

# Uso de Rituximab en Artritis Reumatoidea y Riesgo de Anafilaxia

## Uso de Rituximab en Artritis Reumatoidea y Riesgo de Anafilaxia

Dres. Elisa Martínez, Jorge Moreale.

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano (25% de origen murino y 75% humano), obtenido por ingeniería genética. Este biomedicamento se une específicamente con el antígeno de membrana CD20, una fosfoproteína no-glicosilada localizada en los linfocitos pre-B y B maduros, tanto en células normales como malignas, para mediar la lisis de las células B mediante tres mecanismos posibles: citotoxicidad complemento-dependiente, citotoxicidad celular anticuerpo-dependiente mediada por granulocitos, macrófagos y células citotóxicas natural killer y acción sobre la proliferación y diferenciación de las células linfoides malignas, regulando el ciclo celular e induciendo la apoptosis.

Fué aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) (Rituxan®) en 1997 para el tratamiento del Linfoma No Hodgkin de células B con CD-20 positivo, la Leucemia Linfocítica Crónica junto a quimioterapia, y la Artritis Reumatoidea (AR) moderada a severa con respuesta inadecuada al tratamiento con anti-TNF, junto a metotrexate. La European Medicines Agency (EMA) lo aprobó en 1998 para las mismas indicaciones (MabThera®). En abril de 2011 FDA extiende su aprobación para el tratamiento de la Granulomatosis de Wegener y la Poliangitis Microscópica. En nuestro país el Fondo Nacional de Recursos financia el tratamiento con Rituximab en el Linfoma difuso a grandes células B, Linfoma folicular Grado I, II y III, y Linfoma del Manto, pero no para el tratamiento de la Artritis Reumatoidea.

El 2 de junio de 2011, la Agencia Sanitaria de Canadá (Health Canada), emitió un alerta sobre reacciones adversas graves que puede ocasionar Rituximab durante el tratamiento de la AR. La alerta surgió a propósito de 4 casos de reacciones alérgicas fatales relacionados con la infusión de Rituximab en estos pacientes.

Desde entonces varias otras agencias de medicamentos han emitido alertas al respecto.

El 6 de julio de 2011, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) de Colombia emitió un comunicado sobre la seguridad de Rituximab en el tratamiento de la AR, donde se menciona que de los 109 casos de reacciones adversas reportadas por el medicamento, 48 fueron reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia.

En julio del 2011 el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) de Panamá emitió un comunicado debido al reporte de 17 casos de reacciones adversas (erupción cutánea (5), dificultad respiratoria (4), enrojecimiento facial (3), prurito (2) y otras (3) ) con el uso de Rituximab en el tratamiento de la AR.

El 5 agosto del 2011 el laboratorio Roche Farma S.A., en acuerdo con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y la European Medicines Agency (EMA), lanzaron un comunicado a los profesionales de la salud sobre el uso de Rituximab en la AR debido a la notificación de reacciones adversas mortales tras la perfusión de Rituximab.

En los ensayos clínicos que evalúan la eficacia de Rituximab para el tratamiento de la AR muestran que los eventos adversos más frecuentes son los vinculados a la perfusión. Por ejemplo, en el estudio REFLEX, 29% de los eventos adversos se relacionaron con la infusión. No se conoce totalmente el mecanismo de estas reacciones. La mayor parte de

los casos ocurren durante la primera perfusión y parecen relacionarse más a la liberación de citoquinas que a una hipersensibilidad mediada por IgE. Luego de la administración de Rituximab en la AR se producen anticuerpos antiquméricos que podrían tener importancia en la aparición de algunos efectos adversos. Habitualmente las reacciones adversas vinculadas a la perfusión aparecen en las dos primeras horas. Los síntomas y signos más frecuentes son: prurito, eritema, erupciones, urticaria, fiebre, angioedema, broncospasmo e hipotensión. Estos síntomas son indistinguibles de las reacciones alérgicas por hipersensibilidad por IgE que también ocurren precozmente durante el tratamiento. Las reacciones atribuibles a la hipersensibilidad se han notificado menos frecuentemente que las atribuidas a la liberación de citoquinas. Ambos tipos son reacciones adversas conocidas del Rituximab, presentes en la ficha técnica. Los alertas han surgido por la aparición de casos graves y mortales.

Actualmente se encuentran en revisión las fichas técnicas de Rituximab para incluir esta información.

Entre las recomendaciones para minimizar el riesgo que han acompañado los recientes alertas de seguridad emitidos se destacan:

- 1- realizar premedicación 30 minutos antes de cada perfusión con: analgésicos/antipiréticos, antihistamínico y glucocorticoides.
- 2- realizar la perfusión intravenosa lenta de la solución preparada de Rituximab, diluido en SF al 0,9% o SG al 5%, comenzando con la infusión a una velocidad de 25 mg/h, y si pasados 30 minutos no se produce ninguna reacción, se puede incrementar la velocidad a 50 mg cada media hora hasta un máximo de 400 mg/h. Las infusiones posteriores se podrán iniciar a una velocidad de 50 mg/h y si no se produce ninguna reacción después de 30 minutos, aumentar la velocidad de a 100 mg/h cada media hora hasta 400 mg/h.
- 3- interrumpir la infusión en caso de presentarse una reacción de hipersensibilidad o anafilaxia y administración del tratamiento apropiado.
- 4- realizar seguimiento estricto de los pacientes con AR durante la administración de Rituximab, principalmente las primeras horas de la infusión, con el fin de detectar cualquier síntoma de hipersensibilidad o anafilaxia. Los pacientes que presenten enfermedad cardíaca previa y aquellos que hayan sufrido anteriormente reacciones adversas cardiopulmonares deberán ser vigilados más estrechamente.
- 5- utilizar Rituximab en centros donde se pueda disponer fácilmente de equipos de reanimación cardíaca
- 6- no administrar Rituximab a pacientes que hayan presentado reacciones de hipersensibilidad al mismo, y reportar cualquier reacción adversa al Sistema Nacional de Farmacovigilancia.

#### Bibliografía:

1. Micromedex. Rituximab. The Complete Drug Reference: Disponible en formato web:  
<http://www.thomsonhc.com>
2. FDA Drugs. Rituxan®. Disponible en formato web: <http://www.fda.gov/> .
3. EMA. MabThera®. Disponible en formato web: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000165/WC500025821.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf)
4. Fondo Nacional de Recursos. Disponible en formato web: [www.fnr.gub.uy](http://www.fnr.gub.uy) . Fecha de Acceso: 20/09/2011.
5. Public Communication. 2011-06-07. Health Canada Safety Information on Rituxan (rituximab). Rituxan (rituximab) and severe and/or fatal infusion related reactions in patients with Rheumatoid Arthritis. Disponible en: [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/public/\\_2011/rituxan\\_6\\_pc-cp-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/public/_2011/rituxan_6_pc-cp-eng.php) .
6. Comunicado 013/11 de INVIMA. Bogotá. Colombia. Nueva información de seguridad: Riesgo de reacciones adversas de anafilaxia por consumo de Rituximab en pacientes con artritis reumatoide. Disponible en:  
<http://web.invima.gov.co/portal/documents/portal/documents/root/PRENSA/2011/Comunicado%20INVIMA%2013%2006-07-11%20RIESGOS%20GRAVES%20RITUXIMAB.pdf>
7. Nota Informativa. Riesgo/Beneficio de Rituximab asociada a reacciones adversas de anafilaxia en pacientes con artritis reumatoidea. Dirección Nacional de Farmacia y Drogas del Centro Nacional de Farmacovigilancia. Panamá. Disponible en:  
[http://www.minsa.gob.pa/minsa/tl\\_files/documents/informacion\\_salud/farmacias\\_drogas/alertas\\_comunicados/comunicad](http://www.minsa.gob.pa/minsa/tl_files/documents/informacion_salud/farmacias_drogas/alertas_comunicados/comunicad)

o%20de%20Rituximab.pdf .

8. Comunicado para profesionales sanitarios. Roche Farma S.A. Reacciones mortales a la perfusión relacionadas con el uso de MabThera en pacientes con artritis reumatoidea. Disponible en: <http://www.roche.com>

9. Marenco de la Fuente J. El papel de rituximab en el tratamiento de la artritis reumatoide. Reumatol Clin. 2006. Supl 2:S28-34.