

UNIVERSIDAD ALFONSO X EL SABIO

FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD

GRADO EN MEDICINA



**UNIVERSIDAD
ALFONSO X EL SABIO**

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**El uso de Rituximab en
enfermedades inmunomediadas**

AUTOR: Elisa Carvajal Arias

TUTOR: Laura González Hombrado

Junio/Julio de 2021

1. Resumen.....	3
2. Introducción.....	5
3. Objetivos.....	8
4. Desarrollo	9
4.1 Ficha técnica Rituximab	9
4.1.1 Definición y características generales	9
4.1.2 Indicaciones terapéuticas	11
4.1.3 Posología y forma de administración	12
4.1.4 Contraindicaciones	14
4.1.5 Fertilidad, embarazo y lactancia	16
4.1.6 Reacciones adversas	16
4.1.7 Vacunas y RTX	17
4.2 Propiedades farmacológicas	18
4.2.1 Propiedades farmacodinamias	18
4.2.2 Propiedades farmacocinéticas.....	19
4.2.3 Datos preclínicos de seguridad	20
4.3 Uso en enfermedades inmunomediadas.....	20
4.3.1 Definición y conceptos generales	20
4.3.2 Uso aprobado	20
4.3.2.1 Artritis reumatoide.....	20
4.3.2.2 Vasculitis	24
4.3.3 Uso del RTX fuera de aprobación:	28
4.3.3.1 Lupus Eritematoso Sistémico	28
4.3.3.2 Esclerosis Sistémica	29
4.3.3.3 Síndrome de Sjogren	30
4.3.3.4 Miopatías inflamatorias	31
4.3.3.5 Vasculitis	32
4.3.3.5.1 Vaso pequeño: enfermedad antimembrana basal.....	32
4.3.3.5.2 Vaso variable: enfermedad de Behçet.....	33
4.4 Normas de uso clínico	34
5. Conclusiones	36
6. Bibliografía	37

1. Resumen

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico inmunoglobulina G dirigido contra la proteína CD20 expresada en las células B. Su uso fue aprobado por la FDA por primera vez en 1997 frente al Linfoma no Hodgkin, Leucemia Linfática crónica siendo posteriormente aprobado para otras indicaciones: Artritis Reumatoide, Granulomatosis con Poliangeitis, Poliangeitis microscópica y Pénfigo Vulgar.

Su uso fuera de aprobación en diferentes enfermedades inmunomediadas fue valorado a través de múltiples estudios a lo largo de los años comprobando su perfil de eficacia y seguridad. Dichos resultados se van a sintetizar y exponer en la presente revisión, aclarando su uso en el Lupus eritematoso sistémico, Esclerosis sistémica, Síndrome de Sjogren, Miositis, Arteritis de células gigantes, enfermedad Antimembrana basal y enfermedad de Behçet.

Abstract

Rituximab is a chimeric monoclonal antibody, IgG, against the protein CD20. In 1997 was approved for medical use in the follow diseases: Non-Hodgkin Lymphoma, Chronic Lymphocytic Leukemia, Rheumatoid Arthritis, Granulomatosis with Polyangiitis, Pemphigus Vulgaris.

It's off-approval use in different immune-mediated diseases has been assessed through multiple studies over the years for its efficacy and safety profile. These results will be synthesized in the present review, clarifying their use in Systemic lupus erythematosus, Systemic Sclerosis, Sjogren's disease, myositis, Giant Cell Arteritis, Anti-glomerular basement membrane diseases and Behçet's disease.

Abreviaturas

- IMID: Immune- Mediated Inflammatory Disease
- FDA: Food and Drug administration
- RTX: Rituximab
- ANCA: Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos
- VHB: Virus de la Hepatitis B
- ACPA: Anticuerpo antiproteína citrulinada
- FR: Factor reumatoide
- MTX: Metotrexato
- PCR: Proteína C Reactiva
- VSG: Velocidad de Sedimentación Globular
- ACR: American College of Rheumatology
- LNH: Linfoma No Hodgkin
- LLC: Leucemia Linfática Crónica
- AR: Artritis Reumatoide
- CHOP: Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina y Prednisolona
- LBDCG: Linfoma B difuso células grandes
- LB: Linfoma Burkitt
- LBL: Linfoma Similar Burkitt
- PAM: Poliangeítis microscópica
- TNF: Factor Necrosis Tumoral
- NPM: Neumonía por Pneumocystis Jirovecii
- AZA: Azatioprina
- CYC: ciclofosfamida
- RRP: Reacciones Relacionadas con la Perfusión
- BVAS: Puntaje de actividad de vasculitis de Birmingham
- EMTC: Enfermedad Mixta del Tejido Conjuntivo
- HAQ: Health Assessment Questionnaire
- LCR: Líquido Céfaloraquídeo
- RMN: Resonancia Magnética Nuclear
- LMP: Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva
- CTCAE: Criterios Terminología Comunes para Eventos Adversos

2. Introducción

Las enfermedades inmunomediadas (IMID: Immune-Mediated Inflammatory Diseases) son un grupo amplio de patologías heterogéneas en las cuales el Sistema Inmune no funciona correctamente produciendo inflamación crónica, lo que conlleva un deterioro progresivo de la calidad de vida en los pacientes que la padecen, con mayor riesgo de padecer comorbilidades y, a la larga disminución de su esperanza de vida ⁽¹²⁾

Las posibilidades de tratamiento de este grupo de pacientes han avanzado mucho en los últimos años. Globalmente las podemos dividir en dos grupos de tratamiento. Uno más clásico y otro más novedoso, siendo la elección de uno u otro individualizada, según la patología que el paciente padezca, su gravedad, tolerabilidad, estilo de vida y preferencias del paciente.

La opción de terapia convencional usada clásicamente para el control de los síntomas incluye: AINES, analgésicos, corticoides y grupo de inmunomoduladores sintéticos que ayudan a la remisión de la enfermedad.¹²

En los últimos años han surgido las terapias biológicas que son aquellas que utilizan directa o indirectamente al Sistema Inmune para producir una respuesta en concreto. En este sentido, destacan la inmunoterapia (actúa sobre el Sistema inmune) y la terapia dirigida (actúa sobre una diana).

Cabe destacar que no son terapias excluyentes y por lo tanto se pueden asociar entre ellas para un mejor control de la enfermedad.

Dentro del grupo de terapias biológicas dirigidas encontramos el Rituximab, un anticuerpo monoclonal, inmunoglobulina IgG, compuesto de 664 aminoácidos que actúa contra la proteína CD20.

Esta revisión bibliográfica se centrará en el Rituximab, un anticuerpo monoclonal quimérico que actúa frente a CD-20, aprobado por primera vez por la FDA en 1997 ¹ y su uso en específico en las diferentes enfermedades inmunomediadas.

Para la realización de este trabajo se ha hecho una recopilación de datos. Primero se ha enfocado en una búsqueda general de qué es el Rituximab y su uso y para ello se ha acudido a libros sobre Reumatología y Tratamiento en Reumatología citados en la bibliografía. A su vez se ha usado diferentes motores de búsqueda de libre acceso con estudios publicados en diferentes revistas científicas como son Pubmed y Scielo y para ello se han introducido los conceptos “Rituximab”, “Treatment”, “Use” “Antibody” “Biological” acotando los resultados con publicación de fecha primero a 5 años y más adelante a 10 años.

Más adelante, cuando se desarrolla la ficha técnica y sus indicaciones terapéuticas se ha acudido a la Agencia Europea del Medicamento y Food and Drug Administration para conocer todos los detalles de la aprobación del RTX, así como sus propiedades farmacológicas. Para completar este apartado se han aportado los diferentes estudios pivotaes para su aceptación utilizando dichas páginas anteriormente mencionadas para su búsqueda.

En cuanto al desarrollo de su uso en las enfermedades inmunomediadas, se ha usado diferentes palabras claves. En el caso de la Artritis Reumatoide, las palabras claves en diferentes búsquedas fueron “Rheumatoid Arthritis” “Safety” “Efficacy” “Treatment” acotando los resultados en primer lugar a 5 años y más adelante para completar la información a 10 años. A su vez también se añadieron diferentes estudios comparativos de diferentes tratamientos para valorar la eficacia global del RTX.

En el caso de las vasculitis en primer lugar se realizó una búsqueda general en los libros “Tratado de Reumatología” de Kelley y Firestein sumado a una búsqueda en Pubmed y Scielo con diferentes palabras claves como: “Vasculitis”, “Treatment”, “Efficacy” “safety” y más adelante centrándonos en cada una de las vasculitis acotando resultados con “Anca-associated vasculitis”, “Behçet’s disease” que se dirigían a diferentes revistas de reumatología como “International Journal of Rheumatoid Disease” o “New England Journal of Medicine”. Durante la búsqueda también se utilizaron la revista “Arthritis and rheumatism” y la revista “The Journal of Rheumatology”

Para el desarrollo del Rituximab en enfermedades fuera del uso aprobado se siguió realizando búsquedas en los motores principales acotando resultados dependiendo de la

enfermedad que se fuese a desarrollar, destacando palabras claves como “LES” “Sjogren’s disease”, “Systemic scleroderma”, “Systemic sclerosis” “RTX” y “Treatment”.

3. Objetivos

Como objetivo principal de este trabajo, destaca la importancia de conocer las terapias biológicas en particular y más concretamente el uso del Rituximab en las diferentes enfermedades inmunomediadas, así como sus características básicas y el funcionamiento de este anticuerpo monoclonal.

Otro objetivo de esta revisión es conocer la eficacia y seguridad del Rituximab en las enfermedades inmunomediadas tanto aceptadas en la ficha técnica como en otras enfermedades fuera de aprobación. Todo esto estudiado a través de estudios recopilados, sintetizados y explicados posteriormente en esta revisión. Así como reconocer el aumento de la calidad de vida que ha supuesto el uso de este fármaco para los pacientes⁹.

Otro objetivo es dentro de las enfermedades que se explican en esta revisión, conocer las distintas posibilidades de tratamiento y como se comprobó cual era la mejor manera de utilizar el RTX, ya sea en combinación con otros medicamentos o en monoterapia. Por último, saber que características y ante que tipo de pacientes es recomendable usar este fármaco.

4. Desarrollo

4.1 Ficha técnica Rituximab

4.1.1 Definición y características generales

Los anticuerpos monoclonales, forman parte de la inmunoterapia pasiva la cual ha sido creada por transferencia de agentes exógenos al huésped, son moléculas grandes (150kDa), con acción extracelular y de administración parenteral (intravenosa o subcutánea). Según su origen se puede dividir en cuatro tipos: murinos, quiméricos, humanizados y humanos.

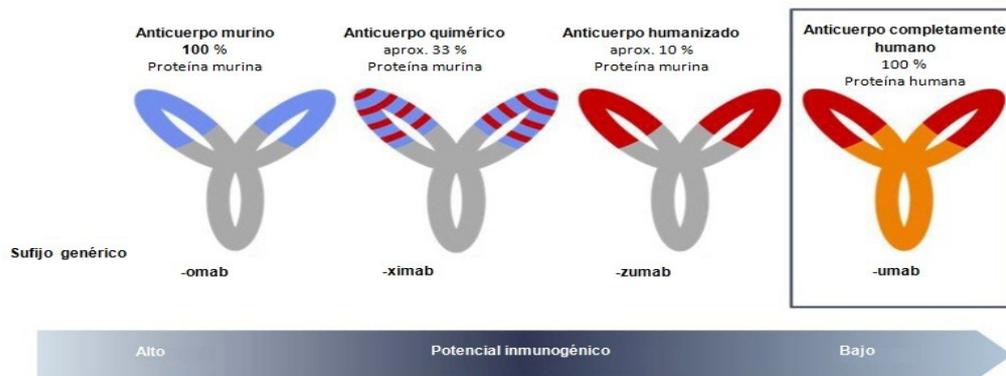


Figura I. Esquema en la que se visualiza los tipos de Anticuerpos Monoclonales según su origen. ¹⁴

A la hora de nombrar los anticuerpos estos constan de diferentes partes: prefijo comercial según la empresa, diana (interleucina, sistema inmune o tumoral), origen del anticuerpo y sufijo -mab (monoclonal antibody)¹⁷

Nombre	Tipo de diana	Origen	Anticuerpo
	-b(a)-: bacteriana	a: rata	-mab:
	-c(i)-: cardiovascular	axo: híbrido	monoclonal
	-f(u)-: hongo	e: hámster	-pab:
	-gr(o)-: musculoesquelética	i: primate	policlonal
	-k(i)-: interleucina	o: ratón	
		u: humano	

Elegido por la empresa	-l(i): inmunomodulador -t(u)-: tumoral	xi:quimérico xizu:quimérico humanizado zu: humanizado	
------------------------	---	---	--

Tabla 1. Nomenclatura de los Anticuerpos. Adaptación de imagen de cadime ¹⁶

Centrándonos ahora en el Rituximab, este fármaco es un anticuerpo monoclonal quimérico obtenido mediante ingeniería genética dirigido contra CD20 de manera específica. ⁽¹¹⁾ CD20 está conformada por cinco dominios de los cuáles tres son intracelulares y dos extracelulares, siendo este último el lugar de unión del Rituximab. ⁽¹⁸⁾

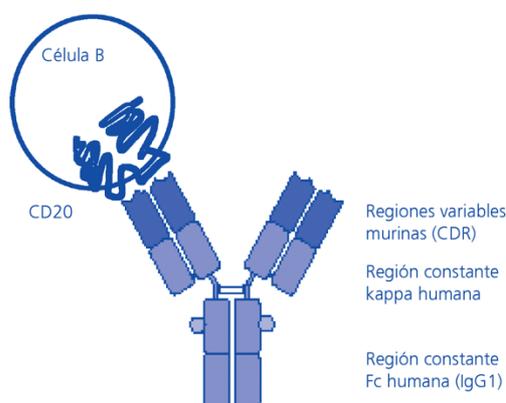


Figura II. Representación de CD20 y del Anticuerpo Monoclonal Rituximab. ¹⁸

Inicialmente fue aprobado por la FDA como tratamiento del Linfoma No Hodking y Leucemia Linfocítica Crónica. ^(1,10,11) Más adelante fue utilizado también en enfermedades inmunomediadas.

CD20 es una fosfoproteína no glucosilada y el receptor de superficie de CD20, lugar a donde se une el Rituximab, se encuentra expresado en las células B. ¹ Dichas células incluyen: células B precursoras, células B maduras y células B de memoria.

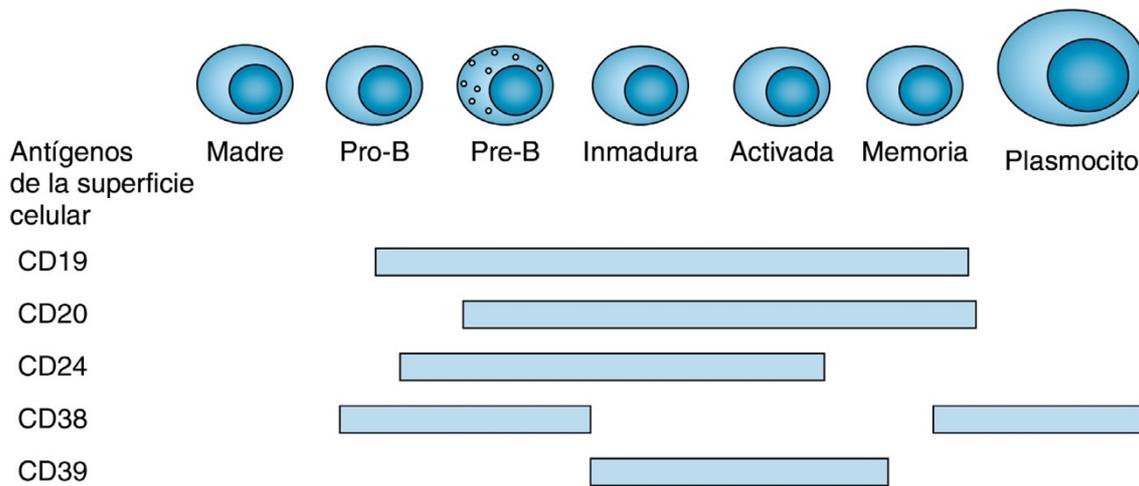


Figura III. Expresión del Antígeno CD20 ⁽²³⁾

Rituximab fue, por lo tanto, desarrollado para eliminar células B clonales malignas que expresen CD20. Por ello se cree que el uso del Rituximab en enfermedades inmunomediadas viene de: disminuir la tasa de síntesis de nuevas células plasmáticas, ya que las células CD20 son un intermediario necesario, y/o por ser necesarias por su función de células presentadoras de Antígenos para Células T. ⁽¹⁰⁾

4.1.2 Indicaciones terapéuticas

- **Linfoma no Hodking (LNH):** uso aprobado en cuatro posibles casos: combinación con quimioterapia en el LNH folicular estadio III/IV sin tratamiento anterior; de mantenimiento en aquellos pacientes adultos que respondiesen al tratamiento de inducción, en monoterapia en LNH folicular estadio III/IV quimiorresistentes o en recidiva tras quimioterapia y en combinación con quimioterapia CHOP en CD20 positivos. También se utiliza en pacientes pediátricos LBDCG avanzados sin tratamiento previo, LB o LBL. ⁽¹⁹⁾

- **Leucemia linfática crónica (LLC):** en el caso de esta patología está aprobado para su uso en asociación con quimioterapia en pacientes no tratados anteriormente o refractarios a un tratamiento anterior. ⁽¹⁹⁾

El estudio pivotal en el linfoma folicular en monoterapia consistió en 166 pacientes que padecían de LNH de bajo grado en recaída o quimiorresistentes. La pauta que seguían dichos pacientes consistía en RTX 375 mg/m² iv 1 vez/semana durante 1 mes. Como resultados para tener en cuenta destaca la tasa de respuesta general fue del 48% así como

el tiempo medio proyectado hasta la progresión fue de 13 meses. La tasa de respuesta general fue mayor en aquellos pacientes que sufrían los subtipos IWF C, B y D, así como pacientes con recaída quimio sensible y con trasplante autólogo de médula ósea.

- **Artritis Reumatoide**: aprobado para el tratamiento de pacientes con Artritis Reumatoide con una respuesta insuficiente o intolerancia a fármacos biológicos Anti-TNF, en combinación con MTX. ⁽²³⁾

- **Granulomatosis con Poliangeítis y Poliangeítis microscópica**: se asocia con corticoesteroides en pacientes con enfermedad activa y grave. ⁽⁸⁾ También se usa en pacientes pediátricos mayores a 2 años y menores de 18 años para la inducción de la remisión. ⁽¹⁹⁾

- **Pénfigo Vulgar**: pacientes con enfermedad moderada o grave. El ensayo con el que fue aceptado la seguridad del RTX en combinación con glucocorticoides en bajas dosis en el Pénfigo Vulgar se trataba de un ensayo en 38 pacientes con PV aleatorizado, controlado y multicéntrico. Estos pacientes recibieron una pauta de tratamiento que consistía en RTX 1000 mg en día 1 y 15 con una dosis de mantenimiento de RTX 500 mg iv pautada a su vez en los meses 12 y 18. ⁽¹⁹⁾

En el segundo ensayo, en el que se estudiaba la eficacia y seguridad comparado con mofetil micofenolato, se estudiaron a 67 pacientes que habían sido tratados con RTX y que tenían PV moderado-grave y se les hizo un seguimiento durante 52 semanas. ¹⁹

Como resultado de ambos ensayos se demostró la seguridad y eficacia de dicho fármaco en el pénfigo vulgar.

4.1.3 Posología y forma de administración

Siempre bajo vigilancia de un profesional sanitario y con un equipo completo de reanimación. Añadir un antipirético y un antihistamínico antes de cada administración de RTX. ¹⁹

A continuación, veremos que dependiendo de la enfermedad que vayamos a tratar hay otros requisitos:

- Se debe tener en cuenta de que en caso de que el paciente vaya a ser tratado de Linfoma no Hodgkin y leucemia linfática crónica sin quimioterapia añadida, se debe añadir un glucocorticoide. ¹⁹
- LLC: mantener una hidratación adecuada y administrar uricostáticos para reducir el síndrome de lisis tumoral. ¹⁹
- AR, GPA o PAM: se administra metilprednisona intravenosa 100 mg 30 minutos antes de la perfusión con RTX para de esta manera, reducir las reacciones adversas tanto su incidencia como su gravedad. ¹⁹
- GPA o PAM: también se recomienda una profilaxis en pacientes adultos para neumonía *Pneumocystis Jirovecii* (NPJ) ¹⁹

Linfoma No-Hodking

Linfoma no-Hodking folicular	Terapia combinada	375 mg/m ² por ciclo (hasta 8 ciclos)
	Terapia mantenimiento	Previamente no tratado: 375 mg/m ² una vez cada dos meses hasta progresión o periodo máximo de 2 años
		En recaída o refractario: 375 mg/m ² una vez cada 3 meses hasta progresión o un periodo máximo de 2 años.
Monoterapia	375 mg/m ² en perfusión intravenosa una vez por semana durante cuatro semanas.	
Linfoma no-Hodking difuso de células B	En combinación con quimioterapia CHOP	375 mg/m ² el primer día de quimioterapia, durante 8 ciclos, tras perfusión del glucocorticoide.

Tabla 2: Resumen posología RTX en Linfoma No Hodgkin basado en su ficha técnica ¹⁹

Artritis Reumatoide: son dos perfusiones de 1000 mg cada una con una separación de dos semanas. Según un estudio se ha demostrado que la respuesta se alcanza entorno a la semana 16-24. ²³

GPA y PAM: depende del tipo de tratamiento. En caso de inducción de remisión la dosis es de 375 mg/m² en forma de perfusión una vez por semana durante cuatro semanas. En caso de tratamiento de mantenimiento hay que esperar 16 semanas tras la última perfusión

para comenzar con el tratamiento. Una vez transcurrido este tiempo se administran dos perfusiones IV de 500mg separadas por dos semanas y luego una perfusión IV de 500mg cada 6 meses.¹⁹

Pénfigo Vulgar: 1000 mg en forma de perfusión IV seguida tras dos semanas de otra perfusión igual en combinación con un ciclo gradual de glucocorticoide. Si se trata de una terapia de mantenimiento la dosis es de 500 mg IV en los meses 12 y 18.¹⁹

En cuanto a la administración es mediante vía parenteral:

i. Subcutánea: para ello primero observar el abdomen ya que no se puede poner en ninguna zona en la que la piel este enrojecida o con cicatrices o lunares. A continuación, justo antes de la inyección se procede a colocar la aguja de inyección hipodérmica con una administración de unos cinco minutos.²⁶

ii. Intravenosa: la solución preparada tiene que ser administrada en perfusión intravenosa no debiéndose administrar en perfusión rápida o en bolo.²⁶

Durante la administración del fármaco, el paciente debe ser constantemente vigilado suspendiendo el tratamiento en el caso de una reacción adversa grave sin poder reanudar dicho tratamiento hasta que hayan cedido totalmente dichas reacciones y con un control de los valores de laboratorio y radiología torácica. En cuanto dichas comprobaciones han sido realizadas, se puede volver a iniciar el tratamiento, pero a la mitad de la velocidad de la perfusión previa¹⁹

La velocidad de perfusión recomendada en la primera infusión es de 50 mg/h durante los primeros 30 minutos, pudiendo elevarla hasta un máximo de 400mg/h. Si no ha habido reacción infusional, las demás infusiones comenzarán con 100 mg/h cada 30 minutos (con un máximo de 400 mg/h)¹⁹

4.1.4 Contraindicaciones

Contraindicaciones absolutas	Insuficiencia cardiaca III/IV Infecciones graves activas/sepsis Embarazo Lactancia
------------------------------	---

	Anafilaxia
Contraindicaciones relativas	Enfermedad cardiaca no controlada Infección crónica VHB
Situaciones de precaución	Hipogammaglobulinemia Infección por VIH

Tabla 3. Esquema de contraindicaciones para el uso del Rituximab

Por lo tanto, es importante monitorizar las siguientes situaciones: ⁽²²⁾

- Desarrollo de reacciones adversas (administrar fármacos antihistamínicos antes de comenzar con la infusión)
- Función renal y electrolitos en pacientes con alto riesgo de síndrome de lisis tumoral
- Seguimiento cardiaco en pacientes con historial de enfermedad cardiaca
- Niveles de inmunoglobulina sérica
- Pruebas hepáticas en pacientes con posibilidad de reactivación de VHB ya que se ha demostrado el riesgo de reactivación de VHB, especialmente en pacientes inmunodeprimidos y con enfermedad hepática preexistente, sobretodo en combinación con quimioterapia CHOP.

Para la valoración del efecto del RTX sobre el VHB se llevo a cabo un estudio abierto, multicéntrico, aleatorizado en el que, como criterio de exclusión se descartaron aquellos pacientes que tenían un resultado positivo para VHB, es decir, HBsAg positivo. Si se incluyeron aquellos pacientes que tenían infección VHB resuelta, es decir, HBsAg negativa con anti-HBc positivo, también aquellos pacientes con VHB no cuantificable. Para la obtención de resultados se hizo una monitorización periódica del ADN del VHB analizando: HBsAg, anti-HBc y anti-HBs cada 3-4 semanas hasta el final de la inducción de tratamiento con RTX. Los objetivos de dicho estudio fueron evaluar la reactivación del VHB tanto confirmada como cuantificada en pacientes con LNH células B. En el caso de que hubiese una reactivación se iniciaba tratamiento preventivo con tratamiento con análogos nucleótidos. Si se volvía a negativizar VHB se reanudaba el tratamiento. Como resultados destacaron que un 8,2% de los pacientes tenían una reactivación existiendo un mayor riesgo en aquellos con ADN VHB no cuantificable. También se demostró la eficacia para prevenir la hepatitis al utilizar el tratamiento profiláctico con análogos nucleósidos. ³⁵

- Vigilar posibles signos o síntomas de infecciones oportunistas.

4.1.5 Fertilidad, embarazo y lactancia

En el embarazo: las inmunoglobulinas IgG atraviesan la barrera placentaria. No debe administrarse a una mujer embarazada a no ser que el beneficio supere el riesgo potencial ya que no existen datos suficientes ni demostrados.

En cuanto a la anticoncepción dado que el RTX permanece en el organismo hasta doce meses, se debe usar métodos anticonceptivos.

Las últimas guías de la Sociedad Británica y de EULAR recomiendan su discontinuación 6 meses antes de la concepción. Aunque su evidencia es limitada, RTX no ha demostrado ser teratogénico por lo que su exposición involuntaria en el primer trimestre es poco probable que sea perjudicial. Solo la exposición en el 2-3 trimestre se ha asociado a depleción de células B y otras citopenias en el neonato. Aunque la evidencia es limitada, RTX es compatible con exposición paterna. [19](#)

En cuanto a la lactancia, el RTX es un fármaco seguro con mínimo riesgo para la lactancia y el lactante debido a que es inactivado a nivel gastrointestinal y de esta manera no se absorbe. Por lo tanto, se debe asesorar individualmente informando a la madre que decida lactancia materna.

5.1.6 Reacciones adversas

	Efecto adverso	Frecuencia
Inmediato (30-120 minutos)	Reacciones infusionales (30-35%): Hipertensión/hipotensión, náuseas, erupción, fiebre, prurito, urticaria, irritación de garganta con sensación de sofoco, rinitis, rigidez, taquicardia, edema periférico, eritema.	Son las más frecuentes
	Edema generalizado, broncoespasmo, sibilancias, edema laríngeo, edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxis, reacción anafilactoide	Poco frecuente

A corto plazo	Infecciones, anticuerpos anti quiméricos, dolor abdominal, púrpura, trombosis retiniana, mialgia, neutropenia, trombocitopenia	Frecuentes
A largo plazo	Adenocarcinoma	

Tabla 4. Esquema resumen de los efectos adversos del Rituximab. [\(18,19\)](#)

En resumen, las reacciones adversas graves con mayor frecuencia fueron: RRP, infecciones y acontecimientos cardiovasculares. Otras que también cabe destacar han sido reactivaciones de VHB y LMP. En cuanto a las RRP se demostró que su incidencia va disminuyendo a medida que transcurren las perfusiones; relacionado con las infecciones fueron en su mayoría leves destacando infecciones del tracto respiratorio superior y tracto urinario; de los acontecimientos cardiovasculares coincidieron con el porcentaje del grupo placebo sin aumentar en los ciclos múltiples. [19](#)

4.1.7 Vacunas y RTX

Las recomendaciones en cuanto a la vacunación y el uso del Rituximab son las siguientes:

- Primero, en el caso de que el tratamiento con Rituximab no sea urgente se recomienda antes de iniciar el tratamiento (al menos 4 semanas antes), llevar a cabo todas las pautas de vacunas.

- En el caso de las vacunas inactivadas no se encuentran contraindicadas, aunque si se recomienda que su administración se lleve a cabo al menos dos semanas antes de iniciar el Rituximab. Si no es así, es necesario un intervalo entre la administración del RTX y las vacunas dado que disminuye la efectividad de estas y así, asegurarnos de obtener una respuesta óptima frente a la vacunación. [37](#)

Esto se comprobó en un estudio no aleatorizado con dos grupos: un grupo control no tratado sano frente a un grupo de pacientes con LNH en tratamiento monoterápico con Rituximab. Los resultados de la respuesta a la vacunación, en este caso Tétanos, fue un 81% de respuesta (en el grupo control) frente a un 16% del grupo tratado. [19](#)

- En cuanto a las vacunas atenuadas como son la vacuna frente a la fiebre amarilla, TV, BCG no se recomienda su administración, teniendo al menos 12 meses de separación entre la última dosis de RTX y la vacunación. [37](#)

- En todo caso, la decisión de vacunar debe tener en cuenta los riesgos y beneficios existentes realizando una valoración individual.
- Por lo tanto y a modo de resumen, en el caso del Rituximab se recomienda: si vacunas atenuadas: 12 meses desde la interrupción del tratamiento a la vacunación o 4 semanas desde la vacunación al inicio del tratamiento. Si vacunas inactivadas: 6 meses desde la interrupción del tratamiento a la vacunación o 4 semanas desde la vacunación al reinicio del tratamiento. [36](#) [37](#)

La Sociedad Española de Reumatología recomienda la vacunación frente al SARS-CoV-2 preferentemente 4 semanas antes del tratamiento. Si esto no fuera posible se debe vacunar aún recibiendo un tratamiento con RTX. También de debería contemplar la opción de atrasar el tratamiento biológico si la clínica lo permite, por lo tanto, es muy importante individualizar cada caso.

4.2 Propiedades farmacológicas

4.2.1 Propiedades farmacodinamias

El Rituximab forma parte del grupo farmacoterapéutica: agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales, código ATC:L01XC02 [19](#)

Los primeros estudios que se hicieron con RTX fueron in vitro para confirmar especificidad y afinidad por el epítipo CD20 y no se observó ningún efecto sobre CD34+. Su agotamiento fue durante 7 días y posteriormente fue aumentando el recuento de células B, aunque sin una recuperación completa a los 90 días. También se objetivó que el RTX no tenía efecto en las células progenitoras hematopoyéticas. El efecto de depleción de las células B se demostró en monos cinomolgos. [38](#)

Entre los mecanismos posibles por los cuales se produce la lisis de las células B están: la citotoxicidad dependiente de complemento, la citotoxicidad dependiente de los anticuerpos y la inducción de muerte celular por apoptosis. De esta manera se reduce los recuentos de célula B y dependiendo de la patología tratada se empiezan a recuperar en momentos diferentes. En el caso de trastorno hematológico su recuperación empezó tras 6 meses de finalización del tratamiento mientras que la artritis reumatoide se observo en

la semana 24 sin variaciones en cuanto a monoterapia o en combinación con MTX. En cuanto a GPA o PAM se mostró una recuperación a partir de los 12 meses. ¹⁹

4.2.2 Propiedades farmacocinéticas

RTX intravenoso

LNH	- Mediana de semivida de eliminación: 22 días. Sin efecto alguno la edad, sexo o el estado general.
LLC	- Mediana de semivida de eliminación: 20,8 días. La superficie corporal, así como el género, explicaba la variabilidad interindividual. No ajuste posológico en sexo.
GPA y PAM	- Mediana de semivida de eliminación: 23 días. Parámetros similares a AR.
Pénfigo Vulgar	- Mediana de semivida de eliminación: 21 días.

Tabla 5. Resumen de las propiedades farmacocinéticas del RTX intravenoso

RTX subcutáneo

Absorción	Se realizó un estudio en el cual se objetivo que la T _{máx} en Rituximab subcutáneo fue de alrededor de 3 días mientras que la T _{máx} en pacientes con administración intravenosa fue prácticamente al finalizar la perfusión.
Distribución y eliminación	Subcutánea y/o intravenosa: Los resultados de aclaramiento y el volumen de distribución fueron 0.19 l/día y 4.37 l/día En cuanto a la mediana de semivida de eliminación en la administración subcutánea de RTX fue de 29,7 días. Estos resultados fueron obtenidos de un análisis de 403 pacientes.

Tabla 6. Resumen de las propiedades farmacocinéticas del RTX subcutáneo

4.2.3 Datos preclínicos de seguridad

En los ensayos llevados a cabo en monos cinomolgos solamente se observó una alta especificidad para el CD20 que producía la depleción de las células B tanto en sangre periférica como en el tejido linfático. Se evidenció una disminución en los órganos linfáticos fetales que se recuperó con total normalidad en los primeros 6 meses de vida. El potencial carcinogénico del RTX no se estudió en ningún ensayo clínico. Tampoco los efectos en la fertilidad. [19](#)

4.3 Uso en enfermedades inmunomediadas

4.3.1 Definición y conceptos generales

Clásicamente para este grupo de enfermedades las opciones terapéuticas ha sido la terapia convencional que incluye los corticoesteroides e inmunosupresores [9](#). En cambio, hoy en día se pueden combinar con tratamiento biológico para un mayor control de las enfermedades. Nos centraremos en el uso del RTX en dichas enfermedades comparando su eficacia con otros tratamientos.

4.3.2 Uso aprobado

4.4.2.1 Artritis reumatoide

La Artritis Reumatoide es una enfermedad crónica autoinmune multisistémica que causa dolor en las articulaciones, así como rigidez, hinchazón y limitación funcional del paciente. Se da más en mujeres 3:1. Su inicio suele suceder mayoritariamente entre los 30-50 años.

El Rituximab está aprobado en EE. UU. y en Europa en asociación con MTX en pacientes sin respuesta frente a fármacos anti-TNF. [\(23\)](#)

La eficacia del RTX se valoró principalmente en los estudios DANCER y REFLEX. El estudio DANCER es un estudio Fase IIB, aleatorizado, doble ciego con 465 pacientes divididos en 9 grupos (como se observa en la siguiente tabla)

PLACEBO +:	RTX 500 mg +:	RTX 1000 mg +:
------------	---------------	----------------

No glucocorticoides	No glucocorticoides	No glucocorticoides
100 mg metilprednisona iv en los días 1 y 15.	100 mg metilprednisona iv en los días 1 y 15.	100 mg metilprednisona iv en los días 1 y 15.
100 mg metilprednisona iv días 1 y 15 + 60 mg prednisona oral días 2 y 7 y 30 mg oral en los días 8 y 14.	100 mg metilprednisona iv días 1 y 15 + 60 mg prednisona oral días 2 y 7 y 30 mg oral en los días 8 y 14.	100 mg metilprednisona iv días 1 y 15 + 60 mg prednisona oral días 2 y 7 y 30 mg oral en los días 8 y 14.

Tabla 7. Distribución aleatorizada de los pacientes del estudio DANCER.

Además de lo expuesto en la tabla, los pacientes también recibían semanalmente MTX (10-25 mg) con folato (5 mg).

Dichos pacientes tenían entre 18 y 80 años y debían haber presentado en los últimos seis meses AR de carácter moderado o severo a pesar de estar en tratamiento con MTX. Se verían excluidos aquellos pacientes que presentasen una enfermedad sistémica significativa secundaria a la AR.

El criterio de valoración principal fue la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR20 en la semana 24. El nivel de funcionamiento físico y discapacidad se evaluó mediante el Índice de Discapacidad HAQ.

Los resultados obtenidos fueron una mayor eficacia en aquellos pacientes, que habían recibido RTX, logrando una respuesta ACR20 a las 24 semanas significativamente mayor en comparación con el grupo placebo. No hubo datos significativos de diferencia entre los pacientes que recibían RTX 500 mg a los pacientes que recibían 1000 mg de RTX. Si se observó una mayor respuesta ACR70 en aquellos pacientes que recibían la dosis de RTX 1000mg. En cuanto a la seguridad, se observó que mejoraba la tolerancia durante la primera infusión de RTX aquellos pacientes que recibían glucocorticoides intravenosos.

[42](#)

En cuanto al estudio REFLEX, se trata de un estudio Fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con grupo control. Un total de 520 pacientes (209 del grupo control)

participaron, demostrándose una eficacia mayor, medida a través de una respuesta ACR20, en aquellos pacientes en tratamiento con RTX en la semana 24. Los pacientes se mantuvieron en seguimiento cada dos meses durante 18 meses más. La dosis que recibían estos pacientes era de 1000 mg RTX + metilprednisona 100mg 30 minutos antes de la infusión con RTX + prednisona 60 mg en los días 2 y 7 y 30mg en los días 8-14. En cuanto a la seguridad se observó que las reacciones adversas ocurrieron mayoritariamente en la primera infusión de RTX y eran de carácter leve-moderado. La tasa de infecciones graves fue 5.2% en el grupo RTX frente a 3,7% del grupo placebo.⁴³

Como conclusión de ambos estudios, se demostró la eficacia y seguridad obteniendo unos resultados mayores, en cuanto a mejora de la enfermedad, en aquellos pacientes tratados con RTX.^{42 43}

El estudio pivotal llevado a cabo fue aleatorizado, controlado, doble ciego y multicéntrico. Evaluando a un total de 517 pacientes, los cuales habían experimentado una respuesta incorrecta al tratamiento con inhibidores del TNF. Dichos pacientes se caracterizaban por tener los criterios diagnósticos de artritis reumatoide según la ACR. De esta manera se procedió a administrar dos infusiones de 1000 mg iv de RTX o placebo en combinación con MTX espaciadas por 15 días además de 60 mg de prednisona oral los días 2-7 y la mitad de la dosis los días 8 y 14. Para valorar los resultados se tuvo en cuenta la respuesta ACR 20 en la semana 24 así como un seguimiento para evaluar a largo plazo (con evaluación radiológica en las semanas 56 y 104). Como resultados de este estudio se demostró que esta combinación mejoraba al menos en un 20% en la puntuación ACR con independencia en edad, sexo, raza, tratamiento previo o estado de su enfermedad en comparación con aquellos pacientes que solamente fueron tratados con MTX. A su vez también se apreció una destacable mejoría clínica en los elementos individuales como número de articulaciones sensibles e inflamadas o en la evaluación global tanto de parte del paciente como del médico, variación en el HAQ y valores de la PCR. Por lo tanto, los resultados obtenidos fueron un mejor puntaje en el DAS28, así como también una reducción del índice de fatiga (FACIT- Fatigue) por parte los pacientes tratados con RTX y MTX. Se demostró de igual manera una mejora en la puntuación de la salud física y mental.³⁴

El estudio IMAGE es un estudio Fase III, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego donde se valora la progresión radiográfica mediante el Índice de Sharp modificado, a las 52 semanas como objetivo principal. Se observó que los pacientes en tratamiento con RTX y MTX tenían una progresión más ralentizada y menor que los pacientes que solamente fueron tratados con MTX ya en la semana 56. Estas observaciones también se apreciaron cuando en el segundo control radiográfico en la semana 104.³⁴

Por lo tanto, en asociación con MTX en la Artritis Reumatoide ha demostrado una tasa similar de respuesta al uso de TNF. Dicha respuesta se adquiere con tan solo un ciclo de Rituximab en dos infusiones de 1 gramo cada una asociada a MTX semanal⁽²³⁾ Según los datos actuales se recomienda administrar los ciclos de Rituximab con un espacio de 6-12 meses.

Para demostrar estos datos se llevo a cabo un ensayo clínico que indicaba que el descenso de las células B con el uso del Rituximab conducía a una mejora clínica del paciente. Para confirmar dichos resultados, se realiza un estudio doble ciego, controlado y aleatorizado.⁽²³⁾ El estudio lo conforman 161 pacientes con edad superior a 21 años y con los siguientes requisitos: ocho articulaciones inflamadas, ocho tender joints y al menos uno de los siguientes: PCR >15 mg/l, VSG>28 mm/h o rigidez matutina de mínimo 45 minutos.⁽²⁵⁾ Todos los pacientes habían recibido tratamiento con MTX durante al menos 16 semanas, siendo las últimas 4 semanas a dosis estable. De manera aleatoria los pacientes fueron asignados a cuatro posibles grupos: grupo control (MTX oral 10mg/semana más placebo para RTX o ciclofosfamida), RTX solamente, RTX más ciclofosfamida 750 mg en infusión intravenosa en los días 3 y 17 y RTX más MTX 10mg/semana. La dosis de RTX era de 1000 mg intravenoso en los días 1 y 15 en aquellos pacientes pautados. Además, todos los pacientes recibían antes de la infusión 100mg de metilprednisona y en los días 2,4,5,6,7 prednisolona 60mg/día y los días 4 y 7 prednisolona 30mg/día. También recibían ácido folínico el primer día en dosis única 10mg.⁽²⁵⁾ En el seguimiento destaca el seguimiento clínico, medidas de actividad de la enfermedad a través del ACR, seguimiento mediante hemogramas y análisis bioquímicos séricos. Para investigar el efecto de la depleción de las células B se valoraron el nivel de los anticuerpos antitetánicos en el día 1 y en la semana 24. También hay que añadir que se registraron en cada visita todos los efectos adversos y adicionalmente se revisaron todas las evaluaciones de eficacia, valores de laboratorio y seguridad en la semana 48.

El criterio de valoración principal fue la proporción de pacientes con respuesta ACR 50 en la semana 24. ⁽²⁵⁾ En cuanto a los resultados de dicho estudio, la eficacia clínica (medida como ACR 50 en la semana 24) resultó ser significativamente mayor en aquellos pacientes en tratamiento con RTX asociado con MTX seguido de RTX asociado con ciclofosfamida y por último RXT en monoterapia. ⁽²⁵⁾

Dentro de los efectos adversos destacan el abandono de seis pacientes en las primeras 24 semanas dos de ellos por exacerbación de la Artritis Reumatoide y los cuatro restantes por hipotensión y bronconeumonía, septicemia y deterioro de la función renal. Los grupos de tratamiento tuvieron resultados similares en cuanto a efectos adversos siendo su mayoría leves o moderadas. La mayor incidencia de efectos adversos se dio en el grupo que recibía el tratamiento de RTX asociado a ciclofosfamida destacando dos artritis sépticas, septicemia por Staphilococcus Aureus y dos episodios de neumonía por Pseudomona Aeruginosa ⁽²⁵⁾

En la versión extendida de 48 semanas se dieron tres eventos adversos: uno en el grupo control y dos en monoterapia de RTX y fueron similares a los relatados en el primer periodo de 24 semanas. ⁽²⁵⁾

4.3.2.2 Vasculitis

El término vasculitis comprende un conjunto de síndromes que tienen en común una inflamación de los vasos sanguíneos, con una lesión asociada en la pared del vaso. El proceso puede producir áreas de estenosis y/o oclusión de la luz vascular, y por lo tanto sus manifestaciones clínicas serán consecuencia isquemia de los órganos afectados.

Clasificación vasculitis

<i>Vasculitis</i>	<i>Tipos</i>	<i>Características</i>
De gran vaso	1. Arteritis de Takayasu	Normalmente granulomatosa, afecta sobretodo a la aorta y sus ramas. Habitualmente a <50 años. ⁽²¹⁾

	2. Arteritis de células gigantes	Normalmente granulomatosa, afecta aorta y sobretodo ramas de las arterias carótidas y vertebrales. Habitualmente > 50 años. ⁽²¹⁾
De vaso mediano	1. Poliarteritis nodosa	Arteritis necrotizante sin glomerulonefritis o vasculitis en arteriolas, capilares o vénulas. ⁽²⁰⁾
	2. Enfermedad de Kawasaki	Arteritis que afecta mayoritariamente a arterias coronarias. Habitualmente en niños y adolescentes. ⁽²⁰⁾
De vaso pequeño	Vasculitis asociadas a ANCA 1. Poliangeitis microscópica 2. Granulomatosis con Poliangeitis (de Wegener 3. Granulomatosis eosinofílica con Poliangeitis (Churg-Strauss)	
	Vasculitis por inmunocomplejos: 1. Enfermedad antimembrana basal glomerular (antes síndrome Goodpasture) 2. Vasculitis crioglobulinémica 3. Vasculitis IgA (Schölein-Henoch) 4. Vasculitis urticarial hipocomplementémica (anti-C1Q)	Su clasificación depende del componente predominante en la formación del inmunocomplejo.

De vaso variable (No tienen predilección por afectar a un determinado vaso)	1. Enfermedad de Behcet	Descritas como polimorfas, es decir, pápulas, pústulas, nódulos...
	2. Síndrome de Cogan	Se han descrito como lesiones urticariales
De órgano único	1. Angitis leucocitoclástica cutánea 2. Arteritis cutánea 3. Vasculitis primaria del SNC 4. Aortitis aislada 5. Otras	

Tabla 8. Clasificación de las vasculitis según la conferencia del Consenso Internacional de Chaper Hill, 2012. ⁽²⁰⁾

Vaso pequeño:

- **Vasculitis asociadas a ANCA** (asociadas a anticuerpos anti-citoplasma de los neutrófilos) son enfermedades sistémicas autoinmunes y abarcan la poliangeitis microscópica, granulomatosis con poliangeitis (de Wegener), la granulomatosis eosinofílica con poliangeitis (Churg-Strauss) y vasculitis asociada a ANCA de órgano único. ²⁰

Para estudiar el RTX en las vasculitis asociadas hemos recolectado información de nueve estudios, cinco de ellos aleatorizados y solamente uno de ellos doble ciego, centrándose en pacientes que sufrían poliangeitis microscópica y granulomatosis con poliangeítis. Cabe destacar que el RTX se ha usado tanto como tratamiento de mantenimiento como de inducción ⁽⁴⁾ dependiendo del estudio. Los restantes eran extensiones de estos estudios o subestudios. Los cinco originales cuentan con un total de 549 pacientes que padecían tanto poliangeitis granulomatosa como poliangeitis microscópica. ⁴ Su eficacia y seguridad fue comparada con azatioprina, ciclofosfamida, infliximab y RTX en dosis diferente.

El estudio en el que se comparaba el RTX frente a ciclofosfamida era multicéntrico, aleatorio, doble ciego en el que se usaba RTX a dosis 375 mg/m² en comparación con ciclofosfamida 2mg/kg para la inducción de la remisión. En total eran 197 pacientes. A su vez los dos grupos de tratamiento recibieron el mismo régimen de glucocorticoides: de uno a tres pulsos de metilprednisolona (1000mg cada uno), seguido de prednisona 1mg/kg por día. ²⁷ Para todos los criterios de valoración el RTX fue comparable con CYC para el tratamiento de inducción de la remisión, aunque si se llegó a la conclusión de que el RTX podría ser más eficaz en la enfermedad recidivante. Por ello con los mismos pacientes, se llevó a cabo una extensión del anterior estudio durante 18 meses. Como resultado se observó que, para el tratamiento de vasculitis grave asociada a ANCA, un único ciclo de RTX combinado con glucocorticoides no era inferior a 18 meses de tratamiento según el régimen convencional de glucocorticoides y ciclofosfamida seguido de terapia de mantenimiento con azatioprina. ²⁸

El estudio de comparación entre RTX e Infliximab asignó aleatoriamente a aquellos pacientes que padecían poliangeitis granulomatosa refractaria o intolerante a los esteroides y líneas consecutivas de inmunosupresores (incluida ciclofosfamida). Para ellos tuvo dos criterios de valoración: el primero fue revisión parcial o completa en el primer año y segundo, aparición de efectos adversos. ²⁹ Los resultados obtenidos fueron una eficacia similar con tendencia a favor del RTX y en un seguimiento más a largo plazo una eficacia superior del RTX frente al Infliximab para mantener la remisión.

El único estudio con resultados significativos fue aquel que investigó el uso del RTX frente a la Azatioprina en terapia de mantenimiento. Estos pacientes (115 en total) en remisión completa de la enfermedad después de un régimen de ciclofosfamida-glucocorticoide fueron asignados de manera aleatoria para recibir 500 mg de RTX en los días 0, 14 y en los meses 6,12 y 18 o AZA diaria hasta el mes 22.³⁰ El criterio de valoración principal fue la recaída importante delimitada por reaparición de la actividad de la enfermedad o su empeoramiento, con una escala de actividad Birmingham >0, y con la afectación de órganos o a eventos mortales relacionados con estas enfermedades. ³⁰ En los resultados se observó una disminución significativa en las recaídas en el mes 28 en aquellos pacientes que habían sido tratados con RTX.

A su vez, este estudio también comparó el uso del RTX con dosis fijas o variando las dosis. ⁴ Para ello se llevó a cabo un ensayo controlado multicéntrico, aleatorizado y abierto. En total eran 162 pacientes: al grupo control se le administró de manera fija 500 mg de RTX en los días 0,14 y en los meses 6,12,18. ³¹ El otro grupo recibió una infusión de 500mg RTX con reinfusión solo cuando los linfocitos CD19+ o ANCA habían aparecido o el título de ANCA aumentaba según las pruebas trimestrales hasta el mes 18. Su criterio de valoración fue el mismo que en el anterior estudio, es decir, número de recaídas medido a través del BVAS>0. Como resultados y conclusión se observó que la recaída no era significativa entre los diferentes regímenes de RTX, aunque si recibieron menos infusiones de RTX el grupo adaptado de RTX. ³¹

Dado que los estudios realizados demuestran una seguridad y eficacia comparables con el tratamiento estándar de la granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica, la FDA y la EMA aprobaron el uso del RTX en dichas vasculitis. ⁴

4.3.3 Uso del RTX fuera de aprobación:

4.3.3.1 *Lupus Eritematoso Sistémico*

El Lupus Eritematoso Sistémico es una enfermedad crónica autoinmune que causa inflamación sistémica afectando a diferentes órganos. Tiene una gran variabilidad y suele cursar por brotes. Es más común en mujeres en edad fértil, aunque también puede iniciarse durante la infancia. También es más común en pacientes de raza negra y asiáticos (tendiendo a ser más grave)

- El uso del RTX en el LES se llevó a cabo en 2002 cuando 5/6 pacientes con LES refractario respondieron a una terapia combinada que consistía en RTX + CYC + Corticoides. ⁴¹

- Se realizó un ensayo aleatorizado con un total de 257 pacientes que padecían Lupus Eritematoso Sistémico no renal con actividad moderada-grave en tratamiento. Para la inclusión de dichos pacientes en el ensayo debían tener un BILAG A > o =1 o BILAG B > o =2. El grupo RTX recibía una dosis de 1000mg los días 1,15,168 y 182. En cuanto a la efectividad se objetivó una mejoría en aquellos pacientes afroamericanos o hispanos. Los datos recopilados sobre efectos adversos en ambos grupos fueron similares. ⁴⁰

- En 2020 se estudia el uso del RTX y Ebulimumab en el Lupus Eritematoso Sistémico. En este se observa que en los diferentes ensayos aleatorizados y controlados llevados a cabo con RTX no lograron superar los criterios de valoración primarios en contraposición a los resultados obtenidos del Ebulimumab.⁴¹

El empleo de RTX se lleva a cabo en la nefritis lúpica refractaria en combinación con glucocorticoides y ciclofosfamida. Así como en combinación con ciclofosfamida en citopenias asociadas con LES cuando al descender la pauta de glucocorticoides vuelve a descender la cifra de plaquetas. En conclusión, el RTX se utiliza en aquellas trombopenias graves - en pauta 1000 mg separadas por 15 días - sin respuesta ante inmunoglobulinas o glucocorticoides a dosis altas.

4.3.3.2 Esclerosis Sistémica

También llamada esclerodermia, se trata de una enfermedad autoinmune en la que se produce una vasculopatía con disfunción microvascular, así como una producción excesiva de colágeno y fibrosis de la piel y de los órganos internos.

Se llevó a cabo un análisis de caso control multicéntrico anidado a los pacientes que pertenecían al grupo europeo de investigación de esclerodermia, EUSTAR. Tras desarrollar los criterios de inclusión entre los que destacaban el uso del RTX y clasificación de SS por ACR se compararon a 63 pacientes a través del score de piel de Rodman, CVF, el subtipo de esclerodermia, así como su seguimiento y se obtuvieron los siguientes resultados:

- Destacaba una mejoría en aquellos pacientes tratados con RTX demostrado con el score de piel de Rodman.
- Se obtuvieron resultados positivos con respecto a la capacidad vital forzada ya que se prevenía su disminución en comparación con los controles.

En conclusión, se obtuvo mejor resultado en la prevención de la progresión de la fibrosis pulmonar en aquellos pacientes tratados con RTX.

4.3.3.3 Síndrome de Sjogren

Es una enfermedad autoinmune sistémica crónica caracterizada por infiltración linfoplasmocitaria de glándulas exocrinas destacando las glándulas salivales y lagrimales y de esta manera provoca una sequedad de boca y ojos.

Se planteó el uso del RTX en el síndrome de Sjogren por el papel fundamental que desempeñan las células B en dicha enfermedad.

- 276 pacientes fueron estudiados en un metaanálisis dividido en: 145 serían tratados con RTX mientras que 131 serían tratados con placebo. Como resultados, no se objetivó ningún cambio significativo en cuanto a la función de la glándula lagrimal evaluado a través de la prueba de Schirmer. En cambio, se objetivó una mejora en la fatiga y en las glándulas salivales en la semana 24. 41 de estos pacientes seguían manteniendo una mejora a las 120 semanas de tasa de flujo de saliva en comparación con los demás pacientes. Dichos hechos, demostraron que el RTX es eficaz a los 6 meses tanto por el índice de respuesta como por ecografía.

Como conclusión, la recomendación de tratamiento del Síndrome de Sjogren y RTX es usarse en pacientes de manera individualizada y en aquellos que no han tenido una respuesta suficiente a las terapias convencionales. La pauta posológica utilizada en el SS es la usada habitualmente en la AR.

- Ahora se está estudiando la opción de combinación de Belimumab y RTX. Ya que el Belimumab se une a BAFF y de esta manera inhibe la supervivencia de las células B pudiendo disminuir la hiperactivación e infiltración de dichas células B en las glándulas salivales.⁷

- 10 pacientes con síndrome de Sjogren complicado con enfermedad pulmonar intersticial formaron parte de un estudio retrospectivo en el que al tratar con RTX se estabilizó la afectación pulmonar.⁷

- También se realizaron cuatro ensayos controlados aleatorizados y un subestudio con 298 pacientes que padecían de Síndrome de Sjogren primario según los criterios ACR/EULAR. Dichos pacientes se trataron con RTX o con placebo.

En el primer estudio cuyo objetivo era observar si el RTX ayudaba a la fatiga producida por este síndrome se objetivo una mejoría significativa a través de la escala visual analógica en el grupo tratado con RTX frente al grupo placebo. También se objetivo una diferencia significativa en el cuestionario de salud SF-36 realizado tras 6 meses. ⁴

En el segundo estudio se evaluaba la eficacia y posibles daños del uso del RTX en 120 pacientes con dicho síndrome, pero de inicio reciente. ⁴ Como resultados no se obtuvo el criterio de valoración principal que se había planteado el estudio ni diferencias significativas.

En el tercer estudio se planteó la eficacia y seguridad de la depleción de células B con RTX en un grupo de 30 pacientes con síndrome de Sjogren. Los resultados demostraron una mejoría significativa en cuanto a la tasa de flujo de saliva total y en los análisis de los laboratorios. También objetivaron mejoras en la escala analógica visual.

En el cuarto estudio se estudio a 133 pacientes para valorar si el RTX mejora síntomas como la fatiga y la sequedad oral en dichos pacientes. Tan solo hubo mejoras en el flujo salival no estimulado, por lo tanto, no hubo mejorías clínicas significativas. ⁴

En conclusión, el RTX puede ser una posible opción de tratamiento en pacientes con Síndrome de Sjogren, aunque se necesitan más ensayos con un planteamiento de dosificación para llegar a una conclusión clara.

- En las guías EULAR para el tratamiento de SS publicadas en Ann Rheum Dis en 2019, se posiciona el uso de RTX en afectación glandular aguda como tratamiento de rescate para pacientes que no han respondido a corticoides, en la afectación articular en forma de artritis activa que no ha respondido a terapia convencional (Metotrexato, leflunomida, azatioprina) y en los pacientes con afectación intersticial pulmonar severa que han fallado a tratamiento con terapias convencionales (azatioprina, micofenolato mofetilo y/o ciclofosfamida). También puede ser considerado su uso en pacientes con afectación del SNC sobre todo cuando se asocia vasculitis en pacientes que han fallado a ciclofosfamida y en pacientes con vasculitis cutánea severa asociada. ⁴⁴

4.3.3.4 Miopatías inflamatorias

Se trata de un conjunto de enfermedades heterogéneas que cursan con debilidad muscular asociada a una inflamación.

- En un ensayo aleatorizado doble ciego se estudiaron a 200 pacientes entre los cuales 76 de ellos padecían polimiositis, 76 dermatomiositis y 48 restantes dermatomiositis juvenil. Entre los criterios de inclusión estaban la debilidad muscular más dos o más valores anormales en las medidas de conjunto básico (CSM). En dicho estudio se planteaba el RTX de inicio temprano o tardío y también se aceptó terapia con glucocorticoides o inmunosupresores. ³⁹

Se inscribieron adultos con polimiositis (PM) refractaria y adultos y niños con dermatomiositis (DM) refractaria. Los criterios de ingreso incluyeron debilidad muscular y > 2 valores anormales adicionales en las medidas del conjunto básico (CSM) para adultos. Los pacientes jóvenes con DM requirieron > 3 CSM anormales, con o sin debilidad muscular. La duración del ensayo fue 44 semanas y el régimen de tratamiento fue en el RTX temprano: RTX en la semana 0 y 1 con placebo en la semana 8 y 9. En el brazo tardío el régimen de tratamiento era a la inversa. ³⁹ Como resultados no se objetivaron cambios significativos entre el grupo tardío y temprano. A su vez los efectos adversos objetivados a lo largo del ensayo fueron durante la perfusión o por infecciones. ⁴

4.3.3.5 Vasculitis

4.3.3.5.1 Vaso pequeño: enfermedad antimembrana basal

- Vasculitis por inmunocomplejo: centrándonos en la enfermedad antimembrana basal glomerular se realizó un estudio con tan solo tres casos. Esta enfermedad es una enfermedad autoinmune rara caracterizada por una glomerulonefritis rápidamente progresiva con cambios en semilunas y un depósito lineal de IgG en la membrana basal; cuando hay hemorragia pulmonar recibe el nombre de Síndrome de Goodpasture. En dicho estudio se usó RTX junto con esteroides y plasmaféresis. Dos de los pacientes pudieron interrumpir el tratamiento con corticoesteroides. De igual manera no hubo ningún efecto adverso. Aún así, debido a la rareza de la enfermedad es difícil realizar estudios aleatorizados de control. Como conclusión, el uso de RTX sugiere una eficacia en esta enfermedad, así como una menor incidencia de reacciones pudiendo así evitar los efectos secundarios asociados con la ciclofosfamida y limitar el uso y toxicidad de los esteroides. ³²

- Crioglobulinemia: se estudiaron 118 pacientes en un ensayo controlado aleatorizado no ciego y en un estudio de seguimiento. Todos estos pacientes exceptuando cuatro eran VHC positivos. Los criterios de exclusión fueron tener infección activa VHB o VIH. En dicho estudio se valoró el tratamiento de crioglobulinemia con interferón pegilado en administración semanal más ribavirina en combinación con RTX 375mg/m² en pauta semanal durante un mes. Con ello se demostró una respuesta completa en comparación con la combinación Interferón pegilado + Ribavirina. ⁴

En el estudio de seguimiento durante 2 meses se observó que si se mantenía el RTX 1000 mg en los días 0,14 disminuía de manera notable la actividad global de la crioglobulinemia medida a través de la puntuación de la actividad de las vasculitis de Birmingham que duraba hasta los 2 años. En cambio, los efectos adversos no fueron estudiados por lo que la información relativa a ellos dificulta la posibilidad de la interpretación del RTX en dicha enfermedad. ⁴

4.3.3.5.2 Vaso variable: enfermedad de Behçet

- Enfermedad Behçet:

Se trata de una vasculitis de vaso variable que cursa con inflamación crónica de la mucosa. Su clínica consta de úlceras orales y/o genitales recidivantes, inflamación ocular y lesiones cutáneas.

Un estudio aleatorizado estudió el uso del RTX en la afectación ocular enfermedad de Behçet. Los criterios de inclusión fueron vasculitis y edema de retina resistentes a fármacos citotóxicos. Para ello 20 pacientes fueron aleatorizados a un grupo tratado con RTX o a un grupo tratado en terapia de combinación citotóxica. El RTX fue administrado en dos infusiones de 1000mg con 15 días de separación; además recibieron MTX 15mg/semanal con prednisolona 0,5mg/kg por día. En cambio, el otro grupo recibió ciclofosfamida 1000mg/mensual, Azatioprina 2-3mg/kg por día y prednisolona 0,5 mg/kg por día. Como criterio principal de valoración estaba el estado general de los ojos y el Índice Total de Actividad de la Enfermedad Ajustado. Como criterios secundarios de valoración estaban agudeza visual, uveítis posterior y vasculitis retiniana. Estos datos se compararon en el sexto mes llegando a la conclusión de que el RTX fue eficaz frente a las manifestaciones oculares, así como un mejor Índice Total de Actividad de la Enfermedad. ^{4 33}

4.4 Normas de uso clínico

Recomendaciones para el uso del RTX: la utilización de esta terapia biológica debe valorarse de manera individual y se recomienda que el paciente cumpla lo siguiente: respuesta inadecuada a otros tratamientos ya sea por respuesta insuficiente tratamiento convencional o por intolerancia o reacciones adversas, así como cumplir los criterios clasificatorios para una enfermedad autoinmune sistémica y excluir otros posibles diagnósticos. Y por último no tener ninguna contraindicación absoluta para el tratamiento del RTX en EAS como: insuficiencia cardíaca NYHA III/IV, infecciones activas, embarazo, lactancia y anafilaxia. También debemos tener en cuenta las situaciones de uso excepcional entre las que destacan infección VHB, citopenia grave e inmunodeficiencias asociada a la enfermedad autoinmune sistémica. ³⁶

Estudio pre-administración: se debe entregar un consentimiento informado además de informar al paciente y responder todas las dudas que tenga. En la anamnesis es importante tomar las constantes, así como valorar el estado del paciente. También se debe realizar una Radiografía de Tórax y un electrocardiograma. En cuanto a los estudios analíticos se realiza un hemograma, haciendo hincapié sobretodo en el recuento de neutrófilos, bioquímica, VSG y PCR. Respecto a las serologías víricas VHB, VHC y VIH se deben realizar si hace más de 6 meses desde la última determinación al igual que el perfil inmunológico (Factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, complemento, inmunoglobulinas séricas y anticuerpos antifosfolípidos. También es muy importante hacer el despistaje de la tuberculosis latente y para ello se debe de hacer un Mantoux a todos los pacientes, con booster si es necesario. Si el resultado es positivo se recomienda realizar una quimioprofilaxis con Isoniacida 300mg durante 9 meses³⁶

Pre-medicación: se administrará de 30 a 60 minutos antes de la perfusión de RTX: 1 gramo paracetamol + difenhidramina 25-50 mg + 100 mg de metilprednisona. Se ha demostrado que el uso de metilprednisona disminuye las reacciones adversas relacionadas con la administración de RTX. También cabe destacar que se deben disponer de fármacos en caso de reacciones de hipersensibilidad como corticoesteroides, antihistamínicos y adrenalina. ³⁶ Debemos suspender cualquier hipotensor 12 horas antes de la perfusión.

Seguimiento en el uso de RTX: se dividirá en tres partes: seguimiento de la respuesta, seguimiento analítico en el cual se aconseja un hemograma a los 3 meses, y seguimiento clínico teniendo en cuenta que los principales síntomas son: fiebre, lesiones cutáneas, disnea y síntomas neurológicos.³⁶

Si el paciente recibe asociado tratamiento con MTX o LFN se debe realizar cada 8 semanas un hemograma, enzimas hepáticas, albúmina y creatinina

Precauciones para tener en cuenta

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva	Monitorizar regularmente posibles signos o síntomas neurológicos. Suspender inmediatamente en caso de sospecha. En caso de duda se procede a realizar una RMN con contraste, análisis de LCR para analizar virus JC.
Trastornos cardiacos	Monitorizar regularmente sobretodo aquellos pacientes con antecedentes personales o familiar de enfermedad cardiaca
Toxicidad hematológica	Monitorizar de manera regular a través de análisis centrándonos sobretodo en el recuento de neutrófilos y plaquetas
Infecciones	Precaución con aquellos pacientes con antecedentes personales de infecciones recurrentes o infecciones crónicas.
Reacciones en la piel	Suspender inmediatamente en el caso de reacciones cutáneas graves como puede ser Necrólisis Epidérmica Tóxica
Virus Hepatitis B	Detección de HBsAG y HBcAC antes de la administración de RTX por posibilidad de reactivación de la enfermedad. No tratar aquellos pacientes con VHB activa.
Neutropenia tardía	Se debe medir antes de la perfusión de RTX y se recomienda realizar un

	hemograma a los 3 meses de la administración del RTX. ³⁶ . Mantener dicho seguimiento hasta 6 meses posteriores a finalizar el tratamiento.
--	--

Tabla 9: Resumen de precauciones a tener en cuenta durante el tratamiento del RTX basada en la ficha técnica de uso del RTX.

5. Conclusiones

Rituximab ha supuesto un gran avance en el tratamiento de las IMIDs en los últimos años. Su uso aprobado en AR, GPA y PAM ha mejorado el pronóstico y evolución de este grupo de pacientes.

Hay otras muchas patologías no aprobadas en la ficha técnica, donde su uso es recomendado aportando una opción terapéutica segura para este grupo de paciente a las clásicamente utilizadas.

Aun así, el uso del Rituximab se sigue estudiando para su uso en diferentes patologías. En cuanto las que hemos desarrollado en esta bibliografía:

- LES: en los estudios se ha visto su utilidad frente a la nefritis lúpica refractaria, en combinación con glucocorticoides y ciclofosfamida.
- Esclerosis sistémica: se demostró su utilidad en caso de afectación pulmonar. De esta manera los pacientes tratados con RTX tenían una progresión más lenta de la fibrosis pulmonar.
- Síndrome de Sjogren: es una opción de tratamiento sobretodo en aquellos pacientes con una respuesta insuficiente a su terapia convencional, aunque se necesitan más ensayos para poder obtener unos datos significativos. Por lo tanto, debemos de individualizar a cada paciente.
- Miositis: se estudio la posible variación de respuesta a tratamiento en RTX de inicio temprano y tardío. Los resultados obtenidos no objetivaron diferencia significativa entre uno y otro.
- Crioglobulinemia: se demostró una respuesta completa en la combinación con Rivabirina + Interferón pegilado. También se apreció una bajada en la puntuación de la actividad de la enfermedad. No se estudió el perfil de seguridad.
- Enfermedad de Behçet: clara eficacia en cuanto a las manifestaciones oculares, así como una mejoría en el índice de actividad de la enfermedad.

En conclusión, se han llevado a cabo diferentes estudios de eficacia y seguridad con respecto al Rituximab y su uso en enfermedades inmunomediadas. Todavía se deben realizar muchos más ensayos para obtener resultados más claros, así como individualizar su uso dependiendo de cada paciente.

6. Bibliografía

1. Espinosa Estrada Edgardo E., Ramón Rodríguez Luis G., Izquierdo Cano Lissete, Ávila Cabrera Onel M., Hernández Padrón Carlos, Espinosa Martínez Edgardo. Rituximab: historia, farmacología y perspectivas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2010 Dic [citado 2021 Feb 22] ; 26(3): 186-197. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892010000300002&lng=es.
2. Puig Lluís, Ruiz de Morales Jose G, Dauden Esteban, Andreu José Luís, Cervera Ricard, Adán Alfredo et al . La prevalencia de diez enfermedades inflamatorias inmunomediadas (IMID) en España. Rev. Esp. Salud Publica [Internet]. 2019 [citado 2021 Feb 22] ; 93: e201903013. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272019000100069&lng=es. Epub 07-Sep-2020.
3. Iglesias-Gamarra Antonio, Peñaranda-Parada Edgar, Cajas-Santana Luis Javier, Quintana-López Gerardo, Restrepo-Suárez José Felix, Arbeláez-Cortés Álvaro et al . Historia del tratamiento de las vasculitis primarias. Rev.Colomb.Reumatol. [Internet]. 2012 July [cited 2021 Feb 22] ; 19(3): 131-157. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-81232012000300003&lng=en.
4. Kaegi C, Wuest B, Schreiner J, Steiner UC, Vultaggio A, Matucci A, Crowley C, Boyman O. Systematic Review of Safety and Efficacy of Rituximab in Treating Immune-Mediated Disorders. Front Immunol. 2019 Sep 6;10:1990. doi: 10.3389/fimmu.2019.01990. PMID: 31555262; PMCID: PMC6743223.

5. Midaglia, L., Mora, L., Mulero, P., Sastre-Garriga, J., & Montalban, X. (2018). Rituximab: eficacia, efectividad y seguridad en el tratamiento de la esclerosis múltiple [Rituximab: its efficacy, effectiveness and safety in the treatment of multiple sclerosis]. *Revista de neurología*, 66(1), 25–32.
6. Salzer, J., Svenningsson, R., Alping, P., Novakova, L., Björck, A., Fink, K., Islam-Jakobsson, P., Malmeström, C., Axelsson, M., Vågberg, M., Sundström, P., Lycke, J., Piehl, F., & Svenningsson, A. (2016). Rituximab in multiple sclerosis: A retrospective observational study on safety and efficacy. *Neurology*, 87(20), 2074–2081. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003331>
7. Schioppo, T., & Ingegnoli, F. (2017). Current perspective on rituximab in rheumatic diseases. *Drug design, development and therapy*, 11, 2891–2904. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S139248>
8. Teixeira, V., Mohammad, A. J., Jones, R. B., Smith, R., & Jayne, D. (2019). Efficacy and safety of rituximab in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *RMD open*, 5(1), e000905. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2019-000905>
9. Wang, Z., Bao, H. W., & Ji, Y. (2020). A systematic review and meta-analysis of rituximab combined with methotrexate versus methotrexate alone in the treatment of rheumatoid arthritis. *Medicine*, 99(8), e19193. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019193>
10. Randall K. L. (2016). Rituximab in autoimmune diseases. *Australian prescriber*, 39(4), 131–134. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2016.053>
11. Greenwald, M., Tesser, J., & Sewell, K. L. (2018). Biosimilars Have Arrived: Rituximab. *Arthritis*, 2018, 3762864. <https://doi.org/10.1155/2018/3762864>
12. UnImid. (s.f.). Que son las IMID. <http://www.unimid.es/que-son-las-imid>
13. Ferreres, P. L. (2009, 1 abril). Terapias biológicas en las enfermedades autoinmunes sistémicas: ¿se cumplen las expectativas? | *Farmacia Hospitalaria*. Elsevier.

<https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-hospitalaria-121-articulo-terapias-biologicas-enfermedades-autoinmunes-sistemicas-S1130634309709894>

14. Anticuerpos monoclonales. (2020). PCSK9. <https://www.pcsk9.es/anticuerpos-monoclonales>

15 Ugarte-Gil, Manuel F, Acevedo-Vásquez, Eduardo M, & Alarcón, Graciela S. (2013). Terapia biológica en enfermedades reumatológicas. *Revista Medica Herediana*, 24(2), 141-155. Recuperado en 22 de febrero de 2021, de http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2013000200008&lng=es&tlng=es.

16 User_María, S. (2016, 1 noviembre). *Anticuerpos monoclonales: nomenclatura*. Cadime. <https://www.cadime.es/noticias/destacados/561-anticuerpos-monoclonales-nomenclatura.html>

17 Monoclonal Antibodies. (2020). In *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.

18. Fresnedo, F. G. (2009, 1 junio). *Rituximab en el tratamiento de las enfermedades / Nefrología*. *Revista nefrologia*. <https://www.revistanefrologia.com/es-rituximab-el-tratamiento-enfermedades-articulo-X1888970009000230>

19. European Medicines Agency. (s.f.). *Ficha técnica Rituximab*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_es.pdf

20. I. Bielsa, Actualización en la nomenclatura de las vasculitis. Conferencia de Consenso Internacional de Chapel Hill, 2012, *Actas Dermo-Sifiligráficas*, Volume 106, Issue 8, 2015, Pages 605-608, ISSN 0001-7310, <https://doi.org/10.1016/j.ad.2015.04.007>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001731015001994>)

- [21.](#) Jennette J. C. (2013). Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clinical and experimental nephrology*, 17(5), 603–606. <https://doi.org/10.1007/s10157-013-0869-6>
- [22.](#) Hanif, N., & Anwer, F. (2020). Rituximab. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33232044/>
- [23.](#) Firestein, G., Budd, R., Gabriel, S., McInnes, I., & O'Dell, J. (2018). Biofármacos con dianas celulares y otras dianas novedosas: rituximab, abatacept y otros productos biológicos. En *Kelley y Firestein Tratado de reumatología* (10ªed., pp. 1020-1044). Elsevier.
- [24.](#) Thurlings RM, Vos K, Wijbrandts CA, et al. Synovial tissue response to rituximab: mechanism of action and identification of biomarkers of response. *Ann Rheum Dis* 2008;67(7):917-25.
- [25.](#) Edwards, J. C., Szczepanski, L., Szechinski, J., Filipowicz-Sosnowska, A., Emery, P., Close, D. R., Stevens, R. M., & Shaw, T. (2004). Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *The New England journal of medicine*, 350(25), 2572–2581. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032534>
- [26.](#) Vademecum, V. (2020, 20 abril). ★ *Rituximab* 🏆. Vademecum. <https://www.vademecum.es/principios-activos-rituximab-101xc02>
- [27.](#) Stone, J. H., Spiera, R., Seo, P., Langford, C. A., & Hoffman, G. et al. (2010). *Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis*. The New England Journal of Medicine. <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0909905?articleTools=true>
- [28.](#) Stone, J. H., Spiera, R., Seo, P., Langford, C. A., & Hoffman, G. et al. (2013). *Efficacy of Remission-Induction Regimens for ANCA-Associated Vasculitis*. The New England Journal of Medicine. <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1213277?articleTools=true>

- [29.](#) de Menthon, M., Cohen, P., Pagnoux, C., Buchler, M., Sibilia, J., Détrée, F., Gayraud, M., Khellaf, M., Penalba, C., Legallicier, B., Mouthon, L., & Guillevin, L. (2011). Infliximab or rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: long-term follow up. A prospective randomised multicentre study on 17 patients. *Clinical and experimental rheumatology*, 29(1 Suppl 64), S63–S71.
30. Guillevin, L., Pagnoux, C., Karras, A., Khouatra, C., & Aumaître, O. (2014). *Rituximab versus Azathioprine for Maintenance in ANCA-Associated Vasculitis*. The New England Journal of Medicine. <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1404231?articleTools=true>
31. Charles, P., Terrier, B., Perrodeau, E., & Cohen, P. et al. (2018). *Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2)*. BMJ Journals. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212878>
- [32.](#) Shan, Y., Mohiuddin, A., Sluman, C., & Daryanani, I. et al (2011). *Rituximab in anti-glomerular basement membrane disease*. QJM An International Journal of Medicine. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcr001>
- [33.](#) Davatchy, F., Shams, H., Rezaipoor, M., & Sadeghi-abdollahi, B. (2010). *Rituximab in intractable ocular lesions of Behcet's disease; randomized single-blind control study (pilot study)*. International Journal of Rheumatic Diseases. <https://doi.org/10.1111/j.1756-185X.2010.01546.x>
- [34.](#) EMEA. (2009, 30 octobre). *SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS*. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_en.pdf
- [35.](#) Kusumoto, S., Arcaini, L., Hong, X., Jin, J., Kim, W. S., Kwong, Y. L., Peters, M. G., Tanaka, Y., Zelenetz, A. D., Kuriki, H., Fingerle-Rowson, G., Nielsen, T., Ueda, E., Piper-Lepoutre, H., Sellam, G., & Tobinai, K. (2019). Risk of HBV reactivation in

patients with B-cell lymphomas receiving obinutuzumab or rituximab immunochemotherapy. *Blood*, 133(2), 137–146. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-04-848044>

36. Grupo de Trabajo sobre Terapias Biológicas en EAS, Sociedad Española de Medicina Interna, & Grupo de Estudio de Enfermedades Autoinmunes. (2009). *Guías de práctica clínica: Recomendaciones sobre el uso off-label de rituximab en enfermedades autoinmunes sistémicas*. Sociedad Española de Medicina Interna. https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/publicaciones/guia_rituximab_2009.pdf

37. Perez, J. J., Navarro, J. A., Heras, I., Urbiztondo, L. C., & Borràs, E. (2019). *Vacunación en grupos de riesgo*. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/Vac_GruposRiesgo.pdf

38. EMEA. (2005). *Scientific discussion*. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/mabthera-epar-scientific-discussion_en.pdf

39. Oddis, C. V. (2013, 1 febrero). *Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: A randomized, placebo-controlled phase trial*. Wiley Online Library. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.37754>

40. Merrill, J. T., Neuwelt, C. M., Wallace, D. J., Shanahan, J. C., Latinis, K. M., Oates, J. C., Utset, T. O., Gordon, C., Isenberg, D. A., Hsieh, H. J., Zhang, D., & Brunetta, P. G. (2010). Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis and rheumatism*, 62(1), 222–233. <https://doi.org/10.1002/art.27233>

41. Wise, L. M., & Stohl, W. (2020). Belimumab and Rituximab in Systemic Lupus Erythematosus: A Tale of Two B Cell-Targeting Agents. *Frontiers in medicine*, 7, 303. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00303>
42. Emery, P. (2006, 1 mayo). *The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: Results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial*. Wiley Online Library. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.21778>
43. Cohen, S. B. (2006, 1 septiembre). *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*. Wiley Online Library. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.22025>
44. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Bombardieri S, et.al EULAR recommendations for the management of Sjögren syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis* 2019 doi:10.1136/annrheumdis-2019-216114