



RITUXIMAB EN EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE: PERSPECTIVA ACTUAL

FASCÍCULO 5



INTRODUCCIÓN

El abordaje terapéutico más efectivo de la artritis reumatoide consiste en la instauración temprana del tratamiento, centrado en la administración de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME o DMARDs, por Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs), con el propósito de prevenir el daño articular irreversible, mantener la funcionalidad, maximizar la calidad de vida de los pacientes y lograr una remisión clínica sostenida (que es la meta clínica óptima), tal como enfatizan las distintas guías de manejo vigentes, entre ellas las de la Liga Europea contra el Reumatismo actualizadas en 2022 (EULAR-2022) y las del Colegio Americano de Reumatología (ACR-2021).¹⁻¹⁰

Los DMARDs aprobados hasta la fecha por la FDA y la EMA para el tratamiento de la artritis reumatoide corresponden a tres clases diferentes: los DMARDs sintéticos convencionales (csDMARDs), los sintéticos dirigidos (tsDMARDs) y los biológicos (bDMARDs); estos últimos, a su vez, comprenden a los anticuerpos monoclonales anti-CD20 (inductores de la depleción de linfocitos B), los inhibidores específicos del factor de necrosis tumoral alfa ($\text{iTNF-}\alpha$), los inhibidores de interleucinas, los inhibidores de la coestimulación de linfocitos T y los antagonistas del receptor para células B.^{1-3,5-8,10-14}

Si bien las guías vigentes consideran que los DMARDs sintéticos convencionales (csDMARDs), empleados en monoterapia, representan los agentes de 1ª elección para el tratamiento de los pacientes con diagnóstico reciente de artritis reumatoide, cualquiera que sea el nivel de actividad de la enfermedad, es preciso señalar que desde hace algún tiempo viene incrementándose la utilización de los bDMARDs como estrategia terapéutica de 1ª línea, en lugar de los csDMARDs (particularmente metotrexato), ya que una proporción importante de pacientes no responde de manera satisfactoria a la monoterapia inicial con metotrexato.^{1-5,7-13,15,16}

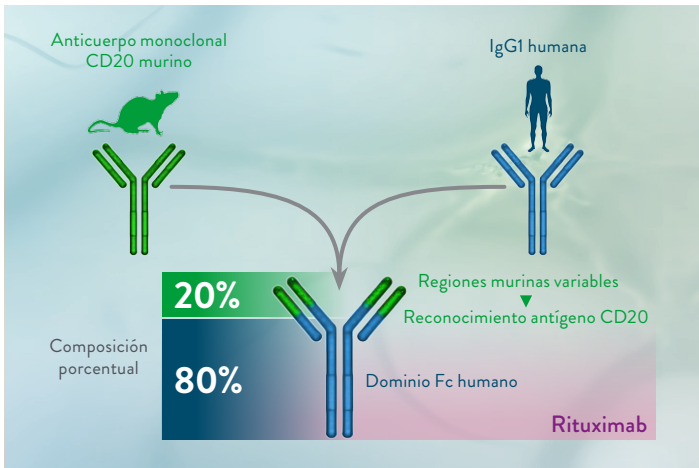
De los distintos bDMARDs disponibles, rituximab es el más ampliamente utilizado actualmente y es el único anticuerpo monoclonal inductor de la depleción de linfocitos B que, hasta el momento, cuenta con aprobación por parte de la FDA. De acuerdo con las pautas de tratamiento vigentes, los esquemas combinados con rituximab están particularmente indicados para el manejo de la artritis reumatoide moderada a severa, en los pacientes con una respuesta insuficiente a la administración de otros DMARDs y, sobre todo, en caso de falla a la monoterapia con un csDMARDs o un inhibidor del factor de necrosis tumoral- α .^{1-3,6,8,10,12,14,15,17-21}

MECANISMO DE ACCIÓN Y OTRAS PROPIEDADES RELEVANTES DE RITUXIMAB

Rituximab un anticuerpo monoclonal quimérico, conformado por una región constante (región Fc de la inmunoglobulina G1) humana y una región variable (región Fab) de origen murino, a las que corresponde, respectivamente, alrededor de 80% y 20% de la es-

tructura de la molécula. Mientras que la región Fab se une específicamente a la proteína de superficie CD20 (antígeno) en los linfocitos B, la región Fc humana es la responsable de la activación de los mecanismos inmunocompetentes efectoros (**Figura 1**).^{6,12-15,17,18,20-26}

Figura 1. Estructura química de rituximab, con sus componentes murino y humano.^{13,15,17,22,24}

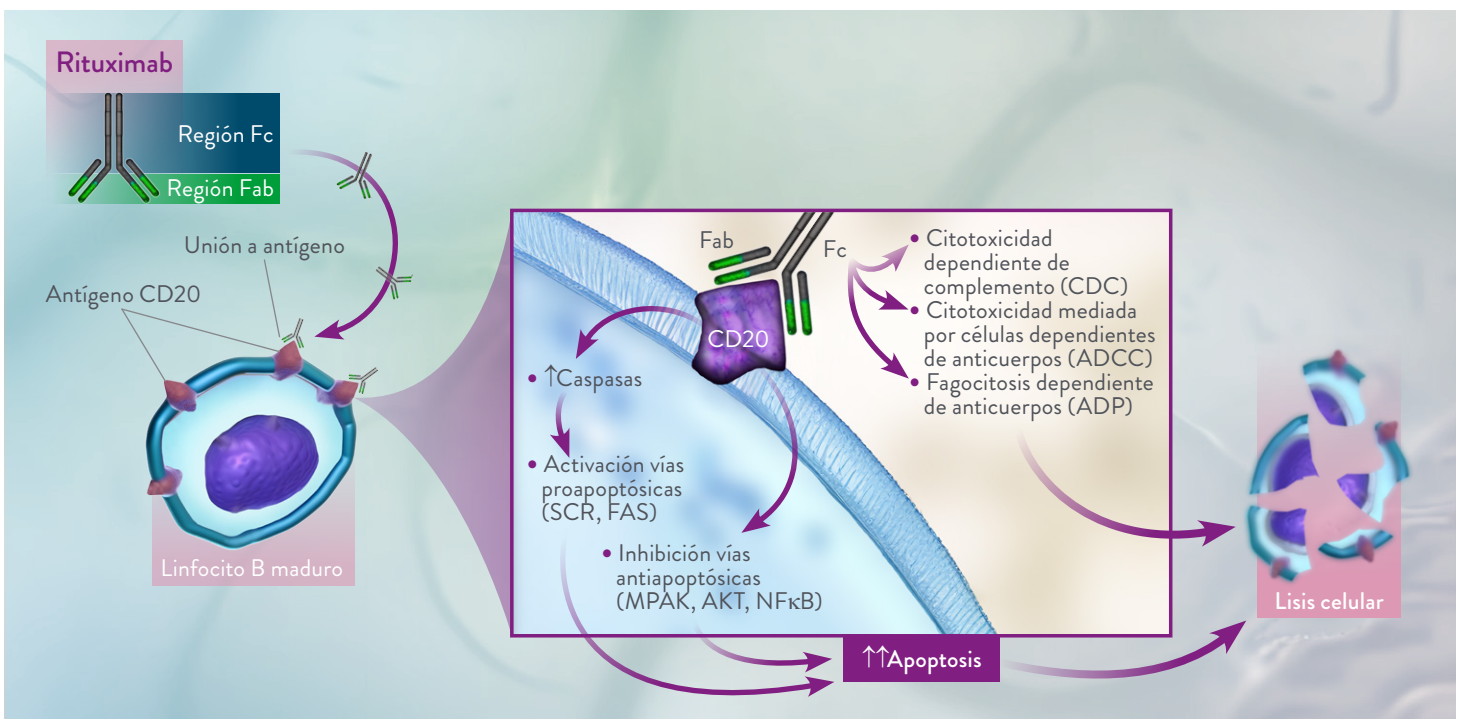


El antígeno CD20 es un canal transmembranal para calcio que al asegurar el mantenimiento de altas concentraciones intracelulares de calcio, desempeña un papel importante tanto en la diferenciación/maduración de las células B, como en la activación de los linfocitos B maduros. Durante el proceso de linfopoyesis de las células B, la expresión inicial de CD20 tiene lugar en las células pre-B tempranas y a medida que avanza la diferenciación linfocitaria aumenta su expresión, independiente de antígeno, en la superficie de las células B intermedias (en maduración); por ende, el antígeno CD20 está presente en la membrana de las células del linaje B que abarcan desde las células pre-B a los linfocitos B maduros y de memoria, mientras que no es expresado por las células madre de la médula ósea, las células pro-B o las células plasmáticas maduras productoras de antígenos, ni en ningún otro tipo celular del organismo.^{12,15,17,18,20-29}

La unión de rituximab al CD20 en la superficie de los linfocitos B maduros desencadena varios mecanismos que llevan, en última instancia, a la lisis de tales células. Así, una vez tiene lugar dicha unión, la región constante (región Fc) del anticuerpo monoclonal quimérico induce mecanismos de destrucción celular de tipo inmunitario que involucran a la citotoxicidad dependiente de complemento (CDC) y a la citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos (ADCC), la cual incluye mecanismos de fagocitosis dependiente de anticuerpos (ADP); por otra parte, la unión de rituximab al receptor CD20 a través de su región variable (región Fab) lleva a la apoptosis de los linfocitos B maduros (Figura 2).^{6,12-14,17,18,20-27,29,30}

Ahora bien, mientras que la citotoxicidad dependiente del complemento es el mecanismo de acción predominante de rituximab *in vivo* e implica que la región constante (Fc) de rituximab desencadena la vía del complemento por medio de la unión y activación del complejo proteínico multimérico C1q (conformado por C1r, C1s y C1q), a la vez que está vinculada especialmente a la depleción de linfocitos B maduros en los distintos compartimientos orgánicos (incluyendo la membrana sinovial), la citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos parece ser el principal responsable de la eliminación de los linfocitos B maduros circulantes y obedece a que la región Fc de rituximab también favorece la interacción entre el antígeno CD20 y receptores específicos ubicados en la superficie de los macrófagos y las células asesinas naturales (NKC), denominados receptores FcγRI, lo que lleva a la activación de mecanismos de destrucción celular mediados por perforinas, granzimas e interferón γ (IFN- γ). Por otra parte, en la actualidad se reconoce que la inducción de la apoptosis obedece, primariamente, a la unión de la región variable (Fab) de rituximab al antígeno CD20, lo que se traduce, de una parte, en la activación (por mecanismos dependientes de caspasas) de diversas vías intracelulares proapoptóticas, y por otra, en la inhibición de ciertas vías antiapoptóticas (de supervivencia celular).^{22,24-27,29,30}

Figura 2. Mecanismos de acción de rituximab, responsables de la lisis de los linfocitos B maduros.^{12-14,18,20,23-26,29}



Rituximab induce una depleción prácticamente completa de los linfocitos B en la sangre periférica (del orden de 90% a casi 100%) y una depleción parcial de tales células en la médula ósea y el tejido sinovial, reduciendo la diferenciación de linfocitos B en células plasmáticas, con la subsiguiente disminución drástica de los distintos mecanismos fisiopatogénicos de la artritis reumatoide dependientes de la participación de linfocitos B y las células plasmáticas (producción de autoanticuerpos, presentación de antígenos, coestimulación de los linfocitos T reactivos y síntesis de citocinas proinflamatorias). Usualmente la depleción de los linfocitos B inducida por rituximab ocurre de manera rápida y profunda, siendo evidente en las dos semanas siguientes a la administración de este y los niveles circulantes de linfocitos B CD20 positivos persisten bajos por un tiempo prolongado (alrededor de 6 a 20 meses); aunque la repoblación de estas células usualmente ocurre 6 a 9 meses después de la administración de rituximab, el tiempo de reconstitución de la población periférica de linfocitos B maduros depende de la tasa de depuración de rituximab y la capacidad regenerativa de la médula ósea, siendo similar a la observada tras el trasplante de médula ósea, e involucra predominantemente a la subpoblación de

linfocitos B no expuestos a antígenos (linfocitos B naïve) derivados de poblaciones inmaduras, de modo que los linfocitos B de memoria pueden permanecer disminuidos hasta por más de dos años. De otra parte, como las células plasmáticas maduras de vida larga no expresan el antígeno CD20, el tratamiento con rituximab no altera a dicha población celular y, por lo tanto, no interfiere con la producción de anticuerpos de memoria.^{12,14,15,17-19,23-25,27-29,31}

En términos generales, rituximab es bien tolerado y se considera que tiene un potencial inmunogénico bajo, debido a que la mayor proporción de su estructura es de origen humano. A diferencia de otros bDMARDs no está asociado a incremento del riesgo de infecciones serias (de hecho, el riesgo de estas durante la terapia con rituximab es equivalente al del placebo) o reactivación de la tuberculosis latente, ni a eventos adversos graves y las tasas reportadas de eventos adversos son muy bajas. Es más, los eventos adversos reportados con mayor frecuencia incluyen: reacciones en el sitio de infusión, infecciones leves y de fácil manejo, trastornos gastrointestinales, linfopenia e hipogammaglobulinemia.^{2,6,8,14,17-20,22-25}

EVIDENCIA CLÍNICA CON RITUXIMAB EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

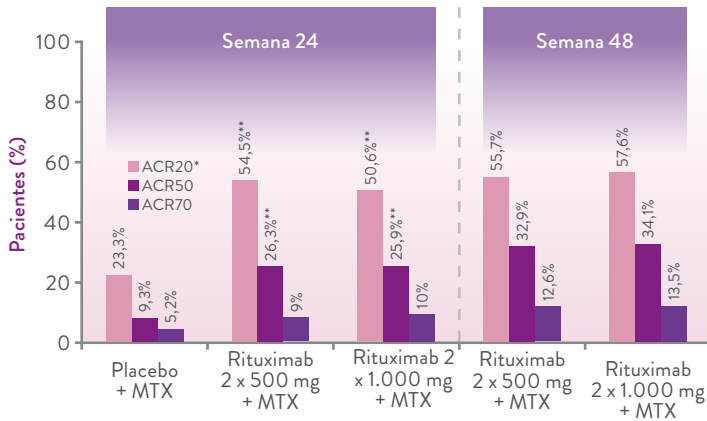
Diversos estudios clínicos controlados y aleatorizados, en pacientes con artritis reumatoide que presentaban una respuesta insuficiente a la terapia inicial con metotrexato han demostrado, consistentemente, que la administración de rituximab (solo o en combinación con metotrexato u otro csDMARD), es bien tolerada y brinda una significativa mejoría de la respuesta clínica. Al respecto, en el estudio de fase II llevado a cabo por Edwards y colaboradores, 161 pacientes con artritis reumatoide activa luego del tratamiento con metotrexato fueron asignados a los siguientes grupos de intervención: rituximab (1.000 mg) + placebo, rituximab + metotrexato, rituximab + ciclofosfamida o metotrexato + placebo, y los resultados obtenidos a los 6 meses de tratamiento mostraron que el porcentaje de pacientes con una ACR50 fue significativamente superior en todos los grupos que recibieron rituximab, así: 33% en el de rituximab + placebo, 43% para el de rituximab + metotrexato y 41% para rituximab + ciclofosfamida, con respecto al registrado en el grupo de metotrexato + placebo (13%), al igual que la tasa de pacientes que exhibieron una respuesta EULAR moderada o buena (85%, 83%, 85% y 50%, respectivamente. Así mismo, en el estudio de fase III SERENE, en el cual participaron 511 pacientes con artritis reumatoide activa a pesar de la terapia inicial con metotrexato y que no habían recibido previamente terapia con bDMARDs, la adición de rituximab (2 dosis

x 500 mg o 2 dosis x 1.000 mg) a la terapia de base con metotrexato estuvo asociada a una mejoría clínica a las 24 semanas, definida en términos de la ACR20 (criterio primario de valoración de desenlace), significativamente superior a la registrada en el grupo que recibió metotrexato + placebo; así, a las 24 semanas de tratamiento el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR20 fue de 54,5% con metotrexato + rituximab 2 x 500 mg, de 50,6% para el grupo de metotrexato + rituximab 2 x 1.000 mg y de apenas 23,3% en el de metotrexato + placebo, y a las 48 semanas, los porcentajes correspondientes a los grupos tratados con metotrexato + rituximab aumentaron a 55,7% y 57,6% respectivamente (**Figura 3**).^{12,17,23-25,32,33}

Resultados similares se han reportado en sujetos con artritis reumatoide activa y una respuesta insuficiente a la terapia con inhibidores de TNF; de hecho, en estos pacientes la administración de un ciclo completo de rituximab, solo o en combinación con metotrexato, disminuye de manera significativa la actividad de la enfermedad y, por ende, reduce la progresión del daño articular (establecida radiológicamente), en comparación con placebo o metotrexato en monoterapia. En este sentido, los hallazgos de un estudio multicéntrico prospectivo, en condiciones reales (Emery y colaboradores, 2015), indican que luego de la falla a la terapia inicial con un inhibidor de TNF- α , el cam-

bio a rituximab brinda una mejoría clínica significativamente superior a la obtenida con el cambio a otro inhibidor de TNF- α . En este estudio participaron 1.111 pacientes de 22 países diferentes (entre ellos Colombia), quienes fueron distribuidos de manera aleatoria para recibir rituximab (n= 604) o un inhibidor de TNF- α alternativo (n= 507), y como criterio primario de eficacia se consideró el cambio obtenido en el DAS28 excluyendo el componente de salud global determinado por el paciente y la tasa de eritrosedimentación (DAS28-3) luego de 6 meses; para el análisis del criterio primario de eficacia fueron incluidos los datos correspondientes a 728 pacientes y los resultados mostraron que el cambio medio del DAS28-3, respecto a los valores basales, fue significativamente superior en el grupo de rituximab con respecto al del inhibidor de TNF- α alternativo, tanto en la población general de pacientes (-1,5 puntos versus -1,1 puntos) como en los subgrupos definidos según la causa de discontinuación de la terapia con el inhibidor de TNF- α inicial (ineficacia o intolerancia) (**Figura 4**), es más, 61% de los pacientes tratados con rituximab experimentaron una mejoría $\geq 1,2$ unidades en el puntaje DAS28-3 versus apenas 37% de quienes recibieron el inhibidor de TNF- α alternativo y a los 6 meses de tratamiento la disminución media del puntaje DAS28-3 fue de 21,34 en el grupo de rituximab y de 20,93 en el del anti-TNF alternativo.^{12,17,18,23-25,34}

Figura 3. Respuesta clínica a las 24 semanas (periodo controlado con placebo) y a las 48 semanas, en el estudio de Emery y colaboradores.³³

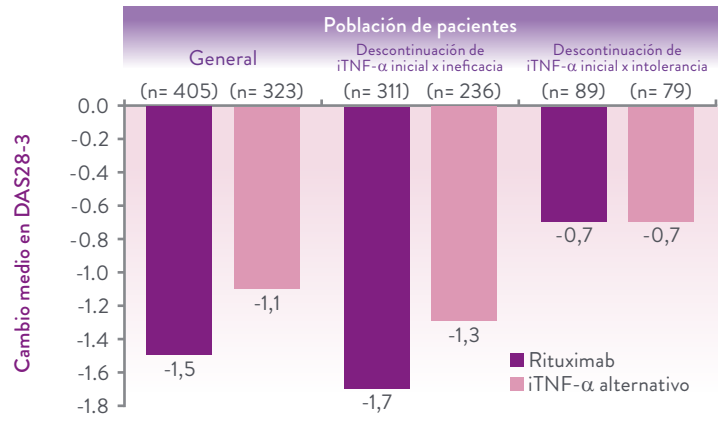


*Criterio primario de valoración. **p<0,0001 vs placebo
ACR= American College of Rheumatology; MTX= Metotrexato.

Es más, los estudios comparativos cabeza a cabeza entre rituximab y diferentes inhibidores de TNF- α , han reportado una eficacia clínica equiparable entre estos agentes para el tratamiento de la artritis reumatoide en pacientes que no han recibido previamente

bDMARDs o que presentaron una respuesta insuficiente a la terapia inicial con un csDMARD y de acuerdo con un reciente meta-análisis (Wang Z y colaboradores), la administración de rituximab combinado con metotrexato confiere mejores desenla-

Figura 4. Cambio medio del DAS28-3 entre los pacientes, respecto a valores basales, en el estudio de Emery y colaboradores.³⁴



iTNF- α = Inhibidor del Factor de Necrosis Tumoral- α .

ces clínicos, evidenciados por mejorías significativamente superiores en los puntajes ARC20, ARC50 y ARC70 (p< 0,05), que la monoterapia con metotrexato y no está asociada a un incremento de las complicaciones o la tasa de infecciones (p> 0,05).^{24,35,36}

CONCLUSIONES

Hasta la fecha, rituximab es el único anticuerpo monoclonal anti-CD20 aprobado para la terapia biológica modificadora de la enfermedad en los pacientes con artritis reumatoide y está particularmente indicado en aquellos que presentan una respuesta insuficiente a la monoterapia inicial con un csDMARDs o un inhibidor del factor de necrosis tumoral- α . La evidencia clínica derivada de estudios controlados ha demostrado, consistentemente, la eficacia y seguridad de rituximab en pacientes con artritis reumatoide.

Referencias: 1. Chauhan K, Jandu JS, Brendt LH, Al-Dhahir MA. Rheumatoid arthritis. StatPearls (Internet); Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2023; 28723028. 2. Radu AF, Bungau SG. Management of rheumatoid arthritis: an overview. Cells 2021; 10: 2857-90. 3. Jin S, Zhao J, Li M, Zeng X. New insights into the pathogenesis and management of rheumatoid arthritis. Chronic Dis Transl Med 2022; 8: 256-63. 4. Taylor P. Update on the diagnosis and management of early rheumatoid arthritis. Clin Med 2020; 20: 561-4. 5. Conley B, Bunzl S, Bullen J, et al. What are the core recommendations for rheumatoid arthritis care? Systematic review of clinical practice guidelines. Clin Rheumatol 2023; 42: 2267-78. 6. Mysler E, Caubet M, Lizarraga A. Current and emerging DMARDs for the treatment of rheumatoid arthritis. Open Access Rheumatol 2021; 13: 139-52. 7. Smolens JS, Landewé RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. Ann Rheum Dis 2023; 82: 3-18. 8. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, et al. 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res 2021; 73: 924-39. 9. Tian X, Li QW, Zhao Y, et al. 2018 Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis. Rheumatol Immunol Res 2021; 2: 1-14. 10. Parisi S, Bortoluzzi A, Sebastiani GD, et al. The Italian Society for Rheumatology clinical practice guidelines for rheumatoid arthritis. Reumatismo 2019; 71 (Suppl 1): 22-49. 11. Tanaka Y. Recent progress in treatments of rheumatoid arthritis: an overview of developments in biologics and small molecules, and remaining unmet needs. Rheumatology 2021; 60 (Suppl 6): vi12-vi20. 12. Lin YJ, Anzaghe M, Schülke S. Update on the pathomechanism, diagnosis, and treatment options for rheumatoid arthritis. Cells 2020; 9: 880-922. 13. Mueller AL, Payandeh Z, Mohammadkhani N, et al. Recent advances in understanding the pathogenesis of rheumatoid arthritis: new treatment strategies. Cells 2021; 10: 3017-54. 14. Mrid RB, Bouchmaa N, Ainani H, et al. Anti-rheumatoid drugs advancements: new insights into the molecular treatment of rheumatoid arthritis. Biomed Pharmacother 2022; 151: 113126. 15. Takeuchi T. Treatment of rheumatoid arthritis with biological agents – as a typical and common immune-mediated inflammatory disease. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci 2017; 93: 600-8. 16. Smolen JS, Caporali R, Doerner T, et al. Treatment journey in rheumatoid arthritis with biosimilars: from better access to good disease control through cost savings and prevention of nocebo effects. RMD Open 2021; 7: e001637. 17. Cohen MD, Keystone E. Rituximab for rheumatoid arthritis. Rheumatol Ther 2015; 2: 99-111. 18. Conti F, Ceccarelli F, Massaro L, et al. Biological therapies in rheumatic diseases. Clin Ther 2013; 164: e413-28. 19. Bilal M, Ullah A, Khattak S. Efficacy of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. J Pak Med Assoc 2022; 72: 839-42. 20. Hanif N, Anwer F. Rituximab. StatPearls (Internet); Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2023; 33232044. 21. Jang S, Kwon EJ, Lee JJ. Rheumatoid arthritis: pathogenic roles of diverse immune cells. Int J Mol Sci 2022; 23: 905-19. 22. Monografía: Rituximab biosimilar. Material en archivo. Laboratorios Abbott. 23. Schioppo T, Ingegnoli F. Current perspective on rituximab in rheumatic diseases. Drug Des Devel Ther 2017; 11: 2891-904. 24. Korhonen R, Moilanen E. Anti-CD20 antibody rituximab in the treatment of rheumatoid arthritis. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2010; 106: 13-21. 25. Mok CC. Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis: an update. Drug Des Devel Ther 2014; 8: 87-100. 26. Pescovitz MD. Rituximab an anti-CD20 monoclonal antibody: history and mechanism of action. Am J Transplant 2006; 6: 859-66. 27. Hofmann K, Clauser AK, Manz RA. Targeting B cells and plasma cells in autoimmune diseases. Front Immunol 2018; 9: 835-51. 28. Wu F, Gao J, Kang J, et al. B cells in rheumatoid arthritis: pathogenic mechanisms and treatment prospects. Front Immunol 2021; 12: 750753. 29. Amoroso A, Hafsa S, Militello L, et al. Understanding rituximab function and resistance: implications for tailored therapy. Front Biosci 2011; 16: 770-82. 30. Weiner GJ. Rituximab: mechanism of action. Semin Hematol 2010; 47: 115-23. 31. Boumans MJH, Tak PP. Rituximab treatment in rheumatoid arthritis: how does it work? Arthritis Res Ther 2009; 11: 134-5. 32. Edwards JCW, Szczepanski L, Szechinski J, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2004; 350: 2572-81. 33. Emery P, Deodhar A, Rigby WF, et al. Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naïve with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX Inadequate Responders (SERENE)). Am Rheum Dis 2010; 69: 1629-35. 34. Emery P, Gotteberg JE, Rubbert-Roth A, et al. Rituximab versus an alternative TNF inhibitor in patients with rheumatoid arthritis who failed to respond to a single previous TNF inhibitor: SWITCH-RA, a global, observational, comparative effectiveness study. Ann Rheum Dis 2015; 74: 979-84. 35. Kerschbaumer A, Sepriano A, Smolen JS, et al. Efficacy of pharmacological treatment in rheumatoid arthritis: a systematic literature research informing the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2020; 79: 744-59. 36. Wang Z, Bao HW, Ji Y. A systematic review and meta-analysis of rituximab combined with methotrexate versus methotrexate alone in the treatment of rheumatoid arthritis. Medicine 2020; 99: e19193.



ESCANEA EL CÓDIGO QR
O VISITA EL SIGUIENTE LINK

WWW.EPDSERVICIOS.COM/PDFLEGALESCO/ONCOLOGIA/LEGALES RYTUZEQ.PDF

PARA VER LA INFORMACIÓN COMPLETA DEL REGISTRO SANITARIO Y LA
INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR DE RYTUZEQ®

MATERIAL EXCLUSIVO PARA EL CUERPO MÉDICO

