

# **GUÍAS CLÍNICAS DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS DE LA SEMI**

## **Recomendaciones generales sobre el uso de rituximab en las enfermedades autoinmunes sistémicas**



### **DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE EL USO DE TERAPIAS BIOLÓGICAS**

**Grupo de Trabajo sobre Terapias Biológicas en EAS (BIOGEAS)**

**Grupo de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (GEAS)**

**Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)**



## **AUTORES**

### **Coordinador del BIOGEAS**

Manuel Ramos-Casals

### **Miembros del BIOGEAS**

Julio Sánchez-Román

Agustín Martínez-Berriotxo

Albert Selva-O'Callaghan

José Luis Callejas

Luis Caminal

Joaquim Oristrell

M<sup>a</sup> Luisa Micó

Agustín Colodro

Francisco Medrano

Lucio Pallarés

### **Data Manager BIOGEAS**

Pilar Brito-Zerón

*Fecha de actualización: 31 de enero de 2008*

## INDICE

### INTRODUCCIÓN

### METODOLOGIA

1. Desarrollo del documento de consenso
2. Enfermedades incluidas en el estudio
3. Revisión bibliográfica

### RECOMENDACIONES GENERALES

1. Indicación terapéutica del uso de rituximab
2. Evaluación del paciente previa al tratamiento
  - 2.1. *Anamnesis y exploración física*
  - 2.2. *Exploraciones complementarias*
3. Protocolo de administración de rituximab
  - 3.1. *Posología*
  - 3.2. *Pre-medicación*
  - 3.3. *Administración del rituximab*
4. Reacciones adversas relacionadas con la administración de rituximab
  - 4.1. *Prevalencia*
  - 4.2. *Manejo de las reacciones de hipersensibilidad*
  - 4.3. *Clasificación de las reacciones de hipersensibilidad*
  - 4.4. *Síndrome de liberación de citocinas*
5. Protocolo de evaluación y seguimiento del paciente tratado con rituximab
  - 5.1. *Tratamientos concomitantes*
  - 5.2. *Seguimiento*
6. Complicaciones infecciosas relacionadas con el uso de rituximab
  - 6.1. *Prevalencia*
  - 6.2. *Infecciones bacterianas*
  - 6.3. *Infecciones víricas*
  - 6.4. *Infecciones oportunistas*
7. Complicaciones autoinmunes relacionadas con el uso de rituximab
  - 7.1. *Desarrollo de HACA*
  - 7.2. *Desarrollo de procesos autoinmunes*
8. Complicaciones hematológicas relacionadas con el uso de rituximab
9. Complicaciones cardiovasculares relacionadas con el uso de rituximab
10. Utilización de rituximab en situaciones especiales
  - 10.1. *Infecciones víricas crónicas*
  - 10.2. *Cirugía*
  - 10.3. *Embarazo*
  - 10.4. *Lactancia*
  - 10.5. *Ancianos*
  - 10.6. *Vacunaciones*

## **INTRODUCCIÓN**

Las terapias biológicas están basadas en la administración exógena 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 anquilopoiética, 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 los organismos farmacéuticos internacionales, su utilización está restringida a los ensayos clínicos y a aquellos casos refractarios a tratamientos convencionales, para los que se requiere la aprobación del Ministerio de Sanidad como uso compasivo intrahospitalario. 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 producir un gran impacto en su calidad de vida del paciente. Las EAS pueden comprometer de forma grave la vida de dichos pacientes produciendo el daño irreversible de órganos vitales y, en el peor de los casos, ocasionando 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 internacionales, 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) se ha planteado la creación 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.

## METODOLOGIA

### 1. Desarrollo del documento de consenso

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. Para la discusión del documento de consenso, se decidió constituir un Comité de Expertos integrado por los coordinadores de cada uno de los centros participantes.

Después de realizada la revisión bibliográfica, 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. El documento preliminar fue discutido on-line por el Comité de Expertos, introduciéndose las modificaciones que se estimaron oportunas y creándose el documento consensuado definitivo.

### 2. Enfermedades incluidas en el estudio

Se analizó la evidencia existente respecto a la utilización de rituximab en pacientes adultos con enfermedades autoinmunes sistémicas (Tabla 1).

### 3. Revisión bibliográfica

Se realizó una revisión protocolizada de la literatura existente (PubMed, enero 1990-diciembre 2007) sobre el uso de rituximab en pacientes con alguna de las enfermedades autoinmunes sistémicas incluidas en la Tabla 1. Fueron seleccionados aquellos trabajos publicados en revistas indexadas que incluían pacientes adultos (edad > 18 años) y que

debían contener la información mínima requerida para evaluar la respuesta terapéutica. No se incluyeron los resultados presentados en Congresos en forma de “abstract”, ni tampoco aquellos resultados no publicados referidos como “en prensa” o “comunicación personal”.

## **RECOMENDACIONES GENERALES SOBRE EL USO DE RITUXIMAB**

### **1. Indicación terapéutica del uso de rituximab**

El uso de las terapias biológicas en las EAS queda actualmente restringido a los ensayos clínicos y a aquellos casos graves que son refractarios a tratamientos convencionales o que presenten intolerancia al tratamiento convencional. Su utilización requiere la aprobación del Ministerio de Sanidad como uso compasivo intrahospitalario. El primer paso a seguir 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) Imposibilidad de alcanzar una respuesta terapéutica adecuada, debido a dos motivos principales:
  - a. Falta de respuesta al tratamiento estándar, 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) del uso 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.

La utilización de terapias biológicas fuera de estas premisas puede valorarse de forma individualizada en al menos dos circunstancias:

- Aunque no se cumplen los criterios clasificatorios para una EAS definida, la afección se debe razonablemente a un proceso autoinmune de base
- Situaciones de riesgo vital.

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

## **2. Evaluación del paciente previa al tratamiento**

Se aconseja evaluar a los pacientes candidatos a recibir rituximab de acuerdo al siguiente protocolo:

**2.1. Anamnesis y exploración física.** 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 causa de contraindicación para la utilización de rituximab (TABLA 2). La exploración física debe ser cuidadosa, con toma de constantes, y evaluar sobre todo la existencia de procesos activos infecciosos, neoplásicos o cardiopulmonares.

**2.2. Exploraciones complementarias.** Dentro de la evaluación pre-tratamiento aconsejamos la realización de las siguientes pruebas:

- **analítica:** hemograma (especial atención al recuento total de neutrófilos), bioquímica estandar, VSG y PCR

- **inmunología basal:** ANA, FR, anti-dsDNA, anticuerpos antifosfolipídicos, dosificación de Ig. No es necesario realizar estas determinaciones si se han realizado en los últimos 6 meses.

- **serologías víricas** (VHB, VHC, VIH). No es necesario realizar estas determinaciones si se han realizado en los últimos 6 meses.

Aunque no se recomienda realizar radiografía de tórax y 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.

### **3. Protocolo de administración de rituximab**

#### **3.1. Posología.**

*a) Dosis.* La dosis estándar suele ser la misma que la utilizada en hematología (375 mg/m<sup>2</sup>). Estudios recientes en pacientes con artritis reumatoide y LES utilizan dosis no ajustadas a la superficie corporal (infusiones de 1000 mg), e incluso algún estudio ha utilizado la mitad de dosis (500 mg). No existen datos en las EAS que permitan definir qué dosis puede ser la más eficaz.

*b) Pauta de inducción.* Se administrará un bolo de rituximab semanal durante 4 semanas (semana 0, 1, 2 y 3) o bien dos bolos quincenales en las dosis no ajustadas a superficie corporal. No existen datos que permitan plantear una pauta protocolizada de mantenimiento de la remisión.

c) *Pauta de mantenimiento.* En caso de que el clínico así lo considere, se pueden administrar bolos de mantenimiento cada 6-8 semanas. La duración de la terapia biológica como mantenimiento de la remisión debe ser evaluada de forma individual, y ajustar dosis e intervalo de administración en función de la gravedad de la patología de base y la respuesta terapéutica.

**3.2. Pre-medicación.** Las perfusiones de rituximab se deben administrar en un entorno hospitalario. Antes de cada perfusión se deberá siempre administrar premedicación con paracetamol y difenhidramina. Aunque en el ámbito hematológico no se contempla la premedicación con corticosteroides de forma estándar, datos recientes en pacientes con AR sugieren que la administración de 100 mg de metilprednisolona por vía intravenosa reduciría 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 (1). Aconsejamos especialmente su administración en pacientes con EAS como el LES, síndrome de Sjögren y cryoglobulinemia.

**3.3. Administración del rituximab.** La solución preparada de rituximab debe administrarse como perfusión intravenosa. Un vial monodosis contiene 100 mg de rituximab en 10 ml (10 mg/ml).

a) *Primera administración de cada ciclo:* se recomienda iniciar la infusión a una velocidad de 50 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 cerca de 4 horas y cuarto.

b) *Infusiones posteriores sin antecedentes de reacciones adversas:* se puede iniciar la infusión desde una velocidad de 100 mg/h. Si no se produce ninguna reacción a la

infusión después de 30 minutos, aumente la velocidad a 200 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 mínimo será de 3 horas y 15 minutos (195 minutos)

#### **4. Reacciones adversas relacionadas con la administración de rituximab**

**4.1. Prevalencia.** Las reacciones de hipersensibilidad pueden observarse sobre todo en la primera infusión (cerca del 35% en pacientes hematológicos) y se reduce en la segunda infusión (10%). Están en relación con las reacciones descritas después de la administración IV de proteínas, con la aparición de reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad, de distinta índole. A diferencia del síndrome de liberación de citoquinas, las reacciones de hipersensibilidad se presentan típicamente durante los primeros minutos de la perfusión. Conviene disponer para su uso inmediato fármacos utilizados para combatir las reacciones de hipersensibilidad, es decir, epinefrina, antihistamínicos y corticoides, por si ocurriera una reacción alérgica durante la administración de rituximab. Las manifestaciones clínicas de anafilaxia pueden asemejarse a las manifestaciones clínicas del síndrome de liberación de citoquinas. Las reacciones atribuibles a hipersensibilidad se han descrito menos frecuentemente que las atribuidas a la liberación de citoquinas.

Los datos en pacientes con enfermedades autoinmunes y reumatológicas son recientes. En AR, el estudio REFLEX (2) muestra un 29% de reacciones relacionadas con la infusión (frente al 23% del grupo placebo). En el estudio retrospectivo de Gottenberg et al (3) en 43 pacientes con diversas EAS, se observaron 6 reacciones adversas (14%).

En el registro iBIOGEAS ([www.biogeas.org](http://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%).

**4.2. Manejo de las reacciones de hipersensibilidad.** Ante la presencia de síntomas sugestivos, debe realizarse una auscultación cardiopulmonar inmediata y toma de constantes. A continuación se procederá a clasificar la reacción según su gravedad y aplicar el protocolo correspondiente en función de la gravedad y tiempo de aparición. Debido a que no existen protocolos estandarizados, pueden utilizarse pautas similares a las propuestas en otras terapias biológicas (TABLA 3).

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).

#### **4.3. Clasificación de las reacciones de hipersensibilidad.**

Las reacciones adversas relacionadas con la infusión de rituximab pueden clasificarse de acuerdo a su

- **Gravedad:** leves (hiperemia, palpitations, temblores, cefalea o nauseas), moderadas (hipotension o hipertension –modificación inferior a 20 mm Hg en presión arterial basal-, disconfort torácico, disnea, elevación de temperatura,

- urticaria) o graves (hipotension o hipertension –modificación superior a 20 mm Hg en presión arterial basal-, dolor torácico, disnea grave, estridor)
- **Aparición:** agudas (en la 1ª o 2ª hora tras la infusión) o retardadas (pasadas 24 horas de la administración y hasta 14 días)

Ante la presencia de síntomas sugestivos, debe realizarse una auscultación cardiopulmonar inmediata y toma de constantes. A continuación se procederá a clasificar la reacción y aplicar el protocolo correspondiente en función de la gravedad y tiempo de aparición (TABLA 3).

Para todo paciente que presentó reacción adversa en su primera administración de rituximab se aconseja aplicar un protocolo de infusión específico en posteriores administraciones (Tabla 4).

#### **4.4. Síndrome de liberación de citocinas**

En pacientes con neoplasias hematológicas tratados con rituximab se ha descrito la aparición del síndrome de liberación de citoquinas, 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 estar asociado con 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).

## **5. Protocolo de evaluación y seguimiento del paciente tratado con rituximab**

**5.1. Tratamientos concomitantes.** En pacientes con EAS, recomendamos utilizar rituximab siempre junto con corticoides (a la dosis requerida en función de la situación clínica), ajustando dosis en función de la respuesta. No hay datos para suspender tratamientos de fondo como antipalúdicos. Se ha utilizado junto con bolus de metilprednisolona, ciclofosfamida endovenosa, recambio plasmático o inmunoglobulinas en las situaciones de mayor gravedad o riesgo vital.

**5.2. Seguimiento.** Para el seguimiento clínico, aconsejamos antes de cada administración exploración física y toma de constantes, con interrogatorio específico sobre efectos adversos.

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.

Para el seguimiento analítico, recomendamos previo a cada infusión realizar hemograma, VSG, PCR y aquellas determinaciones necesarias para monitorizar otros tratamientos concomitantes (especialmente inmunodepresores)

Recomendamos realizar una evaluación previa a cada administración y a los 15 días posteriores a la última administración.

En el anexo II se resume el protocolo de administración y seguimiento recomendado para el uso de rituximab en las EAS.

## **6. Complicaciones infecciosas relacionadas con el uso de rituximab**

**6.1. Prevalencia.** 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.

Los datos en estudios controlados en pacientes con AR muestran las siguientes incidencias: 4.7/100 versus 3.2/100 paciente-años en el estudio DANCER (4) y de 5.2/100 versus 3.7/100 paciente-años en el estudio REFLEX (2). En el estudio REFLEX, la incidencia de infecciones fue algo superior que en el grupo placebo (41% frente a 38%). Las infecciones más frecuentes fueron infección de vías respiratorias altas, nasofaringitis, infecciones urinarias, bronquitis y sinusitis. Tras 24 semanas de seguimiento no se observaron casos de tuberculosis o infecciones por gérmenes oportunistas.

En el registro iBIOGEAS ([www.biogeas.org](http://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 eventos infecciosos. El perfil es muy similar al observado en pacientes con EAS no tratados con biológicos (5), 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.

**6.2. Infecciones bacterianas.** En el registro iBIOGEAS la mayoría de infecciones no están filiadas, a pesar de que en más del 90% de los episodios infecciosos se decidió iniciar cobertura antibiótica. De las infecciones bacterianas identificadas destacan el

neumococo (2), estafilococo aureus, pseudomona aeruginosa y estreptococo viridans (un caso cada una).

**6.3. Infecciones víricas.** Una revisión reciente (6) 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.biogeas.org](http://www.biogeas.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. Los restantes 4 pacientes presentaron una infección vírica que podría considerarse como oportunista y que incluimos en el siguiente apartado.

**6.4. Infecciones oportunistas.** El 19 de diciembre de 2006, la FDA publicó un comunicado sobre la aparición de dos casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en dos pacientes con LES tratados con rituximab (7) La LMP fue descrita por primera vez en el ámbito reumatológico en 1975 en un paciente con AR tratado con clorambucil (8). 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 casos aparecieron en pacientes con LES (9). En la literatura oncológica se han descrito un total de 27 casos de LMP en pacientes tratados con rituximab (10). Durante 2007 no se ha publicado ningún caso adicional de LMP en pacientes tratados con rituximab, aunque sí se ha descrito el desarrollo de LMP en un niño con enfermedad inflamatoria intestinal tratado con infliximab (11) y en una paciente con AR tratada con etanercept (12). En aquellos pacientes más inmunodeprimidos que reciban rituximab, debe

realizarse un seguimiento especial respecto a la aparición de síntomas neurológicos como parestias, problemas de coordinación o alteraciones cognitivas.

En el registro iBIOGEAS ([www.biogeas.org](http://www.biogeas.org)) están incluidos en la última actualización del registro (31-12-07) 4 pacientes que presentaron una infección que podría considerarse como oportunista (el caso publicado de LMP, una varicela, una meningitis criptocócica y una infección sistémica por herpes simple tipo 2). Los dos primeros pacientes tenían un LES y los otros dos una crioglobulinemia.

## **7. Complicaciones autoinmunes relacionadas con el uso de rituximab**

**7.1. Desarrollo de HACA.** Debido a que rituximab es un anticuerpo quimérico, se ha descrito el desarrollo de anticuerpos humanos antiquiméricos (HACAs) en el 9.2% de pacientes con AR tratados con rituximab, aunque su presencia no se ha asociado a reacciones adversas graves (1).

Datos procedentes de estudios observacionales en pacientes con SS muestran datos controvertidos. En el estudio de Pijpe et al (13), 4 de 15 pacientes (27%) desarrollaron HACAs, todos ellos pacientes con un 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 (14) 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 (15).

**7.2. Desarrollo de procesos autoinmunes.** No existe evidencia de que rituximab promueva la aparición de fenómenos autoinmunes clínicos o inmunológicos, a diferencia de lo observado con los fármacos anti-TNF. En el registro iBIOGEAS se

incluyen 4 procesos autoinmunes (0.9%): tres episodios trombóticos (trombosis arterial de la retina, TVP y TEP) y una paniculitis.

### **8. Complicaciones hematológicas relacionadas con el uso de rituximab**

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 (1) y que en algunos casos motivó el uso de factor de crecimiento de granulocitos.

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).

La existencia en pacientes con EAS de citopenias graves como plaquetopenia ( $< 10000/\text{mm}^3$  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/ $\text{mm}^3$ , neutrófilos totales 500-1500/ $\text{mm}^3$ ) 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).

## **9. Complicaciones cardiovasculares relacionadas con el uso de rituximab**

Las reacciones cardiovasculares relacionadas con la infusión pueden observarse en cerca del 20 % de los pacientes. Las reacciones adversas más comúnmente observadas fueron hipotensión e hipertensión. Se han descrito casos excepcionales de arritmias graves (taquicardia ventricular y supraventricular) y de agravamiento de cardiopatía isquémica previa.

Dado que se puede producir hipotensión durante la perfusión con rituximab, se debe evaluar su efecto en los pacientes que reciben tratamientos antihipertensivos. Se recomienda un control especial en pacientes con historial de enfermedad cardíaca y/o tratamiento quimioterápico cardiotóxico.

## **10. Utilización de rituximab en situaciones especiales**

### ***10.1. Infecciones víricas crónicas***

#### *a) 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 (6).

En el registro iBIOGEAS ([www.biogeas.org](http://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.

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 profiláctico, 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.

#### *b) Virus de la hepatitis C*

En el registro iBIOGEAS ([www.biogeas.org](http://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 (3) se describe el desarrollo de encefalopatía en un paciente VHC coincidiendo con niveles elevados de amonioemia. No se observaron cambios en los niveles de transaminasas.

Otros estudios muestran resultados contradictorios. Lake-Bakaar et al (16) describen un descenso en la carga viral junto a un aumento transitorio de TAS, mientras que Petrarca et al (17) describen 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 (18,19), aunque recomendamos una monitorización específica pre- y post-tratamiento del perfil y función hepáticos y de la carga viral.

### *c) Virus de la inmunodeficiencia humana*

Los datos procedentes de pacientes VIH con neoplasias hematológicas parecen indicar que el uso de rituximab no parece incrementar el riesgo de infección o neoplasia (1). No hay datos en pacientes con enfermedades reumatológicas o autoinmunes, por lo que recomendamos la infección VIH como una situación de precaución.

## **10.2. Cirugía**

En cirugía se recomienda suspender el tratamiento anti-TNF 7-10 días antes y reiniciarlo 7-10 días después de la misma. No existen datos respecto a rituximab pero podría aplicarse un esquema similar.

## **10.3. Embarazo**

No se han realizado estudios sobre la función reproductora en animales tratados con rituximab. También se desconoce si rituximab puede causar daño 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. Aunque se han descrito algunas pacientes que quedaron embarazadas durante el tratamiento con rituximab y que presentaron un embarazo y parto normales, se requieren datos adicionales para evaluar su uso en embarazadas (1).

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.

#### ***10.4. Lactancia***

Se desconoce si rituximab se excreta en la leche materna. Teniendo en cuenta que la IgG materna se elimina en la leche materna, no se debería dar rituximab a mujeres en período de lactancia.

#### ***10.5. 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, se actuará con cautela al tratar con fármacos biológicos a este grupo de edad.

#### ***10.6. Vacunaciones***

No se recomienda administrar vacunas de microorganismos vivos atenuados en pacientes en tratamiento con fármacos biológicos.

Respecto al resto de vacunaciones, no parece existir diferencias en la respuesta inmune contra los antígenos bacterianos, aunque en el caso del rituximab se recomienda vacunar antes de iniciar el tratamiento (1).

### **CONFLICTO DE INTERESES**

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

## BIBLIOGRAFÍA

1. Smolen JS, Keystone EC, Emery P, Breedveld FC, Betteridge N, Burmester GR, Dougados M, Ferraccioli G, Jaeger U, Klareskog L, Kvien TK, Martin-Mola E. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis *Ann Rheum Dis* 2007;66:143-150
2. 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.
3. 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.
4. 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 doubleblind, placebo-controlled, dose-ranging trial (DANCER). *Arthritis Rheum* 2006;54:1390–400.
5. 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.
6. 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.
7. Harris HE. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with systemic lupus erythematosus treated with rituximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Nov 28; [Epub ahead of print]
8. Sponzilli EE, Smith JK, Malamud N, McCulloch JR. Progressive multifocal leukoencephalopathy: a complication of immunosuppressive treatment. *Neurology*. 1975;25:664-8.
9. Calabrese LH, Molloy ES, Huang D, Ransohoff RM. Progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatic diseases: evolving clinical and pathologic patterns of disease. *Arthritis Rheum*. 2007;56:2116-28.
10. Pelosini M, Focosi D, Rita F, Galimberti S, Caracciolo F, Benedetti E, Papineschi F, Petrini M. Progressive multifocal leukoencephalopathy: report of three cases in HIV-

negative hematological patients and review of literature. *Ann Hematol.* 2007 Dec 7; [Epub ahead of print]

11. 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.
12. Yamamoto M, Takahashi H, Wakasugi H, Sukawa Y, Saito M, Suzuki C, Naishiro Y, Yamamoto H, Shinomura Y, Imai K. Leukoencephalopathy during administration of etanercept for refractory rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2007;17:72-4.
13. 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.
14. 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.* 2006 Sep 1; [Epub ahead of print]
15. 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.
16. 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.
17. Petrarca A, Rigacci L, Monti M, Giannini C, Bernardi F, Caini P, Colagrande S, Bosi A, Laffi G, Zignego AL. Improvement in liver cirrhosis after treatment of HCV-related mixed cryoglobulinemia with rituximab. *Dig Liver Dis.* 2007;39(Suppl 1):S129-33.
18. 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.* 2007 Jul 20; [Epub ahead of print]
19. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P. Emerging biological therapies in primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:1389-96.

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. Crioglobulinemia
12. Enfermedad de Behçet
13. Sarcoidosis
14. Enfermedad de Still del adulto
15. Síndrome antifosfolipídico
16. Policondritis recidivante
17. Enfermedad de Cogan

**TABLA 2. Contraindicaciones absolutas y situaciones de precaución para la utilización de rituximab****Contraindicaciones absolutas**

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

**Situaciones de precaución**

- Insuficiencia cardiaca clases funcionales I/II
- Infección crónica por hepatitis B
- Infección por VIH
- Afección del SNC no filiada o de reciente inicio
- Citopenia grave (anemia hemolítica autoinmune, plaquetopenia inferior a  $10000/\text{mm}^3$ , neutrófilos totales  $< 500/\text{mm}^3$ )
- Hipo/agammaglobulinemia

TABLA 3. Protocolo de actuación ante reacción adversa a rituximab

1. REACCIÓN AGUDA: monitorizar y administrar metilprednisolona 100 mg i.v., difenhidramina 25-50 mg i.v. y paracetamol 650 mg vo. Según gravedad:
  - 1.1. *Leve*: disminuir la velocidad de infusión.
  - 1.2. *Moderada*: parar la infusión y reiniciar a los 20 minutos reduciendo la velocidad de infusión.
  - 1.3. *Grave*: parar la infusión y perfundir 500 ml de SSF, oxigenoterapia y vigilancia de vía aérea, epinefrina (1:1000) 0.1-0.5 ml subcutáneo y repetir bolo de metilprednisolona.
  
2. RETARDADA: administrar antihistaminicos de segunda generación 3 veces al dia y paracetamol 650 mg 3 veces al dia vía oral (de 5 a 7 días).

TABLA 4. Protocolo de infusión en el paciente con antecedente de reacción adversa

1. Antecedente de reacción aguda: premedicar 30 minutos antes de la infusión con metilprednisolona 100 mg i.v., difenhidramina 25-50 mg i.v. y paracetamol 650 mg vo. De acuerdo a la gravedad de la reacción previa, aplicar además el siguiente protocolo:
  - 1.1. *Si la reacción fue ligera*, dosis de prueba (25 mg/h durante 30 minutos) y si se tolera seguir protocolo de primera infusión.
  - 1.2. *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)
  
2. Antecedente de reacción retardada: igual a punto 1.

## 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. Uso compasivo

Fracaso o intolerancia a los tratamientos considerados estándar debido a:

#### 2.1. 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

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

#### 2.3. En casos excepcionales (situaciones de riesgo vital) puede valorarse su utilización fuera de las dos indicaciones anteriores.

### 3. 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

### 4. Situaciones de precaución

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 crónica por hepatitis B
- Infección por VIH
- Afección del SNC no filiada o de reciente inicio
- Citopenia grave (AHAI, neutrófilos <500/mm<sup>3</sup>, plaquetopenia < 10000/mm<sup>3</sup>)
- Hipo/agammaglobulinemia

## 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, 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.

#### - *Evaluación*

Previa a cada administración y a los 15 días posteriores a la última administración.