia mínima clínicamente relevante en pacientes con LES¹⁸. Los análisis se ejecutaron en Stata versión 16.1 (College Station, TX, EE.UU.).

Resultados

Participantes

De 1.209 pacientes con diagnóstico de LES, 276 tenían NL. De estos, 46 eran refractarios y recibieron RTX. A estos 46 se les realizó seguimiento durante un año y fueron analizados.

Características de los participantes

De los 46 pacientes analizados durante los 12 meses (tabla 1), 44 (95,65%) eran mujeres; la mediana de edad fue de 34 años (RIC = 13) y la mediana de años de educación fue de 11 años

Tabla 1 – Características de los participantes

	n	%
Sexo		
Femenino	44	95,7
Estrato socioeconómico		
1	6	13
2	24	52,2
3	12	26,1
4	2	4,4
5	2	4,4
Lugar de residencia		
Urbano	40	87
	Mediana	RIC
Edad	34	13
Años de educación	11	2
Tiempo de evolución de NL	1,4	4,9
SDI	1	1
SLEDAI	4,5	5,9
Elaboración propia.		

Tabla 2 – Respuesta y dosis acumulada a tratamientos previos

	n	%
Uso de ciclofosfamida	43	93,5
Respuesta	5	10,8
Dato perdido	3	6,5
Uso de micofenolato	41	89,1
Respuesta	6	13
Dato perdido	5	10,8
Dosis acumulada en gramos	Mediana	RIC
Ciclofosfamida	6,05	2,94
Micofenolato	3.390	2.654
Elaboración propia.		

(RIC = 2); 6 (13,04%) pacientes correspondían al estrato socioeconómico 1, mientras que 24 (52,17%) pertenecían al estrato 2; 40 (86,96%) de ellos eran residentes de área urbana. Además, se encontró la mediana del SDI de 1 (RIC = 1) y la mediana de actividad por SLEDAI de 4,5 (RIC = 5,9). El promedio de edad al diagnóstico de NL fue de 25,6 años (IC 95%: 23,0-28,1), y para NLR fue de 30,5 años (IC 95%: 27,7-33,3). La mediana del tiempo de duración de la NL fue de 1,4 años (RIC = 4,9).

Desde el diagnóstico de NL, 43 pacientes de la cohorte usaron CYC o MMF. El 74% iniciaron con CYC, el resto con MMF, y una vez se demostró la falla de esta terapia se cambió el tratamiento a MMF o CYC, respectivamente. De los pacientes que presentaron respuesta en algún momento a CYC o MMF, esta se mantuvo en promedio por meses.

En cuanto a las características histológicas y renales (tabla 2), 10 (21,7%) pacientes tenían una clasificación ISN/RPS clase III, 40 (87%) clase IV y 15 (32,6%) clase V, sin ser excluyentes la una de la otra. En total, 5 (10,9%) pacientes requirieron diálisis en algún momento del seguimiento, 2 progresaron a enfermedad renal crónica y uno fue llevado a trasplante renal (tabla 3).

Con referencia a las variables clínicas basales, es de resaltar: 30 (65,2%) pacientes tenían proteinuria por encima de 2,5 g en 24 h, 26 (56,5%) presentaban hematuria y en 18 (39,1%) casos se observaron cilindros celulares en uroanálisis. Los ANA fueron positivos en 42 (91,3%) casos, siendo el patrón más reportado el homogéneo, que correspondió al 57,8% de la cohorte. El 93,5% de los pacientes tuvo tratamiento con CYC en un esquema de altas dosis mensuales (0,5-1 g/m² mensual), con un porcentaje de respuesta del 10,8% y una dosis acumulada de 6,5 g. Así mismo, el 89,1% de los pacientes recibió MMF, con respuesta del 13% (tabla 2).

Respuesta al tratamiento, seguridad y utilidad del estado de salud

Se observó respuesta al tratamiento con RTX en 27 (58,7%) pacientes (tabla 4), cuya UES media fue de 0,830 (IC 95%: 0,738-0,922); entre quienes no mostraron respuesta a tratamiento, la UES media fue de 0,668 (IC 95%: 0,551-0,785). Con ajuste por SLEDAI y coinervenciones, los pacientes que respondieron al tratamiento con RTX obtuvieron una media de UES mayor en 0,162 (IC 95%: 0,006-0,317). La diferencia de medianas de UES

Tabla 3 – Características histológicas y renales

	n	%
Mesangial (II)		
Sí	0	0,0
No	43	93,5
Perdido	3	6,5
Focal segmentaria (III)		
Sí	10	21,7
No	34	73,9
Perdido	2	4,3
Proliferativa difusa (IV)		
Sí	40	87,0
No	6	13,0
Membranosa (V)		
Sí	15	32,6
No	28	60,9
Perdido	3	6,5
Esclerosante avanzada (VI)		
Sí	0	0,0
No	43	93,5
Perdido	3	6,5
Otra nefropatía		
Sí	5	10,9
No	40	87,0
Perdido	1	2,2
Falla renal cónica terminal		
Sí	2	4,3
No	44	95,7
Diálisis		
Sí	5	10,9
No	41	89,1
Trasplante renal		
Sí	1	2,2
No	45	97,8
Proteinuria ≥ 2,5 o 3 más		
Sí	30	65,2
No	12	26,1
Perdido	4	8,7
Cilindros celulares		
Sí	18	39,1
No	27	58,7
Perdido	1	2,2
Hematuria		
Sí	26	56,5
No	20	43,5
ANA		
Sí	42	91,3
No	2	4,3
Perdido	2	4,3
Patrón		
Homogéneo	22	47,8
Citoplasmático	4	8,7
Mixtos	1	2,2
Moteado	10	21,7
Nucleolar	2	4,3
Perdido	5	10,9
Elaboración propia.		

fue de 0,208 (IC 95%: 0,017-0,399). Esta diferencia implica que, por cada año vivido con NLR, los respondedores a RTX pierden el equivalente a entre 1,9 (IC 95%: 0,2-3,8) y 2,5 (IC 95%: 0,2-4,8) meses menos de tiempo vivido en condiciones de salud ideal, en comparación con los pacientes que no respondieron al tratamiento (tabla 5). El 54,3% de los pacientes tuvo una adecuada

Tabla 4 – Respuesta al tratamiento de RTX

	n	%
Uso de rituximab	43	93,5
Respuesta	27	58,7
Dato perdido	4	8,7
Dosis acumulada en gramos	Mediana	RIC
Rituximab	2	1
Elaboración propia.		

Tabla 5 – Diferencia en utilidad del estado de salud entre respondedores y no respondedores al tratamiento con rituximab

Respuesta al tratamiento	Media (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)
Sí	0,830 (0,738-0,922)	0,162 (0,006-0,317)
No	0,668 (0,551-0,785)	0
Respuesta al tratamiento	Mediana (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)
Sí	0,819 (0,710-0,928)	0,208 (0,017-0,399)
No	0,611 (0,466-0,756)	0
Ajustado por SLEDAI y uso de coinervenciones (ciclofosfamida y micofenolato).		
Elaboración propia.		

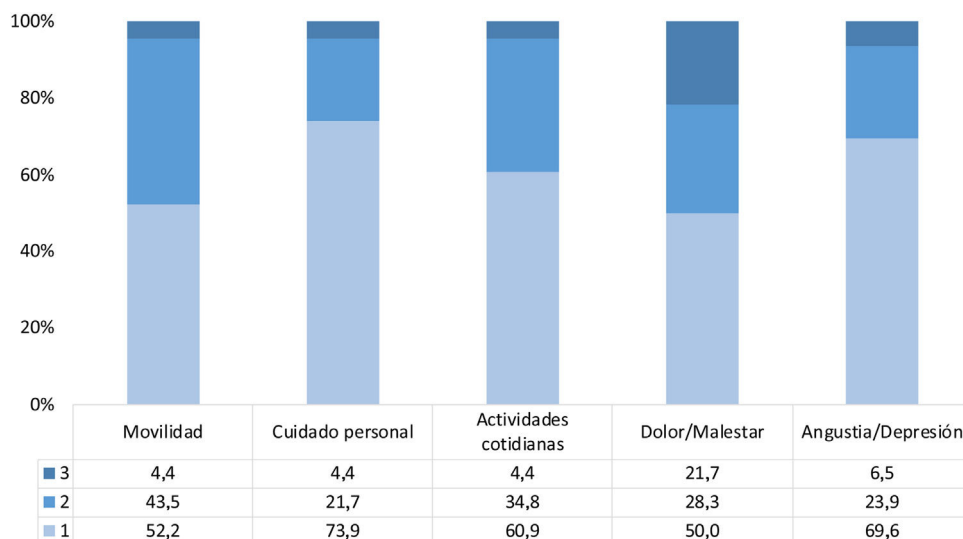
seguridad al tratamiento con RTX. De los eventos adversos, los datos recopilados se reportaron de manera deficiente. El más reportado fue anafilaxia. No hubo eventos adversos mayores que llevaran a la suspensión del medicamento. En 3 de los pacientes, la aplicación de la primera dosis de RTX se vio retrasada por problemas administrativos con su aseguradora.

Discusión

En Colombia, se estima que la mitad de los adultos con LES presentarán compromiso renal en algún momento de su vida, con predominio de formas histológicas graves que se caracterizan por bajas tasas de remisión^{15,16,19-21} y progresión a enfermedad renal crónica terminal en uno de cada 4 a 10 pacientes^{22,23}.

El uso de RTX en LES y NL ha generado controversia por los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados EXPLORER⁷ y LUNAR⁹, al no encontrarse un beneficio adicional a la terapia estándar; sin embargo, varios reportes de vida real han sugerido un papel importante en NLR^{9,24}, en tanto que las dificultades para la evaluación de desenlaces con las clinimetrías utilizadas en estos estudios han llevado a su uso extendido por fuera de la etiqueta^{9,10,15,16,19-30}. En una cohorte de 164 pacientes con NL que recibieron RTX, de los cuales la mitad eran refractarios, se ha descrito respuesta renal completa en el 30% de los casos a 12 meses, con menor tasa de respuesta en aquellos con NL clase IV²⁵. Otro estudio, con población coreana, analizó 39 pacientes con LES refractario, de los cuales 17 tenían NL, y se logró respuesta renal parcial en 11 de los 17, sin alcanzar respuesta renal completa²⁶. Por último, en un subgrupo de 32 pacientes colombianos con NLR, el 61,53% obtuvo respuesta renal a los 12 meses según el criterio de proteinuria²⁷. Estos hallazgos son similares a los encontrados en nuestro estudio, en los cuales el 58,7% de la población alcanzó respuesta a un año.

La información es escasa con respecto al impacto del RTX sobre la calidad de vida en el contexto de la NL²⁹. Se ha evaluado el impacto en calidad de vida en el paciente con LES, principalmente cuando existe compromiso articular, manifestaciones graves renales, manifestaciones neuropsiquiátricas, acúmulo de daño, toxicidad de medicamentos y presencia de otras comorbilidades^{28,31,32}. Al momento de esta revisión, el único reporte en el cual se evalúan pacientes con LES, el uso de RTX y su impacto sobre la calidad de vida, que incluyó pacientes con NL, encontró que su administración se asocia con

**Figura 1 – Afectación por dimensiones de calidad de vida del EuroQol en los pacientes con respuesta a RTX.**

mejoría en el puntaje de EuroQol²⁹. En nuestro estudio se vio mejoría en todas las dimensiones del EuroQol, especialmente en dolor, alteración de las actividades cotidianas y movilidad en los pacientes con NLR y respuesta a RTX (fig. 1). Otros estudios han arrojado datos similares en las dimensiones de calidad de vida de pacientes con LES, especialmente en alteración de actividades cotidianas, ansiedad y depresión³⁰. La UES promedio en nuestro estudio fue de 0,83 en los pacientes con NLR y respuesta al RTX, configurando aproximadamente 2,5 meses más de tiempo vivido en un estado de salud pleno, comparado con los no respondedores a RTX, lo cual indica que en nuestra cohorte, la cual representa un grupo de difícil manejo de NL, se sugiere un impacto en calidad de vida en los pacientes con NL en el contexto de refractariedad al tratamiento, que se vio mejorado con el uso de RTX. Estos resultados apoyan la efectividad del RTX, como se ha reportado en otros estudios^{24,25}, y sugiere un impacto positivo sobre la calidad de vida en los pacientes con NLR.

Limitaciones

Una limitación del estudio es no poder identificar otros condicionantes de uso del RTX, tales como la variabilidad en la entrega oportuna del medicamento o su aplicación de manera regular, puesto que en nuestro sistema de salud es difícil establecer de manera precisa los periodos de no uso, propios de las condiciones en vida real y fraccionamiento de la atención.

En este estudio, sujeto a sesgos de información y desenlace, tales sesgos se controlaron con una selección de la población basada en criterios clasificatorios estandarizados, tanto diagnósticos como de no respuesta. Además, solo los pacientes con datos completos fueron incluidos, y se tuvo que excluir un número sustancial de pacientes por los datos perdidos.

Hasta el momento, nuestro estudio es una de las cohortes más grandes de pacientes con NLR en Colombia, lo que permite tomar en consideración los resultados obtenidos en nuestro estudio al evaluar pacientes con la misma enfermedad a nivel local. En segunda medida, de los 27 pacientes que presentaron respuesta a RTX, 22 (81%) recibieron de manera concomitante MMF en el momento de la inducción. La adición de MMF al RTX refleja la práctica clínica usual; sin embargo, la respuesta a RTX puede verse potenciada por el efecto del MMF.

Se entiende que la respuesta renal completa puede tardar hasta 2 años en alcanzarse, y que menos del 40% de los pacientes logra este resultado en los primeros 6 meses. A pesar de ello, y acogiéndonos a las recomendaciones de EULAR/ERA-EDTA en los pacientes sin respuesta parcial luego de 6 a 12 meses y que experimentaron cambio de tratamiento entre MMF o CFM o viceversa, se definen como NLR. Teniendo en cuenta esta condición, la variable tiempo de seguimiento podría ser otra limitación del estudio, dado que solo contamos con un periodo de seguimiento de 12 meses y no de 18 meses o más, como sería lo ideal.

Interpretación/conclusiones

En una cohorte de pacientes colombianos con NLR, el RTX podría ser efectivo para lograr respuesta renal a 6-12 meses de tratamiento con respecto al desenlace de proteinuria.

Nuestro estudio sugiere, además, que con independencia del SLEDAI, de los tratamientos previos (CYC y MMF), y a pesar de tener acúmulo de daño, los pacientes que respondieron a RTX tuvieron mejoría en todas las dimensiones del EuroQol, sobre todo en alteración de actividades cotidianas, dolor y movilidad, con una disminución entre 1,9 y 2,5 meses en la pérdida del estado de salud plena por cada año vivido con la enfermedad, comparado con los pacientes que no tuvieron respuesta a RTX. Por tanto, ya que el SDI promedio de 1 en nuestro estudio refleja una cohorte enferma y de mal pronóstico de base, hace que el impacto encontrado en la calidad de vida sea mas relevante.

Nuestro estudio resalta que la evaluación del impacto en calidad de vida adicionada a la clinimetría es fundamental para establecer tratamientos y hacer su ajuste en la práctica clínica diaria.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lisnevskaja L, Murphy G, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2014;384:1878-88, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60128-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60128-8).
2. Danila MI, Pons-Estel GJ, Zhang J, Vila LM, Reveille JD, Alarcon GS. Renal damage is the most important predictor of mortality within the damage index: Data from LUMINA LXIV, a multiethnic US cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;48:542-5, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kep012>.
3. Mok CC, Kwok RCL, Yip PSF. Effect of renal disease on the standardized mortality ratio and life expectancy of patients with systemic lupus erythematosus: SMR and life expectancy of patients with lupus renal disease. *Arthritis Rheum*. 2013;65:2154-60, <http://dx.doi.org/10.1002/art.38006>.
4. 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;64:797-808, <http://dx.doi.org/10.1002/acr.21664>.
5. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JHM, 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;71:1771-82, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201940>.
6. Chan TM, Tse KC, Tang CS, Mok MY, Li FK; Hong Kong Nephrology Study Group. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16:1076-84, <https://doi.org/10.1681/ASN.2004080686>.
7. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: The randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62:222-33, <http://dx.doi.org/10.1002/art.27233>.
8. Joo YB, Won S, Choi CB, Bae SC. Lupus nephritis is associated with more corticosteroid-associated organ damage but less corticosteroid non-associated organ damage. *Lupus*. 2017;26:598-605, <http://dx.doi.org/10.1177/0961203316671813>.

9. 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, <http://dx.doi.org/10.1002/art.34359>.
10. Reddy V, Jayne D, Close D, Isenberg D. B-cell depletion in SLE: Clinical and trial experience with rituximab and ocrelizumab and implications for study design. *Arthritis Res Ther.* 2013;15 Suppl 1:S2, <http://dx.doi.org/10.1186/ar3910>.
11. 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, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202844>.
12. Ministerio de Salud, Colombia. Termómetro de precios de medicamentos. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/salud/MT/Paginas/termometro-de-precios.aspx>.
13. Matoma MA, Gómez TL. Costos médicos directos en el tratamiento de lupus eritematoso sistémico en Colombia. Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales. 2014. Disponible en: <https://repository.udca.edu.co/bitstream/11158/248/1/203747.pdf>.
14. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Epidemiology.* 2007;18:800-4, <http://dx.doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181577654>.
15. Pinto Peñaranda LF. Nefropatía lúpica. *Ref Colomb Nefrol.* 2014;1:104-17.
16. Pinto L, Guerra L, González J, Pérez A, Velásquez C, Felipe O. Lupus eritematoso sistémico: análisis del comportamiento clínico en una población de Medellín. *Rev Col Reum.* 1997;4:170-3.
17. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, Anders HJ, Aringer M, Bajema I, et al. 2019 update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:713-23, [0.1136/annrheumdis-2020-216924](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-216924).
18. Mikdashi J. Measuring and monitoring health-related quality of life responsiveness in systemic lupus erythematosus patients: Current perspectives. *Patient Relat Outcome Meas.* 2018;9:339-43, <http://dx.doi.org/10.2147/PROM.S109479>.
19. Senior J, Pinto L, Uribe O, Felipe O, Ramírez L. Correlación clínico-patológica y respuesta a pulsos de ciclofosfamida. *Rev Col Reum.* 1994;1:19-27.
20. Ruiz O, Londoño J, Vélez P, Ortiz I, Motta L, Valle R. Descripción de una cohorte de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) en un hospital de Bogotá-Colombia. *Rev Col Reum.* 2003;10:266-76.
21. Pinto L, Márquez J, Velásquez C, Duque V. Lupus nephritis: Description of a cohort of Hispanic patients and detection of remission predictors at 12 months. *Lupus.* 2013;22:86-94.
22. Martins L, Rocha G, Rodrigues A, Santos J, Vasconcelos C, Correia J, et al. Lupus nephritis: A retrospective review of 78 cases from a single center. *Clin Nephrol.* 2002;57:114-9, <http://dx.doi.org/10.5414/cnp57114>.
23. MacGowan JR. Retrospective analysis of outcome in a cohort of patients with lupus nephritis treated between 1977 and 1999. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41:981-7, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/41.9.981>.
24. Fernández-Nebro A, de la Fuente JM, Carreño L, Izquierdo MG, Tomero E, Rúa-Figueroa I, et al. Multicenter longitudinal study of B-lymphocyte depletion in refractory systemic lupus erythematosus: The LESIMAB study. *Lupus.* 2012;21:1063-76, <http://dx.doi.org/10.1177/0961203312446627>.
25. Díaz-Lagares C, Croca S, Sangle S, Vital EM, Catapano F, Martínez-Berriotxo A, et al. Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis: Pooled data from European cohorts. *Autoimmunity Rev.* 2012;11:357-64, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2011.10.009>.
26. Bang SY, Lee CK, Kang YM, Kim HA, Suh CH, Chung WT, et al. Multicenter retrospective analysis of the effectiveness and safety of rituximab in Korean patients with refractory systemic lupus erythematosus. *Autoimmune Dis.* 2012;2012:565039-96, <http://dx.doi.org/10.1155/2012/565039>.
27. Pinto L, Velásquez C, Prieto C, Mestra L, Forero E, Márquez J. Rituximab induces a rapid and sustained remission in Colombian patients with severe and refractory systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2011;20:1219-26, <http://dx.doi.org/10.1177/0961203311409273>.
28. Björk M, Dahlström Ö, Wetterö J, Sjöwall C. Quality of life and acquired organ damage are intimately related to activity limitations in patients with systemic lupus erythematosus. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015;16:188, <http://dx.doi.org/10.1186/s12891-015-0621-3>.
29. Parodis I, Lopez Benavides AH, Zickert A, Pettersson S, Möller S, Welin Henriksson E, et al. The impact of belimumab and rituximab on health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019;71:811-21, <http://dx.doi.org/10.1002/acr.23718>.
30. Cuervo FM, Santos AM, Peláez-Ballesteros I, Rueda JC, Angarita JI, Giraldo R, et al. Comparison of quality of life in patients with musculoskeletal symptoms, those with other comorbidities, and healthy people, in a Colombian open population study. *Rev Colomb Reumatol.* 2020;27:166-76.
31. Piga M, Arnaud L. The main challenges in systemic lupus erythematosus: Where do we stand? *J Clin Med.* 2021;10:243, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10020243>.
32. Kernder A, Elefante E, Chehab G, Tani C, Mosca M, Schneider M. The patient's perspective: Are quality of life and disease burden a possible treatment target in systemic lupus erythematosus? *Rheumatology (Oxford).* 2020;59 Suppl:63-8, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keaa427>.