



Uso fuera de prospecto de rituximab: usos *off label* en nefrología.

Dres. Javier Jara, Stefano Fabbiani, Federico Garafoni.

Rituximab es un anticuerpo monoclonal que actúa sobre el antígeno CD20. Como ya fue mencionado en el número anterior, presenta múltiples usos *off label* en distintas especialidades médicas.

En el presente número se abordarán los usos *off label* y su evidencia en nefrología.

Evidencia para su uso en nefropatía por cambios mínimos y glomeruloesclerosis focal y segmentaria

La nefropatía por cambios mínimos (MCD) es definida por la presencia de un síndrome nefrótico generalmente puro, que en la microscopía óptica se observa la ausencia de lesiones morfológicas y en la microscopía electrónica la desaparición o fusión de los pedicelos. Esta entidad forma parte de las podocitopatías en conjunto con la glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GESF) y la glomerulonefritis mesangial IgM (GNIgM). La MCD presenta un curso clínico crónico que está marcado por recidivas respondiendo generalmente a los corticoides, con un bajo porcentaje de progresión a la enfermedad renal crónica (ERC)⁽¹⁾.

Se realizó una búsqueda bibliográfica con los términos "*rituximab*" AND "*minimal change disease*" ajustando la búsqueda a los últimos 10 años y en revisiones sistemáticas encontrando un total de 7 resultados. Se describen los 3 artículos que responden a la respuesta clínica planteada.

Una revisión sistemática publicada en 2014 en la que se incluyeron un total de 14 artículos que fueron extraídos de bases de datos Medline y Embase a través de las siguientes palabras claves: "síndrome nefrótico", "enfermedad de cambios mínimos", "glomeruloesclerosis focal y segmentaria" y "rituximab", limitándose a aquellos que fueron publicados en idioma inglés. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con síndrome nefrótico que fueron tratados con rituximab. Como variable primaria se evaluó el número de recaídas antes y después de rituximab en un año, definiendo recaída como proteinuria > 3,0 a 3,5 g de proteína por día medida a través de orina de 24 horas o 300 a 350 mg/mmol si se utilizó orina aislada. La revisión consta de 14 artículos con un total de 86 pacientes distribuidos en 53 hombres y 33 mujeres, con una media de edad de 27.5 años, de los cuales 77 pacientes presentaban MCD y 9 GESF. Los pacientes recibieron rituximab con dosis variables desde 375 a 1000 mg. La remisión parcial o completa se evaluó en 80 pacientes dado que no se presentaba información sobre los 6 restantes; de éstos 78 lograron al menos una remisión parcial y 3 no presentaron respuesta. Previo al tratamiento las recaídas anuales representaban 1.3 (0-9) por año y posterior al tratamiento se observó una disminución significativa pasando a 0 (0-2) con un valor $p < 0,001$. Cabe destacar que 60 pacientes al momento del inicio del tratamiento con rituximab estaban también con inmunosupresores. Cincuenta y cuatro de los 80 pacientes durante el seguimiento no



presentaron recaídas. Se observó una disminución de la proteinuria desde 2.43 (0-15) g/día a 0 (0-4.89) g/día posterior al tratamiento con rituximab con una $p < 0,001$. Con respecto a la seguridad no se informaron eventos adversos graves; la mayoría estuvieron relacionadas con la velocidad de infusión y consisten en hipotensión transitoria, prurito ocular, tos, hipo y exantema⁽²⁾.

En otra revisión sistemática y metaanálisis tuvo como objetivo evaluar la eficacia de rituximab en el tratamiento de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) y la enfermedad de cambios mínimo (MCD). La variable primaria fue la tasa de remisión y la tasa de recaída. También se evaluaron posibles efectos adversos graves. Se incluyeron 16 estudios, todos observacionales, de los cuales 12 eran prospectivos y 4 retrospectivos, con un total de 221 pacientes de los cuales un 23.1% tenía GEFS y 76.9% MCD. Un 94.3% de los pacientes presentaban enfermedad resistente a los corticoides teniendo recaídas frecuentes o eran dependiente de los mismos. La dosis media de rituximab que fue utilizada en los estudios fue de 1500 mg/m². Considerando exclusivamente la enfermedad por cambios mínimos, que representaba la mayor proporción de estudios (11 de los 16) y pacientes, se observó una tasa de remisión general de 80.3% con un IC del 95%, 68,5–88,5%; $I^2 = 46,4\%$, observando una tasa de remisión completa del 74,7% (IC 95%, 62,5–84,0%; $I^2 = 15,5\%$) y una tasa de remisión parcial de 5,6% (IC 95%, 9,9–24,8%; $I^2 = 0\%$). La media de seguimiento fue de $27,6 \pm 13,5$ meses, en donde se observó una tasa de recaídas de 35,9% (IC del 95%, 25,1–48,4%); $I^2 = 46,8\%$. Con respecto a los efectos adversos sólo se informaron en 6 estudios e incluyen erupción cutánea, reacción a la infusión, leucopenia y neumonía, presentando una incidencia anual de 0,092 eventos por año (IC 95%, 0,056–0,148; $I^2 = 0\%$)⁽³⁾.

Finalmente, otra revisión sistemática y metaanálisis evaluó la eficacia y seguridad del rituximab en el síndrome nefrótico (SN) que presentan recaídas frecuentes o dependiente a esteroides en adultos con MCD y GEFS. Se consideraron para la revisión los ensayos controlados aleatorizados, estudios de cohortes o series de casos, que presentan más de 5 pacientes adultos que hayan sido tratados con rituximab y que presenten un seguimiento mayor a 12 meses valorando la tasa de remisión, recaída y eventos adversos. Se incluyeron 21 artículos con un total de 382 pacientes; de los cuales 7 estudios eran de cohortes prospectivos, 10 de cohortes retrospectivas y 4 series de casos. La tasa de remisión completa observada con rituximab en 13 estudios fue de 84,2% con un IC del 95% (67,7–96,3%). En el análisis por subgrupos se observó que la MCD presentó una tasa de remisión completa más alta en comparación con GEFS (91,6% versus 43%), mientras que aquellos estudios con un mayor seguimiento presentaron una tasa de remisión completa menor. Con respecto a la tasa de recaídas, se observó una tasa de 27.4% anual (20 estudios, IC del 95%: 20,7–34,5%); en el análisis por subgrupos se observó un porcentaje similar entre MCD y GEFS, siendo 27.6% y 29.8%, respectivamente. También se valoró la tasa de remisión parcial y la respuesta nula obteniéndose un 5,8% (13 estudios, IC del 95%: 1,2–12,5%) y 5,2% (13 estudios, IC del 95%: 0,0–15,0%), respectivamente. Con respecto a la seguridad, los estudios incluidos muestran buena tolerancia, siendo los efectos adversos más frecuentes: escalofríos, erupción cutánea, reacción alérgica, hipotensión, dolor



torácico, disnea, bradicardia y dolor corporal; mientras que los efectos adversos principales en el seguimiento fueron las infecciosas o toxicidad hematológica⁽⁴⁾.

Un reciente estudio retrospectivo publicado en abril del corriente año tuvo como objetivo valorar la eficacia, recaídas y efectos de RTX a largo plazo para la enfermedad de cambios mínimos (ECM). Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico confirmado por biopsia renal del Hospital Provincial de Gansu en China. Se incluyeron un total de 33 pacientes, de los cuales 22 se catalogaron como ECM recaedores recurrentes posterior al tratamiento con prednisona y otros inmunosupresores, mientras que los otros 11 fueron controles para prevención de recaídas. Los pacientes del primer grupo recibieron RTX 200 mg semanales durante 4 semanas seguidos de 200 mg cada 6 meses; mientras que los 11 controles se encontraban en remisión completa por lo que se les descendió la dosis de prednisona progresivamente hasta los 30 mg/día, en donde se inició RTX 200 mg cada 6 meses y se suspendió el corticoide. Con respecto al grupo de tratamiento de las recaídas, la proteinuria en 24 h previo a la administración de RTX fue de 8,6 g/24 h con una disminución a los 24 meses a 0,1 g/24 h y también un incremento de la albúmina plasmática de 23.1 g/L a 43,5 g/L, siendo en ambos estadísticamente significativos ($P < 0,001$). No hubo cambios en la creatinina sérica. Un 86,36% de los pacientes presentó remisión completa y 9,09% remisión parcial. Con el uso de corticoesteroides se observó una disminución en la dosis promedio antes y después de uso de RTX (26,0 mg/d versus 4,0 mg/d), con una disminución de la tasa de recaídas posterior al uso de RTX (0,06 vs. 1,24) ($P < 0,001$). Del total de los pacientes solo un paciente tuvo una recaída durante la administración únicamente con prednisona. También 13 de los 19 pacientes que tuvieron una remisión completa al finalizar el seguimiento no presentaban tratamiento con prednisona. El grupo de prevención de caídas presentó una remisión completa de la enfermedad durante los 12 meses de seguimiento y no tuvieron recaídas. No hubo cambios significativos en la proteinuria en 24 h, albúmina sérica ni creatininemia. Ambos grupos presentaron un agotamiento de las células B posterior al tratamiento con RTX durante un breve periodo de tiempo, incrementando en los siguientes 6 a 12 meses. No se observaron efectos adversos graves como infecciones o toxicidad hematológica durante este período. Se visualizó erupción cutánea relacionado a la velocidad de infusión en un único paciente⁽⁵⁾.

La actualización en el año 2022 del capítulo de lesión glomerular mínima de la guía de práctica clínica diseñada y publicada en el año 2017 por el Programa de Prevención y Tratamiento de las Glomerulopatías (PPTG) de la Cátedra de Nefrología de la Facultad de Medicina, UdelaR, informa que a la fecha de realizada la actualización, no había evidencia que avale el uso de rituximab como primera línea de tratamiento en este subgrupo de pacientes. En pacientes con recaídas frecuentes cortico y/o ciclosporina dependientes, recomienda el uso de rituximab a dosis 375 mg/m² (máximo 1 g) intravenoso por 4 semanas o plan de dos dosis fijas de 1 g, separadas por 15 días. (Nivel de evidencia 2C). No se recomienda el uso de rituximab en pacientes corticoresistentes; salvo con el objetivo de disminuir la carga corticoidea⁽⁶⁾.



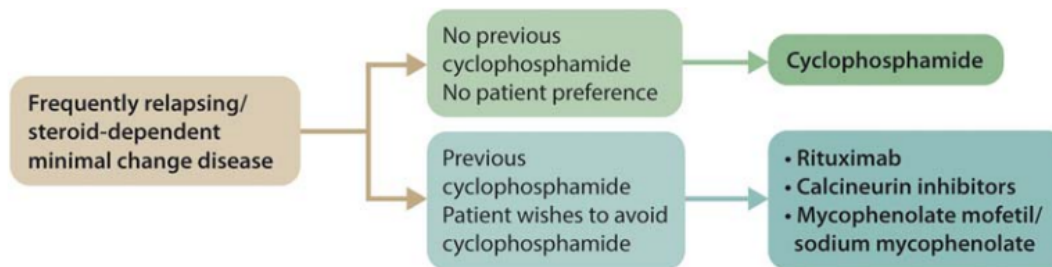
Figura 1. Definiciones importantes para las glomerulopatías.

Definiciones	
Cortico resistencia	No se consigue remisión a 16 semanas de corticoides diarios o días alternos según 1.2.2
Cortico dependencia	Dos ó más recaídas durante descenso corticoide ó 2 semanas luego de discontinuados
Recaídas frecuentes	Dos ó más recaídas en 6 meses ó cuatro recaídas en 1 año de alcanzada la remisión

Extraído de Guías de Práctica clínica en el tratamiento de las Glomerulopatías de la Cátedra de Nefrología.

En la Figura 2 se resumen las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Nefrología del año 2021 para la lesión glomerular mínima (nivel de evidencia 1C)⁽⁷⁾.

Figura 2. Recomendaciones de la Sociedad Internacional de Nefrología, 2021.



Extraído de la Sociedad Internacional de Nefrología, 2021.

Cuadro resumen: Uso de rituximab en enfermedad por cambios mínimos.

Evidencia	Tipo de pacientes	Beneficio ¹	Posología
3 Revisiones sistemáticas (estudios observacionales)/ 1 estudio retrospectivo N= 501	En pacientes cortico y/o ciclosporina dependientes	Mejora remisión - 84.2% Disminuye recaídas - 67% Disminuye proteinuria- 2.3 g/día	2 dosis de 1 gramo separadas 15 días o 1 dosis de 375 mg/m ² por 4 semanas

¹máximo valor hallado en los estudios consultados.

Evidencia en la nefropatía membranosa

La nefropatía membranosa (NM) es una de las causas principales de síndrome nefrótico en adultos y ancianos (25% aproximadamente). La misma se caracteriza por la acumulación de antígenos y anticuerpos específicos dirigidos contra la membrana basal glomerular. Existen dos subgrupos, las nefropatías membranosas primarias o idiopáticas y las secundarias.



Se realizó una búsqueda en Pubmed utilizando las palabras "rituximab" AND "nefropatía membranosa" reduciendo la búsqueda a los últimos 10 años y a metanálisis, encontrando un total de 9 resultados, que pasaremos a describir algunos a continuación.

Un metaanálisis que tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de rituximab en la nefropatía membranosa (NM) incluyó ensayos clínicos controlados aleatorizados, estudios de cohortes, casos y controles, en pacientes con NM diagnosticada por biopsia, con una proteinuria mayor a 5 g en 24 hs por más de 3 meses bajo tratamiento con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un antagonista del receptor de angiotensina 2 (ARA 2). Se incluyeron 8 estudios con 542 pacientes. La tasa de remisión, informada en 7 estudios, en los pacientes tratados con rituximab fue más alta en comparación con el grupo control (OR = 1.63; IC del 95%: 0.48 -5.54). Con respecto a la proteinuria en 24 horas solo se informó en 3 estudios, en los cuales el grupo tratado con rituximab presentó una disminución significativa de la proteinuria obteniendo niveles de 2.39 g/día (DM = -2.39; IC del 95%: -7.30 a 2.53; I2 del 94%). Con respecto a la seguridad se observó un menor número de eventos adversos y una mayor tolerancia con rituximab respecto al grupo de control (OR = 0.47; IC del 95%: 1.8-0.198)⁽⁸⁾.

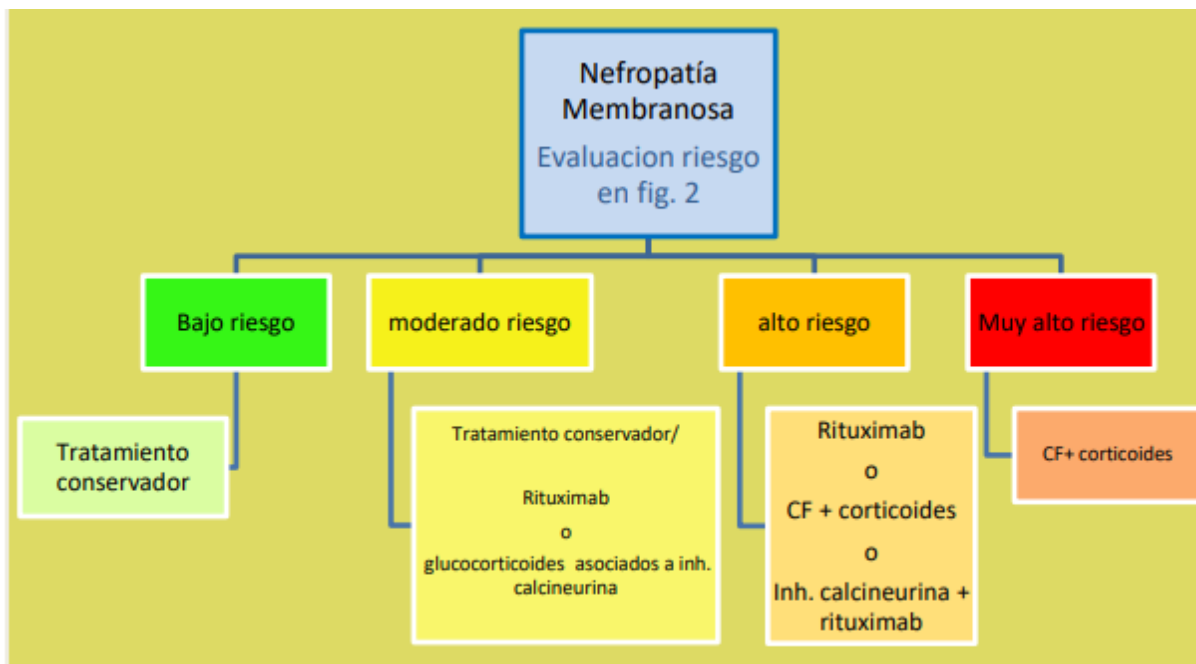
Otro metaanálisis cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de rituximab en pacientes con NM idiopático con síndrome nefrótico. Se incluyeron 9 estudios con un total de 375 pacientes. Se observó una tasa de respuesta completa de 58% (IC 95%: 0.53- 0.63) y una tasa de respuesta parcial de 19.5% (IC 95%: 0.12-0.27). En 7 estudios se evaluaron la respuesta parcial y completa a los 12 meses de seguimiento obteniéndose 13.2% (IC 95%: 0.09-0.18) y 60% (IC 95%: 0.48-0.72), respectivamente. En 4 estudios informaron respuesta parcial y completa a los 24 meses de 27.8% (IC 95%: 0.22-0.34) y 66% (IC 95%: 0.6-0.72), respectivamente. En cuanto a la seguridad se notificaron en 6 estudios efectos adversos relacionados con la perfusión, que se resolvieron al reducir la velocidad de infusión⁽⁹⁾.

Otro metaanálisis con el mismo objetivo incluyó estudios (n 5) que evaluaron eficacia y seguridad de rituximab en la nefropatía membranosa, con un total 351 pacientes. La tasa de remisión fue mayor para rituximab comparado con placebo (OR = 1.6; IC del 95%: 0.96-2.66); en cambio no hubo diferencias significativas en la tasa de remisión parcial (OR = 0.78; IC del 95%: 0.19-3.19). Los principales eventos adversos se relacionaron con la infusión de rituximab; además se observó una mayor tasa de crisis hipertensivas. No hubo diferencias significativas en infecciones y efectos cardiovasculares⁽¹⁰⁾.

Por último, otro metaanálisis que evaluó la eficacia de rituximab en la nefropatía membranosa idiopática, incluyó 21 estudios con 602 pacientes en total, que evaluaron la eficacia de rituximab por un periodo mayor o igual a 12 meses y estudiaron la tasa de remisión y/o cambio en la proteinuria. La tasa de remisión general fue de un 67% (IC del 95%: 61-73) sin embargo fue mayor en el grupo que presentó una proteinuria basal inferior al promedio (76%; IC 95%: 61-88). La remisión completa fue de un 26% (IC del 95%: 20-33) y la parcial 37% (IC del 95%: 31-43). El tratamiento con rituximab presentó una variación significativa de la proteinuria con una reducción del 62% (-3.23 g/día; IC del 95%: -4.62 a -1.84) y un incremento significativo de la albúmina sérica⁽¹¹⁾.

En la guía del (PPTG) de la Cátedra de Nefrología de UdeLaR se plantea el tratamiento con rituximab o inhibidores de calcineurina, asociados o no con glucocorticoides, para aquellos pacientes de moderado y alto riesgo de progresión de insuficiencia renal. Se sugiere utilizar un plan de 1 g día 1 y 15 o 375 mg/m² semanal durante 4 semanas con un grado de recomendación 2C⁽¹²⁾.

Figura 3. Recomendaciones en Nefropatía Membranosa del Programa de Prevención y Tratamiento de las Glomerulopatías (PPTG).



RTX: Rituximab. GC: Glucocorticoides. ICN: Inhibidores de la calcineurina. CF: Ciclofosfamida.

Extraído de Guías de Práctica clínica en el tratamiento de las Glomerulopatías de la Cátedra de Nefrología. 2021.

Por su parte, la Sociedad Internacional de Nefrología (ISN) recomienda el uso de rituximab en aquellos pacientes que presenten un riesgo moderado para la progresión de la enfermedad con un grado de recomendación 1B. En la tabla 1 se muestra la dosis recomendada para administrar rituximab según la ISN y en la Figura 4 se describe el algoritmo de tratamiento planteado por la ISN⁽⁷⁾.

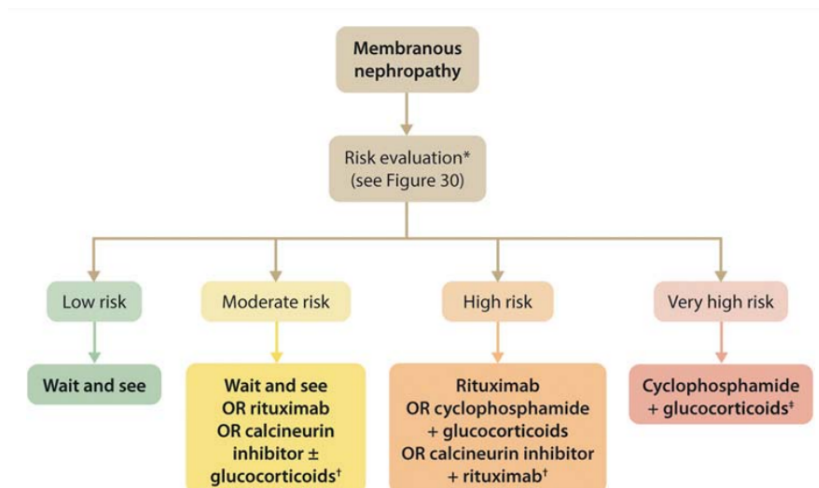
Tabla 1. Dosis recomendada de rituximab en nefropatía membranosa por la Sociedad Internacional de Nefrología.



Cyclophosphamide (cyclical)	<ul style="list-style-type: none"> • Methylprednisolone 1 g i.v. for 3 consecutive days at start of month 1, 3, and 5 • Prednisone 0.5 mg/kg/d in months 1, 3, and 5 • Cyclophosphamide 2.5 mg/kg/d in months 2, 4, and 6[†]
Cyclophosphamide (continuous)	<ul style="list-style-type: none"> • Methylprednisolone 1 g i.v. for 3 consecutive days at start of month 1, 3, and 5 • Prednisone 0.5 mg/kg/d every other day in months 1–6, with taper thereafter • Cyclophosphamide 1.5 mg/kg/d in months 1–6[†]
Rituximab	<ul style="list-style-type: none"> • Rituximab 1 g i.v. administered twice within 2 weeks* • Rituximab 375 mg/m² given 1–4 times at weekly intervals
Tacrolimus	<ul style="list-style-type: none"> • Tacrolimus 0.05–0.1 mg/kg/d, target trough level 3–8 ng/ml (3.7–9.9 nmol/l), duration 12 months[†]
Cyclosporine	<ul style="list-style-type: none"> • Cyclosporine 3.5 mg/kg/d, target trough level 125–225 ng/ml (104–187 nmol/l)[†]

Extraído de la Sociedad Internacional de Nefrología, 2021.

Figura 4. Algoritmo de tratamiento de nefropatía membranosa basado en el riesgo de la Sociedad Internacional de Nefrología.



Extraído de la Sociedad Internacional de Nefrología, 2021.

Cuadro resumen: Uso de rituximab en nefropatía membranosa.

Evidencia	Tipo de paciente	Beneficio ¹	Posología
Metanálisis 5 ECA y observacion ales	Pacientes resistentes o que presentan contraindicación para los inhibidores de calcineurina y/o corticoides.	Mejora remisión mayor al 58% Disminuye proteinuria 62%	2 dosis de 1 gr separadas 15 días



N: 1870	Pacientes con alto riesgo de progresión de la enfermedad		
---------	--	--	--

¹máximo valor hallado en los estudios consultados

Evidencia en la nefropatía IgA

La nefropatía IgA es la glomerulopatía primaria más frecuente en todo el mundo. La misma se puede presentar en cualquier edad con una mayor incidencia en la segunda y tercera década de la vida, afectando en mayor medida a los hombres. La nefropatía IgA se caracteriza por presentar depósitos glomerulares, dominantes o codominantes, de IgA⁽⁸⁾.

Se realizó una búsqueda en Pubmed utilizando las palabras "rituximab" AND "nefropatía IgA" reduciendo la búsqueda a los últimos 10 años, encontrando un total de 62 resultados, centrándonos en aquellos que se adecuan a la pregunta clínica planteada.

Un ensayo clínico abierto, multicéntrico, aleatorizado y controlado tuvo como objetivo evaluar la depleción de linfocitos B con rituximab más el tratamiento estándar, en comparación con el tratamiento estándar. Se incluyeron un total de 34 pacientes con diagnóstico de nefropatía por IgA comprobada por biopsia y proteinuria >1 g/d en tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina 2 (ARA 2) con presión arterial controlada y un filtrado glomerular <90 ml/min por 1,73/m². La valoración de la aleatorización se dividió en 17 pacientes para ambos grupos con una creatinina sérica superior en el grupo de rituximab no significativa, en cambio el valor de filtrado glomerular fue significativamente menor en el grupo de rituximab, del total del grupo estándar abandonaron 2 pacientes y 3 en el de rituximab. Se observó una disminución de las células B CD19+ en el grupo tratado con rituximab a los 6 meses, y se mantuvo durante 12 meses. No se observó una disminución significativa en los niveles séricos de Ig, Gd-IgA1 o autoanticuerpos anti-Gd-IgA1 en el grupo de rituximab en comparación con el control. La presión arterial presentó un buen control en ambos grupos, al igual que la función renal evaluada tanto por filtrado glomerular como la concentración sérica de albúmina se mantuvo estable para ambos grupos. El valor de la proteinuria a los 12 meses en el grupo de rituximab presentó una disminución no significativa. En la evaluación de seguridad se observó un mayor número en el grupo de rituximab, siendo más comunes las infecciones leves⁽¹³⁾.

En una revisión sistemática sobre seguridad y eficacia de rituximab en comparación con placebo o tratamiento convencional para el tratamiento de enfermedades inmunomediadas incluyó literatura de la base de datos de PubMed entre el 4 de octubre de 2016 y el 26 de julio de 2018, encontrándose un total de 19.665 artículos de los cuales cumplieron con los criterios de inclusión un total de 105 trabajos. Con respecto a la Nefropatía IgA se encuentra



un único artículo que es el que se describió anteriormente, en el cual la conclusión que desprenden los autores es que rituximab para la nefropatía IgA no presenta beneficio⁽¹⁴⁾.

En la guía de la PPTG no se menciona el tratamiento de la nefropatía por IgA como parte del tratamiento⁽⁶⁾. En la guía de la ISN refiere que no hay suficiente evidencia para apoyar el uso de rituximab en la nefropatía por IgA rápidamente progresiva⁽⁷⁾.

Cuadro resumen: Uso de rituximab en nefropatía por IgA.

Evidencia	Beneficio	Posología
1 ECC N: 34	Sin beneficios	-----

En este segundo número de usos *off label* de rituximab se analizó la evidencia en nefrología. La misma ha sido actualizada al momento de su publicación, pudiendo presentar modificaciones en la posteridad. En función de los resultados obtenidos, la evidencia apoya el uso de rituximab en la lesión glomerular mínima y nefropatía membranosa. En los próximos dos números del *boletín farmacológico* se abordarán los usos *off label* en patologías neurológicas y autoinmunitarias.

Referencias

1. Ballarin J, Arce Y, Marco H, Da Silva I, Díaz M. Nefrología al día. Nefropatía por Cambios mínimos. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/429>
2. Kronbichler A, Kerschbaum J, Fernandez-Fresnedo G, Hoxha E, Kurschat CE, Busch M, Bruchfeld A, Mayer G, Rudnicki M. Rituximab treatment for relapsing minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis: a systematic review. *Am J Nephrol.* 2014;39(4):322-30.
3. Hansrivijit P, Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Ghahramani N. Rituximab therapy for focal segmental glomerulosclerosis and minimal change disease in adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2020 Apr 15;21(1):134. doi: 10.1186/s12882-020-01797-7. PMID: 32293308; PMCID: PMC7160971.
4. Xue C, Yang B, Xu J, Zhou C, Zhang L, Gao X, Dai B, Yu S, Mao Z, Mei C, Xu C. Efficacy and safety of rituximab in adult frequent-relapsing or steroid-dependent minimal change disease or focal segmental glomerulosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Kidney J.* 2020 Nov 21;14(4):1042-1054. doi: 10.1093/ckj/sfaa191. PMID: 34094516; PMCID: PMC8173623.
5. Zhang J, Zhao H, Li X, Qian R, Gao P, Lu S, Ma Z. Efficacy of low-dose rituximab in minimal change disease and prevention of relapse. *BMC Nephrol.* 2023 Apr 26;24(1):112. doi: 10.1186/s12882-023-03092-7. PMID: 37101300; PMCID: PMC10134665.



Unidad Académica de Farmacología y Terapéutica - HOSPITAL DE CLÍNICAS "Dr. Manuel Quintela"

6. Luzardo, L. Baccino, C. (Agosto de 2022). Lesión Glomerular Mínima. Actualización año 2022. Programa de Prevencion y Tratamiento de las Glomerulopatías (PPTG). Recuperado el 23 de octubre de 2023 de www.nefrologia.hc.edu.uy
7. Praga Terente M. Nefrología al día. Nefropatía Membranosa. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/167>
8. Lu, W., Gong, S., Li, J., Luo, H., & Wang, Y. (2020). Efficacy and safety of rituximab in the treatment of membranous nephropathy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 99(16), e19804. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001980>
9. You L, Ye P, Xiao G, Liang J, Kong Y. Rituximab for the treatment of idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Turk J Med Sci*. 2021 Dec 13;51(6):2870-2880. doi: 10.3906/sag-2104-177. PMID: 34391323
10. Zhang, J et al. Efficacy and safety of rituximab therapy for membranous nephropathy: a meta-analysis. *European review for medical and pharmacological sciences* vol. 22,22 (2018): 8021-8029. doi:10.26355/eurev_201811_16431
11. Huang, Lan et al. Rituximab for the management of idiopathic membranous nephropathy: a meta-analysis. *International urology and nephrology* vol. 53,1 (2021): 111-119. doi:10.1007/s11255-020-02633-5
12. Ottati, G. (Agosto de 2022). Nefropatía Membranosa. Actualización año 2022. Programa de Prevencion y Tratamiento de las Glomerulopatías (PPTG). Recuperado el 23 de octubre de 2023 de www.nefrologia.hc.edu.uy
13. Lafayette, R. A., Canetta, P. A., Rovin, B. H., Appel, G. B., Novak, J., Nath, K. A., & Fervenza, F. C. (2017). A Randomized, Controlled Trial of Rituximab in IgA Nephropathy with Proteinuria and Renal Dysfunction. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 28(4), 1306–1313. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016060640>
14. Kaegi, C., Wuest, B., Schreiner, J., Steiner, U. C., Vultaggio, A., Matucci, A., Crowley, C., & Boyman, O. (2019). Systematic Review of Safety and Efficacy of Rituximab in Treating Immune-Mediated Disorders. *Frontiers in immunology*, 10, 1990. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01990>