

El papel de rituximab en el tratamiento de la artritis reumatoide

José Luis Marengo de la Fuente

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de Valme. Sevilla. España.

Introducción

Papel de la célula B en las enfermedades autoinmunitarias

Hasta ahora se pensaba que la célula T era la principal implicada en la patogenia de la artritis reumatoide (AR), y los intentos de tratamiento con anticuerpos contra las células T han resultado fallidos¹, con problemas de seguridad. El tratamiento con anti-CD4 causaba linfocitopenia T muy duradera, sin afectar a los infiltrados tisulares. El anti-CD52 (Campath-1) panlinfocítico se relacionaba con infecciones y linfoma y no producía importante efecto beneficioso². Por este motivo la vía de ataque específico contra las células T parece definitivamente abandonada.

A raíz de la descripción de un paciente con linfoma y artritis que mejoró tras el tratamiento con rituximab³ y un estudio abierto posterior con 5 pacientes de AR tratados con rituximab en combinación con glucocorticoides y ciclofosfamida⁴, se empezó a valorar el papel de la célula B en la AR. No se conoce completamente el mecanismo de participación de las células B en la AR, pero algunas funciones pueden explicar su implicación en la AR, como célula presentadora de antígeno, productora de anticuerpos, secretora de citocinas proinflamatorias y de coestimulación de la célula T⁵. La célula B se ha constituido en una diana terapéutica importante en la AR y otras enfermedades autoinmunitarias. Posteriormente al abordaje mediante depleción inducida por rituximab, se han iniciado estudios con otros anticuerpos, anti-CD22 (otro marcador de células B), bloqueo BAFF/BLyS (citocinas que intervienen en la supervivencia de las células B) con belimumab⁶, un anticuerpo anti-BLyS, o inhibiendo su unión al receptor TACI (*transmembrane activator and calcium modulator*)

con TACI-Ig⁷. Sobre la coestimulación B-T podemos actuar inhibiendo la unión de CD40 con su ligando CD154, mediante anticuerpos anti-CD154⁸; CTLA4-Ig (abatacept) es una molécula que actúa como regulador de la unión CD28 con B7⁹.

Rituximab se une a la molécula CD20 en la superficie de las células B e induce lisis por citotoxicidad dependiente de anticuerpos mediada por células, fijación de complemento y apoptosis; en principio afecta a las células circulantes, y hay pocos datos sobre su capacidad de lisar células localizadas en bazo, médula ósea o ganglios linfáticos⁷. No se conoce exactamente la función de CD20, pero probablemente esté relacionada con los canales del calcio. Está presente en casi todos los estadios madurativos de las células B, con excepción de las formas progenitoras más inmaduras (Pro-B) y el estadio final, las células plasmáticas. De esta forma se consigue una depleción transitoria, lo que permite la reconstitución inmunitaria pasados unos meses del tratamiento, al tiempo que se asegura la producción de anticuerpos, así como la inmunidad de memoria.

Características de rituximab

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico con un 25% de origen murino, correspondiente a la fracción variable, unido a la fracción común correspondiente a una inmunoglobulina (Ig) G1 humana. La administración es por vía intravenosa, con una dosificación variable según la indicación terapéutica. La pauta aprobada para linfoma es de 375 mg/m² en una dosis semanal durante 4 semanas consecutivas; en la AR se considera óptima la pauta de 2 infusiones de 1 g separadas 2 semanas, aunque en otras enfermedades autoinmunitarias se ha utilizado la pauta de linfoma (la cantidad total administrada es algo superior para linfoma) y en ambos casos se consigue concentraciones plasmáticas de 400-500 µg/ml.

Muy similar en su diseño al infliximab, tiene una vida media superior, 20 días¹⁰, que permite detectarlo en plasma 6 meses después del tratamiento¹¹. La distribución sistémica es similar a la de una IgG, y su penetración tisular depende de la vascularización. Una vez se

Correspondencia: Dr. J.L. Marengo de la Fuente.
Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de Valme.
Ctra. Sevilla-Cádiz, s/n. 41014. Sevilla. España.
Correo electrónico: jmarengo@gmail.com

fija a células B, éstas son fagocitadas, por lo que su aclaramiento está en función del número de células B circulantes. La concentración de rituximab no se afecta por el tratamiento combinado con metotrexato o ciclofosfamida. Poco después de su administración se produce depleción de células B, que es máxima a las 2 semanas, lo que podemos constatar por citometría de flujo para células marcadas con CD19; este marcador está presente sólo en células B en casi los mismos estadios madurativos que CD20 y no se interfiere por la presencia de rituximab.

En el estudio en fase IIa al que posteriormente nos referiremos, todos los pacientes desarrollaron depleción celular¹²; sin embargo, en otras enfermedades autoinmunitarias, especialmente el lupus eritematoso sistémico (LES), no se consigue una depleción uniforme en todos los pacientes¹³. Se ha visto relación entre el polimorfismo del receptor Fc, FcγRIIIa y una menor capacidad de deplecionar células B en pacientes con LES¹⁴.

El tiempo que se tarda en recuperar la cantidad de células B varía entre pacientes, en general a partir de 6 meses, pero se ha descrito casos en que se prolonga más de 4 años¹⁵.

Respuesta inmunitaria contra el rituximab

Al igual que ocurre con el infliximab, se producen anticuerpos anti-químicos (HACA) tras la administración del rituximab. La aparición de HACA en linfoma es baja, un 3%¹⁶, y en el estudio de Edwards et al¹² en AR aparecen en el 4,3%; sin embargo, hay estudios en LES con un porcentaje muy superior¹³. La presencia de HACA puede tener importancia en la aparición de efectos adversos y una menor capacidad de depleción celular, y puede limitar su uso; un paciente con LES desarrolló anafilaxia con rituximab y posteriormente fue tratado con éxito con un monoclonal anti-CD20 humano usado en fases iniciales de estudio en linfoma¹⁷. Los HACA anti-infliximab no muestran reacción cruzada contra rituximab o adalimumab¹⁸.

Perfil de seguridad

Desde su aprobación hace 9 años para el tratamiento del linfoma de células B, se considera que el rituximab es un tratamiento estándar, por lo que disponemos de una amplia experiencia de seguridad. Los efectos adversos que aparecen en el tratamiento de los pacientes de linfoma están relacionados en su mayoría con la infusión. En una revisión de más de 500.000 pacientes tratados, el 80% de los pacientes con linfoma presentaban efectos adversos, si bien la mayoría eran leves, grado 1-2, y desaparecían en la mayoría de los pacientes a par-

tir de la segunda infusión¹⁶. Los síntomas más comunes son de tipo seudogripal –escalofríos, fiebre, náuseas y cefalea– o de hipersensibilidad, prurito, eritema, urticaria, angiedema, broncospasmo o hipotensión. En un pequeño porcentaje de pacientes pueden aparecer cuadros más graves, síndrome de liberación de citocinas, síndrome de lisis tumoral y reacciones anafilácticas graves.

El síndrome de liberación de citocinas aparece en las primeras horas de infusión y cursa con hipotensión, disnea e hipoxia. Algunos pacientes pueden presentar infiltrados pulmonares, en general transitorios, que responden al tratamiento con glucocorticoides.

En pacientes con gran masa tumoral se ha descrito el síndrome de lisis tumoral; se trata de un cuadro metabólico grave producido por la rotura de gran cantidad de células que vierten su contenido al torrente circulatorio. Puede aparecer hiperuricemia, hipocalcemia, hiperpotasemia e insuficiencia renal; en su prevención es importante una adecuada prehidratación del paciente.

Los síntomas de anafilaxia pueden ser similares al síndrome de liberación de citocinas, pero su inicio es inmediato, con eritema, broncospasmo y dificultad respiratoria; en los días posteriores a la infusión puede aparecer enfermedad del suero¹⁹.

El rituximab produce una depleción de células B duradera, pero la concentración de inmunoglobulinas se mantiene relativamente estable y no se produce depleción de células T. Por ello el perfil de seguridad respecto a infecciones es favorable, y no se ha descrito infecciones por microorganismos oportunistas. Entre los pacientes con linfoma tratados con rituximab en monoterapia, la frecuencia de infecciones fue del 30%, de las que el 19% eran infecciones bacterianas; el 10%, virales, y el 1%, por hongos. Sin embargo, las infecciones graves, incluso sepsis, ocurren en sólo el 1% de los pacientes.

Se ha descrito reactivación de infección por el virus B de la hepatitis, con un caso mortal; sin embargo, se puede prevenir la reactivación mediante el uso de lamivudina en pacientes con los virus B²⁰ o C²¹ de la hepatitis. También se ha utilizado de forma segura en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana²².

El perfil de seguridad del rituximab combinado con la quimioterapia convencional CHOP (vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida y prednisona) en el tratamiento del linfoma es similar al de la quimioterapia asilada. En la AR, la infusión se tolera mucho mejor, con una frecuencia de efectos adversos similar que con placebo, el 36% de los grupos de rituximab frente al 30% del grupo placebo (Edwards et al) y muy diferente del 80% de efectos adversos referidos en las series de linfoma. Al igual que ocurre en los pacientes de linfoma, la segunda infusión se tolera mejor. No hubo mayor incidencia de infecciones serias en el grupo de rituximab (3,3%) frente al 2,5% del grupo placebo.

Desarrollo de la indicación en artritis reumatoide

Experiencias iniciales

En 1999 se realizó la descripción de un paciente con linfoma que presentaba una artropatía seronegativa y mejoró con el tratamiento con rituximab³. A partir de esa experiencia, Edwards et al⁴ realizaron un estudio abierto en 5 pacientes con AR resistente a al menos 5 fármacos inductores de remisión⁴. El esquema de tratamiento utilizado incluía rituximab en 4 infusiones semanales de 300 mg la primera y 600 mg las restantes, ciclofosfamida intravenosa 750 mg los días 4 y 17, 100 mg de metilprednisolona como premedicación y 60 mg de prednisona diarios durante 1 semana, seguido de 30 mg la segunda semana. Los pacientes experimentaron una mejoría importante, en todos los casos se obtuvo un ACR50 y un ACR70 en 4. La mejoría se prolongaba más allá de la semana 28 en 3 pacientes. Se volvió a tratar a 2 pacientes: uno a los 11 meses y otro a los 8 y los 12 meses. No hubo efectos adversos destacables, y un paciente presentó cuadro infeccioso de vías respiratorias altas sin mayores incidencias.

Estudios de registro en la artritis reumatoide

Se han realizado 4 estudios para la indicación de tratamiento en la AR, un estudio IIa en pacientes con respuesta insuficiente a metotrexato, publicado en 2004. El estudio DANCER (IIb) de búsqueda de dosis fue presentado en EULAR de 2005. En el congreso del American College of Rheumatology (ACR) de 2005 se presentaron los estudios de retratamiento de pacientes procedentes de los dos anteriores y el REFLEX, en pacientes con respuesta insuficiente a antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF).

Estudio en fase IIa. Se trata de un estudio a doble ciego aleatorizado con 4 brazos, rituximab en monoterapia, combinado con metotrexato, con ciclofosfamida, y placebo. Incluyó a 161 pacientes con AR y se evaluó la eficacia mediante ACR y EULAR a la semana 24 y en extensión a la semana 48. La dosis de rituximab utilizada fue de 1 g en 2 infusiones separadas 2 semanas, en monoterapia o combinado con ciclofosfamida intravenosa 750 mg en 2 dosis o metotrexato > 10 mg semanales. Los pacientes tenían AR y una media de edad de 54 años, con una evolución superior a 10 años y una media de FAME previos de 2,6. Todos eran seropositivos (FR > 20) con un alto índice de actividad (media, 20 articulaciones inflamadas y 32 dolorosas) con un DAS previo de 6,8 de media.

Tras la administración de rituximab, se puede observar una caída en los recuentos de células CD19 que es casi

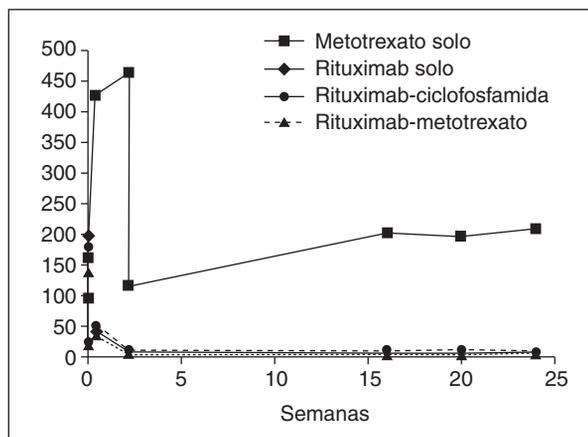


Figura 1. Valores medios de células CD19.

completa en los grupos de rituximab y se mantiene durante el período de 24 semanas (fig. 1). En el grupo placebo, se aprecia una caída inicial, con rápida recuperación, y de forma similar hay una caída transitoria en los recuentos de células CD3, CD4 y CD8 en todos los pacientes, ambos efectos atribuibles al uso de glucocorticoides. Los títulos de FR caen en todos los grupos de rituximab de forma estable durante las 24 semanas, sin embargo los de inmunoglobulinas permanecen prácticamente inalterados, de igual manera que los anticuerpos antitetánicos, lo que confirma que la depleción de CD20 no afecta a la inmunidad de memoria.

La proporción de pacientes que alcanzan ACR20 a 24 semanas es del 38, el 65, el 76 y el 73% en los grupos control, rituximab solo, combinado con ciclofosfamida y con metotrexato; a las 48 semanas sólo los grupos de rituximab combinado con metotrexato ($p < 0,001$) y con ciclofosfamida ($p < 0,01$) muestran mejoría significativa. Para ACR50 los valores respectivos son el 13, el 33, el 41 y el 43%. ACR70 en el 5, el 15, el 15 y el 23%; sólo la combinación rituximab+metotrexato muestra diferencias significativas respecto a placebo (fig. 2). La respuesta EULAR moderada-buena aparece en el 83-85% de los grupos de rituximab, frente al 50% del grupo placebo. La reducción media del DAS y la concentración de FR fue superior en los grupos de rituximab.

Los efectos adversos observados son similares en todos los grupos, y los efectos relacionados con la infusión aparecen en el 30% del grupo placebo y el 36% de los tratados con rituximab. La mayor parte de los efectos adversos son de escasa importancia, con 16 efectos adversos serios en 14 pacientes. El mayor número de efectos adversos serios corresponde al grupo rituximab+ciclofosfamida; 1 (2,5%) paciente del grupo placebo y 4 (3,3%) de los tratados con rituximab presentaron infecciones serias; 2 pacientes tuvieron artritis séptica, una infección pulmonar por *Pseudomonas* y una bronconeumonía fatal en el período de extensión en un paciente con cardiopatía.

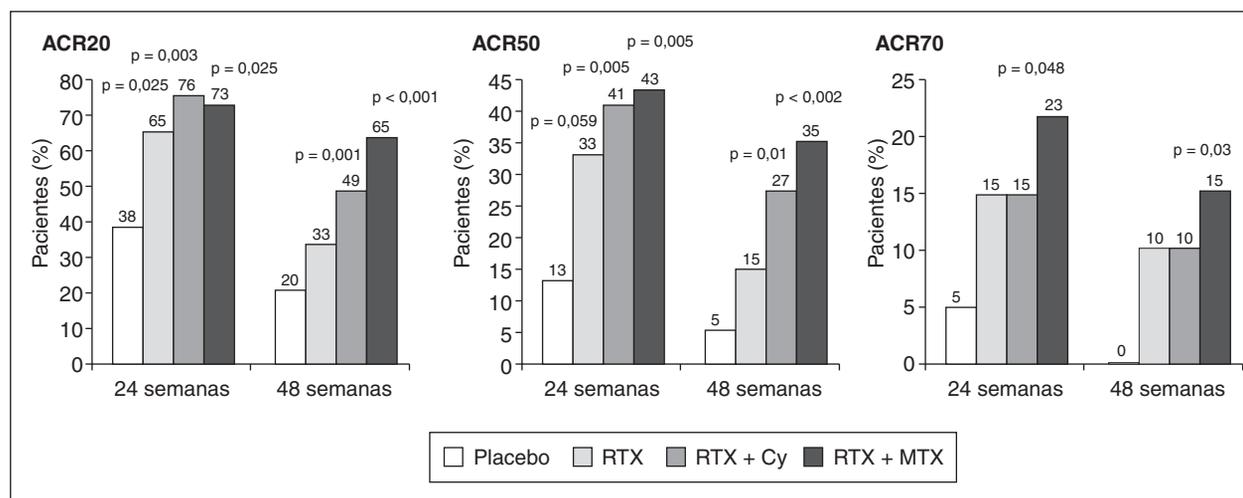


Figura 2. Porcentajes de mejoría ACR20, 50 y 70 obtenidos a los 24 y las 48 semanas después de un ciclo de rituximab (RTX) 2 x 1 g en monoterapia, combinado con metotrexato (MTX) o ciclofosfamida (Cy), respecto a placebo.

El estudio destaca la importancia de las células B en la patogenia de la artritis reumatoide y propone como esquema idóneo de tratamiento 2 infusiones de 1 g separadas 2 semanas, en combinación con metotrexato.

Estudio en fase IIIb. Conocido por las siglas DANCER (Dose-ranging Assessment: iNternational Clinical Evaluation of Rituximab in RA), su propósito era evaluar 2 dosis diferentes de rituximab y el papel de los glucocorticoides en pacientes con AR y respuesta inadecuada a tratamiento con FAME.

Los pacientes debían estar tomando metotretaxo en dosis estable como único FAME, aunque podían haber tenido resistencias a un máximo de 5, incluidos los biológicos. Debían tener criterios de enfermedad activa, más de 8 articulaciones inflamadas/dolorosas y aumento de reactantes de fase aguda; un 78% de los pacientes eran seropositivos para FR.

Había 3 grupos de tratamiento: placebo, 500 mg y 1.000 mg de rituximab en 2 infusiones separadas 14 días. Cada uno de estos grupos tenía 3 brazos con dosis diferentes de glucocorticoides, 100 mg de metilprednisolona como premedicación, seguidos de una pauta oral, 60 mg una semana y 30 mg la siguiente, otro brazo tenía sólo la premedicación intravenosa y un tercer brazo sin glucocorticoides.

El objetivo primario era el porcentaje de pacientes que alcanzaban un ACR20 a la semana 24 y los secundarios, porcentaje de respuesta ACR50 y 70, DAS y respuesta EULAR.

Las características de estos pacientes eran similares en los 3 grupos, tomaban una media de 15 mg de metotretaxo semanales, había fracasado una media de 2,6 FAME y un 27-32% de los pacientes habían utilizado anti-TNF. Se trataba de pacientes con enfermedad es-

tablecida y activa, con una media de 10,7 años de evolución, con 21 articulaciones inflamadas y 33 dolorosas y DAS28 de 6,8 de media.

Terminó el estudio a 24 semanas el 65% del grupo placebo frente al 86 y el 91% de los grupos de rituximab. Entre las causas de retirada, en un 30% del grupo placebo fue por ineficacia, frente al 6 y el 8% de rituximab.

En cuanto a la eficacia ACR, hay diferencias significativas en el porcentaje de pacientes con ACR20 y 50 entre ambos grupos de rituximab y placebo ($p < 0,001$). Sin embargo, para ACR70 hay significación ($p < 0,001$) sólo entre la dosis alta de rituximab y placebo. En respuestas EULAR no hubo diferencias, salvo para respuesta buena con la dosis más alta de rituximab. La reducción del DAS fue de 2,05 y 1,79 para los grupos de 1 g y 0,5 g de rituximab frente a 0,6 con placebo, con significación ($p < 0,001$). Los pacientes tratados con rituximab presentan curvas similares de reducción de HAQ y proteína C reactiva.

Ambas dosis de rituximab se muestran igualmente eficaces, salvo para ACR70 y respuesta EULAR buena.

El análisis de las 3 ramas de tratamiento con glucocorticoides no muestra diferencia en cuanto a eficacia, aunque hay mejor tolerancia a la infusión cuando se utiliza la dosis intravenosa como premedicación.

La frecuencia de efectos adversos fue similar en los 3 grupos, en general de escasa importancia, y las infecciones serias ocurren en el 2% de los pacientes del grupo de rituximab 1 g y el 3% del grupo placebo. La infusión presenta más efectos adversos en ambos grupos de rituximab, con diferencia a favor de los pacientes tratados con glucocorticoides como premedicación.

Estudio de retratamiento. Los pacientes procedentes de los 2 estudios anteriores que habían presentado mejoría

al menos ACR20 fueron derivados a un estudio para valorar la eficacia y la seguridad de tratamientos sucesivos con rituximab. El criterio para volver a tratar a los pacientes fue la reaparición de enfermedad activa, independiente del recuento de CD19, que estaba por debajo de los límites normales en el 66% de los pacientes.

El primer ciclo de tratamiento fue diferente del segundo, ya que procedían de 2 estudios con diferentes dosis de rituximab (2 × 500 mg y 2 × 1.000 mg) en monoterapia, acompañado de metotrexato o ciclofosfamida. El segundo tratamiento se hizo con la dosis considerada óptima, 2 infusiones de 1 g en combinación con metotrexato.

Los datos presentados en el congreso ACR de 2005²³ incluyen a 192 pacientes que han pasado al estudio de extensión, de los que 141 han recibido un segundo ciclo de tratamiento y 25, un tercer ciclo. El tiempo medio de retratamiento fue de 18 meses (9-28 meses). La eficacia a las 24 semanas de este segundo ciclo ha podido ser evaluada en 78 pacientes. La respuesta ACR se calculó respecto a la situación previa al segundo curso de tratamiento; a las 24 semanas el 60% obtiene ACR20; el 38%, ACR50, y el 12%, ACR70. La mejoría se mantiene a las 48 semanas: ACR20 en el 68%, ACR50 en el 38% y ACR70 en el 22%. El DAS medio antes del primer tratamiento fue 6,95 y a las 24 semanas, 4,58; antes del segundo tratamiento, 6,43, y a las 24 semanas, 4,16. Los recuentos de FR disminuyen progresivamente en los pacientes tratados con ciclos sucesivos, y aumenta el porcentaje de pacientes seronegativos.

No se encontró diferencia en cuanto a respuesta en función del recuento de CD19 previo al segundo ciclo de tratamiento.

Los resultados de seguridad permanecen intactos después de tratamientos sucesivos, con mejor tolerancia a la infusión en el segundo y el tercer ciclo.

En definitiva, los grados de eficacia y seguridad se mantienen en sucesivos tratamientos, independientemente del recuento de células B previo al retratamiento.

Estudio en pacientes con respuesta insuficiente a anti-TNF. Conocido como estudio REFLEX²⁴ (A Randomised Evaluation of Long-term Efficacy of RituXimab in RA), se realizó con pacientes que presentaban criterios de actividad pese a haber recibido antagonistas del TNF o que habían abandonado el tratamiento por efectos adversos. Se aleatorizó a 500 pacientes, de los que se asignó a 300 a tratamiento con rituximab y 200 a placebo. El objetivo primario fue el porcentaje de ACR20 a la semana 24 y los secundarios, ACR50 y 70, respuesta EULAR y DAS28. Los datos demográficos revelan un grupo de pacientes con enfermedad activa (recuento articular alto, 23 inflamadas y 34 dolorosas; DAS medio, 6,9), avanzada (evolución media, 12 años) y rebelde al tratamiento, y fracaso con 1,5 anti-TNF y 2,5 FAME.

Finalizan el período de tratamiento de 24 semanas el 82% de los pacientes con rituximab, comparados con el

54% del grupo placebo; la principal causa de retirada entre éstos fue la falta de eficacia, el 40 frente al 12% de los tratados con rituximab.

Las respuestas ACR a las 24 semanas fueron para el grupo placebo ACR20, el 18%; ACR50, el 5%, y ACR70, el 1%; para rituximab, el 51, el 27 y el 12%, respectivamente, con diferencia estadística en todos los casos ($p < 0,001$). Se realizó un subanálisis de los pacientes en función de FR positivo o negativo, y en ambos grupos la diferencia de ACR fue significativa. La reducción del DAS fue de 1,83 frente a 0,34 del grupo placebo ($p < 0,001$). En la escala HAQ se aprecia una reducción clínicamente significativa, mantenida durante las 24 semanas del análisis en el grupo de rituximab; los pacientes a placebo muestran una mejoría durante 4 semanas, que se atribuye al efecto de los glucocorticoides utilizados durante las primeras 2 semanas.

Los datos de seguridad son similares a los de los estudios presentados anteriormente; no había diferencias en la frecuencia de efectos adversos serios, los efectos se relacionaban en su mayoría con la infusión, poco relevantes, y no había aumento de infecciones respecto al grupo placebo.

Conclusiones

Existe una gran experiencia de uso de rituximab para la indicación de linfoma, y su perfil de seguridad, junto con el creciente papel de la célula B en la patogenia de la AR, ha motivado su uso para un número de enfermedades autoinmunitarias progresivamente mayor: LES,²⁵ trombocitopenia autoinmunitaria²⁶, dermatomiositis²⁷ y vasculitis²⁸. La dosis contra el linfoma, 375 mg/m² en una infusión intravenosa semanal 4 semanas consecutivas se ha utilizado también en el LES y otras conectivopatías, generalmente en combinación con ciclofosfamida.

El primer estudio abierto sobre la AR⁴ combinaba rituximab, ciclofosfamida y glucocorticoides por vía intravenosa y una pauta oral de 2 semanas. Los estudios de registro en AR han establecido como dosis óptima 2 infusiones de 1 g espaciadas 2 semanas en combinación con metotrexato, y la combinación con ciclofosfamida se ha mostrado menos eficaz y con más efectos adversos. El papel de los glucocorticoides fue analizado en el estudio DANCER, que concluyó su eficacia por vía intravenosa como premedicación y no encontró diferencias en la eficacia a las 24 semanas con la pauta oral de 2 semanas propuesta inicialmente. Sin embargo, dado que puede tardar varias semanas en ejercer su efecto, se puede valorar en cada caso la necesidad de añadir tratamiento con prednisona en dosis dependientes del grado de actividad inflamatoria, en tanto se produce la reducción de síntomas.

El rituximab está aprobado en Estados Unidos y próximamente lo aprobará la Agencia Europea para su uso

en AR resistente al tratamiento con antagonistas del TNF, sobre la base del estudio REFLEX²⁴ en pacientes con enfermedad resistente a dicha medicación. Ese estudio demuestra la eficacia de rituximab en un grupo de pacientes con enfermedad evolucionada, activa y rebelde a la terapia actualmente considerada más efectiva en la AR, anti-TNF combinado con metotrexato. Un estudio abierto encontró eficacia con rituximab en pacientes con resistencias a anti-TNF en la dosis de linfoma²⁹.

Retratamiento

La administración de rituximab causa una depleción rápida de células B que se mantiene por un período variable, la repoblación celular ocurre en la mayoría de los pacientes a los 6-12 meses, si bien existen datos aislados de pacientes en que la repoblación aparece años después de la administración de rituximab. El estudio de retratamiento demuestra que se mantienen la eficacia y la seguridad de rituximab en dosis administradas de forma sucesiva. Uno de los interrogantes que permanece abierto respecto a este fármaco es el momento en que debe repetirse la infusión, que podría decidirse por marcadores como el recuento de células CD19, clínicos o temporales.

El criterio utilizado en el estudio de retratamiento fue la reaparición de actividad inflamatoria medida por parámetros clínicos y reactantes de fase aguda y se realizó a una media de 18 meses del tratamiento inicial. Sin embargo, dado que la mejoría inducida por rituximab no ocurre de forma rápida, como con los antagonistas del TNF, parecería más razonable tratar de forma periódica, antes de que aparezcan síntomas de reactivación de la enfermedad, que tardarían nuevamente en regresar. La determinación de CD19 no se ha mostrado eficaz para identificar a los pacientes que van a presentar recidiva inflamatoria²³; la depleción de CD19 inducida por rituximab se acompaña de un aumento de los BLYS y, de forma inversa, el descenso en esta citocina podría adelantarse a la reactivación de la enfermedad³⁰, lo que podría tener utilidad para decidir el momento del retratamiento, pero se necesita de estudios en este sentido. En el momento actual parece acertado realizar la infusión de forma periódica cada 6-12 meses.

Seguridad

En la AR, la infusión se tolera mucho mejor que en el linfoma, con una frecuencia de efectos adversos del 36 frente al 80% que aparecen en pacientes con linfoma¹². La mayor parte de estos efectos adversos son leves, de tipo seudogripal (fiebre, escalofríos, cefalea) y alérgicos (eritema, broncospasmo), y pueden resolverse con pre-

medicación con antipiréticos, antihistamínicos y glucocorticoides y disminuyendo el ritmo de infusión. En un paciente con reacción alérgica severa durante la administración de rituximab, pudimos reinstaurar el tratamiento tras seguir una pauta 24 h antes de la infusión con dexclorfeniramina 2 mg cada 8 h y prednisona 30 mg cada 12 h, de forma similar a lo que se recomienda en casos de alergia al contraste yodado.

El rituximab no aumenta la incidencia ni la gravedad de las infecciones en los pacientes con linfoma (Kimby), y de igual forma no se ha encontrado un aumento en los pacientes con AR, con porcentajes similares al placebo. No hay datos de infecciones por gérmenes oportunistas o microorganismos intracelulares, dado que la inmunidad celular permanece inalterada. En algún caso el antecedente de tuberculosis puede constituir una baza a favor de utilizar rituximab en lugar de otras terapias más proclives a causar una reactivación de esta enfermedad³¹. En definitiva, el rituximab dispone de la indicación de tratamiento en la AR, por ahora para casos rebeldes al tratamiento con anti-TNF. Se ha mostrado eficaz en pacientes con resistencias al metotrexato, con un perfil de seguridad favorable, sin aumento de la incidencia o la gravedad de las infecciones ni gérmenes oportunistas. Los efectos adversos están relacionados con la infusión en la mayoría de los casos, por lo que ésta debe hacerse con premedicación y de forma muy lenta, alrededor de 5 h para la primera infusión y 3 h para las sucesivas.

Respecto a la decisión de retratamiento, actualmente no disponemos de un marcador analítico y los criterios son puramente clínicos o temporales; la infusión puede realizarse cada 6 o 12 meses sin que se afecten la eficacia o la seguridad. Son necesarios estudios posteriores para decidir estrategias que permitan definir adecuadamente el momento idóneo para realizar sucesivas infusiones. Igualmente será interesante explorar la combinación con otros FAME; hay experiencias limitadas con sulfasalazina, pero con seguridad se realizarán en el futuro con otros. La combinación con otros medicamentos biológicos se ha intentado en el linfoma, concretamente con interferón, para aumentar la expresión del CD20¹⁶, pero hasta el momento no se ha ensayado el uso concomitante con agentes bloqueadores del TNF.

Bibliografía

1. Epstein WV. Expectation bias in rheumatoid arthritis clinical trials. The anti-CD4 monoclonal antibody experience. *Arthritis Rheum.* 1996;39:1773-80.
2. Matteson EL, Yocum DE, St Clair EW, Achkar AA, Thakor MS, Jacobs MR, et al. Treatment of active refractory rheumatoid arthritis with humanized monoclonal antibody CAMPATH-1H administered by daily subcutaneous injection. *Arthritis Rheum.* 1995;38:1187-93.
3. Protheroe A, Edwards JC, Simmons A, MacLennan K, Selby P. Remission of inflammatory arthropathy in association with anti-CD20 therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Rheumatology.* 1999;38:1150-2.
4. Edwards JC, Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes. *Rheumatology.* 2001;40:205-11.

5. Zhang Z, Bridges SL Jr. Pathogenesis of rheumatoid arthritis: role of B lymphocytes. *Rheum Dis Clin North Am*. 2001;27:335-53.
6. Keystone E. B Cell targeted therapies. *Arthritis Research & Therapy*. 2005;7 Suppl 3:S13-S8.
7. Silverman GJ. Anti-CD20 therapy in systemic lupus erythematosus: a step closer to the clinic. *Arthritis Rheum*. 2005;52:371-7.
8. Looney RJ, Anolik J, Sanz I. B cells as therapeutic targets for rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2004;16:180-5.
9. Kremer JM, Dougados M, Emery P, Durez P, Sibilia J, Shergy W. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase iib, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2263-71.
10. Genentech Inc, IDEC, F Hoffmann-La Roche Ltd. Investigator's Brochure for Rituximab (Ro 45-2294) in autoimmune disease, fourth Edition, June 2005.
11. Eisenberg R, Looney RJ. The therapeutic potential of anti-CD20 "What do B-cells do?". *Clin Immunol*. 2005;117:207-13.
12. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2004;350:2572-81.
13. Looney RJ, Anolik JH, Campbell D, Felgar RE, Young F, Arend LJ, et al. B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus: a phase I/II dose-escalation trial of rituximab. *Arthritis Rheum*. 2004;50:2580-9.
14. Anolik JH, Campbell D, Felgar RE, Young F, Sanz I, Rosenblatt J, et al. The relationship of Fcγ3b genotype to degree of B cell depletion by rituximab in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2003;48:455-9.
15. Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JC, Ehrestein MR, Isenberg DA. B-cell depletion in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 24 patients. *Rheumatology*. 2005;44:1542-5.
16. Kimby E. Tolerability and safety of rituximab (MabThera). *Cancer Treat Rev*. 2005;31:456-73.
17. Tahir H, Rohrer J, Bhatia A, Wegener WA, Isenberg DA. Humanized anti-CD20 monoclonal antibody in the treatment of severe resistant systemic lupus erythematosus in a patient with antibodies against rituximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:561-62.
18. Wolbink G, Vis M, Vrieze H, O Stapel S, Lems WF, Aarden L. Human anti chimeric antibodies (HACA) directed against infliximab do not cross react with adalimumab or rituximab. Abstract 877, presentado en ACR. San Diego Noviembre 11-17 2005.
19. Catuogno M, Rezaei S, Priori R, Magrini L, Valesini G. Serum sickness associated with rituximab in a patient with hepatitis C. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:406.
20. Hamaki T, Kami M, Kusumi E, Ueyama J, Miyakoshi S, Morinaga S, et al. Prophylaxis of hepatitis B reactivation using lamivudine in a patient receiving rituximab. *Am J Hematol*. 2001;68:292-4.
21. Kami M, Hamaki T, Murashige N, Kishi Y, Kusumi E, Yuji K, et al. Safety of rituximab in lymphoma patients with hepatitis B or hepatitis C virus infection. *Hematol J*. 2003;4:159-62.
22. Klepfish A, Stationer A, Shvidel L, Shtalrid M, Haran M, Bentwich Z, et al. Successful treatment of aggressive HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma with combination chemotherapy, biotherapy with rituximab and HAART: presentation of a therapeutic option. *Leuk Lymphoma*. 2003;44:349-51.
23. Fleischmann RM, Pavelka K, Baldassare AR, Martin-Mola E, Chatpar PC, Nash PT, et al. Preliminary efficacy results of rituximab retreatment in patients with active rheumatoid arthritis. Abstract 264. ACR San Diego. Noviembre 2005.
24. Cohen SB, Greenwald M, Dougados MR, Emery P, Furie R, Shaw TM, et al. Efficacy and safety of rituximab in active RA patients who experienced an inadequate response to one or more anti-TNF-α therapies (RE-FLEX Study). Abstract 1830. ACR San Diego. Noviembre 2005.
25. Sfikakis PP, Boletis JN, Lionaki S, Vigiaklis 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;52:501-13.
26. Stasi R, Pagano A, Stipa E, Amadori S. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2001;98:952-7.
27. Levine TD. Rituximab in the treatment of dermatomyositis: an open-label pilot study. *Arthritis Rheum*. 2005;52:601-7.
28. Keogh KA, Wylam ME, Stone JH, Specks U. Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2005;52:262-8.
29. Higashida J, Wun T, Schmidt S, Naguwa SM, Tuscano JM. Safety and efficacy of rituximab in patients with rheumatoid arthritis refractory to disease modifying antirheumatic drugs and anti-tumor necrosis factor-α treatment. *J Rheumatol*. 2005;32:2109-15.
30. Cambridge G, Stohl W, Leandro MJ, Migone TS, Hilbert DM, Edwards JC. Circulating levels of B lymphocyte stimulator in patients with rheumatoid arthritis following rituximab treatment: relationships with B cell depletion, circulating antibodies, and clinical relapse. *Arthritis Rheum*. 2006;54:723-32.
31. Lehenbre S, Macario-Barrel A, Musette P, Carvalho P, Joly P. Rituximab treatment for immune thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus. *Ann Dermatol Venerol*. 2006;133:53-5.