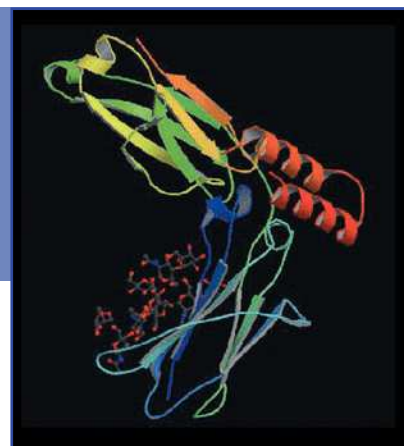


Rituximab

Tratamiento de la artritis reumatoide en pacientes que no responden a los tratamientos biológicos actuales con anti-TNF

Rituximab ha recibido la aprobación de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMyPS) para su comercialización, desde el pasado mes de enero, para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR), indicado para los pacientes que no responden adecuadamente a los tratamientos actuales, incluidos los tratamientos biológicos, los llamados inhibidores anti-TNF.



La artritis reumatoide es una enfermedad crónica grave que afecta al 0,5% de la población y se estima que en España hay entre 250.000 y 300.000 afectados. Se calcula que al menos 5.000 pacientes con AR no experimentan mejoría con ninguno de los fármacos actuales.

La AR es una enfermedad autoinmune progresiva crónica que da lugar a un dolor e incapacidad importantes y a una disminución de la esperanza de vida.

El desarrollo de variables validadas ha contribuido a la evaluación de los nuevos tratamientos de la AR y su impacto en la actividad de la enfermedad, el estado funcional y la calidad de vida.

La AR es una enfermedad autoinmune debilitante, progresiva y crónica que afecta a alrededor del 1% de adultos en un proporción varones/mujeres de 2,5/1. Se caracteriza por la inflamación crónica de la membrana sinovial, que, con el

tiempo, se traduce en una lesión de las articulaciones que da lugar a dolor e incapacidad. Los pacientes que presentan AR tienen una disminución de la esperanza de vida de entre 3 y 18 años.

La causa de la enfermedad sigue siendo desconocida, aunque desde hace tiempo se sospecha una combinación de una infección y susceptibilidad genética.

Se han identificado diversos factores pronósticos: inicio insidioso, afectación de las grandes articulaciones, tabaquismo, positividad del factor reumatoide (FR), positividad anti-CCP (péptidos citrulinados cíclicos), nódulos subcutáneos y un mayor recuento de articulaciones inflamadas y dolorosas. Se considera que la lesión causada por la AR es irreversible, lo que significa que todos los pacientes requieren un tratamiento inmediato y eficaz para retrasar o detener la progresión de la enfermedad.

La patogenia de la AR se conoce mejor, aunque es un proceso sumamente complejo. El mecanismo implica una respuesta autoinmune que induce la proliferación de células en la membrana sinovial. Se liberan citocinas proinflamatorias, incluido TNF, IL y factores de crecimiento. Éstas median los signos y síntomas inflamatorios de la enfermedad y contribuyen al engrosamiento de la membrana sinovial, desintegración del cartílago y hueso y la supresión de los procesos de reparación tisular. El resultado final es la destrucción articular, que se manifiesta como una grave erosión, fusión (anquilosis) o luxación.

Tratamiento farmacológico

Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), como el metotrexato, pueden retrasar el proceso patológico, pero, en último término, la mayor parte de pacientes progresan en la enfermedad.

ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS AUTORIZADAS EN ESPAÑA

Nombre comercial	Laboratorio	Presentación	CN
<i>Mabthera</i>	Roche	100 mg 2 viales 10 ml	657890.2
<i>Mabthera</i>	Roche	500 mg 1 vial 50 ml	657882.7

Los tratamientos biológicos se dirigen a áreas específicas del proceso inflamatorio de la AR. Los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) fueron los primeros agentes biológicos establecidos en el tratamiento de la enfermedad. No obstante, a pesar de este avance terapéutico, un número notable de pacientes presenta una respuesta insuficiente a estos tratamientos.

Otras estrategias terapéuticas biológicas actuales incluyen el receptor de la interleucina-1 (IL-1) y en un futuro próximo la modulación electiva de la coestimulación del linfocito T.

En la actualidad se encuentran en desarrollo estrategias de tratamiento adicionales dirigidas a las citocinas, como la inhibición de IL-6.

En la patogenia de la AR, los linfocitos B desempeñan un papel esencial y contribuyen al inicio y mantenimiento del proceso inflamatorio a través de múltiples mecanismos.

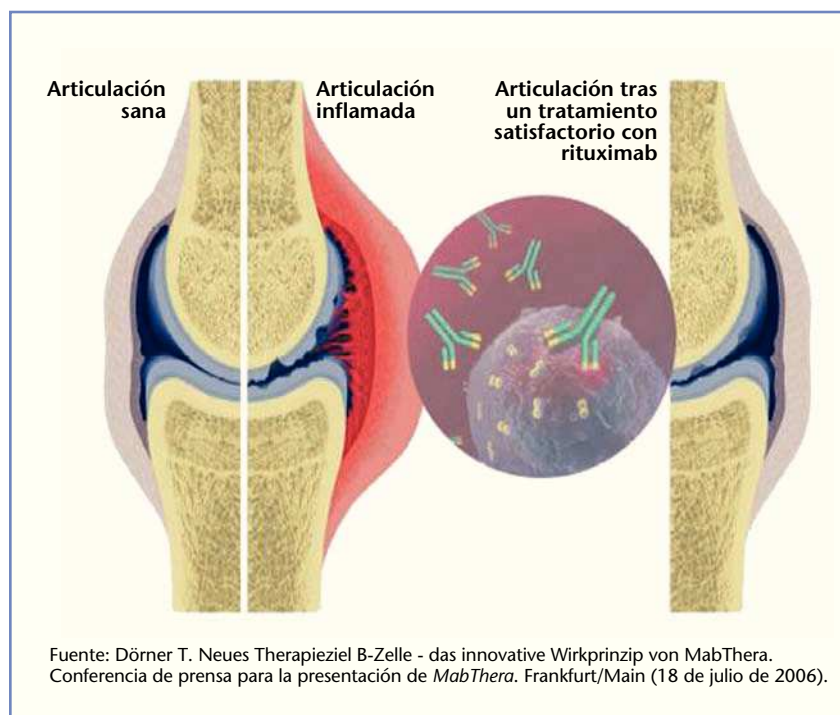
El tratamiento dirigido al linfocito B representa una nueva estrategia terapéutica que es fundamentalmente diferente de los FARME tradicionales o los inhibidores TNF.

Nuevo principio activo

Rituximab representa una nueva familia de medicamentos para el tratamiento de la AR. Es un anticuerpo monoclonal que actúa selectivamente sobre los linfocitos B, sin afectar a las células madre. Entre sus características destaca su gran eficacia, duración de la respuesta, cómoda administración mediante infusión intravenosa y escasos efectos secundarios. Además, este medicamento no aumenta la incidencia de linfomas, un riesgo latente al utilizar otras terapias.

Este fármaco es la primera y única terapia selectiva dirigida a los linfocitos B que representa una aproximación radicalmente distinta

Mecanismo de acción de rituximab



a la artritis reumatoide, ya que hasta la fecha los tratamientos han utilizado la vía de los linfocitos T. Los linfocitos B desempeñan una función promotora clave en el proceso patológico de esta enfermedad y rituximab parece romper este proceso, con lo que previene sus efectos nocivos e instaura unos beneficios terapéuticos duraderos para el paciente.

Rituximab es un nuevo tratamiento dirigido selectivamente a los linfocitos B CD20 positivos, lo que representa una estrategia biológica nueva y fundamentalmente diferente del tratamiento de la enfermedad. Puede interrumpir una serie de acontecimientos diferentes en el proceso inflamatorio, debido al papel esencial y a las múltiples acciones de los linfocitos B en la patogenia de la enfermedad.

El líquido sinovial de una articulación afectada por la AR contiene linfocitos B en abundancia y en la actualidad se reconoce que los linfocitos B desempeñan tres papeles cla-

ve en la patogenia de la enfermedad:

- Presentación de antígeno que da lugar a la activación de los linfocitos T.
- Producción de autoanticuerpos.
- Producción de citoquinas.

Los linfocitos B son células presentadoras de antígeno muy eficientes y se ha puesto de relieve que desempeñan un papel esencial en la activación del linfocito T en la sinovial. Los linfocitos B proporcionan las señales necesarias para activar los linfocitos T.

Rituximab recibió en julio de 2006 la aprobación de la Agencia Europea del Medicamento (AEM) como tratamiento para los pacientes que no responden adecuadamente a los tratamientos biológicos actuales (anti-TNF). Además, rituximab es un acreditado medicamento contra el linfoma no Hodgkin, un tipo de cáncer linfático, que se ha administrado a más de 900.000 pacientes a lo largo de 7 años sin problemas mayores de seguridad toxicológica.

Farmacología

Rituximab es un anticuerpo quimérico dirigido selectivamente a los linfocitos B CD20 positivos. La molécula CD20 de la superficie celular sólo se expresa en un subgrupo de células B durante el proceso de maduración celular. No se expresa en las células pluripotenciales, células pro-B o células plasmáticas.

Rituximab produce una depleción selectiva de linfocitos B CD20 positivos a través de tres mecanismos: lisis del linfocito B mediada por complemento, citotoxicidad celular e inducción de apoptosis.

En el tratamiento de la AR, la pauta posológica de rituximab consiste en dos infusiones de 1.000 mg por ciclo de tratamiento, administradas en el día 1 y el día 15 de tratamiento.

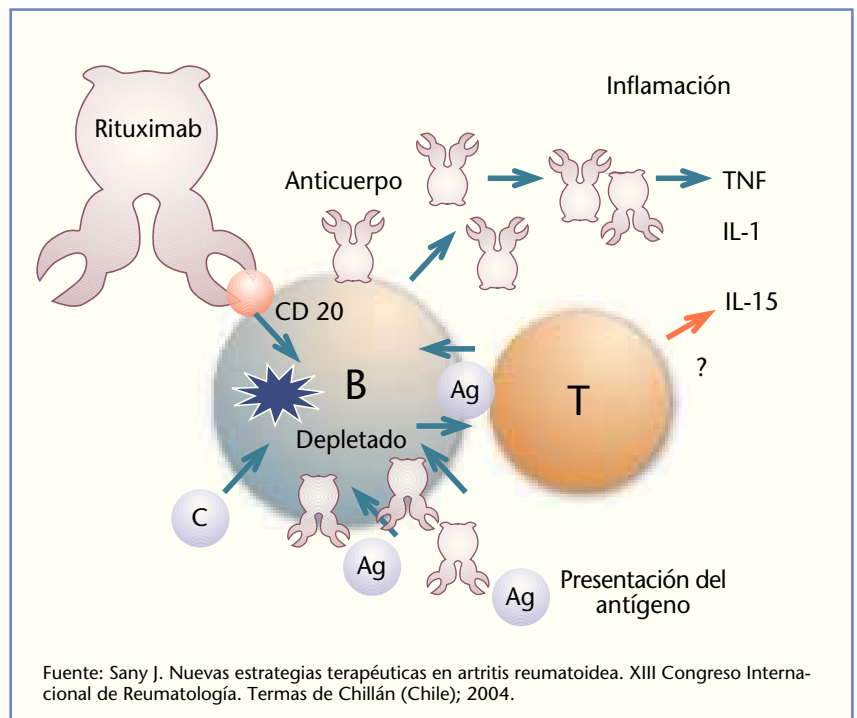
Tras un primer ciclo de dos infusiones administradas con un intervalo de dos semanas entre sí, rituximab induce una depleción rápida, casi completa y prolongada de los linfocitos B CD20 positivos periféricos. En general, los primeros signos de recuperación de la célula B se observan desde los 6 meses en adelante.

Farmacocinética

Los datos farmacocinéticos se obtuvieron durante un ensayo aleatorizado, doble ciego fase IIa, efectuado en 161 pacientes con AR que habían experimentado una respuesta insuficiente a los FARME administrados previamente y con actividad de la enfermedad a pesar de continuar el tratamiento con metotrexato.

Los resultados demostraron que los parámetros farmacocinéticos de Rituximab (incluida la $C_{máx}$, AUC, $t_{1/2}$, $T_{máx}$, aclaramiento y volumen de distribución en estado de equilibrio) fueron indistinguibles con independencia de que el preparado se administrara solo o combinado con ciclofosfamida o metotrexato.

Rituximab es el anticuerpo monoclonal anti-CD20 de los linfocitos B



Tolerabilidad

Rituximab fue bien tolerado sin nuevas señales de efectos adversos a corto o largo plazo. En conjunto, el 70% de pacientes tratados con metotrexato sólo refirieron como mínimo un acontecimiento adverso durante el período inicial de 24 semanas comparado con el 81% y el 85% de pacientes de los grupos 500 mg x 2 y 1.000 mg x 2 de rituximab, respectivamente.

En cada grupo la mayor parte (82%) de acontecimientos fueron de intensidad leve o moderada: grados 1-2 de los criterios de toxicidad habituales. Los principales efectos adversos fueron los siguientes:

- Exacerbación de la artritis reumatoide.
- Cefaleas.
- Náuseas.
- Infección vías respiratorias superiores.
- Nasofaringitis.
- Artralgia.

- Diarrea.
- Fatiga.
- Hipertensión.
- Escalofríos.
- Mareo.

Conclusión

Rituximab es un nuevo fármaco aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide en pacientes que no responden a los tratamientos biológicos actuales con anti-TNF. Ha demostrado seguridad y éxito en la remisión de la AR al frenar el daño estructural de las articulaciones, el gran reto para los tratamientos de esta enfermedad. El nuevo fármaco supone un importante avance para el alto porcentaje de pacientes que no responden a los tratamientos habituales y ha demostrado ser sumamente eficaz para controlar los síntomas como el dolor y mejorar el estado físico y mental de los pacientes con AR y frenar el proceso de la enfermedad en los casos más graves. ■