

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA

**Recomendaciones sobre el uso *off-label* de
rituximab en enfermedades autoinmunes sistémicas**

2009

Grupo de Trabajo sobre Terapias Biológicas en EAS (BIOGEAS)

Grupo de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (GEAS)

Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)



Fecha de actualización: 28 de febrero de 2009

AUTORES**Coordinador del BIOGEAS**

Manuel Ramos-Casals

Data Management BIOGEAS

Cándido Díaz-Lagares

Pilar Brito-Zerón

Panel de Expertos

- **M.M. Ayala** (Hospital Carlos Haya, Málaga)
- **A. Bové** (Hospital Clínic, Barcelona)
- **P. Brito-Zerón** (Hospital Clínic, Barcelona)
- **J.L. Callejas** (Hospital San Cecilio, Granada)
- **G. Calvo** ((Hospital Clínic, Barcelona)
- **L. Caminal** (Hospital Central Asturias)
- **C. Hidalgo** (Hospital Virgen de las Nieves, Granada)
- **A. Colodro** (Complejo Hospitalario de Jaen)
- **E. de Ramón** (Hospital Carlos Haya, Málaga)
- **C. Díaz** (Hospital Clínic, Barcelona)
- **M.V. Egurbide** (Hospital Cruces, Barakaldo)
- **D. Galiana** (Hospital de Cabueñes, Gijón)
- **F.J. García Hernández** (Hospital Virgen del Rocío, Sevilla)
- **A. Gil** (Hospital La Paz, Madrid)
- **R. Gómez de la Torre** (Hospital San Agustín, Avilés)
- **J. Jiménez-Alonso** (Hospital Virgen de las Nieves, Granada)
- **A. Martínez-Berriotxo** (Hospital Cruces, Barakaldo)
- **F. Medrano** (Hospital Universitario de Albacete)
- **M.L. Micó** (Hospital La Fe, Valencia)
- **S. Muñoz** (Hospital Clínic, Barcelona)
- **C. Ocaña** (Hospital Virgen del Rocío, Sevilla)
- **J. Oristrell** (Hospital Parc Taulí, Sabadell)
- **N. Ortego** (Hospital San Cecilio, Granada)
- **L. Pallarés** (Hospital Son Dureta, Mallorca)
- **M. Pérez de Lis** (Hospital Clínic, Barcelona)
- **R. Perez-Alvarez** (Hospital Meixoeiro, Vigo)
- **A. Robles** (Hospital La Paz, Madrid)
- **G. Ruiz-Irastorza** (Hospital Cruces, Barakaldo)
- **G. Salvador** (IVO, Valencia)
- **J. Sánchez-Roman** (Hospital Virgen del Rocío, Sevilla)
- **A. Selva** (Hospital Vall d'Hebron, Barcelona)
- **A. Sisó** (CAPSE/Gesclinic, Barcelona)
- **M. J. Soto** (Hospital Puerta del Mar, Cádiz)
- **C. Tolosa** (Hospital Parc Taulí, Sabadell)
- **F. Torres** (Hospital Clínic, Barcelona)

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN METODOLOGÍA

A. EVALUACIÓN PRE-TERAPÉUTICA

- A1. Indicaciones del uso *off-label* de rituximab
- A2. Contraindicaciones y precauciones del uso de rituximab
- A3. Protocolo de estudio pre-administración

B. PROTOCOLO DE ADMINISTRACIÓN

- B1. Pre-medicación
- B2. Pauta de administración
- B3. Perfusión.

C. REACCIONES ADVERSAS RELACIONADAS CON LA INFUSIÓN

- C1. Prevalencia.
- C2. Prevención
- C3. Diagnóstico
- C4. Manejo y tratamiento
- C5. Reacciones de hipersensibilidad retardada
- C6. Síndrome de liberación de citocinas

D. SEGUIMIENTO DEL PACIENTE TRATADO CON RITUXIMAB

- D1. Evaluación del efecto terapéutico
- D2. Determinaciones analíticas
- D3. Seguimiento clínico

E. COMPLICACIONES EN EL PACIENTE TRATADO CON RITUXIMAB

- E1. Infecciones
- E2. Complicaciones autoinmunes
- E3. Complicaciones hematológicas
- E4. Complicaciones cardiovasculares

F. RETRATAMIENTO CON RITUXIMAB

- F1. Duración del efecto terapéutico
- F2. Tiempo de administración
- F3. Dosis del retratamiento
- F4. Efectividad del retratamiento
- F5. Riesgos del retratamiento

G. USO DE RITUXIMAB EN SITUACIONES ESPECIALES

- G1. Infecciones víricas crónicas
- G2. Cirugía
- G3. Antecedente de neoplasia sólida
- G4. Embarazo
- G5. Lactancia
- G6. Ancianos
- G7. Vacunaciones
- G8. Relación con otras terapias biológicas

CONFLICTO DE INTERESES

BIBLIOGRAFÍA

ANEXOS I Y II

INTRODUCCIÓN

Las terapias biológicas están basadas en la administración de diversos tipos de moléculas sintéticas relacionadas con la respuesta inmunitaria (anticuerpos, receptores solubles, citocinas o antagonistas de citocinas). El objetivo es la modulación de un determinado mecanismo molecular implicado en la etiopatogenia de la enfermedad autoinmune de base, intentando no alterar el resto de funciones inmunitarias del individuo o haciéndolo de la manera más leve posible. Las indicaciones terapéuticas actualmente aprobadas para el uso de las terapias biológicas se centran en el ámbito reumatológico (artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, artritis crónica juvenil), digestivo (enfermedad inflamatoria intestinal complicada) y dermatológico (psoriasis grave).

El uso de las terapias biológicas se ha extendido en los últimos años al campo de las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS). Debido a que estas enfermedades no están incluidas en las indicaciones terapéuticas aprobadas por las agencias reguladoras internacionales, su utilización está restringida a los ensayos clínicos y al uso compasivo para los casos refractarios a tratamientos convencionales, para los que se requiere la aprobación del Ministerio de Sanidad. No existen recomendaciones ni pautas protocolizadas del uso de las terapias biológicas en las enfermedades autoinmunes sistémicas. Sin embargo, estas enfermedades, que afectan en muchas ocasiones a personas jóvenes, son capaces de impactar muy negativamente en su calidad de vida. Las EAS pueden comprometer de forma grave la vida de dichos pacientes produciendo daño irreversible de órganos vitales y, en el peor de los casos, la muerte del paciente. En estas situaciones debemos disponer del máximo número de opciones terapéuticas, ya que en ocasiones los pacientes no responden a las terapéuticas estandarizadas y puede ser necesario el uso de terapias de rescate.

Debido a que la utilización de las terapias biológicas en las EAS está actualmente fuera de las indicaciones aprobadas por las agencias reguladoras, y que su utilización no está exenta de riesgos potenciales, el Grupo de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) ha considerado necesaria la elaboración de un documento de consenso que establezca unas recomendaciones para el uso racional de estos nuevos agentes terapéuticos. En este documento se presentan las recomendaciones generales sobre el uso de rituximab en las EAS. El objetivo final es ofrecer a los especialistas en EAS una guía terapéutica basada en la evidencia científica disponible en la actualidad sobre el uso *off-label* de rituximab en la práctica clínica.

METODOLOGIA

A través de la lista de distribución electrónica del grupo GEAS de la SEMI, se invitó a participar a todos aquellos Servicios, Unidades o especialistas integrados en el GEAS que acreditaran su experiencia en el uso de terapias biológicas en las enfermedades autoinmunes sistémicas. Cada Servicio, Unidad o Sección participante definió como responsable máximo a un coordinador y a los colaboradores que estimó oportuno.

Como soporte para la evidencia científica disponible, se analizó la literatura publicada sobre la utilización de rituximab en pacientes adultos con enfermedades autoinmunes sistémicas (Tabla 1) (PubMed, enero 1990-febrero 2009). Se redactó un documento borrador que fue remitido vía email a los miembros del Comité de Expertos. Se recogieron todas las sugerencias realizadas, las cuales se integraron en un documento preliminar, que fue aprobado *on-line* por el Comité de Expertos.

A. EVALUACIÓN PRE-TERAPÉUTICA

A1. Indicaciones del uso *off-label* de rituximab

El primer paso es evaluar la indicación terapéutica de rituximab en el paciente candidato. Aconsejamos el cumplimiento de las siguientes premisas:

- a) **Cumplimiento de los criterios clasificatorios vigentes** para una EAS definida, habiéndose descartado de forma razonable que la enfermedad de base del paciente no tenga un origen infeccioso o neoplásico.
- b) **Cuadro clínico grave:** situaciones de riesgo vital, que comprometan (o puedan comprometer) órganos internos, o que produzcan importantes disfunciones o discapacidades
- c) **Imposibilidad de alcanzar una respuesta terapéutica adecuada** debido a dos motivos principales:
 - a. Falta de respuesta al tratamiento convencional, sea en la inducción de la remisión de la enfermedad o en el mantenimiento de dicha remisión. En general, se considerará fracaso terapéutico al requerimiento prolongado (> 3 meses) de corticoides a dosis elevadas (superiores a 0.5 mg/kg/día) junto con inmunodepresores (fracaso en al menos dos de ellos).
 - b. Imposibilidad de utilizar adecuadamente las principales opciones terapéuticas (corticoides e inmunodepresores) debido a intolerancia o desarrollo de efectos adversos de dichos tratamientos (ejemplo, diabetes mellitus) (1).

La utilización de terapias biológicas fuera de estas premisas debe valorarse de forma cuidadosa e individualizada.

En el anexo I se resume el protocolo de evaluación recomendado para la indicación del uso de rituximab en las EAS.

A2. Contraindicaciones y precauciones

Las siguientes patologías de base o situaciones intercurrentes son consideradas como **contraindicación absoluta** para el uso de rituximab:

- Insuficiencia cardiaca en clase funcional III/IV
- Infecciones graves activas/sepsis
- Embarazo
- Lactancia
- Anafilaxia conocida al producto

Son situaciones de extrema precaución, en las que la administración de rituximab sólo debe contemplarse en situaciones excepcionales (**contraindicaciones relativas**):

- enfermedad cardiovascular o hipertensiva no controlada
- infección crónica por hepatitis B
- citopenia grave (neutrófilos $<500/\text{mm}^3$, plaquetopenia $<10000/\text{mm}^3$)
- inmunodeficiencias (IVC, deficiencia IgA)

En las siguientes situaciones debe valorarse individualmente el uso de rituximab en función del balance riesgo/beneficio (**situaciones de precaución**):

- Situaciones asociadas a un elevado riesgo de infección (úlceras cutáneas o mucosas extensas, tuberculosis latente no tratada, portadores de catéteres o sondas permanentes)

- Insuficiencia cardíaca clases funcionales I/II o antecedentes de afección cardíaca grave autoinmune (miocarditis) o ateromatosa (infarto de miocardio)
- Infección por VIH
- Afección del SNC no filiada o de reciente inicio
- Hipogammaglobulinemia
- Citopenia moderada (neutrófilos $<1500/\text{mm}^3$, plaquetopenia $<50000/\text{mm}^3$, anemia hemolítica)

A3. Protocolo de estudio pre-administración

Una vez evaluada la indicación y las contraindicaciones absolutas y relativas, el siguiente paso es la evaluación del paciente candidato a recibir rituximab de acuerdo al siguiente protocolo:

- **Anamnesis.** En la entrevista de cribaje se debe informar al paciente sobre el motivo de la elección de la terapia biológica y explicar los efectos beneficiosos esperables y los riesgos asociados a su administración. En todo caso debe obtenerse el **consentimiento informado**. En la anamnesis debe analizarse especialmente la existencia de patologías de base consideradas como contraindicación para la utilización de rituximab.
- **Exploración física.** La exploración física debe ser cuidadosa, con toma de constantes, y evaluar sobre todo la existencia de procesos activos infecciosos, neoplásicos o cardiopulmonares.
- **Exploraciones complementarias.** Radiografía de tórax y ECG. Aunque no se recomienda realizar de forma rutinaria reacción intradérmica PPD, puede valorarse en pacientes con un perfil epidemiológico específico (país de origen, ámbito social o laboral) o clínico (especialmente en los más inmunodeprimidos),

debido al riesgo de reactivación de una tuberculosis latente en aquellos pacientes que han recibido durante años tratamiento mantenido con corticoides e inmunodepresores y que ahora, además, van a recibir rituximab. Por desgracia, en pacientes inmunodeprimidos el resultado tanto del PPD como de los métodos IGRAS pueden ser negativos.

- **Estudios analíticos:** hemograma (especial atención al recuento total de neutrófilos), bioquímica estándar, VSG y PCR.
- **Serologías víricas** (VHB, VHC, VIH). No es necesario realizar estas determinaciones si se han realizado en los últimos 6 meses.
- **Perfil inmunológico.** ANA, FR, ENA, anti-dsDNA, complemento, anticuerpos antifosfolipídicos y dosificación de inmunoglobulinas séricas. No es necesario realizar estas determinaciones si se han realizado en los últimos 6 meses.

Datos recientes sugieren una distinta eficacia según el perfil inmunológico del paciente. Así, algunos estudios sugieren una menor eficacia en los pacientes seronegativos con AR (FR/CCP negativos) (2), mientras que en el LES se ha observado menor eficacia en pacientes ENA+ (3).

- **Recuento células B y T.** No existe una posición sólida sobre la utilidad del inmunofenotipado de linfocitos periféricos en la práctica clínica. En AR, no parece estar asociado o relacionado con la respuesta terapéutica (4), mientras que en LES algún estudio no controlado recomienda su realización pre-administración y a los 6 meses (5), especialmente si se usan además fármacos inmunodepresores como la ciclofosfamida.
- **Tratamientos concomitantes.** En pacientes con EAS, recomendamos utilizar rituximab siempre con corticoides (a la dosis requerida en función de la situación clínica), ajustando dosis en función de la respuesta. No hay datos que

apoyen la suspensión de tratamientos de fondo, como antipalúdicos. Se ha utilizado junto con bolos de metilprednisolona, ciclofosfamida endovenosa, micofenolato, recambio plasmático o inmunoglobulinas en las situaciones de mayor gravedad o riesgo vital. No hay datos que sugieran interacción con fármacos cardiovasculares, anticoagulantes ni antiagregantes.

B. PROTOCOLO DE ADMINISTRACIÓN

B1. Pre-medicación

Las perfusiones de rituximab se deben administrar en un entorno hospitalario.

Antes de cada perfusión (30-60 minutos) se administrará:

- 1 gr paracetamol ev
- difenhidramina 25-50 mg
- 100 mg de metilprednisolona ev

En AR se ha demostrado que la administración de 100 mg de metilprednisolona por vía intravenosa reduce hasta un 30% tanto la frecuencia como la gravedad de reacciones adversas relacionadas con la infusión, un hecho especialmente importante en la primera infusión del fármaco (6). En el LES se suele administrar entre 100 y 250 mg de metilprednisolona en la pauta quincenal de rituximab (5).

Cabe destacar que algunos de los estudios en EAS con una mayor frecuencia de reacciones de hipersensibilidad inmediata no contemplaban el uso de corticoides como pre-medicación (7).

Conviene disponer para su uso inmediato de fármacos utilizados para combatir las reacciones de hipersensibilidad, es decir, adrenalina, antihistamínicos y corticoides.

B2. Pauta de administración

A pesar de que se han publicado diversas pautas de administración, en más del 95% de pacientes con EAS se ha utilizado una de las siguientes dos pautas:

- a. Un bolo de rituximab semanal durante 4 semanas (semana 0, 1, 2 y 3), con una dosis ajustada por peso igual a la pauta utilizada en hematología (375 mg/m² en cada bolo).
- b. Dos bolos quincenales de 1.000 mg (dosis no ajustada a superficie corporal).

No existen en la actualidad datos en EAS que permitan definir qué pauta puede ser la más eficaz.

B3. Perfusión

La solución preparada de rituximab debe administrarse como perfusión intravenosa. Un vial monodosis contiene 100 mg de rituximab en 10 ml (10 mg/ml). Dilución en SSF 0,9% o S. glucosado al 5%, a una concentración de 1 a 4 mg/ml (1000 mg en 250 cc a 1000 cc) (ficha técnica).

- a. **Primera administración** de cada ciclo: se recomienda iniciar la infusión a una velocidad de 25 mg/h. Si pasados 30 minutos no se produce ninguna reacción, se puede incrementar la velocidad 50 mg cada media hora hasta un máximo de 400 mg/h. Con esta pauta, el tiempo de infusión será de 4-5 horas.
- b. **Infusiones posteriores:**
 - i. **Sin antecedentes de reacciones adversas:** se puede iniciar la infusión desde una velocidad de 50 mg/h. Si no se produce ninguna reacción a la infusión después de 30 minutos, aumentar la velocidad a 100 mg/h. Si la infusión transcurre con normalidad, aumente la velocidad de la infusión 100 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h. Con este procedimiento, el tiempo de infusión oscilará entre 3 y 4 horas.
 - ii. **Antecedentes de reacciones adversas:**
 - Premedicar 30 minutos antes de la infusión

- Modificar la velocidad:

Si la reacción fue leve, dosis de prueba (25 mg/h durante 30 minutos) y si se tolera seguir protocolo de primera infusión.

Si la reacción fue moderada o grave: dosis de prueba (25 mg/h durante 30 minutos) y si se tolera aumentar velocidad de infusión (50 mg/h x 30 minutos, 75 mg/h x 30 minutos y 100 mg/h hasta completar la infusión)

C. REACCIONES ADVERSAS RELACIONADAS CON LA INFUSIÓN

C1. Prevalencia

Las reacciones de hipersensibilidad se han descrito en cerca del 35% de los pacientes hematológicos (en la primera infusión), porcentaje que se reduce en la segunda infusión (10%). Estarían relacionadas con la aparición de reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad a la administración intravenosa de proteínas.

Los datos en pacientes con enfermedades autoinmunes y reumatológicas son recientes. En AR, el estudio REFLEX (8) muestra un 29% de reacciones relacionadas con la infusión (frente al 23% del grupo placebo). En la actualidad se ha estimado una frecuencia del 10-20% (9).

En EAS, en el estudio retrospectivo de Gottenberg et al (10) en 43 pacientes con diversas EAS, se observaron 6 reacciones adversas (14%). En el registro iBIOGEAS (www.biogeas.org) están incluidos en la última actualización del registro (31-12-07) un total de 411 pacientes con EAS tratados con rituximab, entre los que se incluyen 28 que presentaron reacciones adversas (6,8%). Se han descrito de forma aislada reacciones similares a la enfermedad del suero en pacientes con LES (3).

C2. Prevención

Las medidas que, sin duda, contribuyen a una mayor prevención en la aparición de reacciones de hipersensibilidad son:

- la administración de la triple pre-medicación (30-60 min antes)
- el inicio de la infusión a ritmo lento la primera hora (25 ml/h)

Dado que se puede producir hipotensión durante la perfusión con rituximab, se debe considerar interrumpir los tratamientos antihipertensivos 12 horas antes de dicha perfusión.

Se ha descrito de forma excepcional angor o arritmias cardíacas, tales como flutter y fibrilación auricular, fallo cardíaco o infarto de miocardio en pacientes tratados con rituximab. Por lo tanto, se deben monitorizar cuidadosamente los pacientes con EAS que presenten historial de enfermedad cardíaca (miocarditis, cardiopatía isquémica).

C3. Diagnóstico

Los síntomas son superponibles a los de una reacción de hipersensibilidad, y se pueden clasificar según su gravedad:

- reacción leve: hiperemia, palpitaciones, temblores, cefalea o náuseas
- reacción moderada: hipotensión o hipertensión (modificación inferior a 20 mm Hg en presión arterial basal), disconfort torácico, elevación de temperatura, urticaria
- reacción grave: hipotensión o hipertensión (modificación superior a 20 mm Hg en presión arterial basal), dolor torácico, disnea, broncoespasmo, estridor, shock)

C4. Manejo y tratamiento

Debido a que no existen protocolos estandarizados, puede utilizarse una pauta similar a la propuesta en otras terapias biológicas, que consiste en auscultación cardiopulmonar y monitorización de constantes, administración de metilprednisolona 100 mg i.v., difenhidramina 25-50 mg i.v. y paracetamol 1 gr ev, y modificar el ritmo de infusión de acuerdo a la gravedad:

- *Reacción leve*: disminuir la velocidad de infusión.
- *Reacción moderada*: parar la infusión y reiniciar a los 20 minutos reduciendo la velocidad de infusión.
- *Reacción grave*: parar la infusión y perfundir 500 ml de SSF, oxigenoterapia y vigilancia de vía aérea, adrenalina (1:1000) 0.1-0.5 ml subcutáneo y repetir bolo de metilprednisolona.

C5. Reacciones de hipersensibilidad retardada

- Poco frecuentes. Suelen aparecer pasadas 24 horas de la administración y hasta 14 días después.
- Síntomas: fiebre, rash urticariforme, artralgias y mialgias, artritis.
- Se han relacionado con el desarrollo de anticuerpos humanos anti-quiméricos (HACAs).
- Para su manejo se aconseja la administración de antihistamínicos de segunda generación 3 veces al día y paracetamol 650 mg 3 veces al día vía oral (de 5 a 7 días). En casos graves, corticoides vía oral.

C6. Síndrome de liberación de citocinas

En pacientes con neoplasias hematológicas tratados con rituximab se ha descrito la aparición del síndrome de liberación de citocinas, que se caracteriza por disnea grave, frecuentemente acompañada de broncoespasmo e hipoxia, además de fiebre, escalofríos, rigidez, urticaria y angioedema. Este síndrome puede estar asociado con algunas características del síndrome de lisis tumoral, como hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, fallo renal agudo, elevación de la LDH y puede haber fallo respiratorio agudo y muerte. El fallo respiratorio agudo puede estar acompañado de infiltración

intersticial pulmonar o edema visible a la exploración radiológica torácica. El síndrome se manifiesta frecuentemente dentro de la primera o segunda hora después de iniciar la primera perfusión. Hasta la fecha no se han descrito casos en pacientes con enfermedades reumatológicas o autoinmunes, aunque debe tenerse en cuenta su posible aparición cuando se utilice rituximab en el tratamiento de procesos linfoproliferativos asociados a EAS (sobre todo síndrome de Sjögren y LES).

D. SEGUIMIENTO DEL PACIENTE TRATADO CON RITUXIMAB

D1. Evaluación de la respuesta

En pacientes con AR, los datos procedentes de los ensayos clínicos randomizados (ECR) sugieren un tiempo medio en alcanzar eficacia terapéutica que oscila entre 8 y 16 semanas (6).

En pacientes con EAS no se dispone de datos, aunque en LES se ha sugerido un tiempo similar.

D2. Determinaciones analíticas

Más allá de las recomendadas de acuerdo a su enfermedad y patologías de base, se aconseja realizar un hemograma a los tres meses de la administración del rituximab para la detección de la neutropenia tardía, que aparece hasta en un 8% de los pacientes hematológicos.

D3. Seguimiento clínico

Al finalizar la infusión, informar al paciente de los posibles efectos adversos que pudieran desarrollarse, y asegurar una línea de contacto directa con el equipo médico.

Los principales síntomas guía a evaluar en el paciente que ha recibido rituximab son:

- **Fiebre:** plantear como de origen infeccioso mientras no se demuestre lo contrario, y aplicar como protocolo:

Anamnesis y exploración física completa (mucosas, piel, fondo de ojo...)

Rx tórax

Analítica: PCR, procalcitonina, VSG, bioquímica estándar, hemograma (neutrófilos!)

Cuantificación de inmunoglobulinas

Otras exploraciones de acuerdo a los síntomas

- **Lesiones cutáneas:** evaluación por dermatología (reacción alérgica vs vasculítica), considerar biopsia en caso de duda
- **Disnea:** aplicar el mismo protocolo que para la fiebre, y plantear como posibles diagnósticos infección respiratoria, TEP o fallo cardíaco. Recientemente se ha descrito un caso de neumonitis aguda (11)
- **Síntomas neurológicos:** evaluación cuidadosa tanto de síntomas de afección periférica (polineuropatía) como sobre todo síntomas sugestivos de afección del SNC. Especial atención a la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) (déficits neurológicos rápidamente progresivos y lesiones en la sustancia blanca no captantes en las pruebas de imagen y respetando la médula espinal).

E. COMPLICACIONES EN EL PACIENTE TRATADO CON RITUXIMAB

E1. Infecciones

- **Prevalencia**

Linfoma: Se ha descrito una incidencia del 30-40% de infecciones en pacientes con linfoma tratados con rituximab, en estudios con brazo único en los que no pudo determinarse la contribución de rituximab o del linfoma no-Hodgkin subyacente y su tratamiento previo en el desarrollo de estas infecciones.

AR: los datos en estudios controlados en pacientes con AR muestran las siguientes incidencias: 4,7/100 versus 3,2/100 paciente-año en el estudio DANCER (12) y de 5,2/ 100 versus 3.7/100 paciente-año en el estudio REFLEX (8). En el estudio REFLEX, la incidencia de infecciones fue algo superior a la del grupo placebo (41% frente a 38%). Las infecciones más frecuentes fueron las de vías respiratorias altas, nasofaringitis, urinarias, bronquitis y sinusitis. Tras 24 semanas de seguimiento no se observaron casos de tuberculosis o infecciones por gérmenes oportunistas. Se ha descrito una mayor frecuencia de infecciones en pacientes con hipogammaglobulinemia IgG (13).

EAS: En el registro iBIOGEAS (www.biogeas.org) están incluidos en la última actualización del registro (31-12-07) un total de 47 pacientes (11,4%) que presentaron un total de 66 episodios infecciosos. El perfil es muy similar al observado en pacientes con EAS no tratados con biológicos (14), con un predominio de las infecciones respiratorias (23 pacientes, incluyendo 6 que desarrollaron neumonía), cutáneas (15 pacientes, incluyendo 11 herpes zóster) y urinarias (3 casos), todas ellas representan el 80% de las infecciones.

- **Tipos de infección**

Infecciones bacterianas. En el registro iBIOGEAS la mayoría de las infecciones no están documentadas, a pesar de que en más del 90% de los episodios se decidió iniciar cobertura antibiótica. De las infecciones bacterianas identificadas destacan el *S pneumoniae* (2), *S aureus*, *P aeruginosa* y *S viridans* (un caso cada una).

Tuberculosis. Ningún estudio hasta la fecha ha demostrado un mayor riesgo de infección por micobacterias en el paciente tratado con rituximab. Se ha descrito un único caso de tuberculosis en un paciente con AR que también había recibido adalimumab (9) y en el registro BIOGEAS está incluido otro caso.

Infecciones víricas. Una revisión reciente (15) ha identificado 64 casos de infecciones víricas graves en pacientes con linfoma tratados con rituximab, entre las que destacan el virus de la hepatitis B (25 casos), citomegalovirus (15 casos), virus varicela-zoster (6 casos) y otros (18 casos). No existen datos publicados en pacientes con enfermedades reumatológicas o autoinmunes tratados con rituximab. En el registro iBIOGEAS (www.biogees.org) están incluidos en la última actualización del registro (31-12-07) un total de 15 pacientes que presentaron infecciones víricas, la mayoría (11) herpes zoster.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). El 19 de diciembre de 2006, la FDA publicó una alerta sobre la aparición de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en dos pacientes con LES tratados con rituximab (16). La LMP fue descrita por primera vez en el ámbito reumatológico en 1975 en un paciente con AR tratado con clorambucil (17). Se han publicado un total de 36 casos en enfermedades reumatológicas y autoinmunes sin relación con la administración de terapias biológicas, de los que 23 aparecieron en pacientes con LES (18). En una

reciente revisión (19) se recogen un total de 57 casos VIH- de los que 52 (91%) aparecieron en pacientes con linfoma B, dos en pacientes con citopenias autoinmunes graves, dos en los pacientes con LES ya comentados y una en un paciente con AR. Desde diciembre de 2006 no se ha publicado ningún caso adicional de LMP en pacientes con EAS tratados con rituximab, aunque se ha descrito en un paciente tratado con micofenolato (20), en un niño con enfermedad inflamatoria intestinal tratado con infliximab (21), en una paciente con AR tratada con etanercept (22) y en tres pacientes con psoriasis que recibieron efalizumab (23).

Infecciones parasitarias o fúngicas. En el registro iBIOGEAS (www.biogeas.org) está incluidos en la última actualización del registro (31-12-07) un paciente con LES que presentó meningitis criptocócica.

E2. Complicaciones autoinmunes

- ***Desarrollo de HACA***

Debido a que rituximab es un anticuerpo quimérico, se ha descrito el desarrollo de anticuerpos humanos anti quiméricos (HACAs) en el 9,2% de los pacientes con AR tratados con rituximab, aunque su presencia no se ha asociado a reacciones de hipersensibilidad aguda (24). Se ha postulado que podrían tener un papel en el desarrollo de reacciones tardías y sobre una disminución de la eficacia terapéutica relacionada con su presencia.

Los datos en EAS son escasos. En LES, un estudio sugiere una prevalencia de 1/3 y asociación con una pobre depleción (25), mientras que en la serie más amplia publicada hasta la fecha (5) se describe como un hecho excepcional. Los datos procedentes de estudios observacionales en pacientes con SS también muestran datos controvertidos. En el estudio de Pijpe et al (7), 4 de 15 pacientes (27%) desarrollaron HACAs, todos

ellos con SS de diagnóstico reciente y asociado al desarrollo de reacción alérgica en 3 de los 4 casos. En cambio, en el estudio de Seror et al (26) solo se describe un paciente con HACAs que desarrolló una reacción alérgica leve. Estos datos podrían sugerir la importancia del uso concomitante de corticoides en el paciente tratado con rituximab. En estos casos podría utilizarse el anticuerpo anti-CD20 humanizado (27).

- ***Desarrollo de procesos autoinmunes (efecto JANO)***

No existe evidencia de que rituximab promueva la aparición de fenómenos autoinmunes clínicos o inmunológicos con la intensidad de lo observado con los fármacos anti-TNF.

Aún así, se han descrito los siguientes procesos hasta la fecha:

- Fenómenos trombóticos: en el registro iBIOGEAS se incluyen tres episodios trombóticos (trombosis arterial de la retina, TVP y TEP), y se ha publicado un caso reciente de TEP a los 7 meses de un retratamiento con rituximab en una paciente con LES (28).
- Neumonitis: publicado un caso en un paciente con LES a los 4 días de la infusión de rituximab; resolución completa con corticoides (11). Se han reportado 16 casos adicionales en pacientes con neoplasias hematológicas (29).
- Paniculitis: en el registro iBIOGEAS se incluye un caso
- Psoriasis: 3 casos publicados recientemente (30) en dos pacientes con AR y uno con LES.

E3. Complicaciones hematológicas

Las anomalías hematológicas aparecen en una minoría de pacientes y son, en general, leves y reversibles. La trombocitopenia y la neutropenia graves se observaron en el 1,7 % y el 4,2 % de los pacientes respectivamente, y la anemia grave en el 1,1 % de los

pacientes. Se ha comunicado un único acontecimiento de anemia aplásica transitoria (aplasia eritrocitaria pura) y acontecimientos infrecuentes de anemia hemolítica. En la literatura oncológica se ha descrito la aparición de neutropenia tardía en un 8% de pacientes, que incluso puede aparecer un año después de la administración de la terapia (24) y que en algunos casos motivó el uso de factor de crecimiento de granulocitos.

La existencia en pacientes con EAS de citopenias graves como plaquetopenia ($< 10.000/\text{mm}^3$ en pacientes con LES o SAF) o neutropenia ($< 500/\text{mm}^3$ en pacientes sobre todo Ro+, con LES o SS) debe considerarse una situación de precaución para la administración de rituximab. Para cifras mayores (plaquetas 10000-50000/ mm^3 , neutrófilos totales 500-1500/ mm^3) o en pacientes con el antecedente de haber presentado citopenias graves se recomienda controles periódicos, a extremar especialmente si se utilizan además inmunodepresores con toxicidad medular (CFM, MMF).

En el registro iBIOGEAS se han descrito hasta la fecha un total de 5 casos de neutropenia (1%). El análisis detallado de estos 5 casos muestra que en 3 (60%) la neutropenia se relacionó con la administración concomitante de fármacos inmunodepresores (ciclofosfamida en dos casos, micofenolato en uno). En un caso la aparición fue temprana (31).

E4. Complicaciones cardiovasculares

Las reacciones cardiovasculares relacionadas con la infusión pueden observarse en cerca del 20 % de los pacientes. Las reacciones adversas más comúnmente observadas son hipotensión e hipertensión.

Se han descrito casos excepcionales de arritmias graves (taquicardia ventricular y supraventricular) y de agravamiento de cardiopatía isquémica previa. Frecuencia

calculada: 1/10000. Una evaluación detallada de estos eventos graves ha detectado la coexistencia en la mayoría de los casos de cardiopatía y otras circunstancias favorecedoras, como la coadministración de CHOP en pacientes hematológicos o de dosis altas de corticoides en pacientes con AR.

F. RETRATAMIENTO CON RITUXIMAB

El retratamiento con rituximab debe realizarse teniendo en cuenta los siguientes aspectos:

F1. Duración del efecto terapéutico

Se ha evaluado en pacientes con AR, en los que se ha estimado entre 6 y 9 meses, e incluso de más de un año en algún paciente (32). La depleción de la población B no parece predecir la respuesta clínica en AR, por lo que se recomienda evaluar el retratamiento de acuerdo a la situación clínica.

Los datos en EAS son escasos, centrados especialmente en el LES:

- *Duración del efecto terapéutico*: de 6 a 12 meses en pacientes con LES (5,33)
- *Tiempo medio de duración de la depleción*: 4 meses (rango 2-10) en pacientes con LES (3,34). Se han descrito dos casos de depleción prolongada en pacientes con LES-Ro+ (5 y 7,5 años)
- *Tiempo medio de repoblación*: entre 6 y 12 meses en pacientes con LES (5), entre 6 y 9 meses en pacientes con Sjögren (35)
- *Tiempo medio del primer rebrote* post-rituximab: en pacientes con LES, entre 7 y 10 meses (rango entre 1.5 y 28 meses) (3,34).

F2. Tiempo de administración

No se recomienda el retratamiento antes de las 24 semanas de la última infusión.

F3. Dosis del retratamiento

La misma que en el tratamiento inicial

F4. Efectividad del retratamiento

En AR se ha descrito la misma efectividad y en algunos casos mejor (36,37,38).

En el paciente que no respondió a la primera tanda, en principio no hay razones sólidas que apoyen el retratamiento.

F5. Riesgos del retratamiento

Los datos procedentes de AR muestran:

- menor frecuencia de reacciones a la infusión
- mayor frecuencia de infecciones totales pero no graves (excepto en pacientes con hipogammaglobulinemia)
- no se han descrito casos de tuberculosis ni infecciones oportunistas
- no aumento en el riesgo de neoplasia
- no hay datos sobre HACA

G. USO DE RITUXIMAB EN SITUACIONES ESPECIALES

G1. Infecciones víricas crónicas

- **Virus de la hepatitis B**

En pacientes con linfoma que fueron tratados con rituximab y quimioterapia citotóxica, se han descrito casos excepcionales de reactivación de hepatitis B, que incluyeron casos de hepatitis fulminante. Tanto el estado de la enfermedad subyacente como la quimioterapia citotóxica pueden haber sido un factor de confusión en la identificación de los casos observados. En una reciente revisión, de los 25 pacientes VHB+ con linfoma tratados con rituximab, 13 (52%) fallecieron por fallo hepático (15).

En el registro iBIOGEAS (www.biogeas.org) está incluido en la última actualización del registro (31-12-07) un paciente con enfermedad de Still del adulto tratado con infliximab que desarrolló una hepatitis B fulminante que finalizó en trasplante hepático, pero no se ha descrito ningún caso en pacientes tratados con rituximab.

En caso de detectarse infección por VHB, debe realizarse carga viral. Respecto al protocolo a seguir en el paciente VHB+ candidato a recibir rituximab, pueden valorarse las mismas opciones que se plantean para otras terapias biológicas (no hay actualmente suficiente información para decidir la mejor):

- *Profilaxis* con lamivudina, a iniciar antes del tratamiento y prolongarla al menos 3 meses. A considerar como aspecto negativo la posible inducción de resistencias víricas.
- Intervención lo más pronta posible tras monitorización exhaustiva de los pacientes VHB+ que presenten bien elevación de carga bien elevación de transaminasas. A considerar como aspecto negativo la posibilidad de que la reactivación puede ser muy rápida y fatal.

Se han descrito de manera excepcional casos de reactivación en pacientes tratados con rituximab y hepatitis B pasada (HBsAg negativos). La tendencia es no realizar tratamiento en este subgrupo de pacientes, aunque algunos autores defienden su empleo (39).

Por tanto, no queda claro el equilibrio coste-eficacia entre el posible beneficio del uso de rituximab en el paciente VHB+ y las medidas a tomar (controles frecuentes hepáticos y de carga viral, coste y riesgos del tratamiento, etc...), por lo que con los datos disponibles actualmente debe considerarse la infección VHB como contraindicación relativa para la administración de rituximab en pacientes con EAS.

- **Virus de la hepatitis C**

En el registro iBIOGEAS (www.biogeas.org) están incluidos en la última actualización del registro (31-12-07) un total de 88 pacientes con crioglobulinemia tratados con rituximab (la mayoría VHC+), sin evidenciarse efectos significativos sobre la infección vírica o la función hepática. En el estudio de Gottenberg et al (10) se describe el desarrollo de encefalopatía en un paciente VHC coincidiendo con niveles elevados de amoniemia. No se observaron cambios en los niveles de transaminasas.

Otros estudios muestran resultados contradictorios. Lake-Bakaar et al (40) describen un descenso en la carga viral junto a un aumento transitorio de TAS, mientras que Petrarca et al (41) observaron un incremento de la carga viral y de TAS pero que paradójicamente se acompañó de mejoría clara en datos clínicos y analíticos de cirrosis.

Con los datos disponibles, rituximab puede considerarse una opción terapéutica segura en el tratamiento de las EAS asociadas a VHC (42,43), aunque recomendamos una monitorización específica pre- y post-tratamiento del perfil y función hepáticos y de la carga viral.

- **Virus de la inmunodeficiencia humana**

Los datos procedentes de pacientes VIH con neoplasias hematológicas parecen indicar que el uso de rituximab no parece que incremente el riesgo de infección o neoplasia (24). No hay datos en pacientes VIH con enfermedades reumatológicas o autoinmunes asociadas, por lo que recomendamos la infección VIH como una situación de precaución respecto a la administración de rituximab, muy especialmente si el número de CD4 es inferior a 200.

G2. Cirugía

Cirugía programada: se aconseja un período de separación de al menos 6 meses respecto a la última infusión.

Cirugía urgente: suspender rituximab, extremar la profilaxis antibiótica y realizar seguimiento post-operatorio estrecho.

G3. Antecedente de neoplasia sólida

En principio se ha sugerido que la administración de rituximab estaría contraindicada en pacientes con neoplasias sólidas diagnosticadas 5 años atrás (no basado en evidencia).

Existen dos razones que apoyarían limitar dicho período a sólo un año (9):

- los posibles beneficios antineoplásicos del rituximab
- el no aumento de incidencia de neoplasias observado hasta la fecha en pacientes con AR y EAS tratados con rituximab

En otras situaciones sí se puede considerar su administración:

- antecedentes familiares de neoplasias

- cáncer in situ sin datos de diseminación
- cáncer curado desde al menos un año
- neoplasias relacionadas con virus (VEB, VHC, VIH, VHH8, VPH16...)

G4. Embarazo

No se han realizado estudios sobre la función reproductora en animales tratados con rituximab. También se desconoce si rituximab puede causar daño embrionario o fetal cuando se administra a una mujer embarazada o si puede afectar a la capacidad reproductora. Sin embargo, como se sabe que la IgG atraviesa la barrera placentaria, rituximab puede provocar en el feto depleción de células B. Por este motivo rituximab no debería administrarse a una mujer embarazada a menos que el beneficio esperado supere el riesgo potencial.

En mujeres en edad fértil se recomienda usar métodos contraceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta 12 meses después de la terapia con rituximab debido al largo tiempo de retención de rituximab en pacientes con depleción de células B.

Se han descrito seis pacientes que quedaron embarazadas durante el tratamiento con rituximab y que presentaron un embarazo y parto normales (excepto un parto prematuro). Con estos datos se podría plantear reducir el periodo de separación desde la última dosis de 12 a 6 meses (9).

G5. Lactancia

Si recibió el rituximab antes de la gestación, no hay problema (han pasado 6 meses mínimo pre-gestación y 9 más de gestación) (9).

Como se desconoce si rituximab se excreta en la leche materna y se sabe que la IgG materna se elimina en la leche, se recomienda contraindicar la lactancia materna en caso de administración de rituximab.

G6. Ancianos

No se apreciaron diferencias globales en la seguridad o eficacia entre los pacientes de mayor edad (> 65) y los más jóvenes incluidos en los ensayos clínicos. De todas formas y debido a la mayor incidencia de infecciones y de patologías cardiopulmonares crónicas en las personas de la tercera edad en general, el uso *off-label* de rituximab deberá valorarse individualmente.

G7. Vacunaciones

No se recomienda administrar vacunas de microorganismos vivos atenuados (BCG, fiebre amarilla, triple vírica, polio oral y varicela) en pacientes en tratamiento con fármacos biológicos. Se recomienda un periodo de separación desde la última de rituximab de 12 meses, aunque podría reducirse a 6 si se comprueba que el paciente no sigue con depleción B ni presenta hipogammaglobulinemia.

Respecto al resto de vacunaciones, no parece existir diferencias en la respuesta inmune frente a los antígenos bacterianos (44), aunque un estudio (25) mostró falta de inmunización a neumococo y toxina tetánica en 9 de 14 casos.

En el caso del rituximab se recomienda vacunar antes de iniciar el tratamiento (1) y algún autor ha propuesto la vacuna antineumocócica preventiva en pacientes con LES (3).

G8. Relación con otras terapias biológicas

a) Antecedente de uso de otros biológicos

Excluir pacientes con antecedente de infecciones graves o de repetición, y en todo caso realizar una evaluación pre-terapéutica exhaustiva (recuento B y T, inmunoglobulinas) antes de utilizar rituximab.

En principio se aconseja un periodo de separación desde la última dosis de rituximab de 4 semanas para etanercept y de 8 semanas para infliximab y adalimumab.

b) Introducción de otros biológicos

En pacientes que no han respondido a rituximab, se recomienda un periodo de separación desde la última dosis de rituximab de 16-24 semanas antes de iniciar terapias anti-TNF.

Nuevamente excluir pacientes con antecedente de infecciones graves o de repetición, y en todo caso realizar una evaluación pre-terapéutica exhaustiva (recuento B y T, inmunoglobulinas).

CONFLICTO DE INTERESES

El proyecto BIOGEAS ha recibido financiación por parte de Laboratorios Roche y Abbott. Dichas compañías no han intervenido en la elección de los miembros que formaron el proyecto, en las decisiones sobre las recomendaciones realizadas por el Grupo de Expertos ni en la aprobación final del presente Documento de Consenso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferraccioli G, Gremese E, De Santis M. B cell depletion and a T cell targeted therapy allows to control the sudden onset of diabetes and lupus, without steroids. *Acta Diabetol* 2008; 45: 195-6
2. Tak PP, Cohen SB, Emery P et al. Clinical response following the first treatment course with rituximab: effect of baseline autoantibody status (RF, anti.CCP). *Ann Rheum Dis* 2007; 66 (suppl 2): 338
3. Ng KP, Cambridge G, Leandro MJ et al. B-cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: long-term follow-up and predictors of response. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1259-62
4. Emery P, Breedveld F, Martin-Mola E et al. Relationship between peripheral B-cell levels and loss of Euler response in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab. *Ann Rheum Dis* 2007;66 (suppl 2):124.
5. Lu TY, Ng KP, Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JC, Ehrenstein M, Isenberg DA. A retrospective seven-year analysis of the use of B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus at university college London hospital: The first fifty patients. *Arthritis Rheum.* 2009;61:482-7.
6. Furst DE, Keystone EC, Kirkham B, Kavanaugh A, Fleischmann R, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2008. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67: Suppl 3:iii2-25.
7. Pijpe J, van Imhoff GW, Spijkervet FK, et al. Rituximab treatment in patients with primary Sjogren's syndrome: an open-label phase II study. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2740-50.
8. Keystone E, Emery P, Peterfy CD, Tak PP, Cohen S, Genovese M, et al. Prevention of joint structural damage at 1 year with rituximab in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to one or more TNF inhibitors (REFLEX Study) [abstract]. *Ann Rheum Dis* 2006;65:58.
9. Pham T, Fautrel B, Gottenberg JE, et al. Rituximab (MabThera) therapy and safety management. Clinical tool guide. *Joint Bone Spine.* 2008 Jun;75 Suppl 1:S1-99
10. Gottenberg JE, Guillevin L, Lambotte O, et al. Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:913-20.

11. Kishi J, Nanki T, Watanabe K, et al. A case of rituximab-induced interstitial pneumonitis observed in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2009; 48:447-8
12. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIb double blind, placebo-controlled, dose-ranging trial (DANCER). *Arthritis Rheum* 2006;54:1390–400
13. Genovese M, Emery P, Ruderman E et al. Immunoglobulin levels and infection rates in patients with rheumatoid arthritis treated with repeated courses of rituximab. *Arthritis Rheum* 2007; 56: S149.
14. Bosch X, Guilabert A, Pallarés L, Cerveral R, Ramos-Casals M, Bové A, Ingelmo M, Font J. Infections in systemic lupus erythematosus: a prospective and controlled study of 110 patients. *Lupus*. 2006;15:584-9
15. Aksoy S, Harputluoglu H, Kilickap S, Dede DS, Dizdar O, Altundag K, Barista I. Rituximab-related viral infections in lymphoma patients. *Leuk Lymphoma*. 2007;48:1307-12.
16. Harris HE. Progressive multifocal leucoencephalopathy in a patient with systemic lupus erythematosus treated with rituximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:224-5.
17. Sponzilli EE, Smith JK, Malamud N, McCulloch JR. Progressive multifocal leucoencephalopathy: a complication of immunosuppressive treatment. *Neurology*. 1975;25:664
18. Calabrese LH, Molloy ES, Huang D, Ransohoff RM. Progressive multifocal leucoencephalopathy in rheumatic diseases: evolving clinical and pathologic patterns of disease. *Arthritis Rheum*. 2007;56:2116-28.
19. Carson KR, Evens AM, Richey EA, et al. Progressive multifocal leucoencephalopathy following rituximab therapy in HIV negative patients: a report of 57 cases from the research on Adverse Event and Reports (RADAR) project. *Blood* 2009;113:4834-40.
20. Communication about an ongoing safety review of CellCept (mycophenolate mofetil) and Myfortic (mycophenolate acid). US Food and Drug Administration; April 10, 2008. Available at: <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/safety08.htm#mycophenolate>. Accessed June 7, 2008

21. Kolho KL, Ruuska T, Savilahti E. Severe adverse reactions to Infliximab therapy are common in young children with inflammatory bowel disease. *Acta Paediatr.* 2007;96:128-30.
22. Yamamoto M, Takahashi H, Wakasugi H, et al. Leukoencephalopathy during administration of etanercept for refractory rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2007;17:72-4.
23. FDA Public Health Advisory Updated Safety Information about Raptiva (efalizumab). www.fda.gov/cder/drug/infopage/efalizumab/default.htm
24. Smolen JS, Keystone EC, Emery P, et al. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis *Ann Rheum Dis* 2007;66:143-50
25. Albert DA, Moldovan A, Barnack F *et al.* Response to immunization in SLE patients treated with rituximab. Clinical aspects and treatment (abstract). *Arthritis Rheum* 2006; 53 (Suppl): S550
26. Seror R, Sordet C, Guillevin L, et al. Tolerance and efficacy of rituximab and changes in serum B cell biomarkers in patients with systemic complications of primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:351-7.
27. Tahir H, Rohrer J, Bhatia A, Wegener WA, Isenberg DA. Humanized anti-CD20 monoclonal antibody in the treatment of severe resistant systemic lupus erythematosus in a patient with antibodies against rituximab. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44:561-2.
28. Suzuki K, Nagasawa H, Kameda H, et al. Severe acute thrombotic exacerbation in two cases with anti-phospholipid syndrome after retreatment with rituximab in phase I/II clinical trial for refractory systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2009; 48: 198-9
29. Wagner SA, Mehta AC, Laber DA. Rituximab-induced interstitial lung disease. *Am J Hematol* 2007; 82: 916-7.
30. Dass S, Vital EM, Emery P. Development of psoriasis after B cell depletion with rituximab. *Arthritis Rheum* 2007; 56:2715-8
31. Enriquez P, Borrás-Blasco J, Sirvent AE. Early honest neutropenia after rituximab in lupus nephritis. *Clin Exp Rheum* 2007; 25: 345.
32. Van Vollenhoven RF, Cohen S, Pavelka K, et al. Response to Rituximab in patients with rheumatoid arthritis is maintained by repeat therapy: results of an open-label trial. *Ann Rheum Dis* 2006; 65 (Suppl 2): 510

33. Lindholm C, Börjesson-Asp K, Zendjanchi K, et al. Long term clinical and immunological effects of anti-CD20 treatment in patients with refractory systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2008; 35: 826-3
34. Reynolds JA, Toescu V, Yee CS, et al. Effects of rituximab on resistant SLE disease including lung involvement. *Lupus* 2009; 18: 67-73
35. Pers JO, Daridon C, Bendaoud B, et al. B-cell depletion and repopulation in autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008; 34: 50-5.
36. Keystone E, Fleischmann R, Emery P *et al.* Long-term efficacy and safety of a repeat treatment course of rituximab in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to one or more TNF inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2006;65(Suppl 2):323.
37. Emery P, Furst DE, Fenaccioli G *et al.* Sustained efficacy of repeat treatment courses of rituximab in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to disease-modifying anti-rheumatic drug. *Ann Rheum Dis* 2007;66(Suppl 2):430.
38. Keystone E, Fleischmann RM, Emery P *et al.* Repeated treatment courses of rituximab in rheumatoid arthritis: sustained efficacy in patients with an inadequate response to one or more TNF inhibitor. *Ann Rheum Dis* 2007;66(Suppl 2):432
39. Garcia-Rodriguez MJ, Canales MA, Hernandez-Maraver D, Hernandez-Navarro F. Late reactivation of resolved hepatitis B virus infection: an increasing complication post rituximab-based regimens treatment? *Am J Hematol.* 2008;83:673-5.
40. Lake-Bakaar G, Dustin L, McKeating J, Newton K, Freeman V, Frost SD. Hepatitis C virus and alanine aminotransferase kinetics following B-lymphocyte depletion with rituximab: evidence for a significant role of humoral immunity in the control of viremia in chronic HCV liver disease. *Blood.* 2007;109:845-6
41. Petrarca A, Rigacci L, Monti M, et al. Improvement in liver cirrhosis after treatment of HCV-related mixed cryoglobulinemia with rituximab. *Dig Liver Dis.* 2007;39(Suppl 1):S129-33.
42. Cacoub P, Delluc A, Saadoun D, Landau DA, Sene D. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) treatment for cryoglobulinemia vasculitis: where do we stand? *Ann Rheum Dis.* 2008;67:283-7.
43. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P. Emerging biological therapies in primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:1389-96

44. Cambridge G, Lenadro MJ, Teodorescu M *et al.* B-cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus. Effect on autoantibody and antimicrobial antibody profiles. *Arthritis Rheum* 2006;54:3612-22.
45. Kim JJ, Thrasher AJ, Jones AM, Davies EG, Cale CM. Rituximab for the treatment of autoimmune cytopenias in children with immune deficiency. *BJ Haematol* 2007; 138:94-6
46. Carbone J, Escudero A, Mayayo M, et al. Partial response to Anti-CD20 monoclonal antibody treatment of severe thrombocytopenic purpura in a patient with common variable immunodeficiency. *Ann NY Acad Sci* 2005;1051:666-71

TABLA 1. Enfermedades autoinmunes sistémicas analizadas.

1. Lupus eritematoso sistémico
2. Síndrome de Sjögren
3. Esclerosis sistémica
4. Polimiositis
5. Dermatomiositis
6. Poliarteritis nodosa
7. Granulomatosis de Wegener
8. Vasculitis de Churg-Strauss
9. Poliangeitis microscópica
10. Arteritis de células gigantes
11. Polimialgia reumática
12. Crioglobulinemia
13. Enfermedad de Behçet
14. Sarcoidosis
15. Enfermedad de Still del adulto
16. Síndrome antifosfolipídico
17. Policondritis recidivante
18. Enfermedad de Cogan

Se debería elaborar a dos columnas, aunque supongo que lo hará la editorial

ANEXOS

ANEXO I. INDICACIÓN DEL USO DE RITUXIMAB: PROTOCOLO DE EVALUACIÓN

1. Diagnóstico de la enfermedad de base

El paciente debe presentar una EAS definida:

- Cumplimiento de los criterios clasificatorios vigentes para una EAS definida, habiéndose descartado de forma razonable que la enfermedad de base del paciente no tenga un origen infeccioso o neoplásico.
- Diagnóstico realizado por médico con experiencia en el manejo clínico de EAS

2. Gravedad clínica

Situaciones de riesgo vital, que comprometan (o puedan comprometer) órganos internos, o que produzcan importantes disfunciones o discapacidades

3. Uso compasivo

Fracaso o intolerancia a los tratamientos considerados estándar debido a:

3.1. Falta de respuesta al tratamiento estándar

- requerimiento prolongado del uso de corticoides a dosis elevadas (> 0.5 mg/Kg/día) asociado a la falta de respuesta al menos a dos inmunodepresores utilizados a dosis adecuadas durante al menos 3 meses.
- en determinados casos puede evaluarse su uso después del fracaso con el primer inmunodepresor

3.2. Imposibilidad de utilizar adecuadamente corticoides e inmunodepresores debido a intolerancia o desarrollo de efectos adversos

4. Criterios de exclusión

Las siguientes patologías de base o situaciones intercurrentes son consideradas como contraindicación absoluta para el uso de rituximab en las EAS:

- Insuficiencia cardíaca clases funcionales III/IV
- Infecciones graves activas/sepsis
- Embarazo
- Lactancia
- Anafilaxia conocida al producto

5. Situaciones de precaución

Situaciones de extrema precaución (uso excepcional)

- enfermedad cardiovascular o hipertensiva no controlada
- infección crónica por hepatitis B
- citopenia grave (neutrófilos <500/mm³, plaquetopenia < 10000/mm³)
- inmunodeficiencias asociadas (IVC, deficiencia IgA)

En las siguientes situaciones debe valorarse individualmente el uso de rituximab en función del balance riesgo/beneficio:

- Situaciones asociadas a un elevado riesgo de infección (úlceras cutáneas o mucosas extensas, tuberculosis latente no tratada, portadores de catéteres o sondas permanentes)
- Insuficiencia cardíaca clases funcionales I/II o antecedentes de afección cardíaca grave autoinmune (miocarditis) o ateromatosa (infarto de miocardio)
- Infección por VIH
- Afección del SNC no filiada o de reciente inicio
- Hipogammaglobulinemia
- citopenia moderada (neutrófilos $<1500/\text{mm}^3$, plaquetopenia $< 50000/\text{mm}^3$, AHAI)

ANEXO II. PROTOCOLO DE ADMINISTRACIÓN DE RITUXIMAB EN EAS

1. Evaluación previa a la infusión

- hemograma (especial atención al recuento total de neutrófilos),
- bioquímica estándar, VSG y PCR
- inmunología basal (determinación realizada < 6 meses): ANA, FR, ENA, anti-dsDNA, anticuerpos antifosfolipídicos, dosificación de Ig.
- serologías víricas (determinación realizada < 6 meses): VHB, VHC, VIH

2. Tratamiento concomitante

- Se recomienda utilizar siempre junto con corticoides (a la dosis requerida en función de la situación clínica).
- No hay datos para suspender tratamientos de fondo como antipalúdicos.
- Se puede utilizar junto con recambio plasmático o inmunoglobulinas.
- Se ha utilizado junto con bolus de ciclofosfamida o de metilprednisolona en las situaciones de mayor gravedad o riesgo vital.

3. Seguimiento

- *Clínico*

Exploración física y toma de constantes.

Interrogatorio específico sobre efectos adversos.

Informar al paciente de los posibles efectos adversos que pudieran desarrollarse, y asegurar una línea de contacto directa con el equipo médico.

- *Analítico*

Hemograma, VSG, PCR y aquellas determinaciones necesarias para monitorizar otros tratamientos concomitantes (especialmente inmunodepresores).

Perfil hepático y carga viral en el paciente VHC.