


**Evidencia científica.
Rituximab en Orbitopatía de Graves.**

Diego Losada Bayo

Rituximab (RTX)

- ¿Qué es?
 - Anticuerpo monoclonal quimérico (ratón-humano) VS CD20 de linfocitos B
- ¿Mecanismo de acción?
 - Deplección de linfos B disminuiría la producción de TRAb (anticuerpos anti receptos de TSH)
 - Altera la producción de citoquinas inflamatorias
 - Altera función presentadora de antígenos de linfos B  Depleción de linfos T
- **Indicacion:** Artritis reumatoide y vasculitis ANCA +
- 2006 se empieza a emplear para Orbitopatía Graves en pacientes en los que ha fallado los corticoides. (Series de casos) resultados prometedores (90% inactivación)

Niveles de Evidencia

Ia

- La evidencia proviene de metanálisis de ensayos controlados, aleatorizados, bien diseñados.

Ib

- La evidencia proviene de, al menos, un ensayo controlado aleatorizado.

IIa

- La evidencia proviene de, al menos, un estudio controlado bien diseñado sin aleatorizar.

IIb

- La evidencia proviene de, al menos, un estudio no completamente experimental, bien diseñado, como los estudios de cohortes. Se refiere a la situación en la que la aplicación de una intervención está fuera del control de los investigadores, pero cuyo efecto puede evaluarse.

III

- La evidencia proviene de estudios descriptivos no experimentales bien diseñados, como los estudios comparativos, estudios de correlación o estudios de casos y controles.

IV

- La evidencia proviene de documentos u opiniones de comités de expertos o experiencias clínicas de autoridades de prestigio o los estudios de series de casos.

Grados de Recomendación

A

- Extremadamente recomendable
- Basada en una categoría de evidencia I.

B

- Recomendación favorable
- Basada en una categoría de evidencia II.

C

- Recomendación favorable pero no concluyente.
- Basada en una categoría de evidencia III

D

- Consenso de expertos, sin evidencia adecuada de investigación.
- Basada en una categoría de evidencia IV.

2013. Revisión Cochrane.



Rituximab for thyroid-associated ophthalmopathy (Review)

Minakaran N, Ezra DG

- Busca ensayos clínicos controlados aleatorizados
 - RTX Vs Placebo
 - RTX Vs corticoides

Ningún estudio cumple criterios de inclusión

Evidencia insuficiente para recomendar uso de RTX

2015. Estudios controlados aleatorizados

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2015

Ambos OG moderada o severa, activa

Italiano. Salvi M

- RTX Vs Metilprednisolona iv (Mpiv)



- RTX es mejor que MPiv incluso a dosis bajas

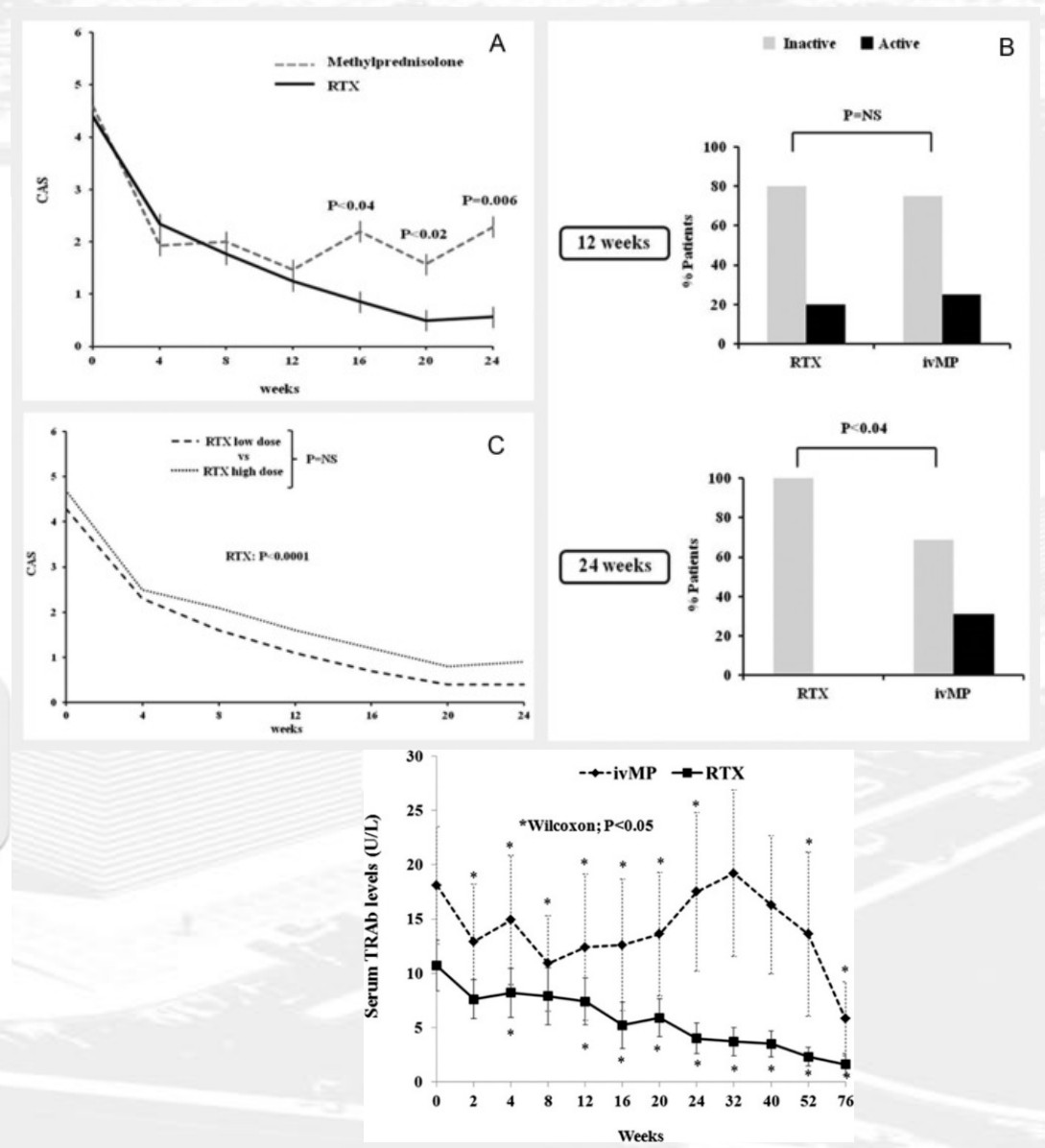
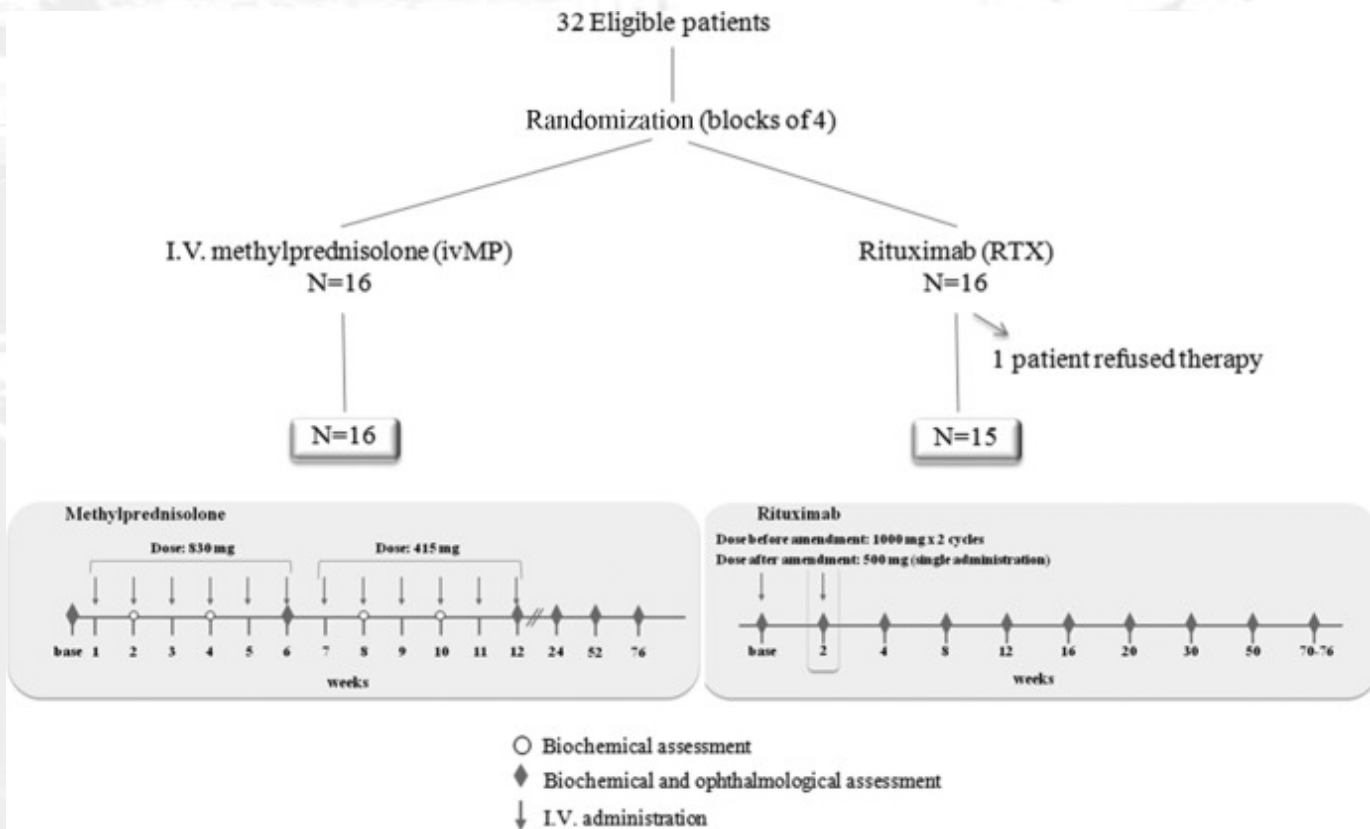
Americano. Stan MN

- RTX Vs Placebo

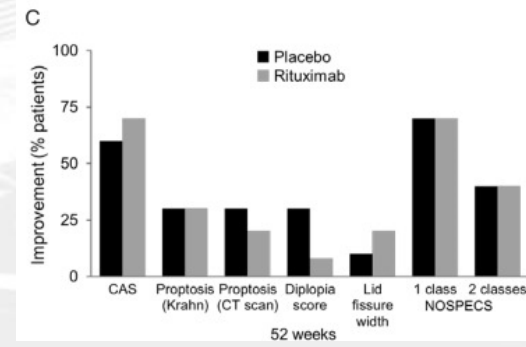
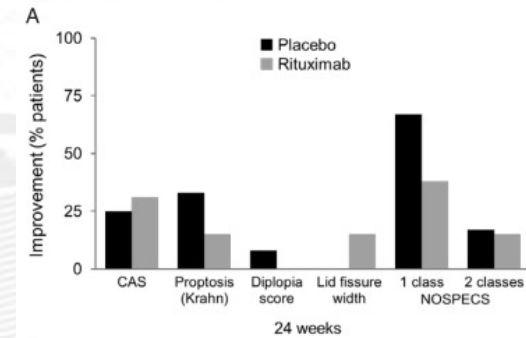
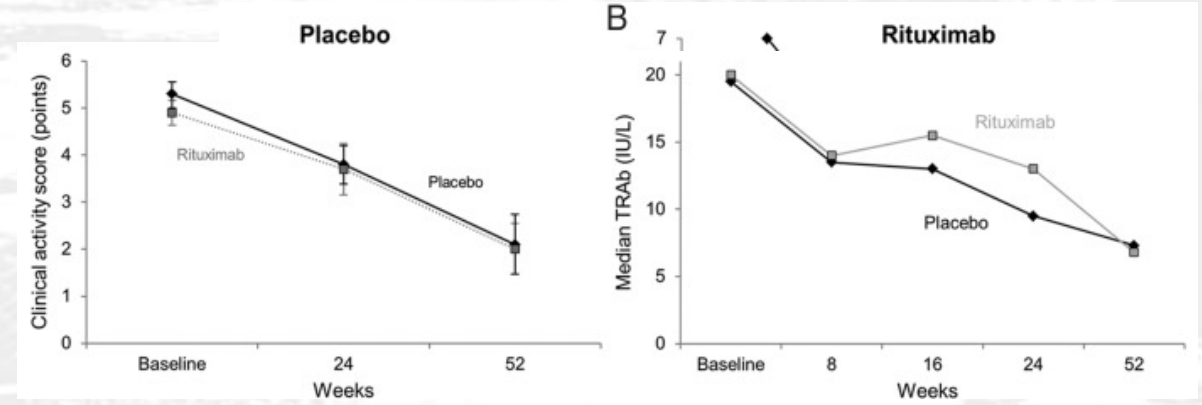
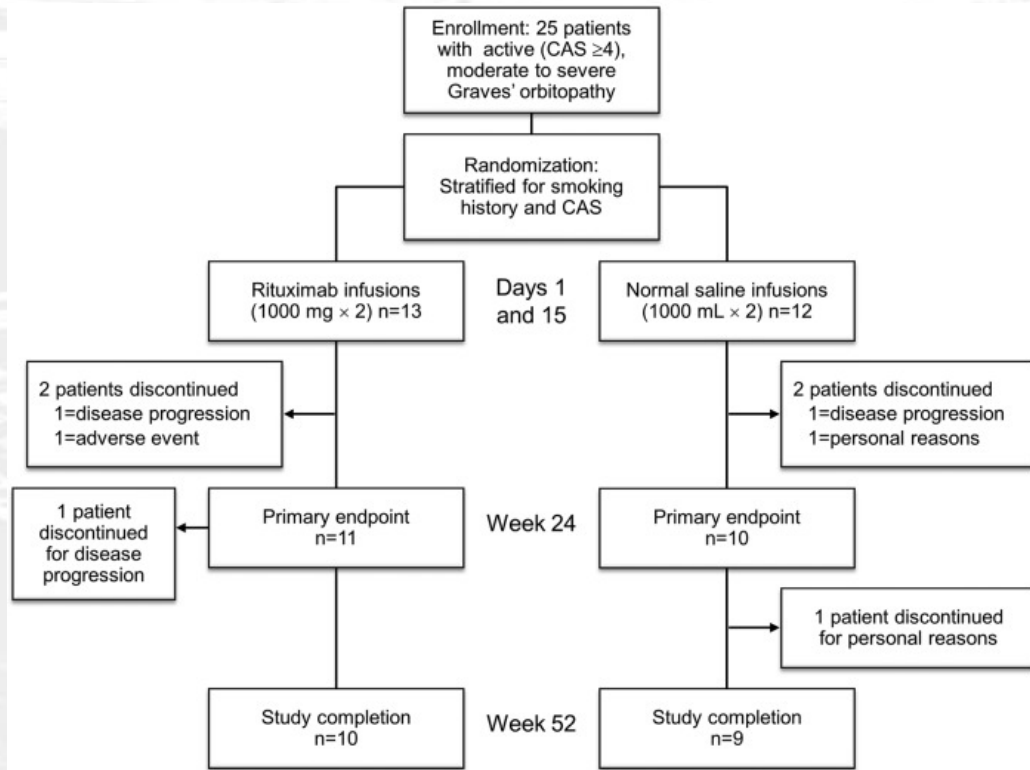


- RTX no es mejor que placebo

Italiano. Salvi.



Americano. Stan.



¿Por qué resultados tan diferentes?

MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE

Rituximab therapy for Graves' orbitopathy – lessons from randomized control trials

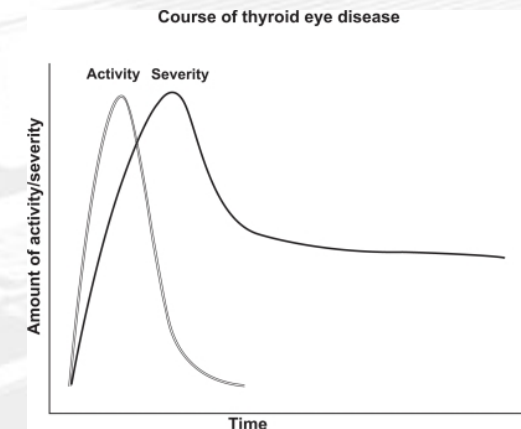
Marius N Stan¹ and Mario Salvi²

¹Mayo Clinic, Division of Endocrinology, Rochester, Minnesota, USA and ²Department of Clinical Sciences, Graves' Orbitopathy Center, Endocrinology, Fondazione Ca Granda IRCCS and University of Milan, Milan, Italy

Correspondence should be addressed to M N Stan. Email: stan.marius@mayo.edu

- Estudio italiano
 - Más mujeres y más jóvenes
 - TRAb más bajos
 - Más tiempo de evolución
 - Más fumadores

	Italian study (n=15)	US study (n=13)
Age (mean, years)	51.9	57.6
Gender (% women)	93	69
Smokers (%)	66.7	15.4
GO duration (months)	Mean: 4.5 ± 2.9	Mean: 30 ± 47.6 Median: 12 (8.2–27.2)
CAS baseline	Mean: 4.4/10 ± 0.7	Mean: 4.9/7 ± 1.0
CAS ≥4/CAS ≥6	14/15 and 2/15	13/13 and 3/13
GO severity	Moderate-to-severe	Moderate-to-severe ± progressive
Previous steroid therapy	3/15 (20%) (≥12 weeks prior)	4/13 (31%) (≥8 weeks prior)
TRAb (IU/L)	Mean: 10.7 ± 9.1	Mean: 28.1 ± 23.4 Median: 20 (9–60)
TRAb >20	4/15	7/13



Efectos secundarios RTX

Table 1 Adverse effects.

Side-effect type	Placebo (events/treated patients)	Rituximab (events/treated patients)	IV GC (events/treated patients)
Myalgias/arthralgias	2/12	2/28	0/16
Skin (rash, itching)	0/12	2/28	0/16
Infectious (bronchitis, conjunctivitis)	1/12	1/28	0/16
Vasculitis	0/12	1/28	0/16
Optic neuropathy	0/12	2/28	2/16
Transient loss of vision with cytokine release syndrome	0/12	2/28	0/16
Severe eye tearing	0/12	1/28	0/16
Mood changes	0/12	0/28	2/16
Blood pressure fluctuation	0/12	0/28	1/16
Hyperglycemia	0/12	0/28	1/16
Liver test abnormalities	0/12	0/28	2/16
GI (Tongue pain, abdominal pain, diarrhea)	1/12	2/28	1/16
Corneal breakdown	0/12	0/13	1/16
Insomnia	0/12	0/28	4/16
Mild infusion reaction	0/12	13/28	0/16
Total severe events	0/12	2/12	2/12
Total events	4/12	26/28	14/16
Total patients affected	3/12	8/13 + 13/15	9/16

Conclusión

- Los ensayos clínicos que existen ofrecen resultados contradictorios (evidencia Ib).
- Las poblaciones tratadas en los dos ensayos son diferentes lo que podría explicar los diferentes resultados.
- Estudio multicéntrico podría ser el siguiente paso para intentar aclarar el papel del RTX en oftalmopatía de Graves.