



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
CENTRO MEDICO NACIONAL ISSSTE "20 DE NOVIEMBRE"
SERVICIO DE REUMATOLOGÍA

Niveles de Inmunoglobinas séricas en
pacientes con Artritis Reumatoide que
han recibido ciclos repetidos de anti
CD20, y su correlación clínica

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
REUMATOLOGÍA

PRESENTA:
DRA. MARIANA SALINAS MORAN

ASESOR DE TESIS:
DRA. FEDRA IRAZOQUE PALAZUELOS



NÚMERO DE REGISTRO 163.2010

MÉXICO, D.F. 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**CENTRO MEDICO NACIONAL ISSSTE "20 DE NOVIEMBRE"
SERVICIO DE REUMATOLOGÍA**

TESIS DE POSGRADO

**NIVELES DE INMUNOGLOBULINAS SÉRICAS EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE
QUE HAN RECIBIDO CICLOS REPETIDOS DE ANTI CD20, Y SU CORRELACIÓN CLÍNICA**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
REUMATOLOGÍA**

PRESENTA:

DRA. MARIANA SALINAS MORAN

ASESOR DE TESIS:

DRA. FEDRA IRAZOQUE PALAZUELOS

NÚMERO DE REGISTRO 163.2010

MÉXICO, D.F. 2011

DR. AURA ERAZO VALLES SOLIS
SUB-DIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DRA. FEDRA IRAZOQUE PALAZUELOS
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE REUMATOLOGIA

DRA. FEDRA IRAZOQUE PALAZUELOS
ASESORA DE TESIS

DRA. MARIANA SALINAS MORAN
AUTORA DE LA TESIS

INDICE

1. Resumen	1
2. Problema	3
3. Antecedentes	3
4. Justificación	13
5. Hipótesis	13
6. Objetivo General	13
7. Objetivos Específicos	13
8. Material y Métodos	14
a. Muestra	14
b. Unidades de Observación	14
c. Grupo Control	14
d. Criterios	14
e. Variables	15
f. Fuentes	16
9. Análisis Estadístico	17
10. Consideraciones Éticas	17
11. Resultados	17
12. Discusión	25
13. Conclusión	26
14. Anexos	
a. Hoja de Recolección de Datos	27
b. Consentimiento Informado	28
15. Referencias	29

1. Resumen

El tratamiento con rituximab es una opción eficaz para el manejo de la Artritis Reumatoide, con un rango de seguridad aceptable, esta se ha probado en múltiples ensayos clínicos, la mayoría de ellos han analizado pacientes que han recibido un solo ciclo de tratamiento anti CD20, por lo que resulta de interés investigar los efectos que esta terapéutica puede tener en ciclos repetidos, tanto serológica, como clínicamente, por lo que en el presente estudio se realizarán determinaciones de niveles de inmunoglobulinas séricas, en pacientes que han sido sometidos a múltiples infusiones de este tratamiento, y se revisará si estos pueden tener relación con la respuesta clínica o los efectos adversos tipo infecciosos.

El incremento del uso de terapias biológicas para el tratamiento de Artritis Reumatoide, hace relevante conocer los efectos terapéuticos y adversos que puedan causar a nuestros pacientes, debido a su gran costo económico es especialmente importante como sistema de salud tener adecuadamente sustentado el uso, en el caso, de terapia Anti CD20. En nuestro centro hospitalario contamos con gran número de pacientes que reciben dicho tratamiento, el recurso técnico para evaluar cambios séricos lo cual hace factible la realización de este estudio, y dado que el uso de ciclos repetidos de rituximab es un tema poco explorado en nuestro país, esto hace novedoso el conocimiento que se obtendrá de la presente investigación. Esto sin lugar a dudas es de suma importancia por las posibles medidas preventivas, sobre todo en relación a evitar eventos adversos serios como las infecciones graves, del tipo de neumonía, o artritis séptica que requieren hospitalización para recibir tratamiento antibiótico intravenoso

El objetivo es medir los niveles séricos de inmunoglobulinas (IgG, IgM e IgA) en pacientes con artritis reumatoide que han recibido 2 o más ciclos de rituximab, y correlacionar esto con la actividad de la enfermedad

También se evaluaron los niveles séricos de inmunoglobulinas en pacientes con artritis reumatoide que hallan recibido 2 o más ciclos de rituximab, se correlacionaron los niveles de Inmunoglobulinas con la actividad de la Artritis Reumatoide de acuerdo a DAS 28 realizados en su consulta habitual y se correlacionaron niveles de inmunoglobulinas con en número de procesos infecciosos presentados

Material y Método:

Fueron estudiados 50 pacientes con diagnóstico de AR a quienes se les ha infundido Rituximab en al menos dos ocasiones como parte del tratamiento de Artritis reumatoide. Todos los pacientes cumplieron los criterios diagnósticos de 1999 para AR del ACR. 49 pacientes fueron mujeres y solo hubo un hombre, la edad media de los pacientes fue de 51 años (rango 21 a 71 años) y la media de duración de la enfermedad fue de 10 años (rango 5 a 23 años). El estudio fue aprobado por el comité de ética del CMN "20 de Noviembre". Y todos los pacientes firmaron el respectivo consentimiento informado. Las muestras de sangre fueron tomadas y procesadas en el laboratorio de dicha unidad y se les realizó determinación de inmunoglobulinas (IgM, IgG e IgA) por nefelometría con un equipo automatizado BNI IDade Behring, y reportados en mg/dL. Paralelamente se realizó revisión de los expedientes clínicos y se registraron el número de las infecciones en el último año (media 0.9 infecciones/paciente/año) y de estas cuales fueron severas, estando en este rango solo 4 (media 0.1 infecciones severas). Se obtuvieron porcentajes para las variables cualitativas nominales, y para las variables cuantitativas se obtuvieron medias y medianas. Se calcularon los riesgos relativos e intervalos de confianza con la aplicación de χ^2 y se estimó p en relación a los niveles de inmunoglobulinas, y el número de infusiones recibidas, así como la presencia de infecciones.

Resultados:

Los niveles de inmunoglobulinas de los 50 pacientes reclutados se encontraron alterados en 16 pacientes (32%), catorce (28%) por la presencia de niveles bajos de IgM, y dos (4%) por niveles elevados de IgA, de aquellos que tuvieron IgM baja, se encontró que el 12 (85%) eran del grupo de quienes habían recibido más de 2 ciclos de rituximab, y 2 (15%) son de quienes recibieron sólo dos ciclos hasta ese momento lo cual representa una incidencia del 0.57 y 0.07 respectivamente, y por lo tanto se calculó un riesgo relativo de 8.2 (IC 2.9-23.7), es decir, se tiene un riesgo 7.2 veces mayor de tener niveles bajos de IgM si se ha recibido más de 2 ciclos de rituximab con $p < 0.05$. En relación a los niveles de IgM y la presencia de infecciones en el último año, se encontró que de las 28 infecciones detectadas, la mayoría de las infecciones estuvieron presentes en los que tuvieron IgM en niveles normales 23 (82%), y sólo 5 (17%) infecciones se detectaron en personas con IgM baja, representando una incidencia de 0.63 y 0.35 respectivamente, con un RR de 0.55 (IC 0.28-0.95) lo cual paradójicamente significaría que el tener IgM baja sería un factor protector contra infecciones, $p < 0.05$, pero en relación al número de ciclos recibidos de rituximab, se encontró que de las infecciones detectadas en el último año, 13 (47%) se presentaron en los pacientes que habían recibido más de 2 ciclos y 15 (53%) en quienes recibieron sólo 2, con incidencia de 0.5 y 0.6 respectivamente, con un RR de 1.19 (IC 1.35-1.91) sin embargo para este caso, el resultado puede atribuirse al azar ($p > 0.05$). En relación a la actividad de la enfermedad y los niveles de inmunoglobulinas, se encontró que de los pacientes que en remisión, cinco (42%) tenían IgM baja y 7 (58%) tenían IgM normal, lo cual representa una incidencia de 0.35 y 0.19 respectivamente con un RR de 1.8 (IC 0.7-4.52), lo cual traduce una mayor probabilidad de estar en remisión si se tiene IgM baja, pero en este caso $p > 0.05$, lo cual no hace el resultado significativo, así mismo el haber recibido más de dos ciclos de rituximab y la actividad de enfermedad arrojó un RR de 1.4 (IC 0.5-3.91), pero también en este caso hubo $p > 0.05$.

Discusión:

Los resultados obtenidos en este estudio, corroboran lo detectado en otros estudios publicados los cuales tuvieron un enfoque similar, se ha encontrado afectación de los niveles de inmunoglobulinas, con el uso de rituximab, pero en el caso nuestro únicamente se vio alteración en los niveles de IgM, no así en el resto de las inmunoglobulinas; hubo una importante relación con el hecho de haber recibido más de 2 ciclos de rituximab, sin embargo no hubo significado clínico de ello, ya que ninguno de estos pacientes tuvieron infecciones severas, y muy pocos reportaron infecciones de cualquier tipo en el último año; esto no es concordante con los grandes estudios de seguridad del rituximab, en los que se mencionan hasta un RR de 1.68 para infecciones severas, probablemente atribuible a nuestro limitado número de pacientes. En relación a la actividad de la enfermedad, si hubo mayor incidencia de remisión de la Artritis Reumatoide, si se tiene descenso de IgM, sin embargo, no hay un cambio estadísticamente significativo en relación a ello, así como en el nivel de actividad de la enfermedad y el número de ciclos de rituximab recibidos, ya que a pesar de que hay en apariencia una mayor probabilidad de lograr remisión con la reinfusión del tratamiento, ya que con mayor número de ciclos recibidos aparentemente había más posibilidades de encontrarse en remisión, este resultado no tiene peso estadístico.

2. Problema

¿Cuáles son los efectos del rituximab sobre los niveles de inmunoglobulinas séricas en pacientes con Artritis Reumatoide, cuando lo han recibido por ciclos repetidos?

El tratamiento con rituximab es una opción eficaz para el manejo de la Artritis Reumatoide, con un rango de seguridad aceptable, esta se ha probado en múltiples ensayos clínicos, la mayoría de ellos han analizado pacientes que han recibido un solo ciclo de tratamiento anti CD20, por lo que resulta de interés investigar los efectos que esta terapéutica puede tener en ciclos repetidos, tanto serológica, como clínicamente, por lo que en el presente estudio se realizarán determinaciones de los niveles de inmunoglobulinas séricas, en pacientes que han sido sometidos a múltiples infusiones de este tratamiento, y se revisará si estos pueden tener relación con la respuesta clínica o los efectos adversos tipo infecciosos.

3. Antecedentes

Aunque la causa de la artritis reumatoide (AR) continua desconocida, nuestro mejor entendimiento de la patogénesis, combinada con los avances en la biotecnología, nos ha llevado a terapias innovadoras que tienen como blanco central un elemento patogénico de la enfermedad. Específicamente, un progreso significativo ha sido la caracterización de la red de citocinas responsables de la inflamación en AR que ha generado terapias contra el factor de necrosis tumoral (FNT) y la interleucina-1 (IL-1), necesitando terapias adicionales debido a la insuficiencia de las existentes para conseguir mejoría clínica significativa.

Aunque ya se sabía previamente del rol inmunopatogénico de la célula B en la AR, incluyendo la secreción de autoanticuerpos, presentación de autoantígenos, producción de citocinas proinflamatorias, y la regulación de la función de las células dendríticas, no se había usado aun ninguna terapia especifica contra estas células, hasta que se probó rituximab, que se había desarrollado originalmente como tratamiento para linfomas.

En la AR la inmunidad innata y la adaptativa juegan roles importantes en la instalación y mantenimiento de la enfermedad. Se ha pensado que en sujetos genéticamente susceptibles a enfermedades autoinmunes, existen factores ambientales y endógenos, hasta ahora desconocidos, que desencadenan la inflamación articular y el desarrollo de la AR. En etapas clínicas tempranas de la enfermedad, las células inflamatorias como macrófagos, linfocitos, células plasmáticas, neutrófilos, basófilos, mastocitos, y células

dendríticas son reclutadas dentro del tejido sinovial. La activación descontrolada de células inflamatorias, células sinoviales, condrocitos y osteoclastos producen citocinas, y otros factores proinflamatorios, proteasas, metaloproteasas que resultan en la hipertrofia celular e hiperplasia del tejido sinovial, formación de pannus, destrucción de cartílago y erosión del hueso subcondral. La inflamación autoinmune descontrolada de las articulaciones causa intenso dolor y lleva a la destrucción de las estructuras articulares, deformidades y la restricción de las funciones articulares.

Las células B son generadas en la médula ósea con reactividad a un antígeno específico y son liberadas a la circulación y se convierten en células B nativas. Cuando se encuentran con el antígeno se activan y participan en reacciones del centro germinal, estas involucran interacción de las células B y T como la presentación de antígenos, a través de las moléculas co-estimuladoras, este proceso lleva a mecanismos efectoros. Las células plasmáticas de vida corta proveen una respuesta inmediata de anticuerpos, y en el caso de células plasmáticas IgM pueden crecer sin células T cooperadoras. Las células plasmáticas de vida larga, persisten por muchos años migrando y manteniendo los niveles de inmunoglobulinas en rangos normales. Las células B de memoria también contribuyen a la memoria de la inmunidad requiriendo un umbral mas bajo para su reactivación cuando se encuentran con su antígeno conocido y rápidamente se diferencian. La activación de las células T inducida por la interacción con las células B pueden activar otros mecanismos efectoros, como la liberación de citocinas proinflamatorias. No se sabe si son las células B o las células T las principales responsables para la pérdida de la autotolerancia en la AR, pero durante su estancia en los centros germinales, los anticuerpos pueden modificar su afinidad, lo cual puede dar la oportunidad para que se produzcan anticuerpos autorreactivos.

Las células B están presentes en el tejido sinovial inflamado en pacientes con AR. En los pacientes con AR, las células B producen anticuerpos que activan los fagocitos y el complemento. Las células B también presentan autoanticuerpos y proveen señales de coestimulación para las células T autorreactivas, y producen citocinas que además activan células B y otras células inflamatorias. El factor reumatoide, los anticuerpos contra péptido C de citrulina son anticuerpos que están relacionados con Artritis reumatoide en humanos. El factor reumatoide esta presente en la mayoría de los pacientes con artritis, y está relacionado con enfermedad mas agresiva. El factor reumatoide no es específico de la Artritis reumatoide, ya que puede encontrarse en individuos que jamás desarrollen la enfermedad. Así mismo, hay pacientes con la enfermedad que nunca desarrollan factor reumatoide. En AR, el factor reumatoide se encuentra en las clases IgM a IgG, y probablemente su maduración se lleve al cabo en los centros germinales presentes en la

sinovial inflamada. Peptidil deaminasa es una familia de genes que codifican un grupo de enzimas que se encargan de la citrulinización de los residuos de arginina, y son responsables del desarrollo de los anticuerpos anticitrulinados. Y se ha sugerido que los alelos tipo 4 de peptidilarginin deminasa son los genes susceptibles para AR. Se ha encontrado en la sinovial de los pacientes con AR reproducción de anticuerpos anticitrulinados por las células B, y estos han mostrado ser específicos para AR, y también pueden relacionarse con pronóstico de enfermedad agresiva, y destructiva.

Las células B funcionan también como células presentadoras de antígeno, y provén señales de coestimulación para la activación de las células T. La coestimulación CD 80/86-CD28 es importante para la activación de las células T, y también ha sido demostrada su importancia en el desarrollo de artritis en modelos murinos, ya que los ratones con carencia de CD28 no desarrollan artritis inducida por colágena, como se demostró en 1999 en estudio realizado por Tada Y y colaboradores, y en humanos la artritis es atenuada por una proteína de fusión quimérica CTLA4-Ig (análoga a abatacept), la cual previene las señales de coestimulación para la activación de células T. En modelos murinos MRL-lpr/plr en los que se han provocado la deficiencia de células B, la activación de células T y el desarrollo de células T de memoria son severamente dañadas. En murinos con deficiencia de CD80/86 especialmente en células B que fueron tratados con proteoglicanos, para inducir artritis, no la desarrollaron, de hecho estuvieron protegidos contra ella. Todo ello hizo suponer que la depleción selectiva de las células B sería útil para el tratamiento de AR.

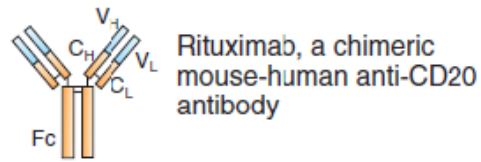
CD20 es una fosfoproteína no glicosilada expresada en la superficie de las células B maduras que salen de médula ósea a la sangre. No se expresa en células madre o en células plasmáticas que han regresado a la médula ósea. Esta expresión selectiva en las células maduras pero no en precursores lo hace un blanco muy atractivo. Tras depleción de células CD20 positivas se puede esperar la regeneración de las células B y reducción de los niveles de inmunoglobulinas, al menos con la terapia inicial. Además la unión de un anticuerpo a CD20 evita que este se internalice.

CD20 ha sido un buen blanco usando el anticuerpo monoclonal rituximab en una gran variedad de enfermedades malignas hematológicas y enfermedades autoinmunes reumatológicas. La biología de CD20 y el mecanismo en el que se convierte en blanco de tratamiento no son completamente entendidos. El CD20 no parece tener un ligando natural, y destaca que en los estudios en murinos carentes de CD20, estos han demostrado, en su mayoría, tener características fenotípicas normales.

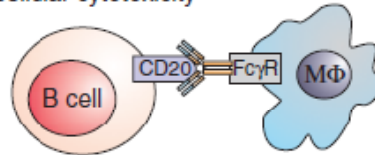
Por lo que la depleción de las células B con un anticuerpo anti CD20, el cual se ha visto es un marcador específico de maduración de estas, inhibe la activación su activación y la producción de citocinas proinflamatorias en la sinovial reumatoide, demostrado inicialmente en modelos murinos en quienes de había inducido artritis por colágena esto corroborado en 2001 y 2007 por O'Neal y Takamura en sus respectivos estudios.

Los efectos de Rituximab, un anticuerpos anti CD20 causó la depleción de las células B maduras en las características histológicas de la sinovial de un pequeño número de pacientes con AR que ingresaron a una investigación abierta. Las muestras del tejido sinovial fueron obtenidas por artroscopia antes y después de la administración de rituximab, que también repletó las células B CD20+ circulantes. Los niveles de células B en la sinovial fueron marcadamente disminuidas y, en algunos pacientes totalmente abolidas después del tratamiento, pero no disminuyo los niveles de células plasmáticas u otras células B CD22+ estudiado en el estudio ARISE publicado den 2008.

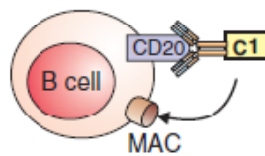
El Rituximab es un anticuerpo monoclonal IgG1, dirigido contra el receptor CD20 presente en los linfocitos B. El anticuerpo corresponde a una inmunoglobulina IgG1 kappa, compuesta de una porción murina (cadenas ligera y pesada de la región variable) y una región constante humana. El dominio Fab (murino) del Rituximab se une al antígeno CD20 de los linfocitos B, y el dominio Fc (humano) realiza las funciones efectoras del sistema inmune, con el fin de inducir lisis de los linfocitos B. El receptor CD20 no se encuentra en las células madre hematopoyéticas, ni en las células pro-B, células plasmáticas normales o en otros tejidos normales. Por lo que es altamente selectivo contra una subpoblación determinada de Linfocitos B. El CD20 regula algunos pasos tempranos en el proceso de activación para el ciclo celular y diferenciación, y posiblemente funcione como un canal de calcio. El antígeno CD20 no es liberado de la superficie celular y no se internaliza en las células luego de la unión del anticuerpo. En rituximab el dominio variable de la cadena ligera y la cadena pesada (sitio de unión al antígeno) de un anticuerpo anti CD20 murino 2B8 ha sido unido a una cadena ligera -K y un dominio contante de una cadena pesada IgG1 formando un anticuerpos quimérico humano-murino. Rituximab se une a CD20 en las células B y por eso induce a citotoxicidad dependiente de complemento y de anticuerpos contra la célula B causando la depleción de las mismas. También puede inducir apoptosis en las células B.



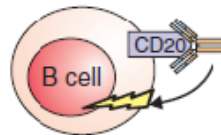
A Antibody-dependent cellular cytotoxicity



B Complement-dependent cytotoxicity



C Induction of apoptosis



El Rituximab fue el primer anticuerpo monoclonal aprobado por la “Food and Drug Administration” (FDA) para el manejo de enfermedades malignas (linfomas de células B no Hodgkin, tanto en linfoma refractario, como en recaídas y en linfoma folicular de bajo grado de malignidad con células CD20), y desde su introducción se ha utilizado en más de 300,000 pacientes con este tipo de patologías.

En Artritis Reumatoide se han realizado ensayos clínicos controlados, doble ciego, aleatorizados para probar la eficacia del Rituximab, especialmente en aquellos pacientes que no han mostrado buena respuesta terapéutica a anti TNF (anticuerpos anti Factor de Necrosis Tumoral), en todos ellos se ha demostrado disminución en los índices de actividad de la enfermedad y se ha encontrado buena tolerancia de los pacientes con artritis reumatoide a la infusión de anti CD20 y las reinfusiones, las cuales ya han sido exploradas en múltiples estudios, incluidas las extensiones de los estudios mas representativos de este medicamento biológico como el estudio REFLEX y DANCER.

El primer estudio que probó la eficacia del rituximab en la AR fue un estudio abierto con 5 pacientes que habían fallado al tratamiento de al menos 5 FARMES. Los pacientes recibieron 4 infusiones de rituximab con dosis de 300mg en una ocasión, y 600mg en tres

ocasiones. En este protocolo se incluyeron esteroides orales, y ciclofosfamida, los 5 pacientes tuvieron respuesta ACR 50, y 3 pacientes ACR 70 a los 6 meses, dos pacientes recayeron después de 6 meses entonces fueron nuevamente tratados con rituximab logrando una respuesta ACR 70, ningún efecto adverso severo se observó. Este estudio se extendió a 22 pacientes, todos con AR activa, erosiva y refractaria a tratamiento con FARMES no biológicos. El resultado de este estudio preliminar sugirió que rituximab tenía efectos benéficos en el tratamiento de AR en combinación con ciclofosfamida. Eventos adversos severos o infecciones severas no se reportaron.

Se realizó un pequeño estudio abierto de 28 semanas fase I/II con 17 pacientes, incluidos 6 con historia de falla a anti-TNF, todos los pacientes recibieron metotrexate y algunos pacientes algún otro FARME no biológico como terapia de respaldo a las 28 semanas se habían obtenido respuestas ACR 20, ACR 50 y ACR 70 en 67% 33% y 17% respectivamente.

Se elaboró un estudio fase IIb aleatorizado, doble ciego, y placebo-control (Dose-Ranging Assesment: International Clinical Evaluation of Rituximab in Rheumatoid Arthritis; DANCER) para conocer la eficacia del rituximab en pacientes con actividad moderada o severa de AR. Este estudio tuvo 456 participantes todos recibieron metotrexate (10 a 25mg por semana). Todos tenían historia de falla a otros FARMES biológicos y no biológicos y tenían artritis moderada a severa. Se incluyeron tanto pacientes seropositivos como seronegativos. La población prioritaria fueron los 367 seropositivos. Cuando se investigó la eficacia de la droga la respuesta ACR 20 se obtuvo con un menor número necesario a tratar comparado con el placebo no así en ACR 50 y ACR 70. Sin embargo la respuesta ACR 20 no es clínicamente satisfactoria. Los pacientes fueron aleatoriamente divididos en 9 grupos de tratamiento. Primero 3 grupos con rituximab: placebo, rituximab 500mg y rituximab 1000mg en los días 1 y 15. Estos tres grupos fueron divididos en 3 subgrupos: no esteroides, metilprednisolona IV 100mg, en los días 1 y 15 o prednisolona 60mg oral en los días 2, 7; y 30mg en los días 8 y 14 mas metilprednisolona IV en los días 1 y 15. Un punto de cohorte secundario fue la respuesta ACR 50 y ACR 70, respuestas DAS 28 y EULAR. A la semana 24, 55% y 54% de los pacientes tuvieron una respuesta ACR 20 y 33% y 34% tuvieron una respuesta ACR 50 en los pacientes que recibieron rituximab 500mg dos ocasiones y 1000mg 2 ocasiones respectivamente mientras que la respuesta en el grupo placebo fue 28 y 13% respectivamente. La respuesta ACR70 se encontró en 13 y 20% en los pacientes en el grupo de rituximab 2 veces 500mg y 1000mg 2 veces respectivamente. Cuando los pacientes seronegativos se incluyeron en análisis de eficacia, la tasa de respuesta ACR 20 tuvo niveles equiparables además el número de pacientes seronegativos fue relativamente menor que el grupo seropositivo por esta razón la

eficacia entre seropositivos y seronegativos no pudo ser incluida en el análisis final del estudio.

Se revisó la eficacia de rituximab en la AR activa en la fase III en el estudio Randomized Evaluation of Long-Term Efficacy of Rituximab en AR (REFLEX), un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y placebo control. De este estudio se han reportado resultados a las 24 semanas todos los pacientes enrolados (520 sujetos) tenían historia de inadecuada respuesta a la terapia anti-TNF. Cuatrocientos noventa y nueve pacientes entraron al estudio (201 en el grupo placebo, 298 en el grupo rituximab) se incluyeron pacientes seropositivos y seronegativos al punto de corte primario fue la respuesta ACR 20, los cálculos de tamaño de muestra arrojaron una muestra de 500 pacientes en una relación 3:2 grupo de tratamiento y grupo placebo, con 91% de poder para detectar las diferencias entre ambos grupos. Todos los pacientes recibieron metotrexate (10 a 25 mg) por semana como terapia de respaldo. El punto de corte secundario fue las respuestas ACR 50, ACR 70 y DAS 28. También se hicieron mediciones de la mejoría de las funciones físicas y de la calidad de vida. El estudio comprendió tratamiento con rituximab 1000mg en los días 1 y 15 o placebo a la semana 24 se midieron las respuestas ACR 20 ACR 50 y ACR 70 siendo de 51% 27% y 12% en el grupo de pacientes con rituximab respectivamente y en 18% 5% y 1% en los pacientes en el grupo placebo respectivamente. Se encontró una significativa reducción del DAS 28 en los paciente tratados con rituximab, no así en los pacientes tratados con placebo (- 1.9 en los pacientes con rituximab vs -0.4 en el grupo placebo). Un número significativamente mayor de pacientes alcanzó una respuesta EULAR buena o moderada en el tratamiento con rituximab. Importantes mejorías clínicas en fatiga, discapacidad y salud en relación a la calidad de vida en los pacientes del grupo con rituximab comparado con los pacientes de grupo placebo. Es de destacar que una mayor proporción de pacientes seropositivos (19%) alcanzaron una respuesta ACR 20 con rituximab que los seronegativos (12%), sugiriendo con esto que el rituximab es más efectivo en pacientes seropositivos. En este estudio la progresión radiológica también fue estudiada con la calificación de Sharp modificada por Genand. El estrechamiento del espacio articular fue menor en los pacientes tratados con rituximab, sin embargo no hubo diferencias en la calificación total de articulaciones con erosiones entre los pacientes tratados con rituximab y el grupo placebo. Este estudio demostró que la combinación de rituximab y metotrexate es efectiva en el tratamiento de la AR refractaria a terapia anti-TNF. La combinación de rituximab y metotrexate redujo el desarrollo de cambios estructurales en comparación con el placebo y el metotrexate solos.

Se publicaron también los resultados de un estudio de extensión abierto con 1039 pacientes que participaron en 3 estudios de fase II/III, el tratamiento inicial fue 1000mg en

los días 1 y 15, se incluyeron a los pacientes que recibieron más de 2 cursos de tratamiento y continuaron en el estudio por 24 semanas después de cada tratamiento con rituximab. De los originales 1039, 254 cumplieron este criterio, la respuesta ACR 20 a las 24 semanas fue de 65% en el primer curso de tratamiento y 72% en el segundo curso. La respuesta ACR 50 fue de 33 vs 42% y la respuesta ACR 70 fue de 12% vs 21% respectivamente. La respuesta EULAR buena o moderada fue de 79% y 88% después del primer y segundo curso de tratamiento. Por lo tanto, estos resultados sugieren que el rituximab es efectivo en el tratamiento de la AR activa y su eficacia se mantiene por lo menos en el segundo curso de tratamiento.

En un estudio recientemente publicado los efectos del re-tratamiento de respondedores y no respondedores con rituximab incluyó 26 pacientes, los autores concluyeron que los pacientes que no respondieron a un primer tratamiento con rituximab no obtuvieron beneficios de un re-tratamiento. También se encontró que los pacientes que respondieron inicialmente mantienen la eficacia por lo menos hasta el tercer curso del tratamiento.

Hablando de la seguridad del uso de rituximab en dos estudios de fase I con un número limitado de pacientes (22 pacientes) efectos adversos severos incluyendo infecciones no fueron observadas. En un estudio extenso fase II con 161 pacientes con tres diferentes grupos de tratamiento, rituximab probó ser seguro para pacientes con artritis reumatoide. La tasa de infecciones severa fue de 3% en el grupo control (1 caso) y 3% en el grupo de rituximab (4 casos). Dos pacientes tuvieron artritis séptica que llegó a sepsis en uno de ellos, un tercer paciente tuvo neumonía por pseudomona aeruginosa y el cuarto caso fue una bronconeumonía fatal debido a un germen no especificado. Cinco de 115 pacientes (4%) desarrollaron anticuerpos contra rituximab. aunque el rituximab causó una prolongada depleción de células B CD20+, los niveles totales de inmunoglobulinas fueron solo marginalmente disminuidos y las funciones de las células B de memoria permanecieron normales. No se reportaron enfermedades malignas.

En la fase IIb del estudio DANCER, el perfil de seguridad de rituximab fue comparable con estudios previos. La tasa de infecciones agudas fue mayor en los pacientes que recibieron dosis más altas (1000mg dos veces) que en aquellos con dosis bajas (500mg dos veces). La administración intravenosa de corticoesteroides redujo la incidencia de reacciones agudas a la infusión y los corticoides orales no dieron un efecto benéfico adicional. En el estudio 6 infecciones fueron reportadas: una neumonía, una infección del tracto respiratorio en el grupo placebo (incidencia 3.2/100 pacientes año), y dos casos de pielonefritis, un caso de bronquitis y una epiglotitis en el grupo de pacientes que recibió 2 veces 1000mg de rituximab (incidencia 4.7/100 pacientes año). Aunque hubo una profunda y sustanciosa

depleción de células B CD20, los niveles de inmunoglobulinas no se vieron afectados como lo observaron estudios previos. El número de infecciones serias fue de 78 casos en 68 pacientes (incidencia 5.1/100 pacientes año). La incidencia de infecciones serias después del cuarto curso de rituximab fue de 8.0/100 pacientes año. Durante todo el seguimiento ocurrieron once muertes, incidencia de 0.66/100 pacientes año. Tres muertes se atribuyeron a infecciones severas y dos a enfermedades malignas. Los otros casos se debieron a episodios cerebrovasculares, síndromes mielodisplásicos, evento cerebrovascular hemorrágico y enfermedades coronarias. Dos muertes fueron de causa desconocida. Las infecciones fatales fueron bronconeumonía, sepsis con neutropenia después de tratamiento con trimetoprim y choque séptico en un paciente con historia de diabetes e infecciones urinarias recurrentes. Las infecciones oportunistas o casos de tuberculosis no se presentaron se reportaron 26 enfermedades malignas en 22 pacientes, entre ellos tres cánceres de mama. El cáncer más común fue el de piel, diez casos en total. Dos casos fatales de enfermedades malignas fueron por cáncer de páncreas y adenocarcinoma intestinal. No se reportaron linfomas. Los datos reportados de estudios de rituximab en pacientes con AR sugieren que este es relativamente seguro en el tratamiento de AR. El riesgo de infecciones serias es un poco mayor en los grupos con rituximab que en los grupos con placebo, pero el riesgo de tuberculosis u otras infecciones oportunistas no se ha visto incrementado, comparado con terapias anti-TNF, los datos actuales sugieren que el rituximab está asociado con menor riesgo de infecciones oportunistas, infecciones serias y tuberculosis. Particularmente en infecciones de bacterias intracelulares como la listeriosis y micobacterias no tuberculosas son comunes en pacientes tratados con anti-TNF más que en quienes han sido tratados con FARME no biológicos. El riesgo de estas infecciones no está aumentada significativamente con rituximab. Aunque los datos clínicos actuales de los estudios clínicos con rituximab no son concluyentes en la necesidad de realizar pruebas previas para tuberculosis en el tratamiento con rituximab.

El rituximab está contraindicado en pacientes con infecciones crónicas y agudas de hepatitis B y se les deben realizar pruebas previas al tratamiento.

Los niveles séricos de inmunoglobulinas han bajado en diferentes proporciones en tres estudios de fase II/III. También los niveles de factor reumatoide decrecen significativamente en el grupo de pacientes tratados con rituximab comparados con los tratados con placebo. Son limitados los datos de los efectos de rituximab en la eficacia de la vacunación en pacientes con AR. De acuerdo a las recomendaciones en los consensos la vacunación con vacunas inactivas para prevenir hepatitis b, neumonía e influenza deben

administrarse antes del tratamiento con rituximab. La respuesta con vacunas vivas es desconocida por lo que no se recomienda.

En un estudio clínico fase II/III en el tratamiento de AR rituximab no se asocio con el incremento de la incidencia de linfomas, y un resultado similar se ha obtenido en tres estudios abiertos fase II/III. La incidencia de tumores sólidos está claramente incrementada aunque deberá de tomarse en cuenta que los periodos de seguimiento son demasiado cortos para hacer conclusiones al respecto.

Concretamente, en relación a los efectos adversos, la información arrojada por los estudios de seguridad reportan datos semejantes, y en un reciente meta-análisis de estos se indica que los efectos adversos son más frecuentes con el primer curso de infusión, declinan con el segundo curso y posteriormente se mantienen estables, ya que los efectos adversos más frecuentes son las reacciones a la infusión, particularmente en el primer curso, presentándose hasta en el 25% de los pacientes, y de estas se mencionan cefalea, prurito, irritación de la lengua, rash, hipo o hipertensión e incluso fiebre, y habitualmente resuelven al disminuir la velocidad de aplicación o detener la administración del medicamento, la mayoría de ellas reportadas como leves a moderadas, y solo el 0.5% de estas fueron catalogadas como severas. Las infecciones fueron reportadas en un 65% de los pacientes, pero las tasas de infecciones son semejantes en los grupos que recibieron placebo y en aquellos que recibieron rituximab, las más frecuentemente reportadas son infecciones de tracto respiratorio superior, nasofaringitis, infección de vías urinarias y bronquitis. El 7% de las infecciones fueron severas; y de estas la que ocupa el primer lugar en frecuencia (1%) fue la neumonía.

Con estos estudios se ha demostrado la eficacia del tratamiento con Rituximab, sin embargo en la literatura actual, son pocos los estudios que han explorado los efectos sobre los niveles de inmunoglobulinas de múltiples infusiones, entre ellos se encuentra el publicado por la University College London en 2005 que encontró además disminución de los niveles de IgG e IgM, pero con adecuada tolerancia a las reinfusiones de la mayoría de los pacientes, o el publicado por Keystone cuyos hallazgos son similares a el anterior, sin embargo dadas las características diferentes de nuestra población, y las diferentes condiciones de accesos a servicios de salud, y disponibilidad del los tratamientos es adecuado explorar estos datos en nuestro centro.

4. Justificación

El incremento del uso de terapias biológicas para el tratamiento de Artritis Reumatoide, hace relevante conocer los efectos terapéuticos y adversos que pueda causar a nuestros pacientes, debido a su gran costo económico es especialmente importante como sistema de salud tener adecuadamente sustentado el uso, en este caso, de Anti CD20. En nuestro centro hospitalario contamos con gran número de pacientes que reciben dicho tratamiento, el recurso técnico para evaluar cambios séricos lo cual hace factible la realización de este estudio, y dado que el uso de ciclos repetidos de rituximab es un tema poco explorado en nuestro país, esto hace novedoso el conocimiento que se obtendrá de la presente investigación. Esto sin lugar a dudas es de suma importancia por las posibles medidas preventivas, sobre todo en relación a evitar eventos adversos serios como las infecciones graves, tipo neumonía, o artritis séptica que requieren hospitalización para recibir tratamiento antibiótico intravenoso

5. Hipótesis

Los pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide que acuden al Servicio de Reumatología del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE y han recibido tratamiento con infusiones múltiples de anti CD20, tienen disminución de los niveles séricos totales de inmunoglobulinas, especialmente de IgG e IgM., con una relación inversa con el número de infusiones recibidas.

6. Objetivo General

Medir los niveles séricos de inmunoglobulinas (IgG, IgM e IgA) en pacientes con artritis reumatoide que han recibido 2 o más ciclos de rituximab, y correlacionar esto con la actividad de la enfermedad

7. Objetivos Específicos

- a) Evaluar los niveles séricos de inmunoglobulinas en pacientes con artritis reumatoide que hallan recibido 2 o más infusiones de rituximab.
- b) Correlacionar los niveles de Inmunoglobulinas con la actividad de la Artritis Reumatoide de acuerdo a DAS 28 realizados en su consulta habitual.
- c) Correlacionar niveles de inmunoglobulinas con en número de procesos infecciosos presentados

8. Material y Método

Fueron estudiados 50 pacientes con diagnóstico de AR en quienes se les ha infundido Rituximab en al menos 2 ocasiones como tratamiento de Artritis reumatoide. Todos los pacientes satisfacían los criterios diagnósticos de 1999 para AR del ACR. 49 pacientes fueron mujeres y solo hubo 1 hombre, la edad media de los pacientes es de 51 años (rango 21 a 71 años) y la media de duración de la enfermedad es de 10 años (rango 5 a 23 años). El estudio fue aprobado por el comité de ética del CMN "20 de Noviembre". Y todos los pacientes firmaron el respectivo consentimiento informado. Las muestras de sangre fueron tomadas y procesadas en el laboratorio de dicha unidad y se les realizó determinación de inmunoglobulinas (IgM, IgG e IgA) por nefelometría con un equipo automatizado BNI IDade Behring, y reportados en mg/dL. Paralelamente se realizó revisión de los expedientes clínicos y se registraron el número de las infecciones en el último año (media 0.9 infecciones/paciente/año) y de estas cuales fueron severas solo 4 (media 0.1 infecciones severas).

a. Muestra

Reclutamos 50 pacientes del servicio de Reumatología del C.M.N. que hubieran recibido por lo menos 2 infusiones de rituximab.

b. Unidades de Observación

Los paciente con diagnostico de Artritis Reumatoide en quienes estudiamos su sexo, edad y los niveles de inmunoglobulinas séricas y sus expediente clínicos de donde obtuvimos los niveles de DAS 28 (Disease Activity Score 28) en la última consulta habitual y el número de infecciones presentes en el último año

c. Grupo Control

Se comparara pacientes que han recibido 2 ciclos de rituximab contra aquellas que han recibido más de 2 ciclos con lo que se determinara las diferencias de Inmunoglobulinas con el número de infusiones recibidas

d. Criterios

Criterios de Inclusión

Los pacientes deberán cumplir con criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología para Artritis Reumatoide.

Los pacientes que hayan recibido tratamiento con anti CD20 en por lo menos 2 ocasiones

Los pacientes deberán estar disponibles para la medición sérica de inmunoglobulinas

Los expedientes clínicos de cada paciente deben estar disponibles para su revisión

Criterios de exclusión

Pacientes que concurrentemente tengan datos de deterioro de la función renal, o hepática que puedan influir en el resultado

Pacientes que habiendo recibido más de 2 ciclos de rituximab, posteriormente hayan cambiado de tratamiento biológico

Pacientes que hayan presentado efectos adversos serios al Rituximab

Criterios de eliminación

Mujeres embarazadas deberán ser eliminadas del estudio

Condiciones de salud que se presenten de manera imprevista que puedan modificar los niveles séricos de inmunoglobulinas

e. Variables

VARIABLES DEMOGRAFICAS

-Edad.

Definición conceptual: es el tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta el inicio del estudio

Definición operacional: tiempo transcurrido en años desde el nacimiento del paciente, obtenido mediante interrogatorio

Tipo de variable: Cuantitativa continua

Nivel de medición: años

-Sexo:

Definición conceptual: Hombre o mujer

Definición operacional: se considera femenino o masculino de acuerdo a las características fenotípicas del paciente.

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Nivel de medición: Masculino o Femenino

- Artritis reumatoide

Definición conceptual: Artropatía inflamatoria de origen autoinmune caracterizada por provocar inflamación crónica principalmente de las articulaciones, que produce destrucción progresiva con distintos grados de deformidad e incapacidad funcional.

Definición operacional: Pacientes que cumplan con los criterios de clasificación para Artritis Reumatoide del Colegio Americano de Reumatología.

Tipo de variable: cualitativa nominal

-Tiempo de diagnóstico

Definición conceptual: tiempo transcurrido entre el momento del diagnóstico de artritis reumatoide y el momento actual

Definición operacional: tiempo transcurrido en años desde el diagnóstico, obtenido mediante interrogatorio

Tipo de variable: Cuantitativa continua

Nivel de medición: años

-Rituximab

Definición conceptual: Anticuerpo monoclonal dirigido contra la molécula CD20 localizada en los linfocitos B, que logran disminuir los datos de inflamación sistémica en pacientes con Artritis Reumatoide

Definición operacional: Número de Infusiones de Rituximab registradas en el expediente clínico

Tipo de variable: Cuantitativa continua

- Inmunoglobulinas .

Definición conceptual: Son glucoproteínas tipo gamma globulinas producidas por los linfocitos B y son empleados por el sistema inmune para identificar y neutralizar elementos extraños al organismo

Definición operacional: Niveles séricos de Inmunoglobulinas IgG, IgA, IgM

Unidades de medición: mg/dL

Tipo de variable: cuantitativa continua

-DAS 28 (Disease Activity Score 28)

Definición conceptual: Método para la medición de la actividad inflamatoria de la artritis reumatoide

Definición operacional: Registrado en expediente

Tipo de variable: Cuantitativa continua

f. Fuentes

Se evaluaron pacientes y se obtuvo consentimiento informado. Se enviaron con solicitud a la realización de medición de niveles de inmunoglobulinas séricas. Mediante nefelometría se midió los niveles de inmunoglobulinas séricas, con equipo automatizado BNII Dade Behring del laboratorio de inmunología del C.M.N. "20 de Noviembre". Además se revisaron los expedientes para obtener DAS 28 (Disease Activity Score 28) de cada una de las pacientes en la cita subsecuente, y el número y tipo de infecciones registradas en el

último año para determinar si hay correlación con el nivel de inmunoglobulinas detectadas. Se recolectaron datos en formato destinados para ello

9. Análisis Estadísticos

Se obtuvieron porcentajes para las variables cualitativas nominales, y para las variables cuantitativas se obtuvieron medias, medianas y desviación estándar. Obteniendo además riesgos relativos e intervalos de confianza con la aplicación de χ^2 y se estimará p, también se uso t-student para la comparación de grupo de estudio y el grupo control obteniendo con ello las diferencias estadísticas y el valor de p para ellas.

10. Consideraciones Éticas

Dado únicamente se realizó observación de las variables, no se puso en riesgo la integridad del paciente, y únicamente se estudio si existían riesgos más allá del antes considerado, lo cual se aclaró oportunamente al obtener el Consentimiento Informado firmado por los pacientes reclutados. Se sometió a consideración del Comité de Ética del C.M.N. "20 de Noviembre" quienes aprobaron el estudio para su realización en abril 2010.

11. Resultados

De las características demográficas de la población detalladas en la tabla *, podemos mencionar que se tratan de 49 mujeres y sólo un hombre, la edad media fue de 51.8 años, con una mediana de 55, la distribución por grupo de edad se detalla en la tabla *, el tiempo de diagnóstico tuvo una media de 10.5 años, con una mediana de 10 años, rango entre 5 y 23 años.

Tabla 1 - Características demográficas

Edad (años)		
Media	51.38	
Mediana	55	
Sexo (%)		
Hombre	2 (n=1)	
Mujer	98 (n=49)	
Tiempo de Diagnóstico (años)		
Media	10.6	
Mediana	10	
Número de ciclos Recibidos		
2	29	
3	17	
4	4	
Infecciones		
Media	0.9	
Mediana	1	
Infecciones Severas		
Media	0.08	
Inmunoglobulinas	Media	Mediana
IgM (560 a 1800 mg/dL)	1295.6	1290
IgA (45 a 250 mg/dL)	109	81
IgG (100 a 400 mg/dL)	346.5	316
Actividad de la Enfermedad por DAS 28		
Remisión	12	
Activos	38	

Grafico 1 Distribución por Género

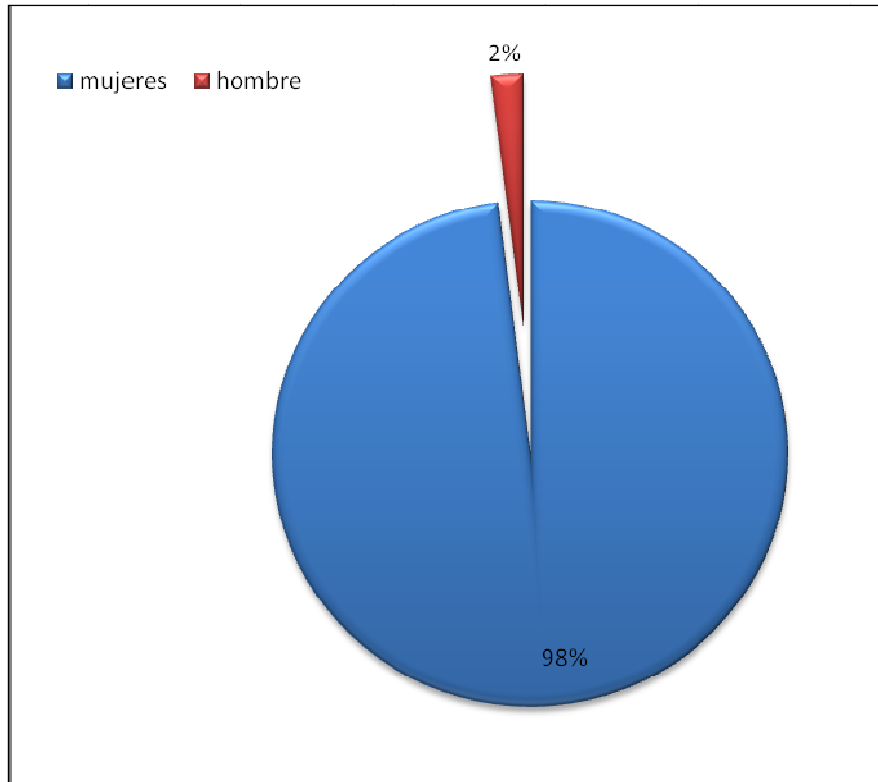
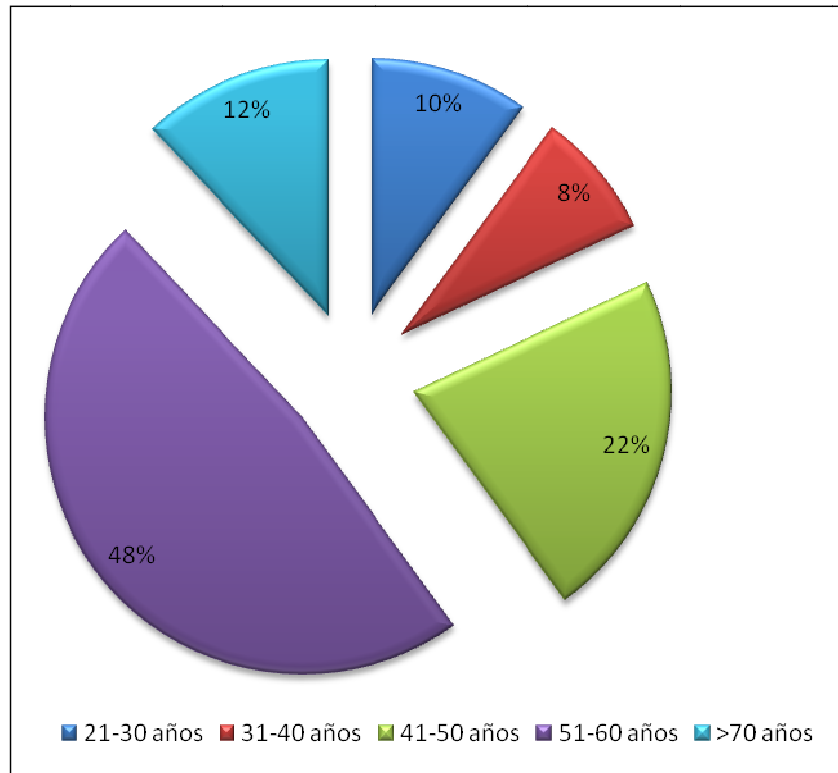


Tabla 2. Distribución de Pacientes por Grupo de Edad

Edad	N	Porcentaje
20-29	5	10%
30-39	4	8%
40-49	9	18%
50-59	18	36%
60-69	12	24%
70-mas	2	4%
total	50	100%

Grafico 2. Distribución por Grupo de Edad



El número de ciclos recibidos vario entre 2 y 4 con una media de 2.44, 29 recibieron solo 2 ciclos y 21 más de 2. Hubo 28 infecciones, solo 4 pueden considerarse severas, lo que arroja una media de infecciones de 0.9, y de infecciones severas de 0.08. Con relación a la actividad de la enfermedad 12 (24%) estaban en remisión, 6 (12%) tenían actividad leve, 24 (48%) tenían actividad moderada y 8 (16%) tenían actividad severa.

Gráfico 3. Número de Ciclos Recibidos de Rituximab

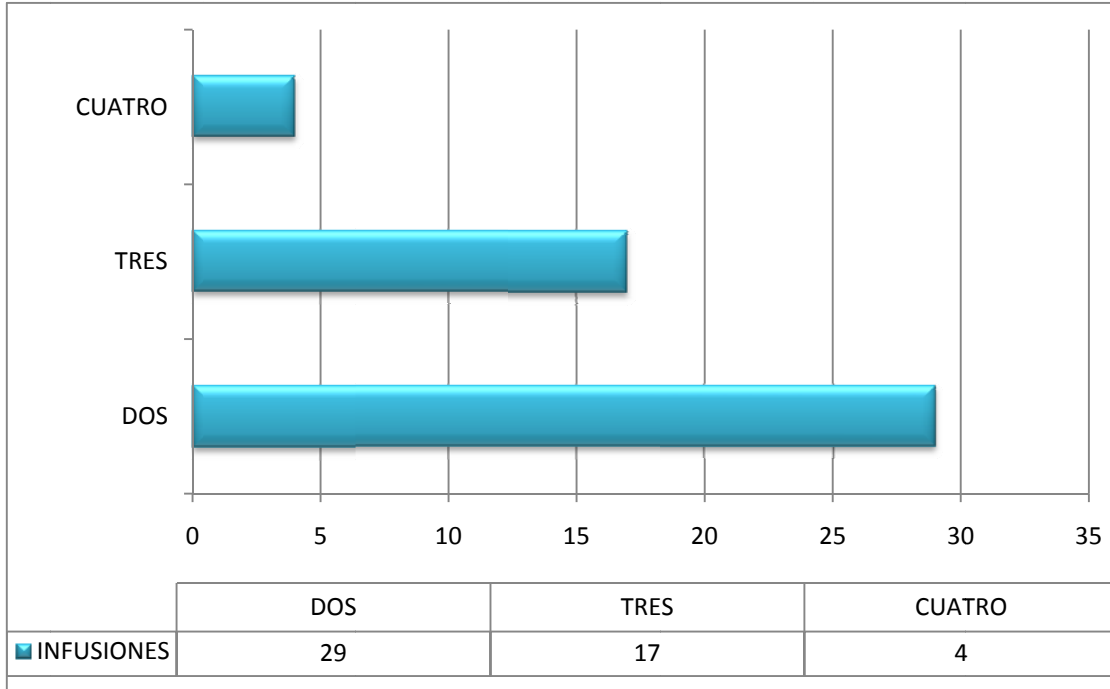
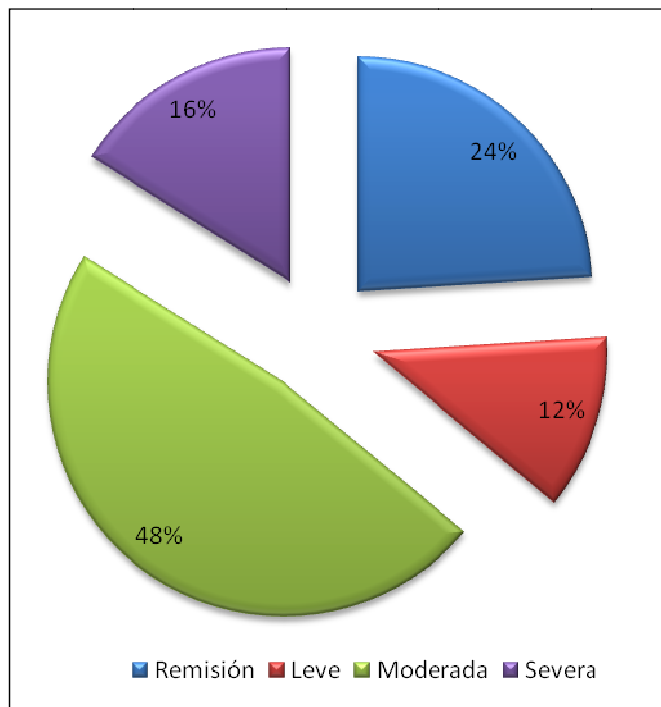
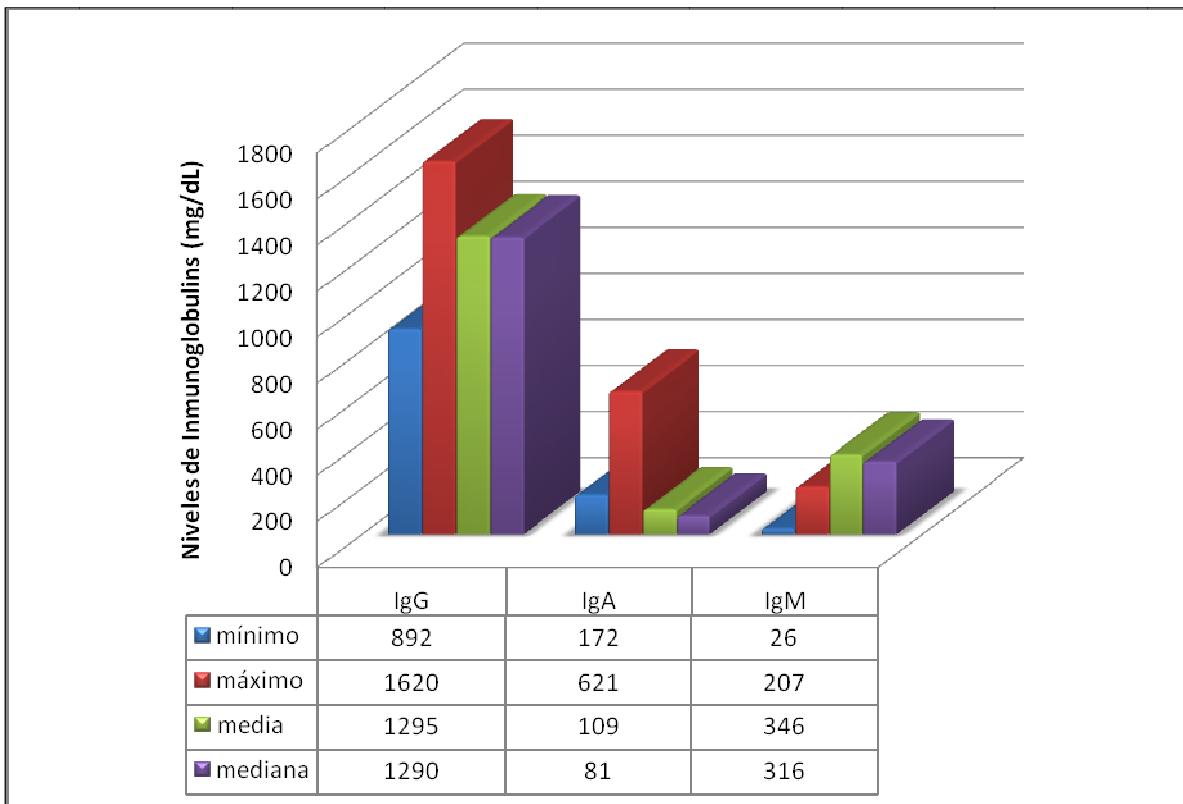


Gráfico 4. Actividad de la Enfermedad por DAS 28



Los niveles de inmunoglobulinas de los 50 pacientes reclutados se encontraron alterados en solo 16 pacientes (32%), catorce (28%) por la presencia de niveles bajos de IgM, y dos (4%) por niveles elevados de IgA.

Grafico 5. Niveles de Inmunoglobulinas



En relación a los niveles de IgM la media en quienes recibieron 2 ciclos de rituximab es de 1397.3 con una desviación estándar de 184 y de 1147.2 con una desviación estándar de 276.1 en quienes recibieron mas de 2 ciclos, con una diferencia media de -250, (IC -381.0 - -119.0) lo que comprueba diferencias significativas en ambos grupos calculando con t-student una $p=0.0005$.

Tabla 3. Diferencias de Niveles de IgM* respecto a Ciclos Recibidos

	2 CICLOS DE RITUXIMAB	>2 CICLOS DE RITUXIMAB
MEDIA	1397.2	1147.23
DESVIACION ESTANDAR	184.8	276.1
ERROR ESTANDAR DE LA MEDIA	34.3	60.2
N	29	21

*mg/dL

De aquellos que tuvieron IgM baja, se encontró que el 12 (85%) eran del grupo de quienes habían recibido más de 2 ciclos de rituximab, y 2 (15%) son de quienes recibieron sólo dos ciclos hasta ese momento lo cual representa una incidencia del 0.57 y 0.07 respectivamente, y por lo tanto se calculó un riesgo relativo de 8.2 (IC 2.9-23.7), es decir, se tiene un riesgo 7.2 veces mayor de tener niveles bajos de IgM si de ha recibido más de 2 ciclos de rituximab con $p=0.003$.

Tabla 4. Relación del Número de Ciclos de Rituximab y Descenso de IgM

	N	Incidencia
Más de 2 infusiones	21	0.57
2 ciclos	29	0.07
RR 8.26	IC (2.5-26.5)	NNT 1.99

$p=0.003$

En relación a los niveles de IgM y la presencia de infecciones en el último año, se encontró que de las 28 infecciones detectadas, la mayoría de las infecciones estuvieron presentes en los que tuvieron IgM en niveles normales 23 (82%), y sólo 5 (17%) infecciones se detectaron en personas con IgM baja, representando una incidencia de 0.63 y 0.35 respectivamente, con un RR de 0.55(IC 0.28-0.95) lo cual paradójicamente significaría que el tener IgM baja sería un factor protector contra infecciones, $p=0.126$.

Tabla 5. Presencia de infecciones y Descenso de IgM

	N	Incidencia
IgM baja	14	0.35
IgM normal	36	0.63
RR 0.55	IC (0.28-0.95)	NNT 3.54

$p= 0.126$

En el número de ciclos recibidos de rituximab, se encontró que de las infecciones detectadas en el último año, 13 (47%) fueron en personas que habían recibido más de 2 ciclos y 15 (53%) en quienes recibieron sólo 2, con incidencia de 0.5 y 0.6 respectivamente, con RR de 1.2 (IC 0.73-1.91), lo que implicaría que es más probable padecer infecciones entre más ciclos de rituximab se hayan recibido, sin embargo para este caso $p=0.47$.

Tabla 6. Ciclos recibidos y Presencia de infecciones

	N	Incidencia
>2 infusiones de Rituximab	21	0.61
2 infusiones de Rituximab	29	0.51
RR 1.2	IC (0.73-1.94)	NNT 9.8

$p=0.47$

Cuando se relacionó la actividad de la enfermedad y los niveles de inmunoglobulinas se encontró que de los pacientes que en remisión, cinco (42%) tenían IgM baja y 7 (58%) tenían IgM normal, lo cual representa una incidencia de 0.35 y 0.19 respectivamente con un RR de 1.8 (IC 0.7-4.52), lo cual traduce una mayor probabilidad de estar en remisión si se tiene IgM baja, $p=0.218$, lo cual no hace el resultado significativo, así mismo el haber recibido mas de ciclos de rituximab y la actividad de enfermedad arrojo un RR de 1.4 (IC 0.5-3.91), $p=0.520$.

Tabla 7. Posibilidad de Obtener Remisión con Descenso de IgM

	N	Incidencia
IgM baja	14	0.35
IgM normal	36	0.19
RR 1.83	IC (0.71-4.52)	NNT 6.14

$p=0.218$

Tabla 8. Probabilidad de Obtener remisión en relación a los ciclos recibidos

	n	Incidencia
>2 ciclos de Rituximab	21	0.28
2 ciclos de Rituximab	29	0.2
RR 1.4	IC (0.5-3.91)	NNT 12.7

$p=0.520$

12. Discusión:

En el estudio DANCER se midieron niveles de inmunoglobulinas, no encontrando alteraciones importantes en ellas, lo cual contrasta con algunos otros reportes, sin embargo dado que este estudio tiene una muestra significativa, habrá de tomarse en cuenta, sin embargo cabe destacar que no hay mucha información acerca de los efectos de los ciclos repetidos en los niveles de inmunoglobulinas, sin embargo los ya realizados si han mostrado afectación de los niveles. Los resultados obtenidos en este estudio, corroboran lo detectado en esos estudios que tuvieron un enfoque similar, se ha encontrado afectación de los niveles de inmunoglobulinas, con el uso de rituximab como lo mencionaba C. Popa y colaboradores, en su estudio de ciclos repetidos de rituximab, pero en el caso nuestro únicamente se vio afectación en los niveles de IgM, no así en el resto de las inmunoglobulinas; hubo una importante relación con el hecho de haber recibido más de 2 ciclos de rituximab, sin embargo no hubo significado clínico de ello, ya que ninguno de estos pacientes tuvo infecciones severas, y muy pocos reportaron infecciones de cualquier tipo en el último año; esto no es del todo concordante con los grandes estudios de seguridad del rituximab, en los que se mencionan hasta un RR de 1.68 para infecciones severas, la diferencia pueda atribuirse probablemente a que nuestro estudio tiene un limitado número de pacientes, lo que deja abierta la posibilidad de realizar mayor seguimiento, con un número mayor de pacientes que pueda hacer más significativo el resultado. En relación a la actividad de la enfermedad, y los niveles de inmunoglobulinas, no tenemos antecedentes semejantes, ya que en ninguno de los estudios que investigaron los niveles de inmunoglobulinas, los relacionaron con la actividad de la enfermedad; en nuestro estudio si hubo mayor incidencia de remisión de la AR, en los pacientes con descenso de IgM, sin embargo, no hay un cambio estadísticamente significativo en relación a ello. En el nivel de actividad de la enfermedad y el número de ciclos de rituximab recibidos, ya que a pesar de que hay en apariencia una mayor probabilidad de conseguir remisión con la repetición del tratamiento, estadísticamente no tiene demasiado peso.

Nuestro estudio es concordante con lo publicado en la literatura internacional, lo cual nos confirma la seguridad y efectos de ciclos repetidos de tratamiento con Rituximab, esto aplicable en nuestra población, sugiriendo entonces que los beneficios de utilizar ciclos repetidos de este medicamento, superan a los riesgos que podría haber, por lo que podremos continuar con esta práctica, así mismo se abre la posibilidad de realizar estudios con mayor seguimiento en quienes reciben este medicamento, que nos pueda arrojar dar mayor nivel de evidencia, para darle a esta información mayor validez.

13. Conclusión

Debemos destacar que, como se planteo en la hipótesis, si hubo afectación de los niveles de inmunoglobulinas, encontrando descenso especialmente de IgM, concordante con los reportes internacionales y con la fisiopatología de la enfermedad. Sin embargo la correlación clínica es cuestionable, ya que a pesar de haber evidenciado mejor control de la enfermedad en pacientes con descenso de inmunoglobulinas, el poder estadístico de la evidencia fue limitado, y por lo tanto no puede tomarse los niveles de inmunoglobulinas como un predictor del estado de la enfermedad, y tampoco en relación a los efectos adversos, ya que en el estudio de las infecciones, estas no tuvieron ninguna relación con los niveles de inmunoglobulinas, sin embargo si es importante subrayar que dada la baja incidencia encontrada de infecciones ordinarias e infecciones severas, se corrobora el perfil de seguridad del medicamento en la población estudiada, concordante con los estudios realizados previamente, dando pie a continuar usando el medicamento con confianza es nuestro centro hospitalario.

14. Anexos
a. ANEXO 1

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se le extiende una cordial invitación para participar en el estudio "Niveles de Inmunoglobulinas séricas en pacientes con Artritis Reumatoide que han recibido ciclos repetidos de anti CD20, y su correlación clínica" llevado al cabo en el Centro Medico Nacional "20 del Noviembre" del ISSSTE, en el servicio de Reumatología. cuyos investigadores responsables son la Dra. Fedra Irazoque Palazuelos y Dra. Mariana Salinas Morán, el objetivo es conocer como afecta el Rituximab los niveles de esas moléculas en sangre, y como puede afectar a la presencia de infecciones posterior al uso del medicamento en pacientes mexicanos.

Su participación en dicho estudio consiste únicamente en permitir la toma de una muestra de sangre en la que se medirán los niveles de inmunoglobulinas, lo cual no conlleva riesgos mayores a su salud. Cabe aclarar que su participación en este estudio no contempla aplicaciones de más ciclos de Rituximab a los que usted ya ha recibido, y que en su momento aceptó mediante otro consentimiento informado, en el que se especifico los posibles efectos adversos del medicamento, como reacciones adversas a la infusión (rash, hipo o hipertensión, irritación de lengua y garganta de leve intensidad) o infecciones de vías respiratorias o urinarias en su mayoría leves, que de presentarse se les daría tratamiento antibiótico y seguimiento hasta su resolución en nuestro servicio. Así mismo, de encontrar que el medicamento lo pone en mayor riesgo para infecciones graves que el previsto, se le ofrecerá otra opción terapéutica.

Nos comprometemos a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que usted plantee acerca del estudio, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con el tratamiento que usted esta recibiendo.

Además usted conservara el derecho de retirarse del estudio en cualquier momento, en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibe en el Instituto.

No se le identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y los datos relacionados con su privacidad serán manejados en forma confidencial. Se le proporcionará la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera hacer cambiar su parecer respecto a su permanencia en el mismo.

Por medio de la presente hago constar que yo _____ estoy de acuerdo en participar en el estudio titulado "Niveles de Inmunoglobulinas séricas en pacientes con Artritis Reumatoide que han recibido ciclos repetidos de anti CD20, y su correlación clínica" ya que se me ha explicado con claridad, en que consiste mi participación, así como los riesgos y beneficios de ello. Por lo que a continuación firmaré de conformidad

Investigador responsable _____
Nombre y Firma

Paciente participante: _____
Nombre y Firma

Testigo 1 _____
Nombre y Firma

Testigo 2 _____
Nombre y Firma

México, D.F. a _____ de _____ de 20__

Investigadores Responsables	Dra. Fedra Irazoque Palazuelos Dra. Mariana Salinas Morán	Av. Félix Cuevas No. 540 Col. Del Valle CMN "20 de Noviembre" Edif. "B" 8o Piso Tel. 52 00 5003 Ext.14513
Presidente del Comité de ética	Dr. Abel Archundia García	Av. Félix Cuevas No. 540 Col. Del Valle CMN "20 de Noviembre" Edif. "D" 1er. Piso Tel. 52 00 5003 Ext.14629

b. ANEXO 2. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

PROTOCOLO: Niveles de Inmunoglobulinas séricas en pacientes con Artritis Reumatoide que han recibido ciclos repetidos de anti CD20, y su correlación clínica

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

PACIENTE			
EXPEDIENTE			
NÚMERO DE INFUSIONES RECIBIDAS DE RITUXIMAB			
TIEMPO DESDE EL DIAGNOSTICO			
NIVELES DE INMUNOGLOBULINAS (mg/dL)	IgA:	IgG:	IgM
Fecha de última consulta			
DAS 28 registrado			
INFECCIONES REGISTRADAS EN EL AÑO			
Infecciones leves	Infecciones severas		Total

15. Rerefencias:

- Hochberg y cols. Reumatology. 4ta Edición. Volumen 1. Capítulo 46
- Rogier M. Thurlings y cols. Disease Activity–Guided Rituximab Therapy in Rheumatoid Arthritis. . Arthritis & Rheumatism. Vol. 58, No. 12, Diciembre 2008, pp 3657–3664
- Petra Roll y cols. Anti-CD20 Therapy in Patients with Rheumatoid Arthritis. Arthritis & Rheumatism Vol. 58, No. 6, Junio 2008, pp 1566–1575
- Jean Sibilia y cols. Rituximab: A new therapeutic alternative in rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine 75 (2008) 526-532.
- R M Thurlings y cols. Synovial tissue response to rituximab: mechanism of action and identification of biomarkers of response. Annals of the Rheumatic Disease 2008;67:917–925.
- Geraldine Cambridge y cols. Serologic Changes Following B Lymphocyte Depletion Therapy for Rheumatoid Arthritis. Arthritis & Rheumatism Vol. 48, No. 8, Agosto 2003, pp 2146–2154
- Geraldine Cambridge y cols. Circulating Levels of B Lymphocyte Stimulator in Patients With Rheumatoid Arthritis Following Rituximab Treatment. Arthritis & Rheumatism Vol. 54, No. 3, Marzo 2006, pp 723–732
- M J Leandro y cols. Clinical outcome in 22 patients with rheumatoid arthritis treated with B lymphocyte depletion. Annals of the Rheumatic Disease 2002;61:883–888
- Sanna Rosengren y cols. Elevated autoantibody content in rheumatoid arthritis synovia with lymphoid aggregates and the effect of rituximab. *Arthritis Research & Therapy* 2008, Vol. 10: No. 5
- C. Popa y cols. Repeated B lymphocyte depletion with rituximab in rheumatoid arthritis over 7 yrs. Rheumatology 2007;46:626–630
- Edward Keystone y cols. Safety and Efficacy of Additional Courses of Rituximab in Patients With Active Rheumatoid Arthritis. Arthritis & Rheumatism Vol. 56, No. 12, Diciembre 2007, pp 3896–3908
- Edward C. Keystoney cols. Rituximab inhibits structural joint damage in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitor therapies. Annals of the Rheumatic Disease. 2009;68:216–221
- Ronald F. Van Vollenhoven y cols. Longterm Safety of Patients Receiving Rituximab in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials *The Journal of Rheumatology* 2010; 37:3; pp 558-567
- Edward Keystone y cols. Efficacy and safety of repeat treatment courses of rituximab (RTX) in RA patients with inadequate response to tumor necrosis factor

inhibitors; long-term experience from the REFLEX study. *Arthritis Rheum* 2008;Suppl 58:S303.

- Rubbert-Roth A, y cols. Efficacy and safety of various dosing regimens of rituximab in patients with active RA: results of a phase III randomized study (MIRROR). *Arthritis Rheum* 2008;Suppl 58:S301