



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”

CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

Desenlaces del tratamiento con Rituximab en pacientes con Artritis Reumatoide.

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA

PRESENTA:

Dra. Jessica Gutiérrez Manjarrez

ASESORES DE TESIS

Dr. Miguel Ángel Saavedra Salinas

Ciudad de México, 2017





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Jesús Arenas Osuna

Jefe de la división de educación médica

UMAE HE “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional La Raza

Dr. Miguel Ángel Saavedra Salinas

Jefe del servicio de Reumatología

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Dra. Jessica Gutiérrez Manjarrez

Médico Residente de Reumatología

Número de registro

R-2017-3501-16

Desenlaces del tratamiento con Rituximab en pacientes con Artritis Reumatoide

1. RESUMEN
2. ANTECEDENTES
3. MATERIAL Y METODOS
4. RESULTADOS
5. DISCUSION
6. CONCLUSIONES
7. BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCIÓN: La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica inflamatoria crónica. Rituximab es una estrategia terapéutica eficaz para pacientes con historia de refractariedad a FARMEs sintéticos y biológicos de primera línea (anti-TNF). Proponemos evaluar nuestra población mexicana con AR y la respuesta a Rituximab inicial y subsecuentes.

METODOLOGÍA: Se obtuvieron datos de manera retrospectiva de pacientes con AR refractarios a tratamiento convencional en tratamiento con Rituximab. Se utilizó prueba exacta de Fisher, T de student y chi cuadrada. Por medio de regresión logística se evaluó la relación entre la respuesta a Rituximab y las variables predictoras. Utilizamos curvas de Kaplan-Meier para valorar la retención del tratamiento.

RESULTADOS: Se incluyeron 89 pacientes con AR activos (77 mujeres). Media de edad 51.18 años (rango 17-75). Promedio de evolución de enfermedad 15.86 años (rango 3-40) y promedio al momento de la primera infusión 11.71 años (rango 1-36). El análisis univariado no mostró diferencias estadísticamente significativas para género, tabaquismo, FR (factor reumatoide), antecedente de terapia biológica, tratamiento con FARME sintéticos. Las curvas de Kaplan-Meier mostraron, que hasta el 80% de los pacientes tuvieron una respuesta clínica favorable cuando el Rituximab se administra dentro de los primeros 10 meses y declina paulatinamente después de los 10 meses de administrado el Rituximab.

CONCLUSIÓN: Rituximab es una opción de tratamiento favorable para pacientes activos refractarios a FARME convencional, aún con antecedente de exposición a más de un FARME biológico. El tiempo entre infusiones es clave para mantener una adecuada retención de tratamiento y evitar actividad de la enfermedad.

Palabras Clave: Artritis Reumatoide, Rituximab, tratamiento.

ABSTRACT: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic systemic inflammatory disease. Rituximab is an effective therapeutic strategy for patients with a history of refractoriness to synthetic and biological first-line DMARDs (anti-TNF). We propose to evaluate our Mexican population with RA and the initial and subsequent response to Rituximab.

METHODS: Data were collected retrospectively from RA patients refractory to conventional treatment on Rituximab therapy. Fisher's exact test, student's T and chi-squared were used. The relationship between the response to Rituximab and the predictor variables was evaluated through logistic regression. We used Kaplan-Meier curves to assess treatment retention.

RESULTS: We included 89 patients with active RA (77 women). Mean age 51.18 years (range 17-75). Average disease evolution 15.86 years (range 3-40) and mean at the time of first infusion 11.71 years (range 1-36). Univariate analysis did not show statistically significant differences for gender, smoking, RF (rheumatoid factor), antecedent of biological therapy, treatment with synthetic DMARDs. Kaplan-Meier curves showed that up to 80% of patients had a favorable clinical response when Rituximab is administered within the first 10 months and declines gradually after 10 months of Rituximab.

CONCLUSION: Rituximab is a favorable treatment option for active patients refractory to conventional DMARD, even with a history of exposure to more than one biological DMARD. Time between infusions is key to maintaining adequate treatment retention and avoiding disease activity.

Key words: Rheumatoid arthritis, Rituximab, treatment.

ANTECEDENTES:

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica inflamatoria crónica que afecta principalmente las articulaciones. La falta de tratamiento oportuno o persistencia de actividad por refractariedad a los diferentes fármacos modificadores de enfermedad, se asocia a discapacidad importante, pérdida de calidad de vida e incremento en la mortalidad. Tiene una prevalencia mundial de 1 %. La AR es el resultado de una combinación de factores genéticos y ambientales que conducen a una pérdida de la tolerancia inmunológica (1).

Hoy en día se sabe que el principal gen asociado a la expresión de AR es el HLA- DRB1 localizado en el Complejo principal de Histocompatibilidad del cromosoma 6, sin embargo hasta la fecha se conocen más de 40 alelos implicados en el desarrollo de AR. Aun así la concordancia entre gemelos es sólo del 12 a 15% y el factor herencia se estima tenga apenas un 60% de implicación para su desarrollo. Otros factores epigenéticos como el tabaquismo, disminución de los niveles de vitamina D, infecciones periodontales, agentes infecciosos, sílice y la hipometilación de DNA tienen un papel importante en la etiopatogénesis de AR. El tabaquismo *per se*, es asociado a mayor factor de riesgo para el desarrollo de AR. El tabaquismo en conjunto con la presencia del gen HLA DR B1 confiere 21 veces más riesgo para AR (2).

El inicio de un tratamiento temprano puede modificar el curso de la enfermedad y retrasar la aterosclerosis acelerada y sus complicaciones cardiovasculares y los cambios estructurales de la enfermedad. Hasta el momento no existe un blanco terapéutico que inhiba en su totalidad la actividad en la AR, esto se debe a la complejidad de su patogénesis y las diferentes células involucradas (3). En la patogénesis de la AR intervienen la inmunidad innata, inmunidad adaptativa, activación de complemento, vías señalización intracelular (inhibidores de JAKs) y cada uno de éstos, por diferentes vías, puede producir actividad inflamatoria sistémica (4). Uno

de los principales actores en la patogénesis de la AR es el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y por ende, principal línea de tratamiento modificador de enfermedad de fármacos biológicos. Sin embargo algunos pacientes presentan ineficacia a pesar del bloqueo anti-TNF α requiriendo otras opciones terapéuticas como anti-CD 20 (rituximab) (9) y anti IL-6 (tocilizumab). La falla a anti-TNF es considerable siendo desde 20 a 40% a los dos años en los diferentes ensayos clínicos, y por lo cual nuevos blancos terapéuticos han sido motivo de estudio (12).

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra la molécula anti CD20 presente en la superficie de células B, y su efecto principal es depletar las células B casi en su mayoría, abarcando el espectro de células pre-B hasta los linfocitos maduros, y sin afectar las células madre o plasmáticas (8). Su eficacia como tratamiento en AR ha sido demostrada en varios ensayos clínicos como IMAGE, REFLEX, SERENE (10) y MIRROR Su efecto terapéutico es dependiente de anticuerpos y su citotoxicidad es mediada por complemento; su efecto apoptótico tiene una duración de 16 semanas (12). No se encuentra del todo dilucidado el mecanismo de acción de Rituximab en AR, ya que los nichos de células B principalmente en el sinovio, no son depletados por Rituximab (7); sin embargo se han postulado tres principales mecanismos. El primero es explicado por la diferenciación de células B hacia células plasmáticas, las cuales son productoras de factor reumatoide (FR) y anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinados (anti-CCP) y algunos estudios han demostrado la disminución de títulos de ambos anticuerpos, en paciente bajo tratamiento con Rituximab (13); por lo tanto la disminución de FR o anti-CCP podría ser una mecanismo de respuesta a tratamiento con Rituximab. Ambos anticuerpos se encuentran presentes en un 70 a 80% de los pacientes con AR. Un segundo mecanismo que explica la eficacia de Rituximab, es el bloqueo de la función de la Célula B como célula presentadora de antígeno. La célula B tiene la capacidad de ser una célula antígeno

específica, esto le confiere la habilidad de procesar y presentar antígeno con una eficacia mayor 1000 veces más que cualquier otra célula presentadora de antígeno, incluyendo las células dendríticas (14). Finalmente, las células B expresan moléculas de coestimulación, CD 80/86 y CD 40 necesarias para la activación de células T; asimismo son productoras de IL 10, IL4 e IL6, citocinas mediadoras de inflamación en AR (15). Breedveld et al., demostró la respuesta clínica con Rituximab no es asociada a la depleción completa de células B (16) por lo que otros factores clínicos o bioquímicos deben ser identificados. Por otro lado, la depleción prolongada y persistente de las células B periféricas en los pacientes con AR, podría ser un factor de riesgo importante de infecciones, y aunque ya existe evidencia de seguridad a largo plazo en pacientes con AR, se requiere mayor información sobre el impacto en riesgo acumulado e infecciones graves.

Hasta el momento no existe un consenso para determinar el tiempo de re-infusión como terapia de mantenimiento para pacientes con Artritis Reumatoide. Se ha realizado de manera electiva cada 6 meses (18), anual y a demanda (17). En el estudio SUNRISE (19) se observó que la infusión electiva (cada 6 meses) ofrece una remisión de la enfermedad persistente. Por otro lado parece que el tratamiento a demanda tiene mayor tasa de abandono de tratamiento, principalmente atribuido a actividad de la enfermedad. La dosis establecida de infusión con Rituximab ya se encuentra estandarizada y se ha dado la recomendación por parte del grupo de expertos de Rituximab sea de 1 gramo (día 1) y 1 gramo (día 15). Pocos estudios han comparado las dosis 500 mg vs 1 gramo (día 1 y día 15), y aunque hasta el momento no es posible hacer una recomendación concluyente se ha observado que dosis de 500 mg se asocia a menor tasa de respuesta (21), en comparación con una dosis inicial de Rituximab 1 gramo (día 1) y 1 gramo (día 15). Los pacientes no respondedores en la primera infusión de Rituximab, se benefician de

re-infusiones posteriores con una tasa de respuesta en actividad baja o incluso remisión (19), demostrado en el estudio SUNRISE.

Rituximab es una estrategia terapéutica eficaz para pacientes con historia de refractariedad a FARMEs convencionales, biológicos de primera línea (anti-TNF α) e incluso es eficaz en pacientes no expuestos a FARME biológico. La respuesta a Rituximab ha sido estudiada según dosis, tiempo de reinfusión y diferentes poblaciones (FR positivo o negativo, exposición previa a FARME convencional o biológico y en pacientes no expuesto a FARME). La mayor parte de estudios han sido realizados en población europea y americana-anglosajona, y hasta el momento no existe información concluyente del fenotipo y genotipo de paciente con AR respondedor a Rituximab. En el presente estudio proponemos evaluar nuestra población mexicana con AR y la respuesta a Rituximab inicial y subsecuentes.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente protocolo fue sometido al Comité Local de Investigación y Ética en Salud. Se obtuvieron los datos de manera retrospectiva de nuestra cohorte de pacientes con AR refractarios a tratamiento convencional perteneciente al Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Centro Médico Nacional La Raza, que se encuentren en tratamiento con Rituximab. Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal en todos los pacientes de nuestra cohorte con AR mayores de 16 años y que al menos hayan recibido una infusión con Rituximab. Los pacientes deberán cumplir los criterios para AR del Colegio Americano de Reumatología 2010 (Anexo 1).

Diseño del estudio. Se seleccionaron pacientes de nuestra cohorte de AR refractarios a tratamiento convencional que recibieron al menos una infusión con Rituximab atendidos en la consulta externa de nuestro servicio. Se evaluó la respuesta al tratamiento posterior a cada infusión con Rituximab por medio de DAS (Disease Activity Score) 28 (Anexo 2). Buena respuesta a tratamiento será considerado cuando se obtenga un DAS 28 menor a 3.2 puntos. No respuesta a tratamiento cuando el DAS 28 sea igual o mayor a 3.2 puntos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se empleó estadística descriptiva, medias, medianas, porcentajes, frecuencias, se utilizará estadística comparativa cuantitativa (prueba exacta de Fisher y T de student) y cualitativa (chi cuadrada). Se consideró una p significativa menor a 0.05. Para el análisis los factores de riesgo asociados a respuesta a Rituximab se empleó análisis de regresión logística para evaluar la relación entre la respuesta a Rituximab y las variables predictoras. Utilizamos curvas de Kaplan-Meyer para valorar la retención del tratamiento. Se utilizó el paquete estadístico Excel versión y SPSS versión 17.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 89 pacientes con AR activa y refractarios a tratamiento convencional (12 hombres y 77 mujeres). La media de edad fue de 51.18 años con un rango de edad mínimo de 17 y un máximo de 75 años. El promedio de evolución de enfermedad fue de 15.86 años (rango de 3 a 40 años), y el promedio de evolución de enfermedad al momento de la primera infusión con Rituximab fue de 11.71 años (rango de 1 a 36 años). Sólo se encontró a 11 pacientes fumadores. Un 92.5 % de los pacientes fueron factor reumatoide positivo (n=74) de los cuales un 78% (n=58) tuvieron un FR a títulos altos (> 45 UI). Todos los pacientes se encontraban bajo tratamiento con al menos un fármaco modificador de enfermedad convencional al momento de infusión con Rituximab, excepto 1 paciente el cual se encontraba sin FARME sintético y sin prednisona; y 3 pacientes sin FARME sintético pero bajo tratamiento con prednisona (1 de ellos con dosis mayor de 10 mg). Un 24% de los pacientes (n=22) tuvo antecedente de al menos un anti-TNF. El DAS 28 basal promedio de los pacientes fue de 6.2 (Tabla 1).

Los pacientes recibieron una mediana de 3 infusiones (rango 1-9). El tiempo promedio entre infusiones se muestra en la Figura 1. El porcentaje de respuesta a rituximab con cada infusión se muestra en la Tabla 2. El análisis univariado no mostró diferencias estadísticamente significativas para género, tabaquismo, FR, antecedente de terapia biológica en aquellos pacientes con o sin respuesta a rituximab. Sólo se obtuvo una diferencia significativa para metotrexate y prednisona entre pacientes respondedores a rituximab (Tabla 3). Las curvas de Kaplan-Meyer para las primeras 3 infusiones de rituximab se muestran en las Figuras 3 a 5. En

ellas se observa que hasta el 80% de los pacientes muestran una respuesta clínica que paulatinamente se pierde después de los 10 meses de administrado el rituximab.

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes.

Características demográficas	N= (porcentaje%)
Género	77 (86.5%) mujeres
Tabaquismo	9/55 (16.3%)
Factor reumatoide	74 (92%)
Metotrexato	49 (56%)
Sulfasalazina	37 (43%)
Cloroquina	21 (24%)
Lefunomide	39 (43%)
Prednisona	32 (36%)
Infliximab	8 (9.1%)
Adalimumab	17 (19.3%)
Etanecept	15 (17%)
Tocilizumab	2 (2.3%)
Abatacept	5 (5.7%)
Certolizumab	3 (3.8%)

Tabla 2. Porcentaje de respuesta a rituximab con cada infusión.

	Buena respuesta clínica n= (%)	Actividad baja n= (%)	Remisión n= (%)
1ra Infusión	73 (85.9%)	34 (41%)	38 (45%)
2da Infusión	49 (74.2%)	33 (37%)	17 (19.1%)
3ra Infusión	39 (76.2%)	27 (30.3%)	13 (14.6%)
4ta Infusión	23 (69.7%)	13 (14.6)	17 (19.1%)
5ta Infusión	13 (59.1%)	6 (6.7%)	8 (9%)
6ta Infusión	13 (53.3%)	3 (3.4)	7 (7.9%)
7ma Infusión	3 (50%)	1 (1.1%)	2 (2.2%)

Tabla 3. Análisis Univariado de acuerdo a los fármacos antireumáticos utilizados junto con rituximab.

	OR	p
Metotrexate	0.027 (0.002-0.38)	0.007
Sulfasalazina	0.23 (0.022-2.38)	0.21
Leflunomide	1.1 (0.22-6.3)	0.84
Prednisona	0.046 (0.003-0.614)	0.020
Biológico	4.1 (0.046-380)	0.53

Figura 1.

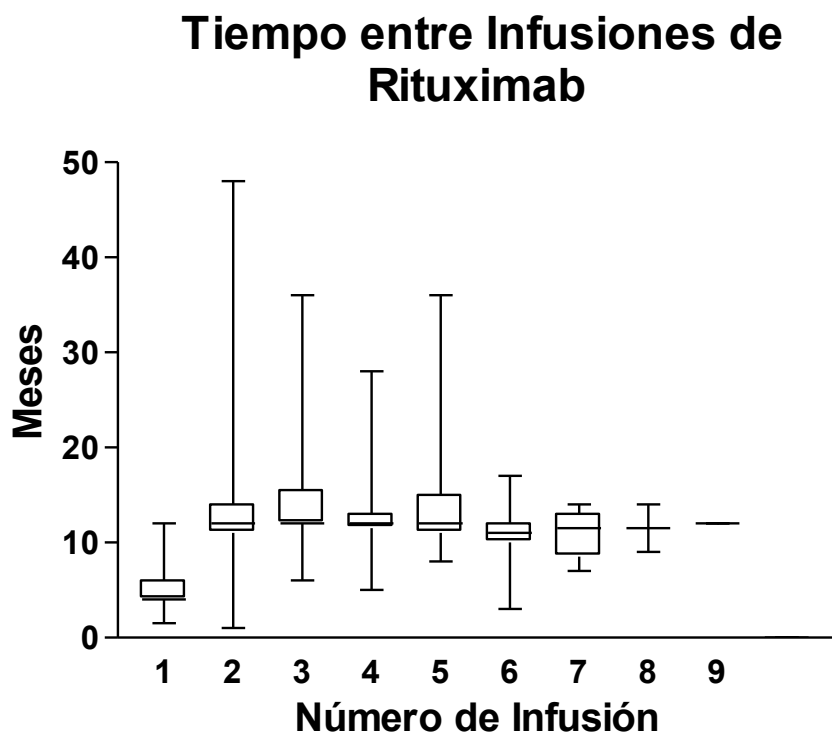


Figura 2.

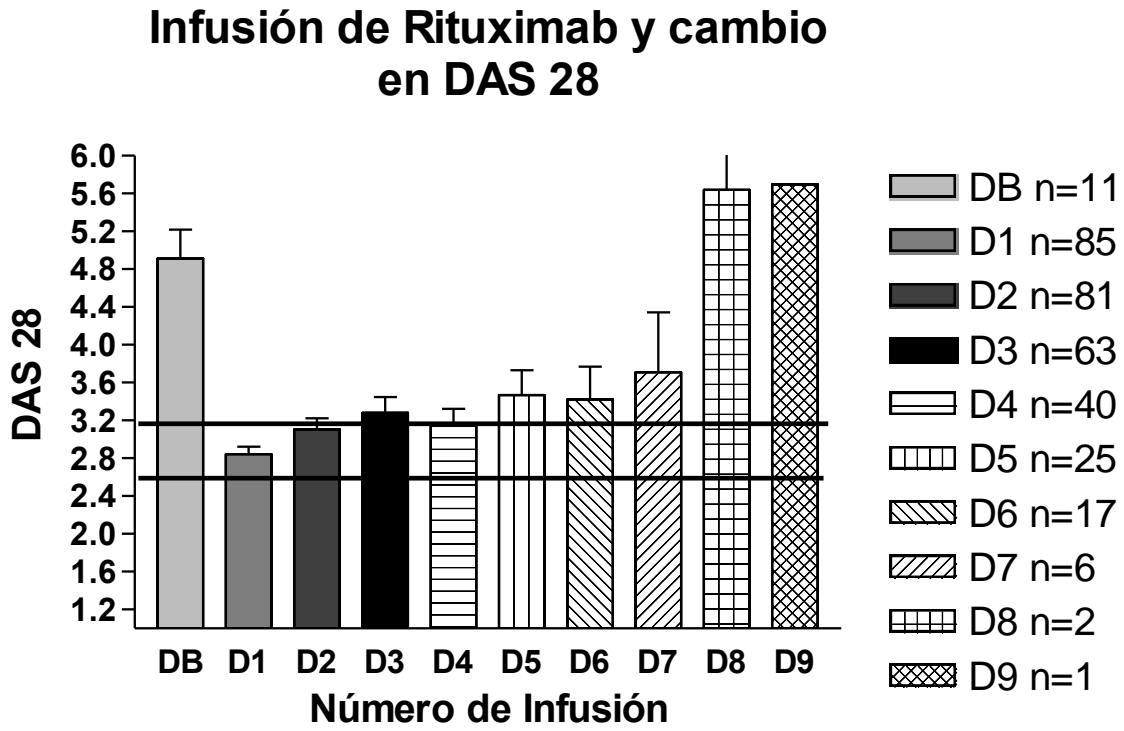


Figura 3.

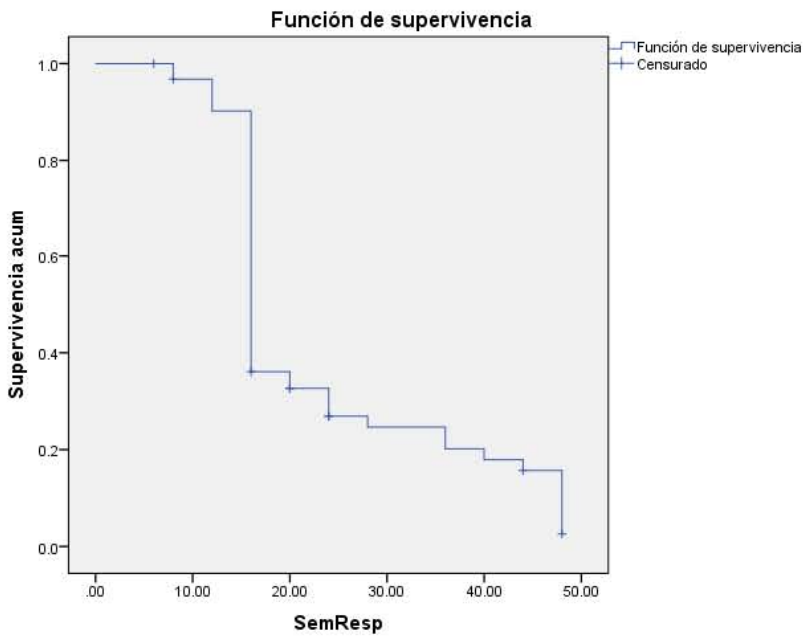


Figura 4.

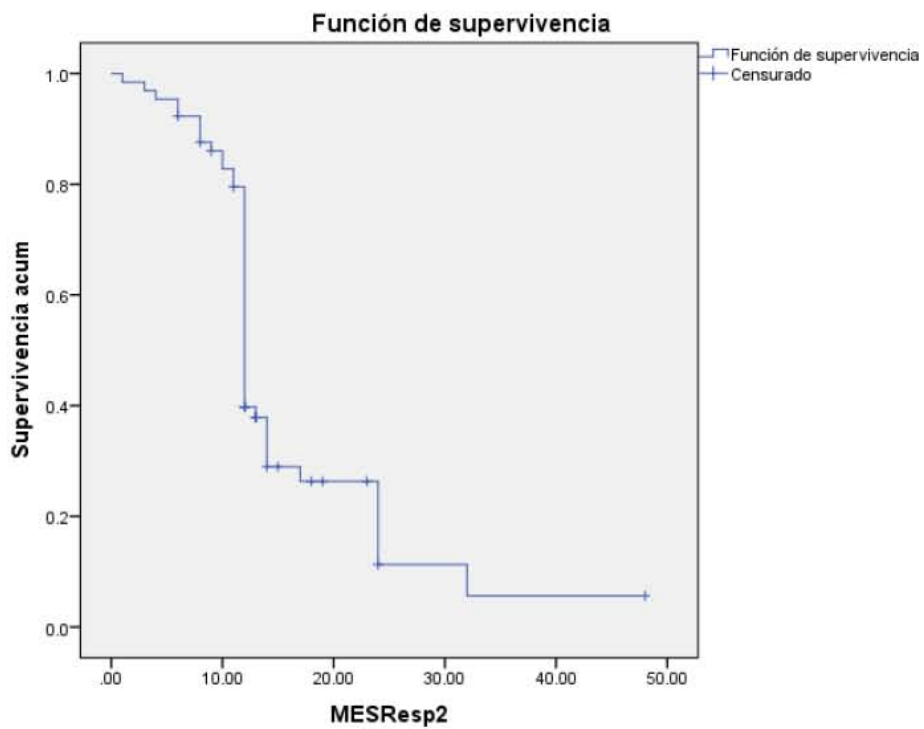
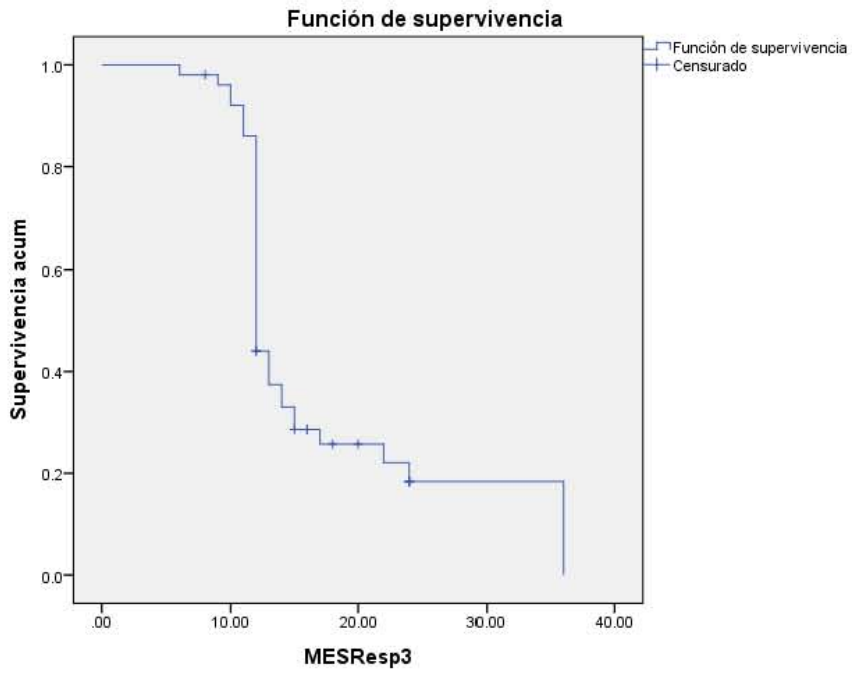


Figura 5.



DISCUSIÓN:

Hasta el momento no conocemos el fenotipo de paciente respondedor a Rituximab. Al ser un fármaco modificador de enfermedad depletor de células B podríamos suponer los pacientes Factor Reumatoide positivo y más aún a títulos altos, pueden ser el prototipo de paciente ideal a tratamiento con Rituximab. Sin embargo, en nuestra cohorte de pacientes no hubo diferencias significativas entre los pacientes Factor Reumatoide con y sin factor reumatoide a títulos altos. Se sabe que el tabaquismo es un factor de riesgo para desarrollar artritis reumatoide e incluso en algunas cohortes se ha observado como factor de riesgo para recaída, sin embargo por el tipo de estudio retrospectivo no se logró obtener el número exacto de pacientes con antecedente de tabaquismo y los fumadores activos, por lo cual no se obtuvieron diferencias entre el grupo respondedor y no responder a Rituximab y su asociación o no con tabaquismo.

Por otro lado en los consensos y recomendaciones de artritis reumatoide y Rituximab no se recomienda Rituximab como monoterapia, sin embargo nosotros no encontramos diferencias entre los pacientes con o sin fármaco modificador de enfermedad, aunque cabe mencionar la muestra era pequeña para aquellos sin FARME sintético.

Como ya se mencionó anteriormente no se encuentra establecido el tiempo de reinfusión con Rituximab, y se han realizado estudios con infusiones a demanda y continuas ambos grupos presentando respuesta a tratamiento, sin embargo no encuentra consensado el tiempo exacto de reinfusión que deben tener los pacientes con artritis reumatoide.

En nuestra cohorte observamos que el 80% de los pacientes muestran una respuesta clínica que paulatinamente se pierde después de los 10 meses de administrado el Rituximab. Por lo tanto una estrategia de tratamiento para evitar recaída en los pacientes con artritis reumatoide refractarios a tratamiento convencional y bajo tratamiento con rituximab es evitar un tiempo mayor a 10 meses para reinfusión.

CONCLUSIÓN:

En nuestro trabajo no encontramos factores asociados a respuesta clínica para el grupo respondedor. Sólo el uso de metotrexate y prednisona como tratamiento de mantenimiento en conjunto con rituximab se asocia a un mayor porcentaje de respuesta. El porcentaje de respuesta tiende hacia la baja conforme el número de infusiones sin embargo esto puede estar relacionado al menor número de pacientes conforme los años y no al grado de respuesta del rituximab.

El tratamiento con rituximab es una opción de tratamiento favorable para los pacientes refractarios a FARME convencional y que persisten con actividad, incluso teniendo antecedente de exposición a más de un FARME biológico. El tiempo entre infusiones es clave para mantener una adecuada retención de tratamiento y evitar actividad de la enfermedad.

BILIOGRAFIA:

- (1) McInnes I, Buckley C, Isaacs J. Cytokines in rheumatoid arthritis — shaping the immunological landscape. *Nature Reviews Rheumatology*. 2015;12:63-68.
- (2) van Steenberg H, Huizinga T, van der Helm-van Mil A. Review: The Preclinical Phase of Rheumatoid Arthritis: What Is Acknowledged and What Needs to be Assessed?. *Arthritis & Rheumatism*. 2013;65:2219-2232.
- (3) Epstein F, Choy E, Panayi G. Cytokine Pathways and Joint Inflammation in Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2001;344:907-916.
- (4) Gierut A1, Perlman H, Pope RM. Innate immunity and rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2010;36:271-96.
- (5) Karmakar S, Kay J, Gravallesse EM. Bone damage in rheumatoid arthritis: mechanistic insights and approaches to prevention. *Rheum Dis Clin North Am*. 2010;36:385-404.
- (6) McInnes IB, Buckley CD, Isaacs JD. Cytokines in rheumatoid arthritis - shaping the immunological landscape. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Jan;12:63-8.
- (7) Cohen M, Keystone E. Rituximab for Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology and Therapy*. 2015;2:99-111.
- (8) Reff ME, Carner K, Chambers KS, Chinn PC, Leonard JE, Raab R, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood*. 1994;83:435-45.
- (9) Edwards JC, Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40:205-11.

- (10) Emery P, Deodhar A, Rigby WF, Isaacs JD, Combe B, Racewicz AJ, et al. Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naive with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX inadequate responders SERENE)]. *Ann Rheum Dis*.2010;69:1629–35.
- (11) Keystone E, Emery P, Peterfy CG, Tak PP, Cohen S, Genovese MC, et al. Rituximab inhibits structural joint damage in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis* 2009;68:216-21
- (12) Cohen SB. Targeting the B cell in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24:553-63.
- (13) Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JCW, et al. Serologic Changes Following B Lymphocyte depletion therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheum* 2003;48:2146–54.
- (14) Rosnek E, Lanzavecchia A, Presentation Selective. of Antigen-antibody Complexes by rheumatoid Factor B cells. *J Exp Med* 1991;173:487–9.
- (15) Fu YX, Huang G, Wang Y, et al. B Lymphocytes induce the formation of follicular dendritic cell clusters in a lymphotoxin alpha-dependent fashion. *J Exp Med* 1998;187:1009–18.
- (16) Breedveld F, Agarwal S, Yin M, Ren S, Li NF, Shaw TM, et al. Rituximab pharmacokinetics in patients with rheumatoid arthritis: B-cell levels do not correlate with clinical response. *J Clin Pharmacol* 2007;47:1119-28.

- (17) Ronald F. van Vollenhoven, et al. Longterm Safety of Rituximab: Final Report of the Rheumatoid Arthritis Global Clinical Trial Program over 11 Years. *J Rheumatol* First Release August 15 2015.
- (18) Andrea Vánca, Zoltán Szabó, Szilvia Szamosi, Nóra Bodnár, Edit Végh, Lajos Gergely, Gabriella Szűcs, Sándor Szántó, and Zoltán Szekanecz. Longterm Effects of Rituximab on B Cell Counts and Autoantibody Production in Rheumatoid Arthritis: Use of High-sensitivity Flow Cytometry for More Sensitive Assessment of B Cell Depletion. *J Rheumatol* 2013;40:565–71.
- (19) Mease PJ, Cohen S, Gaylis NB, Chubick A, Kaell AT, Greenwald M, et al. Efficacy and safety of retreatment in patients with rheumatoid arthritis with previous inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: results from the SUNRISE trial. *J Rheumatol*. 2010;37:917–27
- (20) Emilio Martín Mola a, Blanca Hernández, Miriam García-Arias, José María Álvaro-Gracia c, Alejandro Balsa, Juan Gómez Reino, José L. Marenco de la Fuente, Víctor Martínez-Taboada, José Andrés Román Ivorra y Raimon Sanmartí. Consenso de uso de rituximab en artritis reumatoide. Un documento con recomendaciones basadas en la evidencia. E. Martín Mola et al, *Reumatol Clin*. 2011;7:30–44.
- (21) Natalia Mena-Vázquez, Sara Manrique-Arija, Inmaculada Urena-Garnica, Carmen M. Romero-Barco, Francisco G. Jiménez-Núñez, Virginia Coret, María Victoria Irigoyen-Oyarzábal y Antonio Fernández-Nebro. Eficiencia de diferentes dosis de rituximab en la artritis reumatoide. N. Mena-Vázquez et al. *Reumatol Clin*. 2016;12:139–145.
- (22) Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO III, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of

Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62:2569–81.

(23) Smolen JS van der Heijde D, Machold KP Aletaha D, Landewé R, et al. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):3-5.

ANEXOS:

Anexo 1.

Cuadro 1: Criterios de clasificación de Artritis Reumatoidea 2010 ACR/EULAR

Población blanco (¿quienes deberían ser incluidos?): pacientes que:	
1) Tengan al menos una articulación con clínica de sinovitis (tumefacción)**, y	
2) Cuya sinovitis no pueda explicarse por otra enfermedad ¹ .	
Criterios de clasificación (se requiere un puntaje de 6/10 para que el paciente sea clasificado definitivamente con diagnóstico de AR ³)	
	Puntaje
a) Articulaciones comprometidas⁴	
1 articulación grande ⁵	0
2 a 10 articulaciones grandes	1
1 a 3 articulaciones pequeñas (con o sin compromiso de articulaciones grandes) ⁶	2
4 a 10 articulaciones pequeñas (con o sin compromiso de grandes articulaciones)	3
Más de 10 articulaciones (con al menos 1 articulación pequeña)**	5
b) Serología (se requiere al menos de un resultado para realizar la clasificación)¹¹	
FR – y anti ACPA -	0
FR + a títulos bajos o ACPA + a títulos bajos	2
FR + a títulos altos o ACPA + a títulos altos	3
c) Reactantes de fase aguda (se requiere al menos de un resultado para realizar la clasificación)¹²	
VSG o PCR normal	0
VSG o PCR anormal	1
d) Duración de los síntomas¹³	
Menos de seis semanas	0
Seis semanas o más	1

AR: artritis reumatoidea. FR: factor reumatoideo. ACPA: anticuerpos anti péptidos citrilinados, por su sigla en inglés. VSG: velocidad de sedimentación globular, o entresedimentación. PCR: reacción en cadena de la polimerasa, por su sigla en inglés.

*El criterio está orientado a clasificar pacientes nuevos. Los pacientes con patrones erosivos típicos de AR con historia compatible previo a la elaboración de los criterios 2010, deberían ser clasificados como AR. Los pacientes con enfermedad de larga data, incluso aquellos con formas inactivas (con o sin tratamiento), en quienes revisando retrospectivamente los datos disponibles cumplan con los criterios 2010, deben ser clasificados como AR.

**Tiene que haber evidencia de sinovitis clínicamente activa (tumefacción) al menos en una articulación, determinada por un evaluador especializado. Todas las articulaciones pueden ser asignadas para este propósito salvo las articulaciones interfalángicas distales, las primeras metatarsofalángicas y las primeras carpometacarpianas, ya que estas suelen estar comprometidas en la artrosis.

¹El diagnóstico diferencial varía según el tipo de presentación y podría incluir al lupus eritematoso sistémico, artritis psoriásica y gota. Cuando el cuadro no resulte claro se deberá solicitar la consulta a un experto en reumatología.

⁴Aun cuando los pacientes con puntaje menor a 6/10 no califican para AR, su estatus puede ser reevaluado y el criterio podría ser cumplido acumulativamente con el tiempo.

⁵El compromiso articular se refiere a tumefacción o sensibilidad, que podría ser confirmada por imágenes. Las articulaciones interfalángicas distales, primera carpometacarpianas, y primera metatarsofalángicas deben ser excluidas de la valoración. Las articulaciones afectadas se categorizan de acuerdo a la localización y el número de articulaciones comprometidas.

⁶Articulaciones grandes: hace referencia a hombros, codos, rodillas, caderas, tobillos.

⁶Articulaciones pequeñas: hace referencia a articulaciones metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, segunda a quinta metatarsofalángicas, interfalángicas del pulgar y muñecas.

**En esta categoría, al menos el compromiso articular debe ser de una pequeña articulación. Las otras articulaciones pueden incluir cualquier combinación de articulaciones grandes y articulaciones pequeñas adicionales, así como otras articulaciones no específicamente listadas (ej.: temporomandibular, acromioclavicular, esternoclavicular, etc.).

¹¹Negativo: se refiere a valores expresados en unidades internacionales menores o iguales al límite normal superior establecidos por el laboratorio y la prueba de referencia.

Positivos bajos: valores que exceden al límite normal superior hasta tres veces el valor del mismo. Positivos altos: valores que superan en tres o más veces el límite normal superior. Cuando el resultado del factor reumatoideo solo este disponible como positivo o negativo, un valor positivo deberá ser considerado como positivo bajo.

¹²Un resultado normal/anormal se determina de acuerdo a los estándares del laboratorio local.

¹³La duración de los síntomas hace referencia a lo que el paciente refiere como síntomas de sinovitis (ej.: dolor, tumefacción, sensibilidad).

Anexo 2.

Table 1. Instruments used to measure rheumatoid arthritis disease activity*

Instrument (ref.)	Score range	Thresholds of disease activity		
		Low	Moderate	High
Disease Activity Score in 28 joints (253)	0–9.4	≤3.2	>3.2 and ≤5.1	>5.1
Simplified Disease Activity Index (103)	0.1–86.0	≤11	>11 and ≤26	>26
Clinical Disease Activity Index (103)	0–76.0	≤10	>10 and ≤22	>22
Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (254)	0–10	<2.2	≥2.2 and ≤4.9	>4.9†
PAS or PASII (14)	0–10	<1.9	≥1.9 and ≤5.3	>5.3
Routine Assessment Patient Index Data (255)	0–30	<6	≥6 and ≤12	>12

* Methods for calculating various instrument scores are shown in Appendix E (available at the *Arthritis Care & Research* Web site at <http://www.interscience.wiley.com/jpages/0004-3591:1/suppmat/index.html>). PAS = Patient Activity Scale.
† Median.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha: _____

Nombre: _____

Edad: _____

NSS.: _____

Sexo: _____

Tiempo de evolución de Artritis Reumatoide: _____

Tiempo de evolución al momento de Primera infusión con

Rituximab: _____

Evento Adverso a

Rituximab: _____

VARIABLE	
Tabaquismo	
Factor Reumatoide	
Tratamiento FARME convencional al momento de tratamiento con Rituximab	
Tratamiento biológico previo	
DAS Basal	
PCR basal	
VSG basal	
Respuesta Rituximab 1 PCR, VAS, DAS	
Respuesta Rituximab 2 PCR, VAS, DAS T reg	

Respuesta Rituximab 3 PCR, VAS, DAS	
Respuesta Rituximab 4 PCR, VAS, DAS	
Respuesta Rituximab 5 PCR, VAS, DAS	
Respuesta Rituximab 6 PCR, VAS, DAS	
Respuesta Rituximab 7 PCR, VAS, DAS	