



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---



**FACULTAD DE MEDICINA**  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

TÍTULO  
**HIPOGAMMAGLOBULINEMIA SECUNDARIA A USO DE RITUXIMAB  
EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDADES  
AUTOINMUNES DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE SUBESPECIALIDAD EN  
**ALERGIA E INMUNOLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA  
**DRA. ROSA DE LOURDES AGUILAR ORDOÑEZ**  
RESIDENTE DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA

TUTOR DE TESIS  
**DR. FRANCISCO E. RIVAS LARRAURI**  
MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE INMUNOLOGÍA

CIUDAD DE MÉXICO 2022



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.

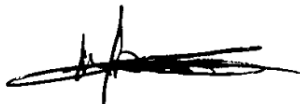
## **Tabla de contenido**

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. Título</b>                       | <b>4</b>  |
| <b>2. Autores</b>                      | <b>4</b>  |
| <b>3. Marco teórico y antecedentes</b> | <b>4</b>  |
| <b>4. Planteamiento del problema</b>   | <b>10</b> |
| <b>5. Justificación</b>                | <b>11</b> |
| <b>6. Objetivos</b>                    | <b>12</b> |
| <b>7. Material y método</b>            | <b>13</b> |
| <b>8. Análisis estadístico</b>         | <b>16</b> |
| <b>9. Resultados</b>                   | <b>17</b> |
| <b>10. Discusión</b>                   | <b>21</b> |
| <b>11. Conclusiones</b>                | <b>23</b> |
| <b>12. Bibliografía</b>                | <b>24</b> |
| <b>13. Cronograma de actividades</b>   | <b>27</b> |
| <b>14. Consideraciones éticas</b>      | <b>27</b> |

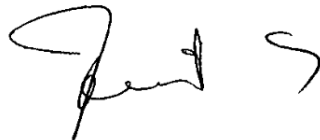
**HIPOGAMMAGLOBULINEMIA SECUNDARIA A USO DE RITUXIMAB EN  
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES DEL  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**




**DR. JOSÉ NICOLÁS REYNES MANZUR**  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO**  
JEFE DE DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



**DR. JOSE GUADALUPE HUERTA LOPEZ**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE SUBESPECIALIDAD DE  
ALERGIA E INMUNOLOGÍA PEDIÁTRICA



**DR. FRANCISCO E. RIVAS LARRAURI**  
TUTOR DE TESIS

## **1.- Título**

Hipogammaglobulinemia secundaria a uso de rituximab en pacientes pediátricos con enfermedades autoinmunes del Instituto Nacional de Pediatría.

## **2.- Autores**

Rosa de Lourdes Aguilar Ordoñez<sup>1</sup> Francisco E. Rivas Larrauri<sup>2</sup>

1. Médico residente del servicio de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica. Instituto Nacional de Pediatría. Universidad Nacional Autónoma de México.
2. Médico adscrito del servicio de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica. Instituto Nacional de Pediatría.

## **3.- Marco Teórico y Antecedentes**

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano anti CD20 que resulta en depleción completa de células B de sangre periférica por períodos de tiempo variables; típicamente 6-12 meses. (1)

CD20 es un antígeno expresado en todas las etapas del desarrollo de la célula B a excepción de los primeros (pro-células B) y últimas etapas (blastos y células plasmáticas). Se presume que juega un papel central en la generación de células B respuestas contra antígenos independientes de células T.

Fue en primera instancia aprobado para el tratamiento de linfoma no Hodgkin indolentes en 1994. Ha sido respaldado desde entonces para otras neoplasias hematológicas como la leucemia linfocítica crónica y los linfomas no Hodgkin más agresivos como como linfoma difuso de células B grandes. Además, más tarde ha sido aprobado como terapia de inducción a la remisión y mantenimiento de vasculitis asociada a ANCA y para el tratamiento de la artritis reumatoide, la más prevalente de las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas después de fallar los bloqueadores de factor de necrosis tumoral. (2)

Teóricamente toda enfermedad en la que las células B juegan un papel esencial es una candidata al tratamiento con rituximab. De facto, desde el primer informe de remisión de la púrpura trombocitopénica inmunitaria refractaria, se han tratado al menos 37 enfermedades autoinmunes off label por el medicamento. (3)

Rituximab al unirse a CD20, que se expresa en linfocitos pre-B y B maduros, conduce a la apoptosis de estas células con citotoxicidad dependiente de anticuerpos y complemento. Este mecanismo de acción conduce, en la mayoría de los pacientes, a un agotamiento selectivo periférico de células B durante más de 24 semanas. Sin embargo, otros nichos de células B por ejemplo aquellos en la membrana sinovial se agota de forma variable. Rituximab tiene poco o ningún efecto sobre los niveles de auto anticuerpos, que son secretados principalmente por las células plasmáticas maduras, pero es activo en las células B de memoria y maduras. La repoblación de células B periféricas ocurre después de 6 a 9 meses desde el curso de Rituximab, y puede ser de especial utilidad en pacientes con escasa adherencia a la terapia diaria. (4)

El término off-label (fuera de etiqueta) se utilizó para describir el uso de un medicamento de una manera diferente de lo recomendado por los fabricantes en su licencia de producto. Esto puede deberse a una de varias razones: uso en una indicación diferente, dosis, edad, ruta o contraindicación.(5)

En pediatría se utiliza en las siguientes indicaciones (E: off-label):

- Anemia hemolítica autoinmune en lactantes  $\geq 4$  meses, niños y adolescentes.
- Púrpura Trombocitopénica idiopática crónica en niños y adolescentes.
- Desorden linfoproliferativo post-trasplante en lactantes  $\geq 11$  meses, niños y adolescentes.
- Lupus eritematoso sistémico (LES) refractario en niños  $\geq 8$  años y adolescentes.
- Síndrome nefrótico severo refractario en lactantes  $\geq 11$  meses, niños y adolescentes. (6)

En los últimos años se ha utilizado además en padecimientos neuroinmunológicos en pacientes pediátricos con éxito entre los cuales están:

- Encefalitis con anticuerpos anti-NMDAr
- Síndrome atáxico opsoclonus-mioclonus
- Miastenia gravis
- Neuromielitis óptica
- LES con afección neurológica
- Vasculitis de SNC
- Encefalitis autoinmune (con anticuerpos contra canales de voltaje asociados con potasio y contra descarboxilasa ácido glutámico, GAD)
- Esclerosis múltiple
- Encefalitis de Rasmussen
- Encefalitis asociada con anticuerpos tiroideos
- Enfermedades desmielinizantes de SNC y SNP
- Epilepsia autoinmune
- Miopatías inflamatorias(7)

En el año 2019 fue aprobado su uso por la Food and Drug Administration (FDA) en combinación con glucocorticoides, para el tratamiento de la granulomatosis con poliangeítis (GPA) y poliangeítis microscópica (MPA) en pacientes pediátricos de 2 años de edad y mayores. (8)

Otro de los usos del rituximab en niños es en la púrpura de Henoch Schonlein, un estudio de Crayne y colaboradores encontró que ayudó a la mayoría de los niños a lograr la remisión clínica. (9)

El rituximab suele ser eficaz para tratar las infecciones por el virus de Epstein-Barr porque reside en las células B. (10)

En la mayoría de padecimientos autoinmunes se utiliza ciclo de administración de rituximab consta de 2 series de infusiones intravenosas a 750 mg/m<sup>2</sup> administradas dos veces con 2 semanas de diferencia o 4 infusiones semanales de 375 mg / m<sup>2</sup> administradas semanalmente. El curso de tratamiento puede repetirse según la respuesta clínica. Después de la administración, como la mayoría de los anticuerpos monoclonales, rituximab se distribuye y se une a receptores de FcRn en la superficie de las células endoteliales a proteger de la

degradación lisosomal, que resulta en una semivida de eliminación prolongada. Después del tratamiento con rituximab, el efecto de depleción de linfocitos B se produce rápidamente, en 2 semanas, y persiste hasta 6 meses.(11)

Hasta la fecha actual, la FDA ha establecido tres advertencias sobre el uso de Rituximab, la primera de ellas está relacionada con el desarrollo de reacciones mucocutáneas severas, que se asocia posiblemente a la velocidad de infusión, se ha reportado en un 25% de pacientes aproximadamente en la primera dosis, por lo que se ha pautado iniciar con 50 mg/hora y aumentar progresivamente según tolerancia hasta 400 mg/hora, además del beneficio de la premedicación. La segunda de las advertencias fue sobre el riesgo de reactivación de infecciones virales que incluyen al citomegalovirus, herpes simple, parvovirus B19, virus de la varicela-zóster, hepatitis B y C. En cuanto a la reactivación de hepatitis B se han reportado casos de hepatitis fulminante, daño hepático y muerte. La tercera de las advertencias y que es el objetivo de este estudio es aquella que afecta directamente al sistema inmune, el riesgo de hipogammaglobulinemia y/o neutropenia tardía que se asocian a infecciones oportunistas graves como por ejemplo la leucoencefalopatía multifocal progresiva causada por la reactivación del polyomavirus JC humano.(10)

Los mecanismos fisiopatológicos de la hipogammaglobulinemia que es inducida por el uso de Rituximab aún no están bien definidos sin embargo, se ha propuesto que en la fase inicial del tratamiento ésta disminución puede ser debida a múltiples factores con involucro de la enfermedad en sí, proceso inflamatorio crónico y el tratamiento previo, mientras que la hipogammaglobulinemia tardía pudiera estar relacionada con la depleción de células B de memoria que condiciones un desbalance en la interacción de las células B y las células T o las células presentadoras de antígenos para el posterior desarrollo de inmunoglobulinas. Otro de los mecanismos propuestos es el bloqueo en la capacidad de maduración en las células B naive que puede ocasionar la depleción persistente de las células plasmáticas en la médula ósea.(12)



La frecuencia de hipogammaglobulinemia después de rituximab en pacientes adultos con linfoma es alrededor del 40% con 6% de estos pacientes requieren terapia de reemplazo con inmunoglobulina humana para prevenir infecciones recurrentes. Sin embargo, la mayoría de estos pacientes (85%) recibieron otros agentes quimioterapéuticos que pueden aumentar su riesgo de hipogammaglobulinemia. En un gran estudio retrospectivo de pacientes adultos con vasculitis ANCA, el 26% de los sujetos tenían hipogammaglobulinemia al inicio del estudio y otro 30% desarrolló hipogammaglobulinemia después recibir rituximab. Además, hubo una alta correlación entre la concentración de inmunoglobulina G (IgG) en el momento de la infusión de rituximab y el nadir de concentración de IgG post-rituximab. A pesar de múltiples casos de informes de hipogammaglobulinemia prolongada después del tratamiento con rituximab en pacientes pediátricos, la frecuencia exacta de esta complicación en los niños es menos clara. (13)

Una pequeña serie de casos de pacientes pediátricos con LES y citopenia autoinmune reveló que siete de cada nueve sujetos que fueron tratados con rituximab desarrollaron hipogammaglobulinemia. (14) Este estudio sugiere que los pacientes pediátricos son más susceptibles a la hipogammaglobulinemia asociada a rituximab que adultos. Esto puede reflejar la inmadurez del sistema inmunológico sistema en los niños, que tienen un porcentaje más bajo de células B de memoria. (13)

En un estudio realizado por Khojah y colaboradores en Hospital para niños Ann y Robert H. Lurie de Chicago entre 2010 y 2019, previo al tratamiento con Rituximab se estableció realizar hemograma completo con enumeración diferencial, de células T y B mediante citometría de flujo, y niveles de IgG en suero cada tres meses para monitorear las células B reconstitución y excluir hipogammaglobulinemia. Se estudiaron todos los pacientes pediátricos que recibieron un ciclo de infusiones de rituximab (375 mg / m<sup>2</sup> semanalmente para 4 dosis o 750 mg / m<sup>2</sup> 2 dosis separadas por 2 semanas) para el tratamiento de enfermedades autoinmunes y se cuantificaron niveles seriados de IgG en suero posteriores a las infusiones de rituximab durante al menos un año. La hipogammaglobulinemia se definió como una IgG sérica nivel menos de dos desviaciones estándar por debajo de la media para controles sanos de la misma

edad o por debajo de 600 mg/dL en sujetos mayores de 16 años. Los pacientes con hipogammaglobulinemia se dividieron en tres categorías según sobre la severidad. Para sujetos menores de 16 años, la gravedad se definió como: leve, nivel de IgG de 2-3 desviaciones estándar por debajo de la media para los controles de la misma edad; moderado, nivel de IgG de 3 a 4 desviaciones estándar por debajo el significado; nivel de IgG grave por debajo de cuatro desviaciones estándar por debajo de la media. Para sujetos mayores de 16 años, la gravedad se definió como: leve, 400–599 mg/d; moderado, 200-399 mg/dL; y grave, 0-199 mg/dL. (13)

#### Niveles de inmunoglobulinas por cada rango de edad

| Edad (años) | 0-2                        | 3-4                        | 5-9                        | 10-14                      | 15-18                      |
|-------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| IgG (mg/dL) | 849.8<br>(241.5-<br>1108)  | 820.4<br>(485.3-<br>1160)  | 943.8<br>(514-<br>1672)    | 1045<br>(581.4-<br>1652)   | 975.8<br>(478.9-<br>1433)  |
| IgA (mg/dL) | 54.19<br>(2.1-<br>126)     | 73.6<br>(13.92-<br>212.4)  | 109.6<br>(52.34-<br>225.8) | 124.3<br>(41.59-<br>344.9) | 127.3<br>(59.84-<br>348.8) |
| IgM (mg/dL) | 93.25<br>(20.82-<br>214.7) | 84.72<br>(26.06-<br>154.5) | 98.92<br>(26.25-<br>187.9) | 98.6<br>(47.41-<br>251.8)  | 98.07<br>(25.92-<br>232.3) |

(15)

Considerando el riesgo de hipogammaglobulinemia y infecciones post-Rituximab un grupo de trabajo inmunológico que incluye medición de los niveles de inmunoglobulina y la inmunofenotipificación células B debe realizarse siempre antes el tratamiento. Los pacientes con IgG e IgM bajos antes de la terapia puede necesitar una evaluación adicional ya que esto hallazgo podría representar una variación normal, o una inmunodeficiencia común variable no diagnosticada / o un efecto secundario del tratamiento previo.(16)

Las recomendaciones actuales dado el creciente número de informes de hipogammaglobulinemia detectada después de la terapia con rituximab, se recomienda la evaluación de los niveles de inmunoglobulina y la citometría de flujo antes del inicio de la terapia. Cuando esto ocurre después de la terapia con rituximab, parece haber 2 subgrupos de pacientes, uno de los cuales se recupera y otro con hipogammaglobulinemia persistente con memoria baja o ausente de células B. Para determinar la duración del tratamiento en estos pacientes, es importante determinar la tendencia de las subpoblaciones de células B por citometría de flujo además de los niveles séricos seriados de IgA e IgM.(17)

#### **4.- Planteamiento del Problema (Pregunta de Investigación)**

El rituximab ahora está siendo usado para tratar múltiples patologías en niños que han ido surgiendo desde su indicación original en padecimientos oncológicos, entre estos padecimientos autoinmunes diversos.

El uso del rituximab en padecimientos autoinmunes en la edad pediátrica se ha extendido, además es frecuente como terapia indicada en casos refractarios al tratamiento con inmunosupresores. El uso de rituximab produce una inmunosupresión humoral que es transitoria caracterizada por la imposibilidad de desarrollar una respuesta inmune efectiva mediada por anticuerpos.

A pesar de múltiples informes de hipogammaglobulinemia prolongada después del tratamiento con rituximab en pacientes pediátricos, la frecuencia exacta de esta complicación en niños es menos clara.

La relevancia clínica de la hipogammaglobulinemia secundaria al rituximab continúa siendo controvertida, en el caso de los niños se considera importante sustituir siempre que esta se presenta aún en el caso que no se haya documentado infecciones.

Dado que la hipogammaglobulinemia relacionada con rituximab es un motivo de derivación y seguimiento es importante analizar las historias clínicas de todos los pacientes con el antecedente de haber sido tratados con rituximab, en quienes se documentó hipogammaglobulinemia del Servicio de Inmunología Clínica Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría con el fin de establecer sus características epidemiológicas y clínicas. Con esto surge la interrogante:

¿Cuál es la frecuencia de hipogammaglobulinemia asociada a uso de rituximab en pacientes pediátricos con enfermedades autoinmunes del Instituto Nacional de Pediatría?

## **5.- Justificación**

En nuestra institución el uso de Rituximab en las enfermedades autoinmunes es cada vez más común encontrando eficacia clínica en la mayoría de pacientes. Se encuentran datos en artículos originales mexicanos sobre este tema especialmente en servicios de Inmunología y Reumatología de adultos, además de algunos estudios enfocados en enfermedades autoinmunes pediátricas con uso de Rituximab donde se menciona como efecto la hipogammaglobulinemia; pero no se ha estudiado de forma principal la frecuencia de hipogammaglobulinemia en los pacientes pediátricos con enfermedades autoinmunes manejados con Rituximab. Contar con esta información institucional puede ayudar a mejorar el seguimiento de los pacientes y toma de decisiones; además sería interesante conocer si en todos los niños se considera enviar niveles de inmunoglobulinas previo a la administración del medicamento y su seguimiento posterior, además de la relación con neutropenia.

## **6.- Objetivos**

### **Objetivo General**

- Describir la frecuencia de hipogammaglobulinemia en niños con enfermedad autoinmune tratados con rituximab en el primer año de tratamiento en el servicio de Inmunología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría

### **Objetivos Específicos**

- Registrar las características demográficas de los pacientes pediátricos tratados con rituximab.
- Describir las enfermedades autoinmunes con más frecuencia de hipogammaglobulinemia relacionada al uso de rituximab.
- Determinar el número de pacientes a los que se realizó medición sérica de inmunoglobulinas previo al inicio de rituximab.
- Categorizar el grado de hipogammaglobulinemia en pacientes relacionado al uso de rituximab en leve, moderada, severa.
- Determinar la presencia de neutropenia en pacientes pediátricos tratados con rituximab.
- Identificar los pacientes con hipogammaglobulinemia secundaria a rituximab que cursaron con infecciones en el primer año de tratamiento.

## **7.- Material y método**

### **a) Clasificación de la investigación:**

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal

### **b) Población a estudiar**

Pacientes pediátricos con enfermedad autoinmune con uso de Rituximab de Enero de 2019 a Enero de 2021

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes pediátricos de 0 a 18 años
- Pacientes con enfermedad autoinmune que hayan recibido tratamiento con Rituximab en esquema (375 mg / m<sup>2</sup> semanalmente para 4 dosis o 750 mg / m<sup>2</sup> 2 dosis separadas por 2 semanas) entre Enero de 2019 a Enero de 2021
- Pacientes con niveles de inmunoglobulinas cuantificados durante el primer año posterior al uso de Rituximab

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes con inmunodeficiencia primaria conocida
- Pacientes con hipogammaglobulinemia documentada previo al uso de Rituximab
- Pacientes con expediente clínico incompleto

### **c) Selección de sujetos que participarán en la investigación**

La población de estudio estuvo representada por los pacientes pediátricos con enfermedad autoinmune en los cuales como parte de su tratamiento se indicó el uso de Rituximab de Enero de 2019 a Enero de 2021. Se incluyó a todos los pacientes que cumplan criterios de inclusión mediante un muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

## d) Tabla de Variables

| Variable   | Tipo de Variable | Escala de Medida    | Unidad de Medida   | Fuente de Información | Definición   |
|--|------------------|---------------------|--|-----------------------|--|
| Sexo   | Cualitativa      | Nominal, dicotómica | 1. Masculino<br>2. Femenino  | Expediente Clínico    | Condición orgánica que diferencia a los machos de las hembras  |
| Edad   | Cuantitativa     | Discreta            | 0-18 años  | Expediente Clínico    | Tiempo transcurrido desde el nacimiento del individuo hasta la actualidad en años  |
| Procedencia  | Cualitativa      | Nominal, politómica | 1.Ciudad de México<br>2.Estado de México<br>3.Otro   | Expediente Clínico    | Origen, principio de donde se nace   |
| Enfermedad autoinmune  | Cualitativa      | Nominal, politómica | -Lupus eritematoso sistémico<br>-Artritis idiopática juvenil<br>-Granulomatosis con poliangeítis (GPA) y poliangeítis microscópica (MPA)<br>-Encefalitis autoinmune<br>-Miastenia gravis<br>-Infección crónica por virus del Epstein Barr<br>-Vasculitis por IgA<br>-Encefalitis con anticuerpos anti-NMDAr<br>-Síndrome atáxico opsoclonus-mioclonus<br>-Neuromielitis óptica<br>-Vasculitis de SNC<br>-Esclerosis múltiple<br>-Encefalitis de Rasmussen<br>-Encefalitis asociada con anticuerpos tiroideos<br>-Enfermedades desmielinizantes de SNC y SNP<br>-Epilepsia autoinmune<br>-Miopatías inflamatorias | Expediente Clínico    | Son las enfermedades se caracterizan por la producción de anticuerpos y/o células T efectoras que son autorreactivas.  |
| Medicamentos inmunosupresores recibidos previo al uso de Rituximab | Cualitativa      | Nominal, politómica | Esteroides<br>Hidroxicloroquina<br>Ciclofosfamida<br>Micofenolato<br>Azatioprina<br>Metotrexate<br>Ciclosporina  | Expediente Clínico    | Medicamento que induce una inhibición de uno o más componentes del sistema inmune con el fin de manejar una enfermedad autoinmune. Se considerará todos los medicamentos que alteran la respuesta utilizados para el |

|   |              |                     |   |                    |   |
|---|--------------|---------------------|---|--------------------|---|
|   |              |                     |   |                    | manejo de la enfermedad autoinmune.   |
| Dosis de Rituximab utilizada                                | Cualitativa  | Nominal, dicotómica | 1. 375 mg/m <sup>2</sup> semanalmente para 4 dosis 2. 750 mg/m <sup>2</sup> 2 dosis separadas por 2 semanas | Expediente Clínico | La cantidad de medicamento a la que se expone una persona durante un período de tiempo. Expresada en miligramos (cantidad) por metro cuadrado (medida de superficie corporal) por dosis (medida del tiempo)   |
| Medición de niveles de inmunoglobulinas previo al rituximab | Cualitativa  | Nominal, dicotómica | 1. Sí<br>2. No  | Expediente Clínico | Pacientes a quienes se les haya realizado niveles de inmunoglobulinas previo a RTX  |
| Niveles de inmunoglobulinas basales                         | Cuantitativa | Continua            | Miligramos por decilitro  | Expediente Clínico | Valor cuantitativo de inmunoglobulinas séricas basales  |
| Niveles de inmunoglobulinas posterior al rituximab          | Cuantitativa | Continua            | Miligramos por decilitro  | Expediente Clínico | Valor cuantitativo de inmunoglobulinas séricas post rituximab a partir de 3 meses desde la administración de Rituximab  |
| Hipogammaglobulinemia                                       | Cualitativa  | Nominal             | 1. Sí<br>2. No  | Expediente Clínico | Se define como un nivel de IgG sérica por debajo de 600 mg/dL en mayores de 16 años, o IgG sérica nivel menos de dos desviaciones estándar por debajo de la media para controles sanos de la misma edad   |
| Severidad de la hipogammaglobulinemia                       | Cualitativa  | Ordinal             | 1. Leve<br>2. Moderada<br>3. Severa   | Expediente Clínico | Leve, nivel de IgG de 2-3 desviaciones estándar por debajo de la media para los controles de la misma edad; moderado, nivel de IgG de 3 a 4 desviaciones estándar por debajo el significado; nivel de IgG grave por debajo de cuatro desviaciones estándar por debajo de la media. Mayores de 16 años, la gravedad se definió como: leve, 400–599 mg/d; moderado, 200-399 mg/dL; y grave, 0-199 mg/dL |
| Neutrófilos en sangre                                       | Cuantitativa | Continua            | Células por microlitro  | Expediente clínico | Valor cuantitativo de neutrófilos totales en biometría hemática posterior al uso de Rituximab   |
| Neutropenia   | Cualitativa  | Nominal             | 1. Sí<br>2. No  | Expediente clínico | Valor cuantitativo de neutrófilos totales < 1500 en biometría hemática durante el primer año posterior al uso de Rituximab  |



|                        |             |         |   |  |
|------------------------|-------------|---------|---|--|
| Presencia de infección | Cualitativa | Ordinal | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ausente</li> <li>2. Grave</li> <li>3. No grave</li> </ol> | <p>Se define presencia de infección basado en el diagnóstico registrado en el expediente clínico, pudiendo ser clínico y/o mediante aislamiento de microorganismo. Se considerará infección grave a los procesos infecciosos que ameriten hospitalización y tratamiento con antibióticos por vía intravenosa. Y las infecciones no graves serán las que se trataron de forma ambulatoria y fueron manejadas con antibióticos orales y/o tópicos.</p> |
|------------------------|-------------|---------|---|--|

## 8.- Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva de las variables del estudio, primero elaboradas en una base de datos en Excel, la cual se exportó al programa estadístico SPSS versión 25 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA), en donde se calculó la estadística descriptiva de acuerdo a las variables y se presentan en gráficos y tablas.

## 9.- Resultados

Se revisaron expedientes de 71 pacientes pediátricos con enfermedad autoinmune tratados con rituximab, de éstos 37 cumplieron de inclusión, se excluyeron 34 pacientes.

Dentro de las características demográficas; 16 pacientes fueron del sexo masculino (43.3%) y 21 pacientes del sexo femenino (56.7%); la media de edad fue de 12 años; 25 pacientes eran procedentes de Ciudad de México y Estado de México (67.5%). *Tabla 1*

*Tabla 1. Características sociodemográficas*

|             |                  |                 |        |
|-------------|------------------|-----------------|--------|
| Género      | Masculino        | 16              | 43.30% |
|             | Femenino         | 21              | 56.7%  |
| Procedencia | Ciudad de México | 11              | 29.70% |
|             | Estado de México | 14              | 37.85% |
|             | Otro             | 12              | 32.40% |
| Edad        |                  | 12 años ± 3.615 |        |

Las enfermedades autoinmunes tratadas con rituximab en esta serie de pacientes se presentan en la *Tabla 2*.

*Tabla 2. Enfermedades autoinmunes tratadas con rituximab*

|  |    |       |
|--|----|-------|
| Lupus eritematoso sistémico                  | 18 | 48.6% |
| Artritis idiopática juvenil febril sistémica | 2  | 5.4%  |
| Encefalitis autoinmune                       | 5  | 13.5% |
| Miastenia gravis                             | 2  | 5.4%  |
| Vasculitis por IgA                           | 3  | 8.1%  |
| Síndrome atáxico opsoclonus-mioclonus        | 2  | 5.4%  |
| Neuromielitis óptica                         | 2  | 5.4%  |
| Vasculitis sistémica                         | 1  | 2.7%  |
| Miopatías inflamatorias                      | 2  | 5.4%  |
| Total  | 37 | 100%  |

En la siguiente *Tabla 3* se presentan los medicamentos que estaban utilizando los pacientes concomitantemente a la administración de rituximab; la mayoría de pacientes se encontraban recibiendo esteroides, hidroxicloroquina e inmunosupresión con micofenolato.

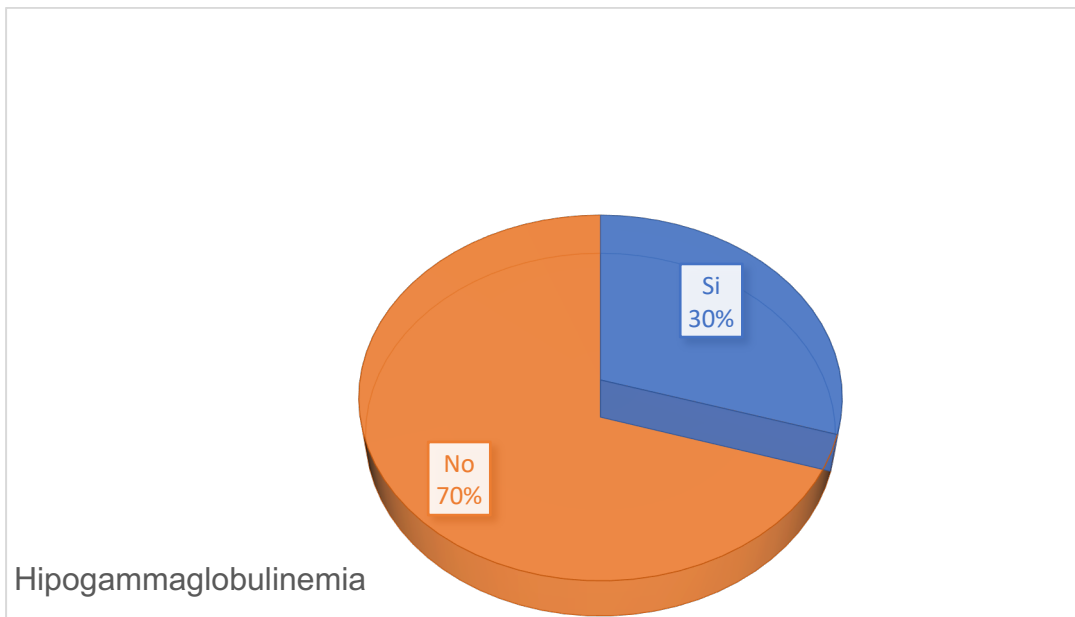
*Tabla 3.* Medicamentos utilizados por pacientes pediátricos con enfermedad autoinmune previo a la administración de rituximab

| Medicamentos      | Frecuencia | %    |
|-------------------|------------|------|
| Esteroides        | 35         | 94.6 |
| Hidroxicloroquina | 17         | 45.9 |
| Ciclofosfamida    | 2          | 5.4  |
| Micofenolato      | 27         | 73   |
| Ciclosporina      | 5          | 13.5 |
| Metrotexato       | 1          | 2.7  |
| Azatioprina       | 2          | 5.4  |

Los 37 pacientes (100%) recibieron dosis de rituximab consistente en 375 mg/m<sup>2</sup> semanalmente por 4 dosis.

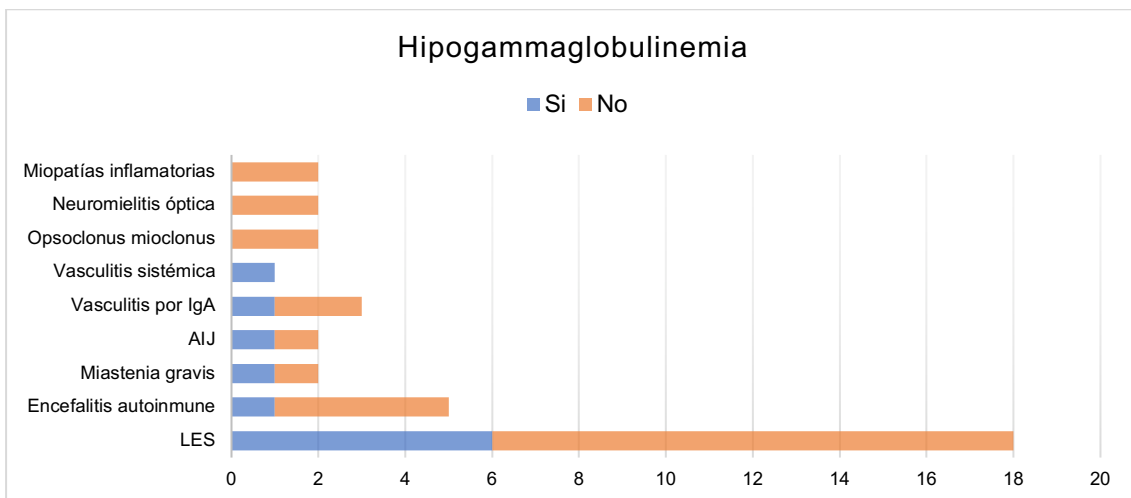
La frecuencia de hipogammaglobulinemia fue de 11 pacientes (30%) como se muestra en el *Gráfico 1*.

Gráfico 1. Frecuencia de hipogammaglobulinemia



La enfermedad autoinmune con mayor frecuencia de hipogammaglobulinemia fue el lupus eritematoso sistémico. Gráfico 2

Gráfico 2. Enfermedades autoinmunes y frecuencia de hipogammaglobulinemia



Se realizaron niveles de inmunoglobulinas séricas previo a la administración de Rituximab en 21 pacientes (56.7%).

Se categorizó el grado de hipogammaglobulinemia en leve, moderada y grave en los pacientes, categorizando 6 pacientes en leve (54.5%), 2 pacientes en moderada (18.2%) y 3 pacientes en grave (27.3%).

Se encontró presencia de neutropenia en 3 pacientes (8.1%) durante el primer año posterior a la administración de rituximab.

Durante el primer año de tratamiento 15 pacientes cursaron con infecciones (40%); 10 de éstos fueron infecciones moderadas (27%) y 5 graves (13.5%).

## 10. Discusión

El uso de anticuerpos monoclonales para el tratamiento de enfermedades autoinmunes en pacientes pediátricos es limitado a hospitales de tercer nivel de atención, en nuestro instituto en los últimos años se ha incrementado el número de pacientes en quienes se ha utilizado y se ha encontrado eficacia y seguridad. A pesar del aumento del uso de rituximab en el tratamiento de pacientes pediátricos con enfermedades autoinmunes en la última década, hay pocos datos sobre la frecuencia de la hipogammaglobulinemia asociada al rituximab, una de las principales reacciones adversas que se han descrito en la literatura para adultos.

Se estudiaron los pacientes pediátricos con enfermedad autoinmune tratados con Rituximab de enero de 2019 a enero de 2021.

En este estudio se encontró una frecuencia de hipogammaglobulinemia del 30%, en un estudio similar de Khojah y colaboradores tras el tratamiento con tratamiento con rituximab, 28 de 63 pacientes pediátricos (44%) presentaron hipogammaglobulinemia.(13)

En otro estudio con pacientes pediátricos y lupus eritematoso sistémico en los cuales se utilizó rituximab por citopenias autoinmunes reportan una frecuencia de 20% de hipogammaglobulinemia secundaria. (18) En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Pediatría que analizó los efectos adversos asociados a rituximab en pacientes con lupus eritematoso sistémico se encontró una frecuencia de hipogammaglobulinemia en el 21% de los pacientes. (19)

La hipogammaglobulinemia se documentó en los pacientes en un promedio de 153 días posterior a la administración de rituximab, en diferentes estudios se realiza la medición de IgG a partir de los 3 meses posterior a la última dosis de rituximab, encontrando el nadir entre 3 y 6 meses. (20)

Entre las enfermedades más frecuentes tratadas con Rituximab fueron el lupus eritematoso sistémico y encefalitis autoinmune, como lo encontrado en otros estudios similares. De estas enfermedades las que más se asoció con hipogammaglobulinemia fue el lupus eritematoso sistémico, éste dato puede

estar asociado a que es la enfermedad con más frecuencia en esta serie de pacientes, en el estudio de Khojah y colaboradores las enfermedades autoinmunes de sistema nervioso central fueron las más asociadas con hipogammaglobulinemia. (13)

Solamente se realizó determinación de niveles de inmunoglobulinas previo a la administración de rituximab en el 56.7% de los pacientes; una baja concentración de IgG antes del rituximab se asoció con riesgo de hipogammaglobulinemia y con infecciones después del rituximab en un estudio realizados en Francia por Marriete y colaboradores.(21) Es importante este dato para tener en cuenta medir siempre inmunoglobulinas en los pacientes previo a la administración de rituximab.

De los pacientes con hipogammaglobulinemia secundaria 3 de ellos se categorizaron con hipogammaglobulinemia grave y de estos pacientes solamente 1 de ellos con infección grave.

Otro de los efectos adversos asociado a la administración de rituximab es la neutropenia (menos de 1500 neutrófilos totales) la cual se documentó en el 8.1% de los pacientes dentro del primer año posterior al tratamiento; ninguno de éstos pacientes cursó con infecciones graves, no fallecimientos asociados a neutropenia. Este dato difiere del estudio realizado en este instituto donde en pacientes con lupus eritematoso sistémico tratados con rituximab donde se encontró en 21% de los pacientes (19); es importante recalcar que la mayoría de los pacientes se encuentran recibiendo concomitantemente medicamentos que se pueden asociar a neutropenia pudiendo sesgar este resultado.

Del total de pacientes el 40% cursaron con infecciones en el primer año de tratamiento, de estos pacientes el 53% tenían hipogammaglobulinemia, el 47% restante no cursó con hipogammaglobulinemia, no hubo ningún fallecimiento de los pacientes que usaron rituximab; la presencia de infecciones en esta serie de pacientes es multifactorial y debe tenerse en cuenta tanto los medicamentos administrados concomitantemente como otros factores asociados.

## **11. Conclusiones**

La frecuencia de hipogammaglobulinemia en pacientes pediátricos con enfermedad autoinmune que recibieron rituximab fue del 30%, la cual concuerda con la reportada en los pocos estudios realizados en niños. La presencia de ésta debe dar paso a protocolizar el seguimiento de los pacientes con niveles de inmunoglobulinas.

Es necesaria la realización de estudios prospectivos para conocer con mayor precisión el tiempo entre la administración y la aparición de hipogammaglobulinemia y el beneficio de administración de inmunoglobulina humana en relación a procesos infecciosos.



## 12.- Bibliografía

1. Marco H, Smith RM, Jones RB, Guerry MJ, Catapano F, Burns S, et al. The effect of rituximab therapy on immunoglobulin levels in patients with multisystem autoimmune disease. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15(1):1–9.
2. Berghen N, Vulsteke JB, Westhovens R, Lenaerts J, De Langhe E. Rituximab in systemic autoimmune rheumatic diseases: indications and practical use. *Acta Clin Belgica Int J Clin Lab Med* [Internet]. 2019;74(4):272–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/17843286.2018.1521904>
3. Roberts DM, Jones RB, Smith RM, Alberici F, Kumaratne DS, Burns S, et al. Rituximab-associated hypogammaglobulinemia: Incidence, predictors and outcomes in patients with multi-system autoimmune disease. *J Autoimmun* [Internet]. 2015;57:60–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2014.11.009>
4. Schioppo T, Ingegnoli F. Current perspective on rituximab in rheumatic diseases. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:2891–904.
5. Bavdekar SB, Gogtay NJ. Unlicensed and off-label drug use in children. *J Postgrad Med*. 2005;51(4):249–52.
6. CI USO, Administraci PDE. Uso clínico. :1–4.
7. Selma AS, Hernández-bautista VM, Dávila G, Borjas-aguilar KL, Martínez-pérez M, Venegas-montoya E. Uso de rituximab e inmunoglobulina intravenosa en el tratamiento de enfermedades neuroinmunológicas. Reporte de casos. 2017;26:27–32.
8. Basel R. FDA approves Roche's Rituxan (rituximab) in children with two rare blood vessel disorders. 2019;1–3.
9. Crayne CB, Elovely E, Mannion ML, Azerf SP, Weiser P, Beukelman T, et al. Rituximab treatment for chronic steroid-dependent Henoch-Schonlein purpura: 8 cases and a review of the literature. *Pediatr Rheumatol*. 2018;16(1):1–6.
10. Engel ER, Walter JE. Rituximab and eculizumab when treating nonmalignant hematologic disorders: Infection risk, immunization recommendations, and antimicrobial prophylaxis needs. *Hematol (United*

- States). 2020;20(1):312–8.
11. Pan S, Yu H, Surti A, Cheng I, Marks SD, Brogan PA, et al. Pharmacodynamics of rituximab on B lymphocytes in paediatric patients with autoimmune diseases. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(8):1790–7.
  12. Boleto G, Avouac J, Wipff J, Forien M, Dougados M, Roux C, et al. Predictors of hypogammaglobulinemia during rituximab maintenance therapy in rheumatoid arthritis: A 12-year longitudinal multi-center study. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2018;48(2):149–54. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.02.010>
  13. Khojah AM, Miller ML, Klein-Gitelman MS, Curran ML, Hans V, Pachman LM, et al. Rituximab-associated Hypogammaglobulinemia in pediatric patients with autoimmune diseases. *Pediatr Rheumatol*. 2019;17(1):1–7.
  14. Kumar S, Benseler SM, Kirby-Allen M, Silverman ED. B-cell depletion for autoimmune thrombocytopenia and autoimmune hemolytic anemia in pediatric systemic lupus erythematosus. *Pediatrics*. 2009;123(1).
  15. Garcia-Prat M, Vila-Pi Joan G, Martos Gutierrez S, Gala Yerga G, García Guantes E, Martínez-Gallo M, et al. Age-specific pediatric reference ranges for immunoglobulins and complement proteins on the Optilite™ automated turbidimetric analyzer. *J Clin Lab Anal*. 2018;32(6):1–8.
  16. Christou EAA, Giardino G, Worth A, Ladomenou F. Risk factors predisposing to the development of hypogammaglobulinemia and infections post-Rituximab. *Int Rev Immunol* [Internet]. 2017;36(6):352–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/08830185.2017.1346092>
  17. Barmettler S, Price C. Continuing IgG replacement therapy for hypogammaglobulinemia after rituximab—for how long? *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2015;136(5):1407–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2015.06.035>
  18. Olfat M, Silverman ED, Levy DM. Rituximab therapy has a rapid and durable response for refractory cytopenia in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015;24(9):966–72.
  19. Mondragón A, Larrauri F. Efectos adversos del tratamiento con rituximab en pacientes pediátricos con lupus eritematoso sistémico en el Instituto Nacional de Pediatría del 1 de Enero del 2005 al 30 de Junio de 2018.

Tesis para obtener el título de subespecialista en Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica. Universidad Nacional Autónoma de México 2019

20. Venhoff N, Effelsberg NM, Salzer U, Warnatz K, Peter HH, Lebrecht D, et al. Impact of rituximab on immunoglobulin concentrations and B cell numbers after cyclophosphamide treatment in patients with ANCA-associated vasculitides. *PLoS One*. 2012;7(5):1–8.
21. Mariette X, Gottenberg JE, Ravaud P, Combe B. Registries in rheumatoid arthritis and autoimmune diseases: Data from the French registries. *Rheumatology*. 2011;50(1):222–9.

### 13.- Cronograma de actividades

| Actividad  | Enero 2021 | Febrero 2021 | Marzo 2021 | Abril 2021 | Mayo 2021 | Junio 2021 | Julio 2021 | Agosto 2021 |
|--|------------|--------------|------------|------------|-----------|------------|------------|-------------|
| Revisión Bibliográfica                               |            |              |            |            |           |            |            |             |
| Elaboración de Protocolo de Investigación            |            |              |            |            |           |            |            |             |
| Entrega y revisión por grupo académico               |            |              |            |            |           |            |            |             |
| Revisión de expedientes y recolección de información |            |              |            |            |           |            |            |             |
| Análisis de resultados                               |            |              |            |            |           |            |            |             |
| Redacción de manuscrito                              |            |              |            |            |           |            |            |             |
| Publicación de resultados                            |            |              |            |            |           |            |            |             |

### 14.- Consideraciones éticas

El presente estudio no conllevó riesgo para los pacientes dada su naturaleza observacional descriptiva retrospectiva, por lo que no se requiere toma de consentimiento informado. La información fue capturada del expediente electrónico de cada paciente, se desarrolló una base de datos que permitió identificar a cada uno de los pacientes sin revelar su identidad. La información recabada será únicamente utilizada para fines de la investigación.