

Rituximab: historia, farmacología y perspectivas

Rituximab: history, pharmacology and perspectives

Dr. Edgardo E. Espinosa Estrada^I; Dr. Luis G. Ramón Rodríguez^I; Dra. Lisette Izquierdo Cano^I; Dr. Onel M. Ávila Cabrera^I; Dr. Carlos Hernández Padrón^I; Dr. Edgardo Espinosa Martínez^I

^IInstituto de Hematología e Inmunología. Ciudad de La Habana, Cuba.

RESUMEN

El rituximab integra la primera generación de anticuerpos monoclonales anti CD20 que se utiliza como terapia biológica en los síndromes linfoproliferativos crónicos de estirpe B, en enfermedades autoinmunes y en otras entidades donde hay proliferación de linfocitos B. Es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano que se obtiene por ingeniería genética, con eficacia y seguridad probadas, y que se puede usar como monoterapia o combinado con quimioterapia. En esta revisión se exponen los antecedentes históricos, la farmacología y las perspectivas de este medicamento.

Palabras clave: rituximab, farmacología, anticuerpo monoclonal.

ABSTRACT

The Rituximab tartrate is part of the first generation of anti-CD20 monoclonal antibodies used as biological therapy in stock 3 chronic lymphoproliferative syndromes, in autoimmune diseases, and in others entities where is present a B lymphocyte proliferation. It is a murine/human chimera monoclonal antibody obtained by genetic engineering, with a proven safety and effectiveness and that may be used as monotherapy or combined with chemotherapy. In present review are showed the historical backgrounds, the pharmacology and the perspectives of this drug.

Key words: Rituximab tartrate, pharmacology, monoclonal antibody.

INTRODUCCIÓN

En los últimos 10 años, la incorporación de la inmunoterapia en las hemopatías malignas ha provocado un favorable cambio en las opciones terapéuticas de los linfomas no hodgkinianos (LNH). Esta se basa en el uso de los anticuerpos monoclonales que atacan blancos específicos en los receptores de las células malignas, tales como el antígeno CD20 presente en un alto porcentaje de las células B de los síndromes linfoproliferativos crónicos.

En noviembre de 1997, la *Food and Drug Administration*, (FDA), EE.UU., aprobó el primer anticuerpo monoclonal: el rituximab (Mabthera®, Rituxan®, La Roche, Basilea, Suiza), para el uso clínico en el tratamiento de pacientes con LNH de bajo grado folicular, refractario o en recaída.¹

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano obtenido por ingeniería genética, que representa una inmunoglobulina glucosilada con las regiones constantes de la inmunoglobulina G1 (IgG1) humana y las secuencias de la región variable de las cadenas ligeras y cadenas pesadas murinas. Este anticuerpo se produce a partir de un cultivo en suspensión, de células de mamífero (células de ovario de hámster chino) y se purifica mediante cromatografía de afinidad y de intercambio iónico, que incluye procedimientos específicos de inactivación y de eliminación viral.²⁻⁴

MECANISMO DE ACCIÓN

El rituximab se une específicamente con el antígeno de membrana CD20, una fosfoproteína no-glucosilada localizada en los linfocitos pre-B y B maduros, tanto en células normales como malignas, pero no en células progenitoras hematopoyéticas, pro-células B, células plasmáticas u otros tejidos normales. El antígeno se expresa en más del 95 % de todos los LNH de células B. Este antígeno no se internaliza tras la unión del anticuerpo y no se desprende de la superficie celular. El CD20 no circula en plasma como antígeno libre y por esta razón, no compete por la unión con los anticuerpos.

El dominio Fab del rituximab se une con el antígeno CD20 y restablece funciones efectoras inmunes para mediar la lisis de las células B vía dominio Fc. Los mecanismos posibles de la lisis celular incluyen citotoxicidad complemento-dependiente como resultado de la unión de C1q; y la citotoxicidad celular anticuerpo-dependiente mediada por uno o más receptores Fcγ de la superficie de los granulocitos, macrófagos y células citotóxicas naturales (células NK, del inglés: *natural killer cells*).⁴⁻⁶ Este anticuerpo monoclonal también actúa sobre la proliferación y diferenciación de las células linfoides malignas, regulando el ciclo celular e induciendo la apoptosis a través de los canales de calcio, la activación de proteínas tirosina cinasas, principalmente la *lyk* y *fyn*, y la activación de la caspasa 3.⁷

Otra de las vías que utiliza este medicamento para inducir la apoptosis es la desregulación de la proteína anti-apoptótica *bcl2* presente en más del 70 % de los pacientes con LNH

folicular, mediante la inhibición de la producción de interleucina 10 y así potencia el efecto combinado con la quimioterapia.⁸

La expresión del inhibidor del complemento, el antígeno de superficie CD59 y en menor grado el CD55, pudieran estar asociados con una baja susceptibilidad de las células B malignas al rituximab, lo que da como resultado una disminución de la respuesta clínica.^{9,10}

Un nuevo mecanismo potencial, el "efecto vacuna" del rituximab, ha atraído particular atención. El mecanismo propuesto de muerte de las células B malignas por este anticuerpo podría considerar la presentación cruzada de antígenos del linfoma por las células presentadoras de antígeno y la preparación de las células T de linfomas antígeno-específicos. Actualmente se está investigando la posibilidad de que esta inmunoterapia pasiva pueda tener un efecto positivo sobre la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global de los pacientes.¹¹

FARMACOCINÉTICA

Las concentraciones séricas del anticuerpo aumentaron al incrementar la dosis en pacientes tratados con 125, 250 ó 375 mg/m², administrado una vez a la semana durante 4 semanas, en infusión intravenosa. Después de la primera perfusión, en los pacientes que recibieron la dosis de 375 mg/m² la vida media sérica del rituximab fue de 68,1 horas, la concentración máxima (C_{máx}) de 238,7 mg/mL, y el aclaramiento plasmático medio fue 0,0459 L/hora. Después de la cuarta perfusión, los valores promedio para la vida media en sangre, C_{máx} y aclaramiento plasmático, fueron de 189,9 horas, 480,7 mg/mL y 0,0145 L/hora, respectivamente. Las concentraciones séricas fueron significativamente superiores en los pacientes que presentaron respuesta comparado con los pacientes que no la presentaron, justo antes y después de la cuarta perfusión, y se correlacionaron negativamente con la carga tumoral. Generalmente, el rituximab se detectó en sangre durante 3 a 6 meses después de haber terminado la terapia.¹²

Tras completarse la primera dosis, la mediana del recuento de células B periféricas disminuyó por debajo de lo normal y su recuperación comenzó después de 6 meses. Los niveles de células B volvieron a su estado normal entre los 9 y los 12 meses después de finalizado el tratamiento.¹²

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Las indicaciones terapéuticas más conocidas incluyen:

- **LNH:**

- En combinación con quimioterapia en el tratamiento de los pacientes con LNH folicular estadios III-IV que no hayan sido tratados previamente.
- En el tratamiento de mantenimiento de los pacientes con LNH folicular en recidiva o refractario que respondan a la terapia de inducción con quimioterapia sola o en combinación con rituximab.
- Como monoterapia en el tratamiento de los pacientes con LNH folicular estadios III-IV resistentes a la quimioterapia o que están en su primera o segunda recaída.
- En combinación con quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona) en el tratamiento de los pacientes con LNH difuso de células grandes B (LDCGB) CD20 positivas.

- *Leucemia linfocítica crónica (LLC):*

- En el tratamiento de primera línea en pacientes con LLC en combinación con quimioterapia.

- *Artritis reumatoide:*

- Se usa en combinación con metotrexate para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide activa grave que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, incluidos uno o más tratamientos con inhibidores del factor de necrosis tumoral.¹³

Este anticuerpo se ha usado en otras enfermedades hematológicas con resultados alentadores, como es el caso de su combinación con talidomida en el LNH del manto refractario o en recaída,¹⁴ en el linfoma de Hodgkin predominio linfocítico nodular en recaída,¹⁵ en la púrpura trombocitopénica inmune,¹⁶ asociado con fludarabina en la enfermedad de Waldeström,¹⁷ en la leucemia de células peludas refractaria o en recaída,¹⁸ para la prevención de la recurrencia en la púrpura trombocitopénica trombótica,¹⁹ en la anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos fríos,²⁰ y en la hemofilia adquirida,²¹ entre otras.

Existen otras enfermedades no hematológicas en las que se requiere de una depleción de los linfocitos B, por lo que el uso del rituximab es efectivo, como por ejemplo: esclerosis múltiple,²² diabetes Mellitus tipo I con alergia a la insulina,²³ y pénfigo vulgar.²⁴

EFICACIA DEL MEDICAMENTO

Uno de los primeros estudios con este anticuerpo monoclonal fue realizado por *Davis* y otros,²⁵ el que incluyó un total de 58 pacientes con LNH folicular en recaída a los que se les administró un total de 4 dosis (375 mg/m² por vía intravenosa, una semanal) y se obtuvo 29 % de respuesta parcial (RP) y 11 % de respuesta completa (RC), con una sobrevida libre de progresión (SLP) de 17,8 meses.

Otro estudio piloto en pacientes con LNH indolente refractario o en recaída demostró la eficacia y seguridad de este anticuerpo, al obtenerse 48 % de respuesta global con una SLP de 13 meses con esquema de monoterapia.²⁶

Czuczman y otros realizaron un ensayo clínico fase II en 40 pacientes con LNH indolente no tratados, mediante la combinación del rituximab (375 mg/m² intravenoso) con quimioterapia CHOP; todos los pacientes obtuvieron una respuesta evidente (58 % RC y 42 % RP).²⁷

En un estudio al azar, 321 pacientes con LNH folicular en estadio avanzado fueron tratados con 8 ciclos de CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona) y otro grupo, con CVP más rituximab (375 mg/m²) con igual cantidad de ciclos. El primer grupo tuvo una respuesta del 57,2 % vs. 80,9 % el segundo, con RC del 10 % y el 40,7 %, respectivamente. En cuanto a la SLP se comprobó que fue de 7 meses en los enfermos que recibieron tratamiento con CVP y de 26 para los que recibieron la terapia combinada. En este estudio, todas las variables resultaron significativas, y se define una nueva línea estándar para el tratamiento de los LNH indolentes no tratados.²⁸

El rituximab también se ha usado como terapia de consolidación en los LNH indolentes. *Zinzani* y otros²⁹ realizaron un estudio donde compararon 2 combinaciones de quimioterapia: fludarabina-mitoxantrone (FM) y CHOP durante 6 ciclos, en 159 pacientes con LNH folicular no tratados y alcanzaron el 94 % y el 93 % de respuesta global,

respectivamente. En aquellos pacientes donde todavía persistía el bcl-2 (n=66), se utilizó el anticuerpo monoclonal en una dosis semanal a completar 4 dosis y se observó un aumento considerable de la respuesta completa y la remisión molecular en ambas ramas, superior en los que usaron FM.

Piro y otros, en el año 1999 demostraron que 8 dosis de Mabthera en monoterapia eran superiores a 4 en cuanto a la duración de la respuesta. Este trabajo es uno de los promotores del tratamiento de mantenimiento en los LNH indolentes.³⁰

El Grupo Suizo para la Investigación Clínica del Cáncer (SAKK, siglas en inglés), realizó un estudio aleatorizado para evaluar el rituximab como terapia de mantenimiento en los LNH. Se evaluaron 202 pacientes con LNH indolente refractario, en recaída o no tratados. Se usó el esquema de 4 dosis (375 mg/m²), una semanal. De ellos, 151 pacientes usaron una dosis de rituximab cada 2 meses hasta 8 meses como mantenimiento, y el resto fueron seguidos con observación (sin tratamiento). En los pacientes en recaída o refractarios la respuesta fue del 46 % para el 67 % en los no tratados que solo usaron rituximab. Los pacientes que usaron el anticuerpo monoclonal en el mantenimiento tuvieron una sobrevida libre de eventos muy superior al grupo de observación (23 meses vs. 12 meses; p=0,02) después de una mediana de seguimiento de 35 meses.³¹

Hainsworth y otros comunicaron un estudio fase II en 62 pacientes con LNH indolente (folicular o linfocítico pequeño) no tratados previamente, que recibieron rituximab (375 mg/m²) por vía intravenosa semanalmente, durante 4 semanas.³² Los pacientes con respuesta objetiva o enfermedad estable, a las 6 semanas continuaron terapia de mantenimiento con rituximab (375 mg/m²) en dosis y esquema similar a intervalos de 6 meses, con un máximo de 4 ciclos de rituximab o hasta la progresión de la enfermedad. La tasa de respuesta objetiva a las 6 semanas fue del 47 %; el 45 % de los pacientes tuvo enfermedad estable y solo el 8 % presentó progresión. Luego de la terapia de mantenimiento, la respuesta objetiva se elevó al 73 % con el 37 % de respuesta completa. La respuesta fue similar en pacientes con linfoma folicular vs. subtipo linfocítico pequeño (76 % vs. 70 %, respectivamente).

En los LNH agresivos, el uso de este anticuerpo también ha aportado valiosos resultados. El linfoma difuso de célula grande B (LDCGB) es el más frecuente de los LNH (constituye entre el 30 y el 50 % de todos los LNH). El tratamiento estándar de estos pacientes ha sido el CHOP, con el que se consigue alrededor del 80 % de respuestas globales (aproximadamente el 50 % son remisiones completas) y una supervivencia libre de enfermedad del 30-50 %.³³

En un estudio del grupo francés GELA se incluyeron 399 pacientes diagnosticados de LDCGB no tratados previamente, con edades comprendidas entre 60 y 80 años: 197 recibieron 8 ciclos de CHOP y 202 se trataron con 8 ciclos de rituximab-CHOP (R-CHOP). Los resultados fueron: respuesta completa (RP): 63 % vs. 76 % (p=0,005); sobrevida global (SG) a los 2 años: 57 % vs. 70 % (p=0,007). Estas diferencias se mantuvieron en pacientes con índice pronóstico internacional (IPI) ≥ 2 .³⁴ Estos resultados permitieron que el rituximab se aprobara como tratamiento de primera línea en el LDCGB.

En el estudio MinT liderado por el grupo alemán de linfomas, se consideraron 824 pacientes menores de 60 años con LDCGB de bajo riesgo que se trataron de forma aleatorizada con 6 ciclos de CHOP ó 6 ciclos de R-CHOP. Los resultados fueron: RC 67 % vs. 81 % (p=0,0001); SLP a los 2 años 60 % vs. 76 %, (p=0,00001); SG a los 2 años 87 % vs. 94 % (p=0,001). La conclusión fue que el rituximab mejora el resultado del tratamiento del LDCGB en pacientes jóvenes con índice pronóstico internacional (IPI) de bajo riesgo.³⁵

En un estudio multicéntrico norteamericano se trataron 632 pacientes con LDCGB de forma aleatorizada, con CHOP, R-CHOP, CHOP+ mantenimiento (rituximab cada 6 meses durante 2 años), o R-CHOP + mantenimiento. La conclusión fue que el rituximab mejora la SLE,

tanto en la inducción como en el mantenimiento, pero en este último no añade beneficio si ya se ha utilizado en la inducción.³⁶

Mabthera también es usado en pacientes con LNH de células B agresivo refractario o en recaída. En un estudio fase II de 36 pacientes con LDCGB en recaída, se asoció este anticuerpo con un esquema de quimioterapia intensiva (ICE; ifosfamida, carboplatino, etopósido) con el objetivo de lograr remisión para posteriormente realizar trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Al compararlo con el dato histórico de quimioterapia (QMT) con ICE sola, se evidenció la superioridad (RC: 53 % vs. 27 %; $p=0,01$).³⁷

Horwitz y otros administraron Mabthera como terapia de consolidación para prevenir la recaída en 29 pacientes que recibieron trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas en los LNH agresivos en recaída. Se hicieron 2 ciclos de rituximab semanal de 4 dosis cada uno (375 mg/m²). El primero inició al día 42 de terminar el trasplante y el segundo al día 180. Después de 30 meses de seguimiento, el estimado de SG fue del 88 % y de SLE del 83 %.³⁸

SEGURIDAD DEL MEDICAMENTO

Uno de los ensayos piloto más importantes en el que se reportaron los eventos adversos fue realizado por *McLaughlin* y otros en pacientes con LNH folicular refractario o en recaída.²⁶ La mayoría de estos eventos estuvieron relacionados con la infusión del medicamento y se presentaron entre los 30-120 min de iniciado el tratamiento. Los síntomas más frecuentes fueron fiebre, escalofríos, náuseas, astenia, broncoespasmo, disnea, prurito, hipotensión y cefalea. Aproximadamente el 90 % de estos eventos ocurrieron solo en la primera infusión. Dentro de los trastornos hematológicos se comprobó anemia (10 %), leucopenia (7 %), neutropenia (4 %) y trombocitopenia (3 %), todos entre grado I-II.

Coiffier y otros estudiaron 398 pacientes con LDCGB no tratados, con edad entre 60 y 80 años, con 8 ciclos de CHOP cada 21 días con rituximab o sin este.³⁴ Concluyeron que este anticuerpo no añade toxicidad significativa al esquema de quimioterapia. Las infecciones ocurrieron con similar frecuencia en ambos grupos de estudio y los eventos adversos grado I y II son más frecuentes en el grupo de R-CHOP.

Según *McLaughlin* y otros, el tratamiento con rituximab produjo una depleción rápida de linfocitos B.²⁶ En un grupo de 253 pacientes, el 14 % mostró una disminución de los niveles séricos de inmunoglobulinas.

Este anticuerpo monoclonal tiene bajo potencial de inmunogenicidad, ya que su mayor composición es humana. No se detectaron anticuerpos de inmunoglobulinas anti-ratón (HAMA) y solo al 0,8 % de 355 pacientes estudiados se les aislaron anticuerpos anti-quimérico humano (HACA).¹³

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

El rituximab está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad o anafilaxia a la proteína murina o a algún componente del producto.

Hay que mantener una vigilancia estricta en algunos sistemas como el respiratorio, donde se han reportado eventos de broncoespasmo, infiltrados pulmonares e insuficiencia respiratoria aguda.

Desde el punto de vista cardiovascular, es frecuente la hipotensión arterial durante la infusión y se han comprobado angina de pecho y arritmias cardíacas en pacientes que fueron tratados con este medicamento. En los pacientes con gran carga tumoral se han reportado casos de lisis tumoral aguda y en raras ocasiones se ha descrito la leucoencefalopatía multifocal progresiva como evento neurológico grave.

La vigilancia del hemograma es importante sobre todo en aquellos pacientes donde se use combinado con quimioterapia, ya que el rituximab en monoterapia no es mielodepresor, pues se ha usado en pacientes con hipofunción medular sin inducir mielotoxicidad.³⁹

PERSPECTIVAS

Después de la aprobación del rituximab en 1997, han surgido otras opciones terapéuticas sobre la molécula CD20. La FDA aprobó en febrero de 2002, el primer radiofármaco que combina Y⁹⁰, un radionúclido emisor de radiación β puro, con el anticuerpo monoclonal padre del rituximab, el ibritumomab. Este anticuerpo es una inmunoglobulina murina G1 kappa, dirigido al mismo epítipo del antígeno CD20. Ambos componentes, radionúclido y anticuerpo monoclonal, se unen mediante una molécula de tiuxetan (MX-DTPA) que actúa como un potente quelante; este compuesto se comercializa con el nombre de Zevalin® (Bayer, Leverkusen, Alemania). Su efecto terapéutico se basa en la alta dosis de radiación entregada a nivel celular proveniente de la radiación β del Y⁹⁰ dirigida por el anticuerpo contra el antígeno CD20 de la superficie. Al año siguiente también fue aprobado por la FDA otro radiofármaco de características e indicaciones similares, el tositumomab marcado con I¹³¹ conocido con el nombre comercial de Bexxar® (Glaxo Smith Kline, Londres, Inglaterra).⁴⁰

Las sucesivas investigaciones en la inmunología molecular han llevado a dividir en 3 generaciones los anticuerpos monoclonales anti-CD20. Una primera generación donde aparecen los de origen murino y quiméricos (ej: ibritumomab, tositumomab, rituximab); una segunda generación de anticuerpos monoclonales donde la fracción IgG1 es humanizada o totalmente humana para reducir su inmunogenicidad, pero con una región Fc no modificada (ocrelizumab, veltuzumab, ofatumumab); y una tercera generación humanizada con un dominio Fc designado para desarrollar opciones terapéuticas adaptadas sus funciones efectoras a través de mutaciones o fucosilación (TRU 015, AME 133v, Pro 13192).⁴¹

Los pertenecientes a la segunda y tercera generaciones se encuentran todavía en fases de ensayo, y el más avanzado desde el punto de vista clínico es el anticuerpo monoclonal ofatumumab (Arzerra™), medicamento completamente humanizado también conocido como HuMax-CD20, que inhibe en su fase inicial la activación de los linfocitos B. Está aprobado por la FDA para el tratamiento de la leucemia linfática crónica refractaria y está en estudio para el tratamiento de primera línea en leucemia linfocítica crónica, LNH folicular, artritis reumatoide y la esclerosis múltiple.^{41,42} Es generado por vía murina transgénica y tecnología hibridoma y producido en una línea celular murina recombinante mediante cultivo de células mamíferas y purificación tecnológica.⁴³

Comparado con el rituximab, el ofatumumab es similar en cuanto a citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo, pero es más potente en la citotoxicidad dependiente del complemento de las células linfomatosas con una baja densidad de antígeno CD20 y un alto número de CD55 y CD59 presente en la membrana celular.⁴³

Otra estrategia de tratamiento está dirigida a los mecanismos de resistencia de las líneas celulares linfomatosas, las que expresan altos niveles de Bcl-XL y donde el uso del bortezomib (inhibidor de proteosomas) ha mostrado resultados.⁴⁴ Sobre este mecanismo se

encuentra además la asociación del rituximab con miméticos-BH3 (proteína inhibitoria de la familia bcl2) que inducen la apoptosis;⁴⁵ y con desacetilasas de histonas que regulan la transcripción de genes involucrados.^{46,47}

Recientemente se publicó un estudio multicéntrico aleatorizado fase III donde se comparó la eficacia y seguridad del bendamustin asociado con rituximab (BR) contra el R-CHOP, como tratamiento de primera línea en pacientes con linfoma folicular y linfoma del manto. Los resultados fueron alentadores y demostraron la superioridad del BR, tanto en remisión completa como en sobrevida libre de eventos.⁴⁸

Pasada ya más de una década de la aprobación del primer anticuerpo monoclonal, el rituximab, está claramente demostrada su eficacia y seguridad en la terapia biológica de los síndromes linfoproliferativos crónicos de origen B así como en otras entidades no hematológicas donde el objetivo terapéutico es la depleción linfoide B. No obstante, hay una tendencia cada vez mayor de asociar este anticuerpo con otros agentes para así potenciar su acción y disminuir el rango de resistencia. Las recientes generaciones de anticuerpos anti CD20 serán las encargadas de lograr mejores resultados que los ya obtenidos y abrirnos nuevos horizontes dentro de la oncohematología.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maloney DG, Grillo-López AJ, White CA. IDEC-C2B8 (Rituximab) anti CD20 monoclonal antibody in patients with relapsed low-grade non- Hodgkin´s lymphoma. *Blood* 1997;90:2188-95.
2. Wilson WH. Chemotherapy sensitization by Rituximab: Experimental and clinical evidence. *Semin Oncol* 2000;6:30-6.
3. Maloney DG. Preclinical and phase I and II trial of Rituximab. *Semin Oncol* 1999;5:74-8.
4. Onrust SV, Lamb HM, Balfour JA. Rituximab. *Drugs* 1999;1:79-88.
5. Reff ME, Carner K, Chambers KS. Depletion of B cells in vivo by chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* 1994;83:435-45.
6. Maloney DG, Smith B, Appelbaum FR. The antitumor effect of monoclonal anti-CD20 (mAb) therapy includes direct anti-proliferative activity and induction of apoptosis in CD20 positive non-Hodgkin´s lymphoma cell lines. *Blood* 1996;88:637a.
7. Mathers S, Rickers A, Bommert K. Anti CD20 and B-cell receptor-mediated apoptosis: Evidence for shared intracellular signalling pathways. *Cancer Res* 2000;60:7170-6.
8. Alas S, Bonavida B, Emmanoulides C. Potentiation of Fludarabine cytotoxicity on non Hodgkin´s lymphoma by pentoxiphylline and Rituximab. *Anticancer Res* 2000;20:2961-6.
9. Bannerji R, Kitada S, Flinn IW. Apoptotic-regulatory and complement-protecting protein expression in chronic lymphocytic leukaemia: Relationship to in vivo Rituximab resistance. *J Clin Oncol* 2003;21:1466-71.
10. Golay J, Zaffaroni L, Vaccari T, Lazzari M, Borleri GM, Bernasconi S, et al. Biologic response of B lymphoma cells to anti-CD20 monoclonal antibody Rituximab in vitro: CD55 and CD59 regulate complement-mediated cell lysis. *Blood* 2000;95:3900-8.

11. Hilchey SP, Hyrien O, Mosmann TR, Livingstone AM, Friedberg JW, Young F. Rituximab immunotherapy results in the induction of a lymphoma idiotype-specific T-cell response in patients with follicular lymphoma: Support for a "vaccinal effect" of Rituximab. *Blood* 2009;113:3809-12.
12. Kosits C, Callaghan M. Rituximab: A new monoclonal antibody therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Oncol Nurs Forum* 2000;27:151-9.
13. Mabthera International Product Monography. 5 ed. Roche Pharmaceuticals. Hoffman-La Roche Ltd. Basel, Switzerland; 2004.
14. Kaufmann H, Raderer M, Wöhrer S, Püspök A, Bankier A, Zielinski C, et al. Antitumor activity of Rituximab plus thalidomide in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Blood* 2004;104:2269-71.
15. Schulz H, Rehwald U, Morschhauser F, Elter F, Driessen C, Rudiger T, et al. Rituximab in relapsed lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: Long-term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 2008;111:109-11.
16. Michael E, Bromberg MD. Immune thrombocytopenic purpura — the changing. Therapeutic Landscape. *N Engl J Med* 2006;355:1643-5.
17. Treon SP, Branagan AR, Loakimidis L, Soumerai JD, Patterson CJ, Turnbull B, et al. Long-term outcomes to Fludarabine and Rituximab in Waldenström's macroglobulinemia. *Blood* 2009;113:3673-8.
18. Thomas DA, O'Brien S, Bueso-Ramos C, Faderl S, Keating MJ, Giles FJ, et al. Rituximab in relapsed or refractory hairy cell leukemia. *Blood* 2003;102:3906-11.
19. Galbusera M, Bresin E, Noris M, Gastoldi S, Belotti D, Capoferri C, et al. Rituximab prevents recurrence of thrombotic thrombocytopenic purpura: A case report. *Blood* 2005;106:925-8.
20. Calvo-Villas JM, Cuesta Tovar J, Carreter de Granda E, Sicilia Guillén F. Respuesta diferida a Rituximab de una enfermedad hemolítica por crioglobulinas. *An Med Interna* 2006; 23: Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0212-71992006000500005&script=sci_arttext (Accedido en 14 dic. 2009).
21. Wiestner A, Cho HG, Asch AS, Michelis MA, Zeller JA, Peerschke EI. Rituximab in the treatment of acquired factor VIII inhibitors. *Blood* 2002;100:3426-8.
22. Hauser SL, Waubant E, Douglas L, Arnold MD, Vollmer T, Antel J, et al. B-Cell depletion with Rituximab in relapsing_remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008;358:676-88.
23. Patrick FK, Yong MB, Malik R, Arif S, Peakman M, Amiel S. Rituximab and Omalizumab in severe, refractory insulin allergy. *N Engl J Med* 2009;360:1045-7.
24. Razzaque A, Spigelman Z, Cavacini LA, Posner MR. Treatment of pemphigus vulgaris with Rituximab and intravenous immunoglobulin. *N Engl J Med* 2006;355:1772-9.
25. Davis TA, Grillo-López AJ, White CA, McLaughlin P, Czuczman MS, Link BK, et al. Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non Hodgkin's lymphoma: Safety and efficacy of re-treatment. *J Clin Oncol* 2000;18:3135-43.

26. MacLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: Half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998;16: 2825-33.
27. Czuczman MS, Grillo-López AJ, White CA. Treatment of patient with low-grade-B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999;17:268-76.
28. Marcus R, Imrie K, Belch A. An international multicentre, randomized, open-label phase III trial comparing Rituximab added to CVP chemotherapy to CVP chemotherapy alone in untreated stage III/IV follicular non-Hodgkin's lymphoma: Final analysis. *Blood* 2003;102:28a.
29. Zinzani PL. A multicenter randomized trial of Fludarabine and Mitoxantrone plus Rituximab versus CHOP plus Rituximab as first line treatment in patient with follicular lymphoma. *Blood* 2002;100:93a.
30. Piro LD, White CA, Grillo-López AJ, Janakiraman N, Saven A, Beck TM, et al. Extended Rituximab therapy for relapsed or refractory low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 1999;10:655-61.
31. Ghilmini M, Schmitz S-FH, Cogliatti SB. Prolonged treatment with Rituximab in patient with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood* 2004;103:4416-23.
32. Hainsworth JD, Litchy S, Burris HA, Scullin D, Corso S, Yardley D, et al. Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:4261-7.
33. Elias L, Portlock CS, Rosenberg SA. Combination chemotherapy of diffuse histiocytic lymphoma with Cyclophosphamide, Adryamycin, Vincristine and Prednisone (CHOP). *Cancer* 1978;42:1705-10.
34. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus Rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:235-42.
35. Pfreundschuh M, Truemper L, Gill D, Osterborg A, Pettengell R, Trneny M, et al. First analysis of the completed Mabthera International (MINT) Trial in young patients with low-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): Addition of Rituximab to a CHOP-like regimen significantly improves outcome of all patients with the identification of a very favorable group with IPI 0 and non bulky disease. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2004;104:157.
36. Habermann TM, Weller E, Morrison VA, Cassileth PA, Cohn J, Dakhil S, et al. Rituximab-CHOP versus CHOP with or without maintenance Rituximab in patients 60 years of age or older with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): An update. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2004;104:127.
37. Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD, Portlock C, Straus D, Noy A, et al. Rituximab and ICE as second-line therapy prior to autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2004;103:3684-8.

38. Horwitz SM, Negrin RS, Blume KG, Breslin S, Stuart MJ, Stockerl-Goldstein KE, et al. Rituximab as adjuvant to high-dose therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 2004;103:777-83.
39. Bibliomed 2000-2009. PA: Rituximab ATC: Agente antineoplásico. Vademecum Vallory Ed; 2000. Ediciones Médicas S.A. Disponible en: <http://www.bibliomed.com/vademecum/products.cfm?id=7527>
40. Amaral H, Majlis A, Pruzzo R, Morales B, Gil C, Coudeu I, et al. La Medicina nuclear más allá de las imágenes. *Alasbimn Journal* 2005 ; 7 (29): Article N° AJ29-1. Disponible en: http://www2.alasbimnjournal.cl/alasbimn/CDA/sec_b/0,1206,SCID%253D14544,00.html
41. Lim SH, Beer SA, French RR, Yohnson P, Glennie MJ, Cragg MS. Monoclonal antibodies. Historical and future perspectives. *Haematologica* 2009. Disponible en: <http://www.haematologica.org/cgi/reprint/haematol.2008.001628v1>
42. Wikipedia, la enciclopedia libre. Ofatumumab. Disponible en: <http://es.wikipedia.org/wiki/Ofatumumab>
43. Teeling JL, French R, Cragg MS, van den Brakel J, Pluyter M, Huang H, et al. Characterization of new human CD20 monoclonal antibodies with potent cytolytic activity against non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 2004;104:1793-1800.
44. Vega MI, Martínez-Paniagua M, Jazirehi AR, Huertz-Yeppez S, Umezawa K, Martínez-Maza O, et al. The NF-B inhibitors (Bortezomib and DHMEQ) sensitive Rituximab-resistant AIDS-B-non Hodgkin Lymphoma to apoptosis by various chemotherapeutic drug. *Leuk Lymphoma* 2008;49:1982-94.
45. Stolz C, Hess G, Hahtinel PS, Grabellus F, Hoffarth S, Schmid KW, et al. Targeting Bcl-2 family proteins modulates sensitivity of B-cell Lymphoma to Rituximab induced apoptosis. *Blood* 2008;112:3312-21.
46. Zhao WL, Wang L, Liu YH, Yan JS, Leboeuf C, Liu YY, et al. Combined effects of histone deacetylase inhibitor and Rituximab on non-Hodgkin's B-lymphoma cells apoptosis. *Exp Hematol* 2007;35:1801-11.
47. Kirschbaum M, Zain J, Popplewell L, Pullarkat V, Obadike N, Frankel P, et al. Phase 2 study of suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's lymphoma: A California Cancer Consortium study. *J Clin Oncol (ASCO Annual Meeting Proceedings)* 2007;25(18S):18515.
48. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat A, von Gruenhagen U, Losem C, et al. Bendamustine plus Rituximab is superior in respect of Progression Free Survival and CR rate when compared to CHOP plus Rituximab as first-line treatment of patients with advanced follicular, indolent, and mantle cell lymphomas: Final results of a randomized phase III study of the stIL (Study Group Indolent Lymphomas, Germany). 51th ASH Annual Meeting and Exposition. December 2009. Online Program and Abstracts. Disponible en: <http://ash.confex.com/ash/2009/webprogram/Paper20178.html>

Recibido: 22 de marzo del 2010.

Aprobado: 10 de abril del 2010.

Dr. *Edgardo E. Espinosa Estrada*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, Ciudad de La Habana, CP 10800, Cuba. Tel (537) 643 8695, 643 8268, Fax (537) 644 2334. e-mail: ihidir@hemato.sld.cu

Website: <http://www.sld.cu/sitios/ih>