



P037 - EFICACIA Y SEGURIDAD A MEDIO-LARGO PLAZO DE RITUXIMAB EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL PROGRESIVA ASOCIADA A LA ESCLEROSIS SISTÉMICA

F.J. Narváez García¹, J. Lluch¹, M.A. Yáñez⁴, V. Vicens², P. Luburich³, M. Mora¹, C. Marco Pascual¹, X. González Giménez¹, M. Molina Molina² y J.M. Nolla¹

¹Servicio de Reumatología; ²Servicio de Neumología; ³Servicio de Radiología. Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona. ⁴Servicio de Radiología. Hospital Altos de Salta. Salta (Argentina).

Resumen

Objetivos: Evaluar la eficacia y seguridad a medio-largo plazo del tratamiento de rescate con rituximab (RTX) en la EPID progresiva asociada a esclerosis sistémica (SSc-EPID).

Métodos: Estudio observacional abierto en pacientes con SSc-EPID progresiva a pesar del tratamiento con GLC e inmunosupresores, tratados con uno o más ciclos de RTX y con un seguimiento mínimo posterior de 1 año. La respuesta al tratamiento se evaluó mediante la evolución de las pruebas funcionales respiratorias, la distancia recorrida en el test de la marcha de los 6 minutos, y los cambios en el TCAR torácico medidos con el método de puntuación semicuantitativa empleado en el *Scleroderma Lung Study I* (Goldin JG, et al. Chest. 2008;134:358-67).

Resultados. Se han incluido 24 pacientes, 15 con SSc difusa y 9 con SSc limitada, con un tiempo de evolución de la enfermedad (mediana) de 5 años. Sus principales características se muestran en la tabla 1. Todos los pacientes habían recibido tto previo con GLC a dosis ≤ 15 mg/día de prednisona y 1 o más inmunosupresores (incluyendo MMF en todos los casos), a pesar de lo cual presentaron un deterioro clínico y funcional durante el seguimiento (Delta pre-tratamiento [media]: -13,5 en la %pCVF, -13,6 en la %pDLCO y -98,3 metros en el test de la marcha). En los 14 (58%) enfermos que habían recibido tto previo con ciclofosfamida IV, el tiempo transcurrido desde la última dosis hasta el inicio del RTX fue mayor de 1 año en todos los casos. Tras iniciar la terapia con RTX, se mantuvo invariable el tratamiento inmunosupresor de base con MMF en todos los pacientes, permitiéndose la disminución o retirada de los GLC en función de la respuesta. El número de ciclos de RTX administrados fue de $3,5 \pm 2,8$ (rango: 1-14) y la mediana del tiempo de seguimiento post-RTX fue de 26 meses (rango: 12-74) con un seguimiento total de 56,1 pacientes-año. Veintiún pacientes (87,5%), tenían 1 o más TC de control postratamiento (tiempo medio transcurrido desde el inicio del RTX: 28 meses; rango: 12-89). La evolución de las variables de eficacia analizadas se muestra en las tablas. En el total de la serie, al final del período de seguimiento se consiguió revertir el deterioro de las pruebas funcionales con una estabilización o mejoría de la %pCVF y la %pDLCO en gran parte de los casos (Delta pre- y post- tratamiento: %pCVF: -13,5 \rightarrow +12,4, $p = 0,0001$; %pDLCO: -13,6 \rightarrow +7,9, $p = 0,0001$; Walking: -98,3 \rightarrow +50,5; $p = 0,005$). También se consiguió un ahorro significativo de GLC ($5,9 \pm 2,3$ vs $3,3 \pm 2,2$; $p = 0,001$), pudiéndose suspender en el 25% de los casos. Al final del

período de seguimiento, 15 de los 24 enfermos (63,5%) continuaban en tratamiento. En seis (25%) pacientes con afectación grave al inicio de la terapia con RTX (valores medios pre-RTX: %pCVF: 63 ± 11 y %pDLCO: 29 ± 9), el tratamiento no consiguió una respuesta clínicamente relevante (post-RTX: %pCVF: 66 ± 12 , $p = 0,600$ y %pDLCO: 37 ± 9 , $p = 0,046$) optándose por otras opciones terapéuticas (antifibróticos, tocilizumab, trasplante pulmonar o auto-TPH). La frecuencia de efectos adversos (principalmente neutropenias transitorias e infecciones respiratorias o urinarias) alcanzó el 33%, pero sólo motivo la retirada del RTX en 3 (12,5%) enfermos (en los 3 casos por infecciones graves). Sólo 1 de los 24 pacientes falleció (por rotura de un aneurisma cerebral).

| | Pretratamiento (media \pm DE) | Postratamiento (media \pm DE) | Delta (media) | P (test de Wilcoxon) |
|---------------------|------------------------------------|------------------------------------|----------------|-------------------------|
| %pCVF | 70 \pm 15 | 82 \pm 21 | +12,4 | 0,001 |
| %pDLCO | 40 \pm 13 | 49 \pm 14 | +7,9 | 0,0001 |
| Walking, metros | 370 \pm 93 | 421 \pm 85 | +50,5 | 0,016 |
| TCAR (pulmón total) | | | | |
| Fibrosis | 12,23 \pm 5,71 | 10,36 \pm 6,93 | -1,87 | 0,240 |
| Ground glass | 4,46 \pm 2,53 | 1,81 \pm 2,6 | -2,64 | 0,038 |
| Total | 19,76 \pm 7,08 | 15,25 \pm 9,35 | -4,51 | 0,041 |
| | %pCVF (N = 24) | %pDLCO (N = 24) | TACAR (N = 21) | |
| Mejoría | 9 (38%) | 4 (17%) | 1 (5%) | |
| Estabilización | 13 (54%) | 18 (75%) | 18 (85%) | |
| Empeoramiento | 2 (8%) | 2 (8%) | 2 (10%) | |

| | |
|---|------------------------------|
| Sexo (mujeres/varones) | |
| Edad (media \pm DE), años | 22 (88%)/2 (8%) |
| SSc difusa/SSc limitada | 58 \pm 14 |
| T evol de la SSc (mediana), años | 15 (62,5%)/9 (37,5%) |
| T evol de la EPID (mediana), años | 5 (IRQ 25-75%: 2-8) |
| Patrón EPID. | 6,5 (IQR 25-75%: 2-9,6) |
| NIU | 7 (29%) |
| NINE fibrótica | 14 (59%) |
| Patrón combinado fibrosis-enfisema | 3 (12,5%) |
| Tratamientos previos (los pacientes podían haber recibido más de 1) | |
| Glucocorticoides | 24 (100%) |
| Inmunosupresores | |
| Micofenolato | 24 (100%) |
| Azatioprina | 8 (33%) |
| Ciclofosfamida (6 a 8 bolus IV) | 14 (58%) |
| Metotrexato | 5 (21%) |
| Tratamientos concomitantes administrados con RTX | |
| Micofenolato | 24 (100%) |
| Dosis micofenolato | 3 (12,5%)/5 (21%)/16 (66,5%) |
| 1 g/día - 1,5 g/día - 2 g/día | 23 (96%) |
| Glucocorticoides | |

| | |
|-----------------------|---------|
| Bosentan | 7 (29%) |
| Sildenafil/Tadalafilo | 7 (29%) |

Conclusiones: En nuestra experiencia, RTX es un fármaco eficaz y relativamente seguro para el tratamiento de los pacientes con SSc-EPID progresiva refractaria al tratamiento inmunosupresor estándar.