



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

USO DE RITUXIMAB EN PACIENTES CON
ENFERMEDADES AUTOINMUNES EN EL SERVICIO DE
REUMATOLOGÍA DE UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL:
ANÁLISIS RETROSPECTIVO.

T E S I S

Q U E P R E S E N T A :

DRA. JANNET DE JESÚS GARCÍA JAIMES

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA

ESPECIALIDAD EN REUMATOLOGÍA

ASESORA DE TESIS: DRA LEONOR ADRIANA BARILE FABRIS
MÉDICO ESPECIALISTA DEL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA.
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.
TITULAR DEL CURSO DE REUMATOLOGÍA.
ASESORA DE TESIS: DRA MARÍA DE LOURDES SÁNCHEZ GONZÁLEZ.
MÉDICO ESPECIALISTA DEL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA.



MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2008

DEDICATORIAS.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

A mis padres y hermanos:

Gracias por todo el apoyo y amor incondicional en cada momento de mi vida.

A mi sobrino Carlitos:

Porque es el ángel que me acompaña y levanta en los momentos mas difíciles, con solo una sonrisa.

A mi amigo César:

Por darme siempre la palabra necesaria para continuar adelante y su compañía.

A mis asesores de tesis y compañeros médicos profesores:

Por brindarme la oportunidad de llevar a cabo este trabajo y de compartirme sus conocimientos y experiencias médicas.

MIL GRACIAS.

INDICE.

Introducción.....	1
Objetivos.....	1
Material y métodos	2
Variables.....	3
Definición de variables.....	4
Análisis estadístico.....	7
Marco teórico.....	8
Resultados.....	16
Conclusión.....	25
Hoja de colección de datos.....	27
Anexos.....	28
Referencias bibliográficas.....	31

RESUMEN

INTRODUCCIÓN.

Las Enfermedades Autoinmunes Sistémicas se caracterizan por la producción excesiva de autoanticuerpos y heteroanticuerpos, que causan lesión al organismo, ya sea directamente, al ejercer sus funciones en la producción de citocinas inmunorreguladoras, en la presentación del antígeno al linfocito T o a través del depósito de inmunocomplejos en los tejidos (30). Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico (anti CD20) que produce una depleción de células B de sangre periférica a través de un mecanismo no aclarado, probablemente por un proceso de citotoxicidad celular mediada por anticuerpos y que se ha utilizado en el tratamiento de enfermedades autoinmunes como es el caso de Artritis Reumatoide (AR) o el Lupus Eritematoso Sistémico, que ha mostrado su eficacia y seguridad en pacientes con persistencia de enfermedad activa, (22) a pesar de tratamientos con varios Fármacos Modificadores de Enfermedad (FARME) o incluso con anti TNF alfa. (27)

OBJETIVOS: Describir cuales fueron las indicaciones y la eficacia del uso de rituximab en pacientes con enfermedades autoinmunes y el número de Fármacos Modificadores de Enfermedad (FARME), características clínicas de los pacientes y sus efectos secundarios.

MATERIAL Y MÉTODOS: se evaluó mediante análisis retrospectivo descriptivo, una serie de casos de 28 pacientes que recibieron tratamiento con rituximab para el tratamiento de enfermedades autoinmunes. La eficacia, se evaluó mediante medición de índices de actividad. En pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide (AR), se determinó y comparó DAS 28 basal y a los 3, 6 y 12 meses. En pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES), se determinó y comparó el cuestionario SLEDAI basal y posterior a la administración de rituximab a los 3, 6 y 12 meses. Y se realizó descripción de las características clínicas, número y dosis de fármacos modificadores de la enfermedad utilizados antes y después de la administración de rituximab, mediante determinación de medias, desviación estándar y frecuencias simples.

RESULTADOS: De 24 pacientes con AR, 23 correspondieron al género femenino (95.8%) y solo 1 al género masculino, el motivo de indicación fue artritis refractaria a fármacos modificadores de enfermedad en los 24, 9 habían recibido al menos 3 FARME, y 2 un máximo de 6 fármacos; 4 habían recibido biológicos (adalimumab, infliximab, o etanercept) con falta de respuesta. En 13 (54.16%) se observó respuesta completa, 6 (25%) respuesta parcial, y 5 (20.83%), no obtuvieron respuesta. La media de actividad de artritis reumatoide antes de la administración determinada por DAS 28 fue de 6.69 ± 0.762 , a los 3 meses fue de $4.31 \pm (1.65)$, a 6 meses $3.99 \pm (1.68)$ y a los 12 meses de $2.99 \pm (2.65)$. Se incluyeron 4 pacientes con LES, 3 mujeres y 1 hombre con un promedio de evolución de la enfermedad de 6 años, 3 con nefropatía lúpica clase IV de la OMS, refractaria a tratamiento con pulsos de ciclofosfamida, con una dosis total acumulada máxima de 22 gramos y mínima

de 5750 gramos, prednisona a dosis máxima de 60 mg/d y micofenolato de mofetilo con una dosis máxima de 3 gramos por día. El SLEDAI basal fue de 12, y en 2 de estos 3 pacientes, se obtuvo un SLEDAI a los 3, 6 y 12 meses de 4, (respuesta parcial) el tercer paciente obtuvo un SLEDAI a los 3, 6 y 12 meses de 8, considerándose falta de respuesta. El 4º paciente presentó trombocitopenia grave y refractaria, tratada previamente con pulsos de metilprednisolona, danazol 200 mg, prednisona oral (60 mg/d.) y 3 pulsos de vincristina, con un SLEDAI basal de 9, y respuesta completa a los 3 meses caracterizado por SLEDAI de 0, pero es de señalar que recibió los tratamientos señalados durante el mismo periodo de tiempo que el rituximab, por lo que no podemos concluir que el efecto obtenido sea por rituximab.

CONCLUSIONES:

La terapia para depleción de células B con rituximab en enfermedades autoinmunes severas y refractarias a tratamiento convencional como la artritis reumatoide, y lupus eritematoso sistémico, es eficaz y segura, ya que disminuye significativamente los índices de actividad, sin aumento en la incidencia de infecciones ni eventos adversos, las reacciones están asociadas a la infusión del fármaco y pueden ser prevenidas mediante premedicación con esteroide y antihistamínico.

USO DE RITUXIMAB EN PACIENTES CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES EN EL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA DE UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL: ANÁLISIS RETROSPECTIVO.

Introducción:

Las Enfermedades Autoinmunes Sistémicas se caracterizan por la producción excesiva de autoanticuerpos y heteroanticuerpos, que causan lesión al organismo, ya sea directamente, al ejercer sus funciones en la producción de citocinas inmunorreguladoras, en la presentación del antígeno al linfocito T o a través del depósito de inmunocomplejos en los tejidos (30).

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico (anti CD20) con un 25% de origen murino, correspondiente a la fracción variable, unido a la fracción común correspondiente a una inmunoglobulina (Ig) G1 humana (5) La administración es por vía intravenosa, en infusión, con una dosificación variable según la indicación terapéutica y que produce característicamente una depleción de células B de sangre periférica a través de un mecanismo no aclarado, aunque probablemente se trate de un proceso de citotoxicidad celular mediada por anticuerpos (ADCC) y que se ha utilizado en el tratamiento de un amplio número de enfermedades autoinmunes en las que intervienen los autoanticuerpos como responsables como es el caso de Artritis Reumatoide (AR), en la cual se han realizado múltiples ensayos (clínico controlado aleatorizado y doble ciego) que ha mostrado su eficacia y seguridad en pacientes con persistencia de enfermedad activa, (22) a pesar de tratamientos con varios Fármacos Modificadores de Enfermedad (FARME) o incluso con anti TNFalfa. (27)

MARCO TEÓRICO.

La estrategia de tratamiento en base a la depleción de células B, se utilizó por primera vez en pacientes con Linfoma No Hodgkin en 1997, cuando aparece Rituximab, el cual es un anticuerpo monoclonal quimérico de ratón/humano que se une específicamente al antígeno CD20. (2)

A raíz de la descripción de un paciente con linfoma y artritis que mejoró tras el tratamiento con rituximab (2) y un estudio abierto posterior con 5 pacientes de AR tratados con rituximab en combinación con glucocorticoides y ciclofosfamida, se empezó a valorar el papel de la célula B en la Artritis Reumatoide (AR). (4)

A pesar de que no se conoce completamente el mecanismo de participación de las células B en la artritis reumatoide, algunas funciones pueden explicar su implicación en la patogénesis de esta enfermedad, actuando como célula presentadora de antígeno, productora de anticuerpos, secretora de citocinas pro inflamatorias y a través de coestimulación de la célula T(4).

En pacientes con artritis reumatoide (AR) este anticuerpo monoclonal inhibe la interleucina-6 a través del ligando de su receptor de interleucina, IL-6R, ofreciendo una respuesta en la mejoría de la enfermedad, y una reducción de los reactantes de fase aguda.

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.

Igualmente, existen estudios en pacientes con enfermedades autoinmunes como: Lupus Eritematoso Sistémico (LES) (6), Citopenias severas, enfermedad glomerular progresiva, y vasculitis como son Granulomatosis de Wegener, en los que ha sido utilizado como pauta de tratamiento, la infusión de rituximab, con reporte de efectos benéficos, caracterizados por una disminución en la actividad de estas enfermedades. (9)

Como ejemplo tenemos reportes de casos que analizan la eficacia y tolerancia a corto plazo del rituximab en el tratamiento de pacientes con LES en diferentes manifestaciones clínicas, García – Hernández y colaboradores (7) observa en 13 pacientes en los cuales se indicó en 6 pacientes con nefritis refractaria, 5 con trombocitopenia grave, 1 para aplasia medular y en 1 por vasculitis peritoneal asociada a nefritis. Los 13 pacientes fueron tratados con 4 dosis semanales de 375 mg/m² de RTX. El tiempo medio de seguimiento fue 12 ± 8,5 meses. Nueve pacientes experimentaron una respuesta favorable; 3 con nefropatía, 5 con trombocitopenia y 1 con vasculitis peritoneal y nefritis. El SLEDAI medio pasó de 11 a 6,5.

Los pacientes con trombocitopenia presentaron recidivas; y la respuesta al retratamiento fue considerada como buena.

Sin embargo, se observa que la respuesta obtenida en periodos de depleción se mantiene por periodos entre 2 a 4 años, y también la presencia de recaídas en un período aproximado de 8 meses luego del periodo de depleción.

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, en infusión 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. (2)

Tiene una vida media superior, 20 días (10) , que permite detectarlo en plasma 6 meses después del tratamiento (11).

La distribución sistémica es similar a la de una IgG, y su penetración tisular depende de la vascularización. Una vez se 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. (3)

En cuanto al grado de depleción alcanzada en los pacientes, en un estudio en fase IIa todos los pacientes desarrollaron depleción celular (13); sin embargo, en otras enfermedades autoinmunitarias, especialmente el lupus eritematoso sistémico (LES), no se ha conseguido una depleción uniforme en todos los pacientes (15).

En este último grupo de pacientes, se ha visto una relación entre el polimorfismo del receptor Fc, FcRIIIa con una menor capacidad de depleción de células B (12).

El tiempo que se tarda en recuperar la cantidad de células B varía entre pacientes, en general a partir de 6 meses, pero además se han descrito casos en esta depleción se mantiene por más de 4 años (15).

RESPUESTA INMUNITARIA CONTRA EL RITUXIMAB

Está descrita la producción de anticuerpos antiquméricos (HACA) tras su administración. Con una prevalencia que va del 3% en casos de linfomas (16) mientras que en el estudio de Edwards y colaboradores en pacientes con AR es del 4,3%, sin embargo, hay estudios en LES con un porcentajes superiores (15).

Estos anticuerpos (HACA) parecen tener importancia en la aparición de efectos adversos y una menor capacidad de depleción celular, y puede limitar su uso, sin embargo, se ha descrito el caso de un paciente con LES que desarrolló anafilaxia con rituximab y posteriormente fue tratado con éxito con un monoclonal anti-CD20 humano usado en fases iniciales de estudio en linfoma (19).

PERFIL DE SEGURIDAD

En general los efectos adversos que aparecen en el tratamiento de los pacientes con enfermedades autoinmunes se relacionan 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, desaparecían en la mayoría a partir de la segunda infusión (19).

Los síntomas más comunes son: escalofríos, fiebre, náuseas y cefalea o reacciones de hipersensibilidad, prurito, eritema, urticaria, angiedema, broncospasmo o hipotensión. (22)

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 grandes masas tumorales se ha descrito el síndrome de lisis tumoral; producido por la destrucción de gran cantidad de células que vierten su contenido al torrente circulatorio. Lo cual condiciona hiperuricemia, hipocalcemia, hiperpotasemia e insuficiencia renal; en su prevención es importante una adecuada hidratación del paciente, antes de iniciar esta terapia.

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 suero (22).

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, 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. (19)

También se ha visto reactivación de infección por el virus de hepatitis B, con un caso descrito con desenlace fatal, sin embargo, esta reactivación se puede prevenir con uso de lamivudina. (18) También se ha utilizado de forma segura en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (20) .

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 reportado por Cohen y colaboradores contra el 80% de efectos adversos referidos en series de linfoma. (22)

COMO SURGE LA INDICACIÓN DEL USO DE RITUXIMAB EN AR.

En 1999 se realizó la primera descripción de un paciente con linfoma y una artropatía seronegativa con una mejoría con el tratamiento con rituximab (2). A partir de esa experiencia, Edwards y colaboradores realizaron un estudio abierto en 5 pacientes con AR resistente a al menos 5 fármacos inductores de remisión (3). 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, solo un paciente el cual presentó cuadro infeccioso de vías respiratorias altas.

Posteriormente se han realizado otros 4 estudios para la indicación de tratamiento en la AR, un estudio IIa en pacientes con respuesta insuficiente a metotrexato, publicado en 2004.

Como 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). (22)

Otro estudio doble ciego aleatorizado con 4 brazos, rituximab en monoterapia, combinado con metotrexato, con ciclofosfamida, y placebo incluyó a 161 pacientes con AR y 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. (9)

Los pacientes tenían diagnóstico establecido de AR y una media de edad de 54 años, con una evolución superior a 10 años y una media de FARME previos de 2.5. Todos eran seropositivos (FR > 20) con un alto índice de actividad (media, 20 articulaciones inflamadas y 32 dolorosas) con una media de DAS 28 previo de 6.8. Tras la administración de rituximab, se observó una caída en los recuentos de células CD19 que es casi completa en los grupos de rituximab la cual se mantuvo durante un período de 24 semanas .

En el grupo placebo, se apreció una caída inicial, con rápida recuperación, y de forma similar hubo una caída transitoria en los recuentos de células CD3, CD4 y CD8 en todos los pacientes, ambos efectos fueron atribuidos al uso de glucocorticoides.

Los títulos de factor reumatoide (FR) cayeron en todos los grupos de rituximab de forma estable durante las 24 semanas.

sin embargo los de inmunoglobulinas permanecieron prácticamente inalterados, así como los anticuerpos contra toxoide tetánico lo que confirmó que la depleción de CD20 no afecta a la inmunidad de memoria.

La proporción de pacientes que alcanzaron ACR20 a 24 semanas fue del 38 % en el grupo control, del 65% en el grupo con rituximab solo, del 76% con rituximab combinado con ciclofosfamida y del 73% al combinarse con metotrexato; a las 48 semanas sólo los grupos de rituximab combinado con metotrexato ($p < 0,001$) y con ciclofosfamida ($p < 0,01$) mostraron mejoría significativa.

Además la reducción media del DAS (índice de actividad de AR) y de la concentración de factor reumatoide (FR) fue superior en los grupos de rituximab

Los efectos adversos observados fueron similares en todos los grupos, y los efectos relacionados con la infusión aparecieron en el 30% del grupo placebo y el 36% de los tratados con rituximab.

La mayor parte de los efectos adversos fueron de escasa importancia, con 16 efectos adversos serios en 14 pacientes. El mayor número de efectos adversos serios correspondió 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 Pseudo monas y una bronconeumonía fatal en el período de extensión en un paciente con cardiopatía.

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. (9)

EFICACIA DEL RETRATAMIENTO CON RITUXIMAB

Los pacientes procedentes del estudio anterior y de un estudio en fase IIb (estudio DANCER) que habían presentado mejoría al menos ACR20 se derivaron a otro estudio para valorar la eficacia y la seguridad de tratamientos sucesivos con rituximab.

Tomando como criterio para volver a tratar a los pacientes, la reaparición de actividad de la enfermedad.

El primer ciclo de tratamiento fue diferente del segundo, ya que procedían de 2 estudios con diferentes dosis de rituximab (2 de 500 mg y 2 de 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. (27)

Los datos se presentaron en el congreso ACR de 2005 (27) y se incluyeron 192 pacientes de los cuales 141 recibieron un segundo ciclo de tratamiento y 25, un tercer ciclo.

El tiempo medio de retratamiento fue de 18 meses. La respuesta ACR se calculó respecto a la situación previa al segundo curso de tratamiento.

A las 24 semanas el 60% obtuvo ACR20; (ACR20 significa que los pacientes mejoran en un 20% los síntomas de la artritis reumatoide, según los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR).) el 38%, ACR50, y el 12%, ACR70. La mejoría se mantuvo a las 48 semanas con un ACR20 en el 68%, ACR50 en el 38% y ACR70 en el 22%.

La media de DAS (Índice de actividad de la enfermedad) 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 factor reumatoide (FR) disminuyeron progresivamente en los pacientes tratados con ciclos sucesivos, y aumento 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 permanecieron intactos después de tratamientos sucesivos, con mejor tolerancia a la infusión en el segundo y el tercer ciclo.

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

EFICACIA DE RITUXIMAB EN PACIENTES CON FALTA DE RESPUESTA A OTROS ANTI TNF.

En estudios como el REFLEX (A Randomised Evaluation of Long-term Efficacy of Rituximab in RA), el cual se realizó a pacientes con criterios de actividad pese a manejo con otros anti TNF o que habían abandonado el tratamiento por efectos adversos se aleatorizó a 500 pacientes, 300 fueron asignados para recibir rituximab y 200 placebo.

En este estudio el objetivo primario fue medir el porcentaje de pacientes con ACR20 a la semana 24 y los secundarios, medir ACR50 y 70, y DAS28. (22)

Se incluyeron un grupo de pacientes con enfermedad activa (recuento articular alto, 23 inflamadas y 34 dolorosas; DAS medio, 6.9), avanzada (evolución media, 12 años) rebelde al tratamiento, y con fracaso con una media de 1.5 anti-TNF y 2.5 FARME.

A las 24 semanas el 82% del grupo de rituximab finalizó el tratamiento contra el 54% del grupo placebo; la principal causa de retirada entre éstos fue la falta de eficacia, del 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 apreció una reducción clínicamente significativa, mantenida durante las 24 semanas del análisis en el grupo de rituximab; los pacientes con placebo mostraron una mejoría durante 4 semanas, atribuido 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.

Material y métodos:

Para el objetivo primario:

1.- La eficacia del uso de rituximab, se evaluará mediante la determinación de índices de actividad.

Para el caso de pacientes con diagnóstico establecido de artritis reumatoide esto se determinará por la comparación del DAS 28 basal y a los 3, 6 y 12 meses.

En el caso de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, este se realizará mediante la comparación del cuestionario SLEDAI. Que permite asignar un puntaje que va del 1 al 8 dependiendo del órgano afectado por actividad de lupus y la comparación de este cuestionario posterior a la administración de rituximab a los 3, 6 y 12 meses.

2.- Para el objetivo secundario: solo se describirán las características clínicas , así como de los fármacos utilizados por los pacientes antes y después de la administración de rituximab, mediante determinación de medias y frecuencias simples, como parte del análisis descriptivo.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes con enfermedades autoinmunes que hayan sido tratados con rituximab en el Servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades CMN SXXI.

VARIABLES A INCLUIR EN EL REGISTRO:

1.- Características sociodemográficas.

- edad del paciente. - Fecha de inicio de la enfermedad.
- Fecha de diagnóstico de la enfermedad. - tiempo de evolución de la enfermedad.

2.- Sexo. - Hombre. - Mujer.

3.-Tipo de enfermedad: - Artritis Reumatoide. - Lupus Eritematoso Sistémico.

4.- Manifestación principal de la enfermedad que ha justificado el uso del Rituximab.

5.- Motivo por el que se decidió utilizar el Rituximab.

- Falta de respuesta a otros tratamientos o por toxicidad a los mismos

6.- Tratamientos previos: - Dosis utilizada de prednisona,

- pulsos de Metilprednisolona. - Ciclofosfamida: Dosis total
- dosis de metotrexate. -dosis de azatioprina.
- Tratamiento con anti-TNF alfa.: Etanercept, Infliximab, o Adalimumab.
- Dosis de micofenolato de mofetilo. - Inmunoglobulinas intravenosas. Dosis total.

7.- Tratamientos concomitantes.

- Dosis de prednisona, Pulsos de Metilprednisolona.
- dosis de ciclofosfamida - dosis de metotrexate.
- dosis de azatioprina. - dosis de micofenolato de mofetilo.
- Inmunoglobulinas Intravenosas. Dosis total.

8.- Dosis de rituximab.

9.-Reacciones durante la infusión y eventos adversos posterior a la infusión.

10.- Infecciones especificar que tipo.

11.- Medida estandarizada de actividad de la enfermedad al iniciar el tratamiento. Determinada en caso de pacientes con Artritis Reumatoide por DAS 28, y en caso de pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico por SLEDAI.

12.- Medida estandarizada de actividad de la enfermedad pasados 3, 6 y 12 meses (medición de DAS 28 y SLEDAI.)

13. en caso de recidiva de la enfermedad, Indicar su naturaleza.

14. especificar tratamientos de rescate.

15.- Resultado final del tratamiento en opinión del investigador (Respuesta Completa, Respuesta Parcial, Falta de Respuesta).

16.- Tiempo antes de alcanzar la respuesta parcial o completa en meses.

17.-Tiempo libre de recaídas en días.

DEFINICIÓN DE VARIABLES.

1.- **ARTRITIS REUMATOIDE (AR):** se considerará el paciente con AR, aquellos pacientes que cumplan con al menos 4 de 7 criterios establecidos por el Colegio Americano de Reumatología revisados en 1988 y que hayan sido diagnosticados por un médico reumatólogo. (anexo 1: criterios ACR para AR)

2.- **Lupus Eritematoso Sistémico (LES):** se considera paciente con diagnóstico de LES, si cumple con al menos 4 de 11 criterios establecidos por el ACR (Colegio Americano de Reumatología) revisados en 1992, y presentes durante cualquier intervalo de la observación.

3.- **DAS 28 (índice de Actividad de la enfermedad)** Es una escala que permite medir la actividad de la enfermedad (DAS), donde una actividad de la enfermedad baja se define como DAS28 menor o igual a 3,2 y la remisión se define como DAS28 menor o igual a 2,6.

4.- **Fármacos modificadores de enfermedad:** fármacos utilizados en las terapias de enfermedades autoinmunes, que tienen la capacidad de inhibir o retrasar el desarrollo de la enfermedad. (como el metotrexate, cloroquina, sulfazalacina, y los glucocorticoides)

5.- **inmunosupresores:** fármacos utilizados como terapia en enfermedades autoinmunes que tienen acción inmunosupresora y que poseen efecto citotóxico. (manual SER de las enfermedades reumáticas: capítulo 31).

6.- **SLEDAI:** índice de actividad de Lupus Eritematoso Sistémico. Que permite asignar un puntaje de acuerdo al órgano afectado por la actividad del LES, con un puntaje máximo de 8 y mínimo de 1 punto.

7.- **Respuesta completa al tratamiento,** definido por la mejoría en los parámetros clínicos y de laboratorio del paciente, así como en las mediciones de actividad para cada enfermedad, en el caso de Artritis Reumatoide la respuesta completa se define como DAS28 menor o igual a 2,6 y en Lupus Eritematoso Sistémico SLEDAI menor de 4.

11.- **respuesta parcial:** caracterizado por una mejoría del al menos el 50% del DAS 28 basal o del SLEDAI basal.

12.- **falta de respuesta:** se define por la persistencia de marcadores de actividad y una medición de DAS 28 > 5,1.

Criterios de respuesta EULAR:

Utiliza el DAS y tiene en cuenta el grado de mejoría así como la situación actual del paciente.

Una disminución en el DAS $>1,2$ y un DAS actual de $<2,4$ (DAS 44) o $<3,2$ (DAS 28), se considera respuesta completa..

una disminución del DAS de $0,6-1,2$ ó $< 0,6$ así como un DAS actual de $2,4$ a $3,7$ o $>$ de $3,7$ en DAS 44 ó un DAS 28 actual de $3,2$ a $5,1$ o $> 5,1$ se considera respuesta insatisfactoria o falta de respuesta.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se realizó análisis retrospectivo estadístico descriptivo, con determinación de media y desviación estándar para variables cuantitativas y frecuencias simples para las variables cualitativas.

CÁLCULO DE LA MUESTRA.

Por tratarse de una serie de casos, el número de pacientes evaluado fue determinado por la población de pacientes a quienes se les aplicó rituximab en el servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades CMN SXXI.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Previa autorización por el comité de ética local, se solicitó en la primera quincena de julio 2007 autorización en la jefatura de archivo del hospital de especialidades para revisión de expedientes.

La recolección de datos se realizó durante la segunda quincena de julio del 2007, así como el análisis estadístico señalado previamente.

RESULTADOS.

Se analizó de forma retrospectiva los expedientes de un total de 28 pacientes que recibieron manejo con Rituximab durante el período de marzo del 2004 a julio del 2007 en el servicio de reumatología del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI para analizar las indicaciones para su uso, la eficacia, reacciones y efectos secundarios del mismo.

Encontrándose lo siguiente:

**Tabla 1. PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE
FÁRMACOS UTILIZADOS ANTES Y DESPUÉS DE LA ADMINISTRACIÓN DE
RITUXIMAB.**

Características	No. de pacientes (%)	Dosis media
N = 24		
Prednisona, mg	17 (70.8)	15.29±5.72
Prednisona post rituximab	14 (58.3)	9.39±4.72
Cloroquina, mg	16 (66.6)	192 ±67
Metotrexato mg/sem	24 (100)	13.3 ±2.82
Metotrexate post rituximab	19 (79)	13.4±3.65
Sulfasalazina, mg	12 (50)	1950 ±690

**Tabla 2. PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE
TIEMPO DE EVOLUCIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE LABORATORIO POSTERIOR A
ADMINISTRACION DE RITUXIMAB.**

Características	Media y desviación estándar
Total de pacientes	24
Tiempo de evolución, años	6.83±(5.85)

** Solo se determinó valores de inmunoglobulinas en 11 de 24 pacientes con AR.

**Tabla 3. PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO
TIEMPO DE EVOLUCIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE LABORATORIO POSTERIOR A
ADMINISTRACIÓN DE RITUXIMAB.**

<i>Características</i>	<i>Media y desviación estándar</i>
No. Pacientes	4 (14.3%)
Tiempo de evolución de LES, años	5.5 años ±3.1

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE Y USO DE RITUXIMAB.

De los 24 pacientes con AR, 23 de ellos correspondieron al género femenino (95.8%) y solo 1 paciente al género masculino.

En los 24 pacientes, se indicó rituximab por artritis refractaria a FARME (fármacos modificadores de enfermedad).

Un total de 9 de los 24 pacientes habían recibido al menos 3 FARME, y 2 de 24 recibieron un máximo de 6 fármacos.

Cuatro pacientes de los 24, habían recibido tratamiento con biológicos (adalimumab, infliximab, o etanercept) por falta de respuesta a los mismos.

En 13 de 24 pacientes (54.16%) con AR refractaria a FARME, se observó respuesta completa a la administración de rituximab, en 6 (25%) respuesta parcial, demostrado por una mejoría en el 50% del DAS 28 a los 3 meses de la aplicación.

En 5/24 pacientes (20.83%), no se obtuvo respuesta a la administración del fármaco.

De los 24 pacientes con AR, 19 pacientes, recibieron una dosis de 2 gramos (79.16%).

A 4 pacientes se les administró una tercera infusión de 1 gramo por reactivación en promedio a los 9 meses, en 3 de los cuales, se obtuvo una respuesta parcial y en 1 de ellos respuesta completa.

Un quinto paciente recibió un total de 4 gramos, inicialmente por reactivación a 10 meses, y posterior a la tercera dosis a los 13 meses.

La sexta paciente recibió al inicio 2 infusiones, con reactivación a los 14 meses, por lo que se indicó una tercera infusión, nuevamente con reactivación a los 19 meses, indicándose 2 infusiones más, con un total de 5 gramos.

Tabla 4. ACTIVIDAD DE ARTRITIS REUMATOIDE POSTERIOR AL USO DE RITUXIMAB

	DAS28 BASAL	DAS 28 3 meses	DAS 28 6 meses	DAS 28 12 meses
N= 24				
Media y desviación estándar	6.69±0.762	4.31±1.65	3.99±1.68	2.99±2.65

ÍNDICES DE ACTIVIDAD Y RESPUESTA AL RITUXIMAB EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE.

La media de actividad de artritis reumatoide antes de la administración determinada por DAS 28 fue de 6.69, con una desviación estándar de 0.762, con un DAS 28 basal mínimo de 5.26 y el máximo observado de 7.80.

La media del DAS 28 observado a los 3 meses fue de 4.31 con una desviación estándar de 1.65, el mínimo observado fue de 2.4 y el máximo de 7.5.

A los 6 meses se observó una media de DAS 28 de 3.99 con desviación estándar de 1.68 el DAS 28 mínimo observado fue de 2 y el máximo de 7.20.

La media observada del DAS 28 a los 12 meses fue de 2.99 con una desviación estándar de 2.65.

En la comparación de DAS 28 a los 3, 6 y 12 meses con el basal, se obtuvo un valor estadísticamente significativo. ($p < 0.00$)

REACCIONES Y EFECTOS SECUNDARIOS EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE Y USO DE RITUXIMAB.

7 de 24 pacientes, presentaron reacciones durante la infusión caracterizadas en 6 de ellos por rash cutáneo, prurito y edema faríngeo y solo 1 paciente ameritó vigilancia por cuadro de hipotensión severa y edema faríngeo, con una dosis de 1400 mg, por lo que se tuvo que suspender la infusión.

En los primeros 6 pacientes el cuadro cedió con administración de hidrocortisona y se pudo completar la administración de los 2 gramos de rituximab.

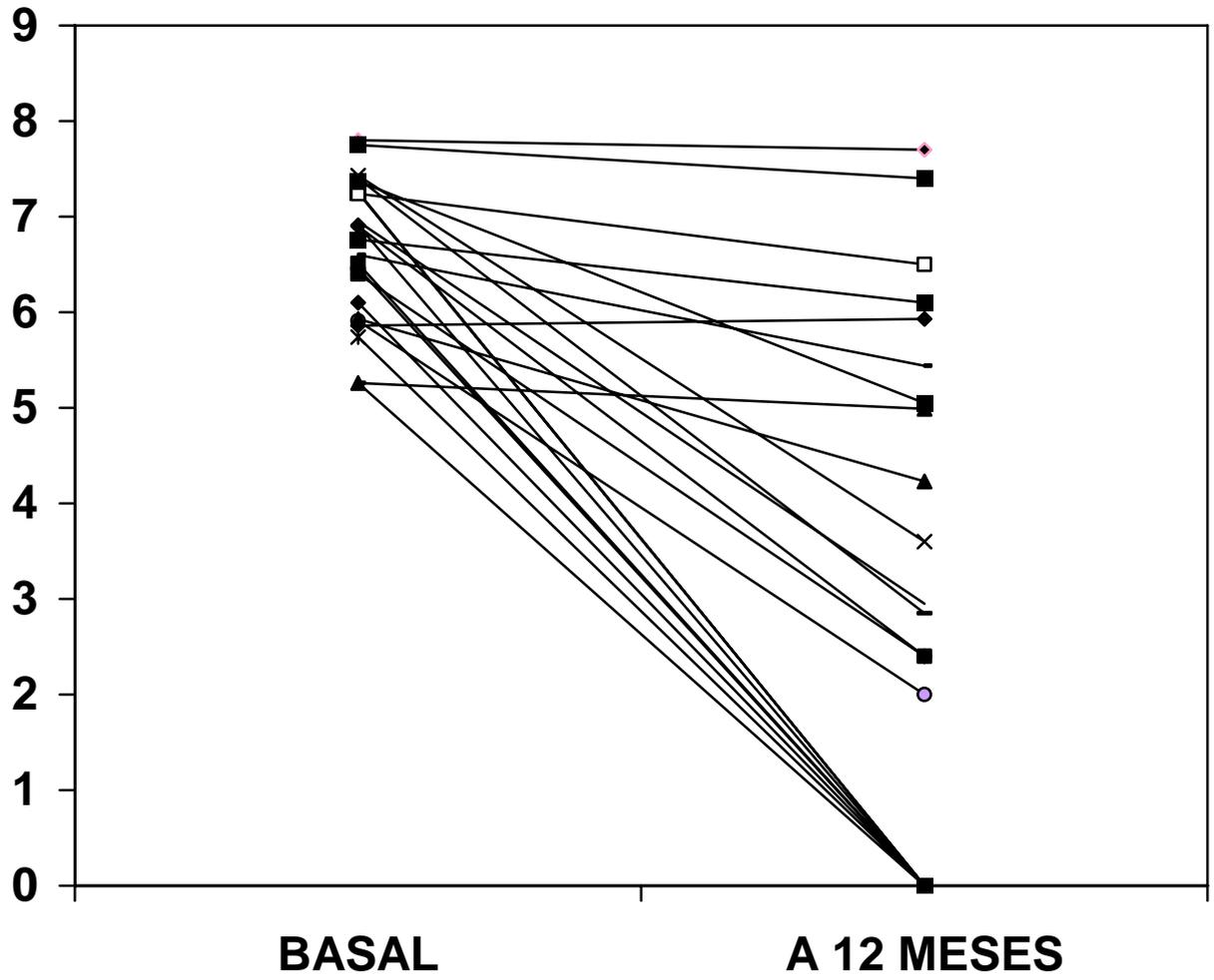
Se reportó la presencia de leucopenia en 1 paciente, con una cifra de 3400 leucocitos, a los 3 meses de la administración, y remisión de la leucopenia a los 6 meses, sin incidencia de cuadros de infección.

Una paciente, cursó con embarazo 2 meses después de la 2ª infusión de rituximab, cursando con embarazo normoevolutivo, finalmente se obtuvo un producto vivo de 3575 gramos, con una calificación de APGAR de 8-9, actualmente el niño cuenta con 3 años de edad, y a decir de la madre no ha cursado con cuadros de infecciones graves.

INCIDENCIA DE INFECCIONES SECUNDARIO A ADMINISTRACIÓN DE RITUXIMAB.

Solo 3 pacientes cursaron con cuadros infecciosos menores, 1 de ellos, con infección urinaria asociado a E. coli, la 2ª con infección vaginal, y la 3ª con cuadro diarreico. Los 3 cuadros fueron controlados de forma ambulatoria.

GRÁFICOS DE ACTIVIDAD EN PACIENTES
CON ARTRITIS REUMATOIDE.



LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO: ANÁLISIS DE PACIENTES QUE RECIBIERON RITUXIMAB.

Se incluyeron 4 pacientes con diagnóstico establecido de Lupus Eritematoso Sistémico (LES) 3 mujeres y 1 hombre con un máximo de tiempo de evolución de la enfermedad de 10 años, y mínimo de 3 años, en 3 de ellos la indicación para el uso de rituximab fue por nefropatía lúpica clase IV de la OMS, considerada como refractaria a tratamiento, y habiendo recibido tratamiento previo con pulsos de ciclofosfamida, con una dosis máxima de 22 gramos y mínima de 5.750 gramos, y dosis máxima de prednisona de 60 mg/d, y dosis máxima de micofenolato de mofetilo de 3 gramos por día.

El SLEDAI (Índice de Actividad de Lupus Eritematoso Sistémico) basal para los 3 pacientes con nefropatía antes de la administración de Rituximab fue de 12, y en 2 de estos 3 pacientes, se obtuvo un SLEDAI a los 3, 6 y 12 meses de 4, por lo que se consideró una respuesta parcial a la administración del rituximab, en el tercer paciente se obtuvo una mejoría menor del 50% con un SLEDAI a los 3, 6 y 12 meses de 8, considerándose falta de respuesta.

En cuanto a la dosis de prednisona, se pudo realizar en 3 de ellos una reducción de la dosis de 60 a 30 mg/día a los 3 meses de la infusión.

El 4º, paciente con LES, correspondió al género femenino, la indicación para el uso de rituximab fue trombocitopenia grave y refractaria y se le administraron 2 gramos de rituximab en infusión (separadas por intervalos de tiempo de 15 días).

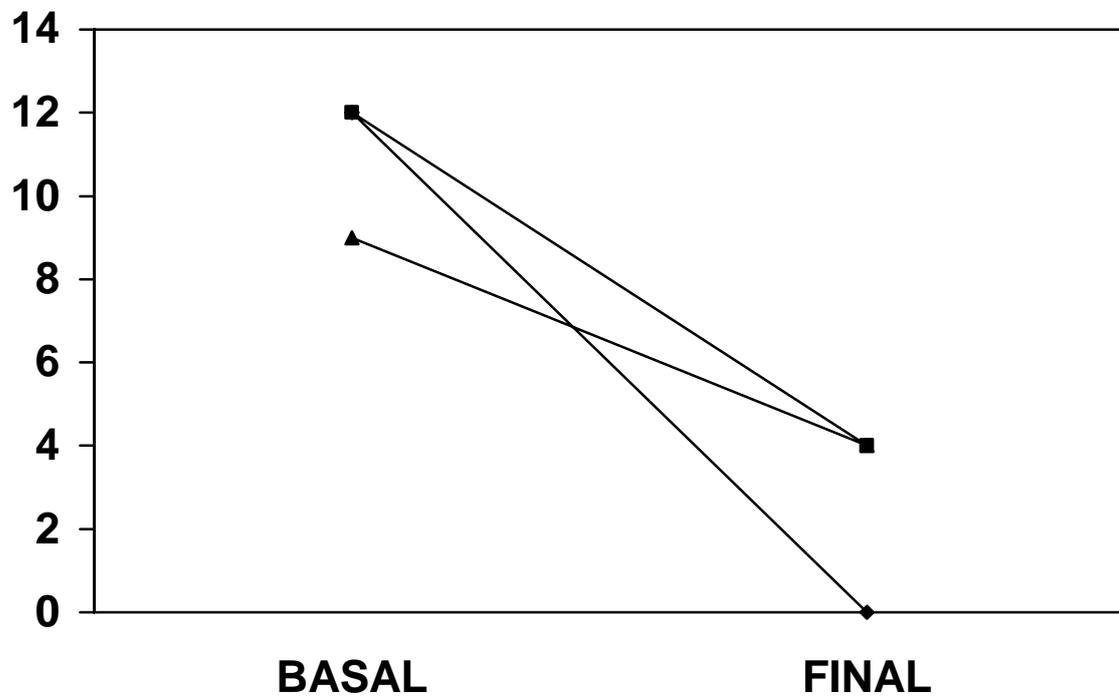
El tratamiento inicial fue con pulsos de metilprednisolona (3 pulsos de 1 gramo cada uno) danazol 200 miligramos por día, prednisona oral (60 miligramos por día) y 3 pulsos de vincristina en una dosis total de 3 mg, con un SLEDAI basal de 9, y respuesta completa a los 3 meses caracterizado por SLEDAI de 0. cabe señalar que los fármacos anteriores se le administraron en el mismo periodo de tiempo que el rituximab, por lo que no se puede atribuir al rituximab el beneficio obtenido.

Ninguno de los 4 pacientes presentaron incidencia de infecciones ni reacciones durante o posterior a la administración del rituximab.

PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y RITUXIMAB

N = 4	T. evolución, años	Prednisona Basal	Prednisona Final	SLEDAI Basal	SLEDAI Final
GMN I V	16	50	25	12	4
GMN IV	13	60	35	12	4
GMNIV	3	60	30	12	8
Plaquetopenia	21	60	20	8	0

INDICES DE ACTIVIDAD EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATO SISTEMICO ANTES Y DESPUES DE RITUXIMAB.



CONCLUSIONES

En este reporte de casos, se muestra que en pacientes refractarios a manejo convencional, la administración de rituximab fue seguida de una mejoría en la actividad de la artritis reumatoide, con buena tolerancia y mínimos efectos colaterales.

En el Lupus Eritematoso Sistémico, la administración de rituximab, fue seguida de un descenso del índice de actividad, medido por SLEDAI.

El efecto del Rituximab puede tardar varias semanas en ejercer su efecto, por lo que se deberá valorar la necesidad de añadir al tratamiento prednisona a las dosis requeridas dependiendo del grado de actividad.

Rituximab no aumentó la incidencia ni la gravedad de las infecciones en los pacientes con AR y no se reportó infecciones por gérmenes oportunistas o microorganismos intracelulares, dado que la inmunidad celular permanece inalterada.

Los efectos adversos están relacionados con la infusión en la mayoría de los casos, por lo que se recomienda el uso de premedicación con esteroides y antihistamínicos una hora antes y la administración del rituximab de forma muy lenta, alrededor de 5 h para la primera infusión y 3 h para las sucesivas.

Hasta el momento no se sabe cuantas dosis de rituximab podrían administrarse; existen reportes de su administración hasta en 4 ocasiones en pacientes con artritis reumatoide sin haberse reportado un incremento de los eventos adversos, pero se requiere de un seguimiento a largo plazo de estos por si pudieran desarrollar alguna neoplasia.

Finalmente, la terapia para depleción de células B ofrece una opción prometedora en el manejo de pacientes con enfermedades autoinmunes severas.

Se requiere de estudios con un mayor número de pacientes que permitan corroborar los hallazgos mostrados.

ANEXOS Y APENDICES.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NOMBRE DEL PACIENTE Y NÚMERO DE AFILIACIÓN:

1.- Características sociodemográficas.

- Fecha de nacimiento: - Fecha de inicio de la enfermedad:
- Fecha de diagnóstico de la enfermedad.

2.- Sexo. 1.- Hombre. () 2.- Mujer. ()

3. Características clínicas.

- Enfermedad: 1.- AR(). 2.- LES (). 3.- SAAF. () 4.-Vasculitis ANCA-positivos () 5.- DM/ PM () 6.-SX Fisher - Evans () 7.-PTI ()
- 8.- AHA.()

4.- Criterios ACR de su enfermedad (si están definidos):

5.- Manifestación principal de la enfermedad que ha justificado el uso del Rituximab.

6.- Motivo por el que se decidió utilizar el Rituximab:

- 1.- () - Falta de respuesta con otros tratamientos.
- 2.- () - Toxicidad de otros medicamentos.

7.- Tratamientos previos.

- 1.- Corticosteroides: Dosis total equivalente de Prednisona: () (grs.)
- 2.- número de pulsos de Metilprednisolona: () Número ()
- 3.- Ciclofosfamida: Dosis total. () 4.- Metotrexate: Dosis total. ()
- 5.- Azatioprina: Dosis total. ()

8.- Tratamiento con anti-TNF alfa: 1 Etanercept, () 2.- Infliximab ()

3.- Adalimumab. () especificar número de dosis y dosis total.

9.- MMF dosis total. () (grs_____)

10.- IgG IV dosis total:

11.- Otros: Especificar.

12.- Tratamientos concomitantes.

1.- Corticosteroides: Dosis equivalente de Prednisona. ()

2.- Pulsos de MPD. () 3.- CFM dosis total ()

4.- MTX dosis total. () 5.-AZA dosis total. ()

6.- MMF dosis total.() 7.-IgG IV dosis total ()

8.-otros: ()

13.- Pauta de tratamiento con Rituximab.

1.- dosis (por superficie corporal y total) y forma de administración.

2.- Determinaciones analíticas a los 3 meses de administración de Rituximab.

14.- Complicaciones y efectos adversos:

15.- Reacciones inmediatas durante la infusión: si () no ()

2.-Reacciones mucocutáneas. Si () no ()

Infecciones: si () no ()

Cuales: 1.-respiratorias. () 2.- de tejidos blandos ()

3.- de vías urinarias () 4.- otras , cual? ()

- ameritó internamiento: si () no ()

16.- Medida estandarizada de actividad de la enfermedad al iniciar el tratamiento.
Indicar. DAS 28 BASAL O SLEDAI BASAL.

17.- Medida estandarizada de actividad de la enfermedad pasados 3, 6 y 12 meses de finalizar el tratamiento. Indicar.

18- Recidiva de la enfermedad: Indicar su naturaleza.

19- Necesidad de tratamientos de rescate.

1.- Repetición de rituximab. Si () no ()

2- Otros tratamientos. Si () no () (cual?)

20 Resultado final del tratamiento en opinión del investigador

1.- Respuesta Completa () 2.-Respuesta Parcial ()

3.- Falta de Respuesta ()

21-Tiempo antes de alcanzar la respuesta parcial o completa : meses ()

22-eventos adversos durante y posterior a la infusión:_____

23- tiempo libre de recaídas : días._____

ANEXO 1.- CRITERIOS DEL COLEGIO AMERICANO DE REUMATOLOGIA. REVISADOS EN 1988 PARA ARTRITIS REUMATOIDE.

1.- Rigidez matutina articular de al menos una hora de duración antes de su mejoría máxima;

2.- Artritis de tres o más áreas articulares; al menos tres de ellas tienen que presentar simultáneamente hinchazón de tejidos blandos o líquido sinovial (no sólo crecimiento óseo) observados por un médico; las 14 posibles áreas articulares son las interfalángicas proximales (IFP), metacarpofalángicas (MCF), muñecas, codos, rodillas, tobillos y metatarsfalángicas (MTF);

3.- Artritis de las articulaciones de las manos, manifestada por hinchazón en al menos una de las siguientes áreas articulares: muñeca, metacarpofalángicas (MCF) o interfalángicas proximales (IFP)

4.- Artritis simétrica, con afección simultánea de las mismas áreas articulares (como se exige en b) en ambos lados del cuerpo (se acepta la afección bilateral de interfalángicas proximales (IFP), metacarpofalángicas (MCF) o metatarsfalángicas (MTF) aunque la simetría no sea absoluta);

5.- Nódulos reumatoides, subcutáneos, sobre prominencias óseas o en superficies extensoras o en regiones yuxtaarticulares, observados por un médico;

6.- Demostración de "factor reumatoide" sérico positivo por cualquier método,

7.- Alteraciones típicas de artritis reumatoide en las radiografías posteroanteriores de las manos y de las muñecas, que pueden incluir erosiones o descalcificación ósea indiscutible localizada o más intensa junto a las articulaciones afectas (la presencia única de alteraciones artrósicas no sirve como criterio).

** Se afirma que un enfermo tiene una artritis reumatoide si satisface al menos cuatro de los siete criterios. Los cuatro primeros criterios deben estar presentes al menos durante 6 semanas.

ANEXO 2.- CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DEL COLEGIO AMERICANO DE REUMATOLOGIA PARA LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO. REVISADO EN 1992-

1.-Erupción malar: Eritema fijo, plano o alto, sobre las eminencias malares, que no suele afectar los surcos nasogenianos.

2.- Erupción discoide: Placas eritematosas altas, con descamación queratósica adherente y tapones foliculares; puede haber cicatrices atróficas en las lesiones más antiguas.

21

3.- Fotosensibilidad: Erupción cutánea a causa de una reacción insólita a la luz solar, referida por el paciente u observada por el médico.

4.- Úlceras bucales: Ulceración nasofaríngea, por lo común indolora, observada por un médico.

5.- Artritis no erosiva que afecta dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor a la palpación, tumefacción o derrame.

6.-Serositis: Pleuritis: antecedente de dolor pleurítico o frote, o signos de derrame pleural, o bien pericarditis: comprobada por electrocardiograma o frote o signos de derrame pericárdico.

7. alteraciones renales:

Proteinuria persistente mayor a 0,5g/día o mayor de 3+ sino se ha cuantificado, o bien

Cilindros celulares: pueden ser de eritrocitos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos.

8.- Trastorno neurológico:

Convulsiones: en ausencia de tratamientos farmacológicos o alteraciones metabólicas conocidas; por ej. Uremia, cetoacidosis, o desequilibrio electrolítico, o bien

Psicosis: en ausencia de tratamientos farmacológicos o alteraciones metabólicas conocidas; por ej. Uremia, cetoacidosis, o desequilibrio electrolítico.

9.- Trastorno hematológico:

Anemia hemolítica: con reticulocitosis, o bien

Leucopenia: menos de 4.000/mm³ en dos o en más ocasiones

Linfopenia: menos de 1.500/mm³ en dos o más ocasiones, o bien

Trombocitopenia: menos de 100.000/mm³ en ausencia de fármacos que produzcan esta alteración.

10.- alteraciones inmunológicas:

Anti-DNA: título anormal de anticuerpos contra DNA nativo, o bien

Anti-Sm: Presencia de anticuerpos contra antígeno nuclear Sm.

Hallazgo positivo de Anticuerpos antifosfolipídicos (AFL) basado en:

Nivel sérico anormal de anticuerpos anticardiopina IgG o IgM,

Resultado positivo para anticoagulante lúpico utilizando un método estándar, o

Falso positivo en pruebas serológicas de sífilis (VDRL), que persiste por lo menos durante 6 meses y se confirma por pruebas de *Treponema pallidum* o prueba de absorción de anticuerpo treponémico fluorescente (FTA-Abs).

11. Anticuerpo antinuclear: Un título anormal de ANA por inmunofluorescencia o análisis equivalente en cualquier momento y en ausencia de medicamentos relacionados con el síndrome de lupus de origen farmacológico.

ANEXO 3.- DAS 28 Incluye:

- Número de articulaciones dolorosas (N.A.D.). Rango: 0-28
- Número de articulaciones tumefactas (N.A.T.). Rango 0-28
- Velocidad de Sedimentación Globular o Proteína C Reactiva.
- Evaluación global de la enfermedad por el paciente, por EVA.

Para el conteo articular no se consideran las articulaciones de pies, tobillos y caderas.

Cálculo del DAS 28:

Puede utilizarse con o sin evaluación global y en acuerdo a ello contar con tres o cuatro items a volcar en dos fórmulas diferentes:

DAS - 28 - 4 (4 variables) = $0.56 (\sqrt{\text{N.A.D.}-28}) + 0.28 (\sqrt{\text{N.A.T.}-28}) + 0.70 (\text{In VSG}) + 0.014 (\text{E.G.P.})$

DAS - 28 - 3 (3 variables) = $0.56 (\sqrt{\text{N.A.D.} 28}) + 0.28 (\sqrt{\text{NAT} 28}) + 0.70 (\text{In VSG}) \times 1.08 + 0.16$

El rango del DAS 28 va de 0 a 9.4.

Interpretación del DAS 28:

DAS 28 \leq 3.2 = baja actividad.

DAS 28 > 3.2 - \leq 5.1 = moderada actividad.

DAS 28 > 5.1 = alta actividad.

Cambio en el DAS 28 de 1.2 se considera significativo

Se recomienda realizar el DAS 28 cada tres meses.

1. Fransen J, Stucki G, van Riel PLCM: Rheumatoid Arthritis Measures. Disease Activity Score (DAS), Disease Activity Score 28 (DAS28), rapid assessment of disease activity in Rheumatology (RADAR), and Rheumatoid Arthritis disease activity index (RADAI). *Arthritis Rheum* 2003;49, (5S): 214-224.
2. Balsa A, Carmona L, Gonzalez-Alvarol, Belmonte MA, Sanmarti R: EMECAR Study Group Value of disease Activity Score 28 (DAS28) and
3. DAS28-3 compared to American College of Rheumatology-defined remission in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31(1):1-4.
4. Fransen J, Stucki G, van Riel PLCM: Rheumatoid Arthritis Measures. Disease Activity Score (DAS), Disease Activity Score 28 (DAS28), rapid assessment of disease activity in Rheumatology (RADAR), and Rheumatoid Arthritis disease activity index (RADAI). *Arthritis Rheum* 2003;49, (5S): 214-224.
5. Balsa A, Carmona L, Gonzalez-Alvarol, Belmonte MA, Sanmarti R: EMECAR Study Group Value of disease Activity Score 28 (DAS28) and DAS28-3 compared to American College of Rheumatology-defined remission in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31(1):1-4.

GLOSARIO DE TERMINOS.

DEFINICIÓN DE VARIABLES.

1.- ARTRITIS REUMATOIDE (AR): se considerará el paciente con AR, aquellos pacientes que cumplan con al menos 4 de 7 criterios establecidos por el Colegio Americano de Reumatología revisados en 1988 y que hayan sido diagnosticados por un médico reumatólogo. (anexo 1: criterios ACR para AR)

2.- Lupus Eritematoso Sistémico (LES): se considera paciente con diagnóstico de LES, si cumple con al menos 4 de 11 criterios establecidos por el ACR (Colegio Americano de Reumatología) revisados en 1992, y presentes durante cualquier intervalo de la observación.

3.- DAS 28 (índice de Actividad de la enfermedad) Es una escala que permite medir la actividad de la enfermedad (DAS), donde una actividad de la enfermedad baja se define como DAS28 menor o igual a 3,2 y la remisión se define como DAS28 menor o igual a 2,6.

4.- Fármacos modificadores de enfermedad: fármacos utilizados en las terapias de enfermedades autoinmunes, que tienen la capacidad de inhibir o retrasar el desarrollo de la enfermedad. (como el metotrexate, cloroquina, sulfazalacina, y los glucocorticoides)

5.-inmunosupresores: fármacos utilizados como terapia en enfermedades autoinmunes que tienen acción inmunosupresora y que poseen efecto citotóxico. (manual SER de las enfermedades reumáticas: capítulo 31).

6.- SLEDAI: índice de actividad de Lupus Eritematoso Sistémico. Que permite asignar un puntaje de acuerdo al órgano afectado por la actividad del LES, con un puntaje máximo de 8 y mínimo de 1 punto.

7.- Respuesta completa al tratamiento, definido por la mejoría en los parámetros clínicos y de laboratorio del paciente, así como en las mediciones de actividad para cada enfermedad, en el caso de Artritis Reumatoide la respuesta completa se define como DAS28 menor o igual a 2,6 y en Lupus Eritematoso Sistémico SLEDAI menor de 4.

11.- respuesta parcial: caracterizado por una mejoría del al menos el 50% del DAS 28 basal o del SLEDAI basal.

12.- falta de respuesta: se define por la persistencia de marcadores de actividad y una medición de DAS 28 > 5,1.

Criterios de respuesta EULAR:

Utiliza el DAS y tiene en cuenta el grado de mejoría así como la situación actual del paciente.

Una disminución en el DAS $>1,2$ y un DAS actual de $<2,4$ (DAS 44) o $<3,2$ (DAS 28), se considera respuesta completa..

una disminución del DAS de $0,6-1,2$ ó $< 0,6$ así como un DAS actual de $2,4$ a $3,7$ o $>$ de $3,7$ en DAS 44 ó un DAS 28 actual de $3,2$ a $5,1$ o $> 5,1$ se considera respuesta insatisfactoria o falta de respuesta.

Referencias bibliográficas:

1. Epstein WV. Expectation bias in rheumatoid arthritis clinical trials. The anti-CD4 monoclonal antibody experience. *Arthritis Rheum.* 1996;39: 1773-80.
2. 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. *heumatology.*1999;38:1150-2.
3. Edwards JC, Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes. *Rheumatology.* 2001;40:205-11.
4. Zhang Z, Bridges SL Jr. Pathogenesis of rheumatoid arthritis: role of B lymphocytes. *Rheum Dis Clin North Am.* 2001;27:335-53.
5. Keystone E. B Cell targeted therapies. *Arthritis Research & Therapy.* 2005;7 Suppl,3:S13-S8.
6. Silverman GJ. Anti-CD20 therapy in systemic lupus erythematosus: a step closer to the clinic. *Arthritis Rheum.* 2005;52:371-7.
- 7.- FJ García-Hernández C Díaz-Cobos Experiencia con rituximab en el tratamiento de pacientes con lupus eritematoso sistémico *Reumatología clínica,*2006;2:23-30
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, Sibia 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. 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.
12. 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.
12. Anolik JH, Campbell D, Felgar RE, Young F, Sanz I, Rosenblatt J, et al. The relationship of FcγRIIIa genotype to degree of B cell depletion by

rituximab in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2003;48:455-9.

13. Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JC, Ehrestein MR, Iseberg DA. B-cell depletion in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 24 patients. *Rheumatology.* 2005; 44:1542-5.

14. Kimby E. Tolerability and safety of rituximab (MabThera). *Cancer Treat Rev.* 2005;31:456-73.

15. Tahir H, Rohrer J, Bhatia A, Wegener WA, Iseberg 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.

16. 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.

17. Catuogno M, Rezai S, Priori R, Magrini L, Valesini G. Serum sickness associated with rituximab in a patient with hepatitis C. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44:406.

18. 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;68:2924.

19. 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.

20. 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.

21. 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.

22. Cohen SB, Greenwald M, Dougados MR, Emery P, Furie R, Shaw TM, et al. Efficacy and safety of rituximab in active R A patients who experienced an inadequate response to one or more anti-TNF-* therapies (REFLEX Study). Abstract 1830. ACR San Diego. Noviembre 2005.

23. Sfikakis PP, Boletis JN, Lionaki S, Vigklis 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.

24. 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.

25. Levine TD Rituximab in the treatment of dermatomyositis: an open-label pilot study. *Arthritis Rheum.* 2005;52:601-7.

26. 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.

27. 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-alpha treatment. *J Rheumatol.* 2005;32:2109-15.

28. 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.

29. Lehembre S, Macario-Barrel A, Musette P, Carvalho P, Joly P. Rituximab treatment for immune thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus. *Ann Dermatol Venereol.* 2006;133:53-55.

30. [Maria Hercilia Esteva –Spinetti](#) Perspective of the Therapy of cells B in the treatment of the diseases autoinmunes *Rheumatology* 2005;44: 151-156.