

# Rituximab: Eficacia y seguridad a corto plazo en pacientes con lupus eritematoso sistémico

SENABRE JM, CHALMETA I, FERNÁNDEZ-LLANIO N, BELTRÁN-CATALÁN E, ROMÁN-IVORRA JA, ALEGRE-SANCHO JJ, IVORRA J, MUÑOZ-GIL S, VALLS E

Sección Reumatología - Hospital Universitario Dr Peset - Valencia

Correspondencia: José Miguel Senabre - Sección Reumatología Hospital Universitario Dr Peset - Gaspar Aguilar 90 - 46017 Valencia

✉ josemisenabre@comv.es

## RESUMEN

El pronóstico del lupus eritematoso sistémico (LES) ha mejorado considerablemente en los últimos años debido, en parte, a la aparición de nuevos tratamientos.

El objetivo del presente estudio es la revisión retrospectiva de los resultados obtenidos de eficacia y seguridad tras la administración de Rituximab (RTX) en pacientes con LES que previamente habían respondido de forma insatisfactoria a tratamiento convencional con corticoides e inmunosupresores.

**Material y método:** se incluyeron 6 pacientes con diversas manifestaciones clínicas. Las indicaciones de tratamiento fueron: nefropatía membranoproliferativa refractaria a tratamiento secuencial con ciclo-

fosfamida, altas dosis de corticoides y micofenolato (2 pacientes), poliartritis con respuesta insatisfactoria a antipalúdicos, leflunomida y metotrexato (3 pacientes) y un paciente tenía un síndrome antifosfolípido catastrófico. La actividad de la enfermedad fue evaluada por el Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI).

**Resultados:** la respuesta fue considerada satisfactoria en 4. La media de SLEDAI disminuyó de 10 a 5.2 puntos. RTX fue bien tolerado por todos los pacientes sin observarse efectos secundarios significativos.

**Conclusión:** RTX se presenta como una alternativa válida en el tratamiento de pacientes con LES que han fracasado a otros tratamientos convencionales.

**Palabras clave:** Rituximab, Lupus eritematoso sistémico

## INTRODUCCIÓN

El pronóstico del lupus eritematoso sistémico (LES) ha experimentado una notable mejoría en las últimas décadas<sup>1</sup>. Esto ha sido posible gracias a las mejoras en el diagnóstico y al uso más correcto de los glucocorticoides, inmunosupresores, antibióticos, vasodilatadores, hemodiálisis, trasplante renal o plasmaféresis, entre otras posibilidades terapéuticas. No obstante, encontrar el tratamiento óptimo en pacientes con formas graves puede resultar difícil. Son muchos los pacientes que, a pesar de la administración de dosis altas de esteroides e inmunosupresores no consiguen alcanzar remisión clínica o que presentan efectos secundarios, fundamentalmente infecciones que

contribuyen notablemente al aumento de la mortalidad. A pesar de ello, la tasa de supervivencia en los pacientes con LES ha mejorado considerablemente en los últimos 50 años, situándose alrededor del 80% a los 15 años de diagnóstico, en las últimas series publicadas. La ciclofosfamida ha demostrado ser eficaz en la nefritis y en otras complicaciones graves del LES, pero dada la elevada frecuencia de toxicidad gonadal, vesical e infecciones se reserva únicamente para tratamiento de inducción, y se utilizan otras terapias menos tóxicas de mantenimiento.

En los últimos años, el conocimiento cada vez más amplio de las bases fisiopatológicas y celulares de la enfermedad ha posibilitado el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas entre las que se

encuentra Rituximab (RTX), anticuerpo monoclonal quimérico específico de la molécula de superficie CD20 que se expresa en las células B (combina la fracción variable para CD20 de origen murino con la constante de Ig G1 humana). Este anticuerpo tiene la capacidad de unirse a células citotóxicas y de activar el complemento y es muy eficaz en la depleción de linfocitos B. Las células madre y las células plasmáticas de vida media larga, que probablemente son las responsables de producir los anticuerpos anticardiolipina, anti-Ro y anti-nucleares, no se ven afectadas por el RTX.

## OBJETIVOS

El objetivo del presente estudio es la revisión retrospectiva de los resultados obtenidos de eficacia y seguridad tras la

TABLA 1

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES TRATADOS CON RTX

Caso	Género	Edad (años)	Evolución (años)	Indicación tratamiento	Tratamientos previos	Respuesta
1	M	52	6	Poliartritis	MTX, LFN, HC, Cs	Completa
2	M	30	10	Nefropatía tipo IV	MTX, HC, CF, MF, Cs	Parcial
3	V	42	2	Nefropatía tipo IV	HC, CF, MF, Cs	Parcial
4	V	46	11	Poliartritis	HC, MTX, SLZ, LFN, Cs	Completa
5	M	60	5	Poliartritis		Completa
6	M	40	12	LES+ Antifosfolípido catastrófico	HC, AZA, CF, Cs	Completa

LFN:leflunomida; HC:hidroxicloroquina; Cs:corticoides; CF:ciclofosfamida; MF:micofenolato; SLZ:salazopirina; AZA:azatioprina

administración de RTX en pacientes con LES que previamente habían respondido de forma insatisfactoria a tratamiento convencional con corticoides e inmunosupresores.

## MATERIAL Y MÉTODO

### Selección de pacientes

Se incluyó a pacientes diagnosticados de LES en base a los criterios ACR y que habían fracasado previamente a otros tratamientos convencionales. En todos ellos se solicitó como uso compasivo, se descartó la existencia de una TBC latente y se procedió a vacunación antineumocócica 1 mes antes de la administración del tratamiento (según protocolo de nuestro Servicio de Reumatología). Las características clínicas de los pacientes se resumen en la tabla 1.

### Tratamiento

La forma de administración consistió en 4 dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> de RTX semanal precedidas de 125 mg de metilprednisolona intravenosa. La media de seguimiento ha sido de 6 meses y, hasta el momento, los pacientes han recibido 1 sólo ciclo de tratamiento.

### Evaluación clínica

En todos los pacientes se recogieron datos clínicos y analíticos correspondientes al número de articulaciones

dolorosas y tumefactas, reactantes de fase aguda (PCR Y VSG), proteinuria y función renal. La actividad de la enfermedad fue evaluada por el Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI).

## RESULTADOS

RTX se administró en 6 pacientes con LES y diferentes manifestaciones clínicas: 2 pacientes diagnosticados de nefropatía membranoproliferativa refractaria a tratamiento secuencial con ciclofosfamida, altas dosis de corticoides y micofenolato que en el momento de iniciar RTX tenían proteinuria >3g/24h y sedimento urinario activo. Tres pacientes presentaban una poliartritis con respuesta insatisfactoria a antipalúdicos, leflunomida y metotrexato. Por último, una paciente tenía asociado un síndrome antifosfolípido catastrófico que cursaba fundamentalmente con úlceras en miembros inferiores que persistían a pesar de tratamiento con ciclofosfamida, inmunoglobulinas y sildenafilo.

### Evaluación de eficacia

La respuesta fue considerada satisfactoria en 4 pacientes (en los dos pacientes con nefropatía persiste la proteinuria en rango nefrótico, si bien es cierto que sólo hace 4 meses de la administración del tratamiento por lo que lo considera-

mos una respuesta parcial). La evolución del número de articulaciones tumefactas (NTA) y de proteína c reactiva (PCR) en los pacientes con poliartritis puede verse en los gráficos 1 y 2. La evolución de parámetros de proteinuria y creatinina en los pacientes con nefropatía puede verse en los gráficos 3 y 4. En la paciente con síndrome antifosfolípido se ha producido la resolución total de las úlceras en miembros inferiores. La media de SLEDAI disminuyó de 10 a 5.2 puntos.

### Evaluación de seguridad

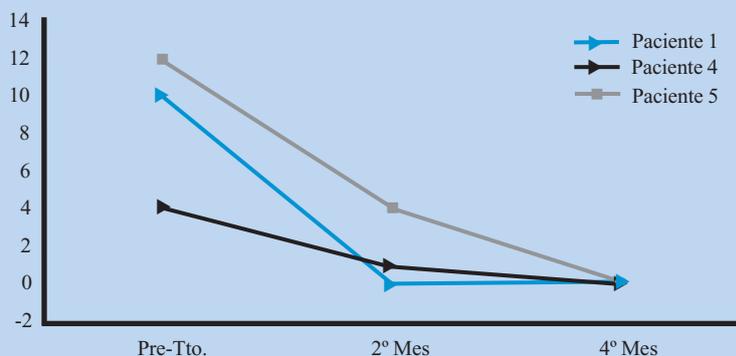
RTX fue bien tolerado por todos los pacientes sin observarse efectos secundarios significativos infusionales. Una de las pacientes tuvo una reactivación de herpes zoster que ya había presentado anteriormente a la administración del tratamiento. Sólo se objetivó un efecto adverso grave (lo consideramos así porque precisó ingreso hospitalario a pesar de la estabilidad hemodinámica de la paciente); se trata de un sangrado rectal por diverticulitis, y que no relacionamos directamente con la administración de RTX.

## DISCUSIÓN

Rituximab se ha utilizado desde 1998 para el tratamiento del linfoma no Hodgkiniano y desde el 2006 en artritis reumatoide, donde ha demostrado su efica-

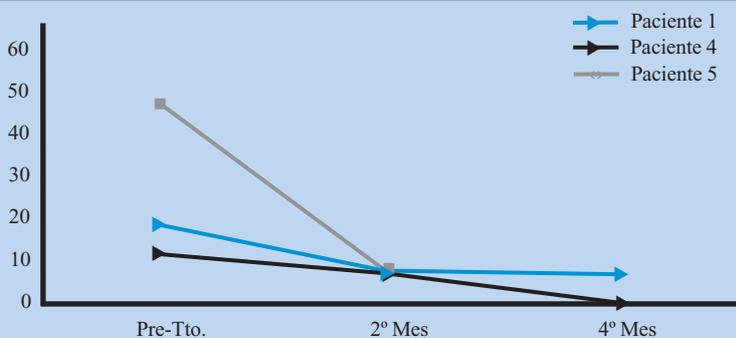
**FIGURA 1**

**EVOLUCIÓN DEL NÚMERO DE ARTICULACIONES TUMEFACTAS**



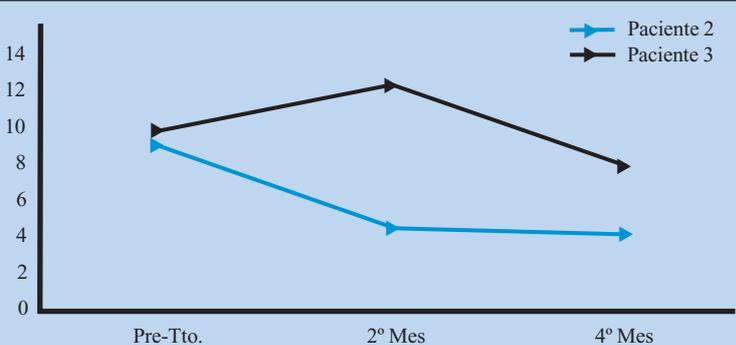
**FIGURA 2**

**EVOLUCIÓN DE PCR (MG/L)**



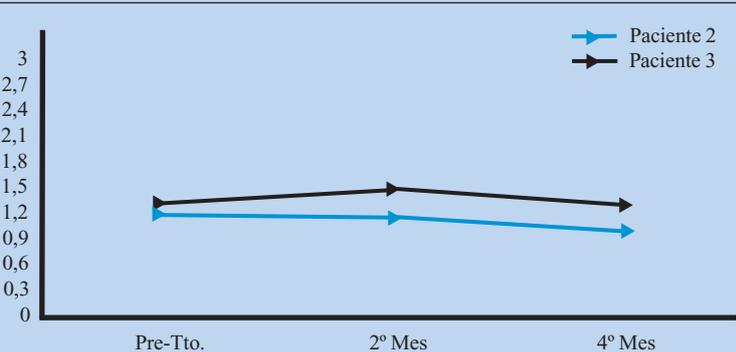
**FIGURA 3**

**EVOLUCIÓN DE LA PROTEINURIA (g EN ORINA 24 h)**



**FIGURA 4**

**EVOLUCIÓN DE LA CREATININA (mg/dl)**



cia en ensayos clínicos aleatorizados controlados<sup>2</sup>. La posibilidad de que la depleción de linfocitos B mediante el uso de RTX pudiera ser útil en el LES se demostró por primera vez en un estudio abierto en el año 2002<sup>3</sup>, donde se combinaban dos infusiones de 500 mg de RTX con dos infusiones de 750 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida y corticoides orales a dosis altas.

Más recientemente, se ha comunicado la eficacia a corto<sup>4</sup> y largo<sup>5,6</sup> plazo en diferentes manifestaciones del LES con respuesta insatisfactoria a otros tratamientos.

Los ensayos clínicos<sup>2,7,8</sup> y pequeñas series de casos<sup>4</sup> ponen de manifiesto que se trata de un fármaco con un perfil de seguridad bueno. La mayor parte de reacciones adversas se relacionan con la infusión. En concreto, el síndrome de liberación de citoquinas y el síndrome de lisis tumoral se limitan a pacientes con linfoma. Sin embargo, en los pacientes con enfermedades autoinmunes, la frecuencia de reacciones infusionales es menor<sup>9</sup> de un 36% frente a un 71% en linfoma<sup>10</sup> y puede prevenirse premedicando con corticoides, paracetamol y antihistamínicos 30 minutos antes de la infusión.

Hasta el momento, no se han comunicado infecciones por gérmenes oportunistas. La reactivación de la infección por el virus de la hepatitis B ha sido descrita en un paciente con desenlace mortal; sin embargo, parece que la profilaxis con lamivudina puede prevenir la reactivación en pacientes portadores del virus<sup>11,12</sup>.

En nuestro grupo de pacientes los resultados han sido satisfactorios, fundamentalmente en aquellos pacientes en los que la indicación de RTX fue poliartritis. No podemos extraer una conclusión respecto a la eficacia en nefropatía refractaria a ciclofosfamida y micofenolato porque sólo hace 4 meses de la administración del tratamiento y, aunque ha disminuido la proteinuria progresivamente en ambos pacientes, todavía persiste en rango nefrótico. La tolerancia ha sido buena y similar a la referida por otros autores en la literatura médica.

## CONCLUSION

A pesar de las limitaciones de nuestro estudio por su carácter retrospectivo y el escaso número de pacientes, parece que Rituximab, por su perfil de eficacia y seguridad, es una alternativa terapéutica válida en el tratamiento de pacientes con LES.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Gladman DD, Urowitz MB. Prognosis mortality and morbidity in systemic lupus erythematosus: In: Wallace DJ, Hahn BH, eds. *Dubois' Lupus erythematosus*, 6th edn. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2002:1255-74.
- 2.- Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, Keystone EC, Loveless JE, Burmester GR, Cravets MW, Hesse EW, Shaw T, Totoritis MC; REFLEX Trial Group. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum.* 2006 Sep;54(9):2793-806.
- 3.- Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G, Ehrenstein MR, Isenberg DA. An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2002 Oct;46(10):2673-7.
- 4.- García-Hernández FJ, Díaz-Cobos C, Callejas-Rubio JL, Ocaña-Medina C, Ortego-Centeno N, Sánchez-Román J, de Ramón-Garrido E, Camps-García MT. Experiencia con rituximab en el tratamiento de pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Reumatol Clin.* 2006;2(1):23-30.
- 5.- Smith KG, Jone RB, Burns SM, Jayne DRW. Long term comparison of rituximab treatment for refractory systemic lupus erythematosus and vasculitis: remission, relapse and retreatment. *Arthritis Rheum* 2006;54(9): 2970-72.
- 6.- Leandro MG, Cambridge G, Edwards JG, Ehrenstein MR, Isenberg DA. B-cell depletion in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 24 patients. *Rheumatology (Oxford)*.2005; 44:1542-5.
- 7.- Looney RJ; Anolik JH; Campbell D; Felgar RE; Young F; Arend LJ; Sloand JA; Rosenblatt J; Sanz I. B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus: a phase I/II dose-escalation trial of rituximab. *Arthritis Rheum.* 2004;50(8):2580-9.
- 8.- Anolik JH; Barnard J; Cappione A; Pugh-Bernard AE; Felgar RE; Looney RJ; Sanz I. Rituximab improves peripheral B cell abnormalities in human systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2004;50(11):3580-90.
- 9.- Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, Stevens RM, Shaw T. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2004 Jun 17;350(25):2572-81.
- 10.- Kimby E. Tolerability and safety of rituximab (MabThera). *Cancer Treat Rev.* 2005 Oct;31(6):456-73.
- 11.- Hamaki T, Kami M, Kusumi E, Ueyama J, Miyakoshi S, Morinaga S, Mutou Y. Prophylaxis of hepatitis B reactivation using lamivudine in a patient receiving rituximab. *Am J Hematol.* 2001 Dec;68(4):292-4.
- 12.- Kami M, Hamaki T, Murashige N, Kishi Y, Kusumi E, Yuji K, Miyakoshi S, Ueyama J, Morinaga S, Mutou Y. Safety of rituximab in lymphoma patients with hepatitis B or hepatitis C virus infection. *Hematol J.* 2003;4(2):159-62.