



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”

TÍTULO:

FRECUENCIA DE HIPOGAMMAGLOBULINEMIA SECUNDARIA EN PACIENTES CON
CITOPENIAS AUTOINMUNES

TESIS QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:

ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA:

DR. CÉSAR FIDEL NOGUEDA GARCÍA



CD. MX. 2023



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.

Doctora Victoria Mendoza Zubieta

Encargada de la Dirección en Educación e Investigación en Salud

UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI

Doctora Diana Andrea Herrera Sánchez

Jefe de servicio y Profesor titular Alergia e Inmunología Clínica

UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI

M en C. Patricia María O'Farrill Romanillos

Médico adscrito Profesor adjunto Alergia e Inmunología Clínica

UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CE 09 015 834
Registro CONADOTICA CONADOTICA 09 CE 03 2017882

Fecha Viernes, 03 de marzo de 2023

M.C. Patricia María O Farrill Romanillos

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Frecuencia de hipogammaglobulinemia secundaria en pacientes con citopenias autoinmunes** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**.

Número de Registro Institucional
R-2023-3601-016

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

M.C. GUADALUPE VARGAS ORTEGA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

IMSS
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL



**UNAM –Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso
DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL
CARTA DE CESION DE DERECHOS.**

Todo el material contenido en esta tesis está 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.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, graficas o datos del trabajo sin el permiso expreso del autor y/o director del trabajo, este puede ser obtenido escribiendo a la siguiente dirección: cfng94@hotmail.com, si el permiso se otorga el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente de este.

	1.DATOS DEL ALUMNO
Apellido Paterno	Noguera
Apellido Materno	García
Nombre(s)	César Fidel
Teléfono	744 400 1965
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o Escuela	Facultad de Medicina
Especialidad	Alergia e Inmunología Clínica
Número de Cuenta	520212684
	2.DATOS DE ASESORES
Apellido Paterno	O'Farrill
Apellido Materno	Romanillos
Nombre(s)	Patricia María
Apellido Paterno	Ramos
Apellido Materno	Blas
Nombre(s)	Gustavo Jony
Apellido Paterno	Herrera
Apellido Materno	Sánchez
Nombre(s)	Diana Andrea
	3.DATOS DE LA TESIS
Título	Frecuencia de Hipogammaglobulinemia secundaria en pacientes con citopenias autoinmunes
Año	2023
Número de Registro	R-2023-3601-046

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”
SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

**FRECUENCIA DE HIPOGAMMAGLOBULINEMIA SECUNDARIA EN
PACIENTES CON CITOPENIAS AUTOINMUNES**

Investigador responsable:

Dra. Patricia María O’Farril Romanillos

Médico adscrito al Departamento de Alergia e Inmunología Clínica

Encargada de clínica de Inmunodeficiencias Primarias

Centro Médico Nacional Siglo XXI

Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”

Dirección: Avenida Cuauhtémoc 330, Doctores

06720 Cuauhtémoc, Ciudad de México

Teléfono: 56276900 Ext 21546

Correo electrónico: patyfritzenwalden@hotmail.com

**Alumno que presenta tesis para tener diploma de especialidad de alergia e
inmunología clínica:**

Dr. César Fidel Noguera García

Médico residente de Alergia e Inmunología Clínica

Centro Médico Nacional Siglo XXI

Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”

Dirección: Avenida Cuauhtémoc 330, Doctores

06720 Cuauhtémoc, Ciudad de México

Teléfono: 7444001965

Correo electrónico: cfng94@hotmail.com

Colaboradores:

Dra. Diana Andrea Herrera Sánchez

Jefe de servicio del Departamento de Alergia e Inmunología Clínica

Centro Médico Nacional Siglo XXI

Hospital de especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”

Teléfono: 56276900 Ext. 21546

Correo electrónico: diana.herrerass@imss.gob.mx

Dr. Gustavo Jony Ramos Blas

Médico de base adscrito al servicio de Hematología

Centro Médico Nacional Siglo XXI

Hospital de especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”

Teléfono: 56276900 Ext.

Correo electrónico: dr.ramosblas@gmail.com

Indice

Resumen.....	8
Marco teorico	9 a 15
Planteamiento del problema	15
Justificación.....	15 a 16
Objetivos	16
Materiales y métodos	17 a 18
Criterios de inclusión y exclusión	18
Procedimiento general.....	18
Plan de análisis estadístico	18 a 19
Definición operacional de las variables	20 a 25
Recursos, financiamiento y factibilidad	26
Consideraciones éticas.....	27 a 29
Resultados.....	29 a 33
Discusión.....	33 a 34
Conclusiones.....	34
Referencias bibliográficas	34 a 37
Anexos.....	39 a 47

Resumen:

Introducción: La hipogammaglobulinemia es aquella condición en la que se encuentran niveles bajos de inmunoglobulinas, principalmente la IgG, aunque los demás isotipos, también pueden verse afectados. La hipogammaglobulinemia puede ser debida a errores innatos de la inmunidad (inmunodeficiencias primarias) o secundaria, donde una de las principales causas es el uso de medicamentos. inmsupresores El uso de fármacos inmunosupresores se encuentra aprobado como terapia de primera línea en trastornos reumatológicos, hematológicos, dermatológicos principalmente.

Una causa frecuente de uso de estos fármacos son las citopenias autoinmunes: trombocitopenia inmune, anemia hemolítica, neutropenia inmune y la conjunción de estas el Síndrome de Evans.

Objetivo general: Se evaluó la frecuencia de hipogammaglobulinemia secundaria al uso de inmunosupresores en pacientes con citopenias autoinmunes atendidos en el Hospital de Especialidades de CMN Siglo XXI.

Material y métodos: Se realizó un estudio transversal observacional descriptivo, en los pacientes diagnosticados con citopenias autoinmunes en seguimiento por el servicio de hematología del Hospital de Especialidades de CMN Siglo XXI. Se aplicó un cuestionario con datos demográficos, así como relacionados al diagnóstico y tratamiento de las citopenias autoinmunes, y una toma de muestra para determinación de inmunoglobulinas séricas. El cálculo de tamaño de muestra fue por conveniencia.

Plan análisis estadístico: Se realizó análisis descriptivo, con medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo al tipo de variable a analizar. Así como análisis multivariado con

regresión logística múltiple para evaluar los factores que más pesen en la presencia de hipogammaglobulinemia secundaria.

El protocolo se clasifica como de riesgo mínimo de acuerdo a artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación, además fue sometido a evaluación por el Comité de ética local del Hospital de Especialidades.

Experiencia del grupo: La clínica de Inmunodeficiencias ha realizado diversos protocolos sobre Inmunodeficiencias primarias y secundarias.

Recursos e infraestructura: No se requieren recursos externos, asimismo, se cuenta con la infraestructura necesaria para llevar a cabo el protocolo.

FRECUENCIA DE HIPOGAMMAGLOBULINEMIA SECUNDARIA EN PACIENTES CON CITOPENIAS AUTOINMUNES

Marco teórico

Las inmunodeficiencias son defectos en el sistema inmunológico, que se pueden presentar en la inmunidad innata o en la adaptativa; se dividen en dos grupos congénitas o primarias, y adquiridas o secundarias.¹

Las Inmunodeficiencias secundarias (IDS) son alteraciones en el sistema inmunológico que se presentan en pacientes intrínsecamente normales, ocasionados por diversos factores como algunas enfermedades, o por las terapias empleadas para el tratamiento de las mismas.²

Pueden encontrarse las IDS asociadas a enfermedades como: enfermedad linfoproliferativa, VIH, desnutrición severa, cirrosis hepática, trastornos metabólicos como diabetes mellitus y el síndrome urémico, así como enfermedades asociadas a pérdida de proteínas como el síndrome nefrótico, la enteropatía perdedora de proteínas y las quemaduras.³

El uso de terapias biológicas se asocia a la presencia de IDS, así como otros fármacos como inmunosupresores, antiinflamatorios esteroideos.⁴

En aquellos casos de neoplasias linfoproliferativas como el mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica o el linfoma, la inmunodeficiencia secundaria se produce tanto por el tratamiento empleado como por la enfermedad misma.⁵

Las Inmunodeficiencias secundarias de forma más frecuente, ocasionan defectos en el sistema inmune humoral, y son una causa común de hipogammaglobulinemia adquirida.ⁱ No existen datos epidemiológicos sobre ellas, sin embargo se estima, se presentan hasta 30 veces con mayor frecuencia que las Inmunodeficiencias humorales.⁶

Las causas de hipogammaglobulinemia secundaria más frecuentes son por pérdida, como la enteropatía con pérdida de proteínas y el síndrome nefrótico; por infecciones concomitantes como las ocasionadas por VEB (Virus de Epstein Barr); por fármacos como inmunosupresores, algunos biológicos y otros fármacos; por neoplasias principalmente hematológicas como mieloma múltiple y leucemia linfocítica crónica.

La hipogammaglobulinemia secundaria asociada a pérdidas, puede presentarse por una pérdida urinaria de proteínas y se exagera por una alteración de la producción de inmunoglobulinas y el uso de fármacos inmunosupresores; se ha encontrado que en los pacientes con síndrome nefrótico la producción de linfocitos mitógeno estimulantes se encuentran disminuidos, favoreciendo la baja producción de inmunoglobulinas. Algo que resulta llamativo es que la subclase IgG 2 es la que persiste disminuida durante más tiempo así como en las recaídas^{7,8}.

Los mecanismos identificados en la enteropatía perdedora de proteínas que ocasionan la hipogammaglobulinemia secundaria, son la presencia de daño de la mucosa por úlcera o erosión la cual permite la fuga de exudado a través del epitelio comprometido, aumento de la permeabilidad de la mucosa la cual permite salida de proteína hacia el lumen y pérdida intestinal de fluido linfático secundaria a obstrucción de los vasos linfáticos⁹.

En relación a la hipogammaglobulinemia secundaria asociada a problemas en la producción de inmunoglobulinas, se asocia al uso de fármacos como los esteroides, inmunosupresores y biológicos.

Algunas patologías en particular requieren esquemas largos y prolongados de tratamiento con fármacos inmunosupresores, y el uso concomitante de más de uno, lo que produce en esos pacientes hipogammaglobulinemia secundaria; entre las patologías se engloban enfermedades autoinmunes como miastenia gravis, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, y el espectro de las citopenias autoinmunes.

Las citopenias autoinmunes son un grupo relacionado de desórdenes en los cuales las células hematopoyéticas diferenciadas son destruidas por el sistema inmune. La enfermedad de linajes individuales se caracteriza por la producción de autoanticuerpos en contra de eritrocitos (anemia hemolítica autoinmune), plaquetas (trombocitopenia inmune primaria), y neutrófilos (neutropenia autoinmune), y la enfermedad multilínea que incluye varias combinaciones de estas condiciones¹⁰.

La anemia relacionada a reducción de la vida media del eritrocito por un aumento en la destrucción nos orienta si presenta un aumento de la deshidrogenasa láctica o una haptoglobina disminuida¹¹.

La trombocitopenia inmune primaria (PTI) se define como un desorden autoinmune adquirido caracterizado por un conteo plaquetario bajo, resultando de la destrucción plaquetaria y una falta en la producción de plaquetas¹².

El síndrome de Fisher-Evans es un desorden autoinmune caracterizado por el desarrollo simultáneo o secuencial de anemia hemolítica autoinmune y trombocitopenia inmune primaria y/o neutropenia inmune en ausencia de una causa subyacente¹³.

Por otra parte, la neutropenia inmune consiste en una enfermedad en que anticuerpos reconocen antígenos en la membrana de los neutrófilos, la mayoría localizado en el receptor de alta afinidad tipo 3B en la inmunoglobulina G, provocando la destrucción de los neutrófilos¹⁴.

Los esquemas de tratamiento entre las citopenias autoinmunes se dividen en citostáticos, antiinflamatorios, inmunosupresores, compuestos dirigidos y factores de crecimiento, y algunos de estos agentes se han relacionado con el desarrollo de hipogammaglobulinemia secundaria^{15,2}.

Dentro de estas terapias se encuentra el uso de biológicos contra los linfocitos B como el Rituximab, el cual es un anticuerpo monoclonal quimérico anti CD20, que induce una disminución en los linfocitos B, con la consecuente disminución en los niveles de gammaglobulina¹⁶.

Una de las principales complicaciones es el impacto en la inmunidad humoral, ya que la disminución de la expresión de CD20 reduce la diferenciación de células B en inmunoglobulinas. El rituximab se une a los linfocitos B que expresan el receptor CD20 en su superficie, incluidos también las células B inmaduras en médula ósea, células B

foliculares que activan autoantígenos, células B de la zona marginal y las células B de memoria. Una vez que el rituximab se une al receptor CD20, las células B mueren por una combinación de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, citotoxicidad dependiente de complemento, fagocitosis por el sistema retículo endotelial y apoptosis, aunque su efecto más importante es la remoción de linfocitos B CD20 positivos maduros, que son productores de células B¹⁷.

Inicialmente se pensaba que el uso de rituximab no afectaba los niveles circulantes de inmunoglobulinas, pero hasta en el 15 a 49% pueden desarrollarla¹⁸, y los niños son el grupo etario en quien más se ha encontrado con un 30 a 50% posterior a la terapia con niveles basales normales de inmunoglobulinas previos al inicio de la terapia¹⁹.

El monitoreo periódico para evaluar la recuperación de los linfocitos B, las inmunoglobulinas y la respuesta a las vacunas puede ayudar a identificar a los pacientes que desarrollan hipogammaglobulinemia persistente y se beneficiarían del reemplazo de inmunoglobulina antes de que tengan infecciones significativas. La hipogammaglobulinemia inducida por rituximab puede persistir por un período prolongado de al menos 2 años, probablemente debido a los diferentes mecanismos involucrados. No está claro si los niveles de anticuerpos se recuperan en algunos pacientes después del rituximab.ⁱⁱ

Otro tratamiento empleado que se asocia con hipogammaglobulinemia secundaria son los corticoesteroides que son la primera línea de tratamiento para el manejo de las citopenias autoinmunes, sin embargo, estos también se han identificado como una causa farmacológica de hipogammaglobulinemia secundaria.

El uso de esteroides se ha relacionado con un aumento en el catabolismo de algunas proteínas, entre ellas las inmunoglobulinas y albumina. Así mismo se ha relacionado la dosis con el nivel de globulinas IgG, algunos otros mecanismos propuestos por los cuales los esteroides, principalmente la hidrocortisona, son las pérdidas urinarias y gastrointestinales por hemorragia²¹.

El uso de prednisona también se ha relacionado con hipogammaglobulinemia, ya que el uso de dosis mayores a 12.5 mg por vía oral al día se relaciona con una caída de los niveles de IgG e IgA²².

Se ha demostrado que el uso de los corticoesteroides tiene relación directa con los niveles de células B circulantes, por ejemplo, el uso de corticoesteroides a dosis suprafisiológicas

provoca una reducción transitoria de los niveles circulantes de células B hasta en un 50%, y esto se ha asociado a una menor respuesta del linfocito B a la fitohemaglutinina, la cual actúa como un mitogeno²³.

Otro de los efectos de los corticoesteroides es la inhibición de la activación del factor nuclear $\kappa\beta$, cuya principal acción incluye la activación de diversas citocinas como son IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, factor de necrosis tumoral alfa, interferón gamma, complejo mayor de histocompatibilidad tipo 1 y 2 y moléculas de adhesión intercelular²⁴. Por lo cual el uso de corticoesteroides se asocia a una disminución de los niveles circulantes de gammaglobulinas, por un efecto directo en la disminución del número de linfocitos B circulantes, así como afectando los factores que inducen a la formación de células plasmáticas, inductores de células B y la diferenciación hacia subtipos especializados de estas.

En los pacientes con uso de corticoesteroides con hipogammaglobulinemia secundaria, se ha documentado que la recuperación se produce de 21 a 28 días posterior a la suspensión del fármaco, asociado a la vida media de la IgG sérica.

La azatioprina es un análogo de la 6 mercaptopurina juega un rol en las enfermedades inmunológicas participando dentro de alteraciones de la inmunidad celular e inhibición de la síntesis de anticuerpos. Se ha demostrado que el uso de azatioprina disminuye la respuesta de los anticuerpos y una inhibición de las respuestas de hipersensibilidad retardada, así como supresión de la síntesis de gammaglobulina, siendo este último uno de los principales mecanismos de su acción terapéutica²⁵

Otros mecanismos de acción de la azatioprina es que actúa inhibiendo la proliferación leucocitaria interfiriendo con la síntesis de los nucleósidos, a través de los nucleótidos de tioguanina, los cuales inhiben la conversión de purinas e inhiben las enzimas amidotransferasas, provocando también una disminución de la proliferación leucocitaria. Los nucleótidos de tioguanina se incorporan al DNA y RNA, provocando efectos citotóxicos, y su metabolito mercaptoimidazol tiene efectos en las células T al reducir su proliferación, además de que también promueve la apoptosis e inhibe las vías de proliferación de linfocitos²⁶.

El micofenolato de mofetilo es un agente estér derivado del ácido micofenólico, el cual es considerado un agente de segunda línea en el manejo de las citopenias autoinmunes, que

también se encuentra dentro de los fármacos identificados como causante de hipogammaglobulinemia secundaria.

El micofenolato de mofetilo tiene como efectos la inhibición de biosíntesis de purinas, así como inhibición de la maduración y proliferación de los linfocitos T y B, supresión de las células inmunes y de las respuestas humorales²⁷. El micofenolato de mofetilo también inhibe la formación de guanina, la cual es una de las bases necesarias para la replicación celular, así mismo provoca inhibición de las células B y T, esto al inhibir la enzima iosina monofosfato deshidrogenasa, lo cual provoca una disminución de guanina, lo cual se traduce como una reducción de la producción de linfocitos, de la producción de anticuerpos y de la expresión de micro ARN^{28,29}.

Los estudios relacionados con la determinación de la frecuencia y factores asociados a la presencia de hipogammaglobulinemia secundaria al uso de fármacos son escasos.

A nivel internacional, el biológico que más se ha estudiado es el rituximab; en un metaanálisis realizado en Lyon, Francia, en pacientes con el diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune, se incluyeron 364 pacientes que recibieron tratamiento con anticuerpo monoclonal anti CD20, de los cuales 22 pacientes presentaron complicaciones infecciosas severas secundarias a alteraciones inmunológicas³³.

Un estudio con 211 pacientes en el centro de cáncer Sloan – Kattering en Nueva York que fueron sometidos a terapia con rituximab, se identificó que 39% presentaron bajos niveles de inmunoglobulina G, y 6.6% presentaron infecciones recurrentes²⁰.

Respecto al uso de rituximab en pacientes con trombocitopenia inmune primaria, una serie de reporte de casos y Metanálisis, realizado en 4 universidades de Francia, encontró que en 189 pacientes con PTI y que fueron tratados con anticuerpo monoclonal antiCD20, 3 pacientes adultos y 4 niños, desarrollaron hipogammaglobulinemia secundaria sintomática, requiriendo manejo con inmunoglobulina intravenosa en 2 de estos casos, además de 14 pacientes que presentaron hipogammaglobulinemia sin presentar síntomas², por lo que tenemos que sospechar siempre de esta alteración en todos los pacientes que estén recibiendo tratamiento anti CD20³⁴.

En América Latina son escasos los reportes sobre el uso de fármacos inmunosupresores y el desarrollo de hipogammaglobulinemia secundaria, y han sido estudiados en su mayoría dentro del espectro de enfermedades reumatológicas. Uno de los estudios más grandes en esta región fue realizado en Argentina en pacientes que recibieron rituximab, y encontraron

que en 68 que se administró esta terapia 35 presentaron hipogammaglobulinemia en algún momento del tratamiento y que la IgG fue la más afectada³⁵.

En México son pocos los estudios también que evalúan el desarrollo de hipogammaglobulinemia secundaria, y también se encuentran centrados en pacientes con trastornos reumatológicos o neoplasias linfoproliferativas.

Un estudio realizado en CMN La Raza evaluó a 262 pacientes con enfermedades autoinmunes que fueron tratados con 1 a 2 ciclos de rituximab, y en los cuales se encontró que 5.3% (14 pacientes) presentaron hipogammaglobulinemia³⁶.

Por lo que se decide realizar este estudio, para determinar la frecuencia de hipogammaglobulinemia secundaria en pacientes con citopenias autoinmunes asociado a fármacos inmunosupresores.

Planteamiento del problema

De acuerdo a las publicaciones de hipogammaglobulinemia secundaria, los fármacos son una de las principales causas, y dentro de estos se clasifican como inmunosupresores biológicos y no biológicos, es importante mencionar que prácticamente la gran mayoría del arsenal terapéutico para el manejo de las citopenias autoinmunes están englobados en esta clasificación, tanto las primeras opciones de tratamiento que incluyen a los corticoesteroides y al rituximab, así como los agentes de segunda opción. Por lo cual es muy probable que algunos de estos pacientes cursen con hipogammaglobulinemia secundaria, por lo cual consideramos importante su identificación para poder tener una expectativa de en cuantos pacientes es probable que se presente y poder en un futuro emplear medidas para reducir su aparición, complicaciones y cuáles son los agentes con los que menos se presentan.

¿Cuál es la frecuencia de hipogammaglobulinemia secundaria al uso de terapia inmunosupresora en pacientes con citopenias autoinmunes en el hospital de especialidades de CMN Siglo XXI?

Justificación

El uso de algunos fármacos que se utilizan dentro del arsenal terapéutico de las citopenias autoinmunes pueden asociarse como causa de hipogammaglobulinemia secundaria.

Dentro de los trastornos hematológicos más frecuentes que se tratan dentro de nuestra unidad hospitalaria son principalmente la anemia hemolítica autoinmune así como la trombocitopenia inmune primaria, los cuales requieren manejo inmunosupresor para lograr un adecuado control, entre otras que se presentan con menor frecuencia son la neutropenia autoinmune y el síndrome de Evans.

Los esquemas de tratamiento propuestos por las guías internacionales para el manejo de estos padecimientos se incluyen medicamentos como los corticoesteroides (prednisona) y el rituximab, dentro de la primera línea de manejo, y como opciones alternativas azatioprina, ciclosporina y micofenolato

En nuestro país son escasas las series de casos de reporte de casos de hipogammaglobulinemia secundaria al uso de estos agentes en pacientes con citopenias autoinmunes, por lo cual este estudio pretende conocer la frecuencia de esta complicación como objetivo primario y poder identificar cual es el agente que más se relaciona con hipogammaglobulinemia como objetivo secundario, con el fin de evitar las complicaciones asociadas a este efecto adverso.

Objetivo primario

- Evaluar la frecuencia de hipogammaglobulinemia secundaria al uso de inmunosupresores en la población con citopenias autoinmunes en los pacientes atendidos en el Hospital de Especialidades de CMN Siglo XXI

Objetivos secundarios

- Identificar cual es el agente que con mayor frecuencia se relaciona al desarrollo de hipogammaglobulinemia secundaria
- Conocer la combinación de fármacos que más se asocia al desarrollo de hipogammaglobulinemia

Materiales y métodos

Se realizó un estudio transversal observacional descriptivo, en los pacientes con diagnóstico de citopenias autoinmunes, se les aplicó un cuestionario con datos en relación a su enfermedad y tratamiento, así como una muestra de sangre, para determinar los

niveles de inmunoglobulinas: IgG, IgA e IgM en mg/dl, se clasificaron como hipogammaglobulinemia de acuerdo a los niveles propuestos por la academia americana de alergía e inmunología para hipogammaglobulinemia secundaria. Se otorgaron a los pacientes que decidieron participar un formato de consentimiento informado el cual se entregó durante la consulta médica, donde especificamos los potenciales beneficios y riesgos de participar

Universo del estudio: pacientes en seguimiento por el servicio de hematología de CMN Siglo XXI con antecedente de diagnóstico de citopenias autoinmunes.

Diseño del estudio: estudio transversal descriptivo, observacional

Hipótesis: Al ser un estudio transversal descriptivo no requiere de hipótesis

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes que se encuentren en seguimiento por parte del servicio de hematología del Hospital de especialidades de Centro Médico Nacional siglo XXI con el diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune o trombocitopenia inmune primaria
- Que los pacientes en seguimiento hayan recibido tratamiento inmunosupresor por el trastorno hematológico subyacente

Criterios de exclusión:

- Pacientes que cuenten con el diagnóstico de algún error innato en la inmunidad
- Pacientes que cuenten con el diagnóstico de hipogammaglobulinemia secundaria
- Pacientes que no estén recibiendo tratamiento inmunosupresor
- Pacientes que no deseen participar en el estudio

Procedimiento general:

Se estudiaron a los pacientes con diagnósticos de citopenias autoinmunes a cargo del servicio de hematología que fueron tratados con fármacos inmunosupresores, en los que se tomaran determinaciones de inmunoglobulinas séricas. Posterior a la obtención del nivel de inmunoglobulinas se clasificaron los pacientes en si presenta o no hipogammaglobulinemia secundaria al tratamiento, en base al resultado de IgG como parte

del objetivo primario. También tomamos en cuenta la terapéutica empleada para objetivar cual fue el fármaco más comúnmente asociado a la complicación, y si se utilizó monoterapia o más de un agente, así como la dosis en caso de rituximab y de esteroides, y si alguna otra inmunoglobulina también se encuentra disminuida, todo esto como parte de los objetivos secundarios del estudio.

Cálculo de tamaño de muestra: se realizó por conveniencia, incluyendo a todos los pacientes con diagnóstico de citopenias autoinmunes, que sean referidos al servicio de Inmunología.

Plan de análisis estadístico

Se realizó análisis descriptivo, con medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo al tipo de variable a analizar.

En variables cuantitativas, se evaluó el tipo de distribución para lo cual se empleará la prueba de Kolmogorov-Smirnov que se usa en poblaciones mayores a 50 pacientes.

Para variables cuantitativas de distribución normal, se utilizó media y desviación estándar; para las cuantitativas de libre distribución se usó mediana y rangos. Para las cualitativas se empleó frecuencias y porcentajes.

Así mismo se realizó un análisis bivariado donde se buscó si existen diferencias entre las diferentes citopenias autoinmunes y la presencia de hipogammaglobulinemia, se usará prueba de chi cuadrada de asociación lineal por lineal.

Así mismo se evaluó si existe diferencia entre los que reciben más de un fármaco para presentar la hipogammaglobulinemia y se usará chi cuadrada de asociación lineal por lineal tomando en cuenta que se realizarán 3 grupos: un fármaco, 2 fármacos y más de 3.

Por último se realizó regresión logística múltiple para determinar los factores que más pesan para la presencia de la hipogammaglobulinemia secundaria-

Definición operacional de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de análisis
Variable dependiente				
Hipogammglobulinemia IgG	Condición dada por niveles bajos de inmunoglobulina G en sangre	Patología del sistema inmune evidenciada por niveles bajos de inmunoglobulinas dependiente de IgG	Cualitativa dicotómica	Sí: IgG < 699 mg/dl No: IgG > 700 mg/dl
Variabes independientes				
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha del estudio.	Edad cumplida en años, desde el nacimiento hasta su valoración	Cuantitativa discontinua	Años en números enteros
Sexo	Características biológicas y fisiológicas que definen hombres y mujeres	Femenino: mujer Masculino: hombre	Cualitativa dicotómica	0=Femenino 1= Masculino
Comorbilidades	Presencia de dos o más enfermedades que ocurren al mismo	Enfermedades que han sido diagnosticadas al paciente por un médico especialista en el área competente	Cualitativa politómica	1.- Error innato de la inmunidad 2.-Diabetes

	<p>tiempo y que una puede afectar a la otra.</p>	<p>antes o durante la evaluación por Alergia e Inmunología Clínica</p> <p>Comorbilidades inmunosupresoras: errores innatos de la inmunidad, diabetes, sobrepeso y obesidad, infección por VIH, uso crónico de esteroides por alguna otra causa</p>		<p>3.- Sobrepeso y obesidad</p> <p>4.- Infección por VIH</p> <p>5.-Uso crónico de esteroides por otra causa</p> <p>.</p>
<p>Anemia hemolítica</p>	<p>Acortamiento de la vida del eritrocito y evidencia serológica de respuesta inmune contra los Ag autologos de los eritrocitos, se manifiesta con un aumento en los reticulocitos, de la bilirrubina no conjugada, disminución de la haptoglobina, policromasia y</p>	<p>Acortamiento de la vida del eritrocito y evidencia serológica de respuesta inmune contra los antígenos autologos de los eritrocitos, la cual puede ser de origen extra o intravascular y que se manifiesta con un aumento en los reticulocitos, de la bilirrubina no conjugada, disminución de la haptoglobina, policromasia y esferocitos en el frotis periférico y una disminución del aporte de oxígeno a los tejidos</p>	<p>Cualitativa dicotómica</p>	<p>0= No</p> <p>1=Sí</p>

	esferocitos en el frotis periférico y una disminución del aporte de oxígeno a los tejidos			
Trombocitopenia inmune	Desorden autoinmune adquirido caracterizado, por un conteo plaquetario bajo, resultando de la destrucción plaquetaria y una falta en la producción de plaquetas ⁵ .	Definición conceptual: desorden autoinmune adquirido caracterizado por un conteo plaquetario bajo, resultando de la destrucción plaquetaria y una falta en la producción de plaquetas ⁵ . Los pacientes presentan conteo < 150,000 cel/mm ³ .	Cualitativa dicotómica	0= No 1= Sí
Neutropenia inmune	Enfermedad en que anticuerpos reconocen antígenos en la membrana de los neutrófilos, lo que condiciona recuentos bajos de los mismos, usualmente < 1,500 cel/mm ³ ⁷	Es una enfermedad en que anticuerpos reconocen antígenos en la membrana de los neutrófilos ⁷	Cualitativa dicotómica	0= No 1= Sí

Síndrome de Fisher-Evans	<p>Desorden autoinmune caracterizado por el desarrollo simultáneo o secuencial de anemia hemolítica autoinmune y trombocitopenia inmune primaria y/o neutropenia inmune en ausencia de una causa subyacente⁶.</p>	<p>Es un síndrome caracterizado por un desorden autoinmune con el desarrollo simultáneo o secuencial de anemia hemolítica autoinmune y trombocitopenia inmune primaria y/o neutropenia inmune en ausencia de una causa subyacente⁶.</p>	<p>Cualitativa dicotómica</p>	<p>0= No 1=Sí</p>
Terapia inmunosupresora	<p>Tratamiento que disminuye la actividad del sistema inmunitario del cuerpo, se puede usar para tratar afecciones en las que el sistema inmunitario es hiperactivo, como las enfermedades autoinmunitarias y las alergias.</p>	<p>Tratamiento que tiene como objetivo provocar un estado de inmunosupresión</p>	<p>Cualitativa politómica</p>	<p>1.- Esteroides 2.-Rituximab 3.- Ciclosporina 4.- Azatrioprina 5.- Micofenolato de mofetilo 6.- 2 o más inmunosupresores</p>

Inmunoglobulina que se encuentra afectada	Glicoproteínas producidas por las células plasmáticas	Glicoproteínas producidas por las células plasmáticas, derivadas de las células B los cuales son estimulados por diferentes inmunogenos como proteínas bacterianas	Cualitativa dicotómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. IgG 2. IgA 3. IgM 4. IgE
Uso previo con inmunoglobulina	Administración anterior al uso de terapia inmunosupresora con inmunoglobulina humana	Terapéutica previa con inmunoglobulina humana, independiente de la dosis y vía de administración	Cualitativa dicotómica	<p>0= si</p> <p>1= no</p>
Niveles de inmunoglobulina G	Cuantificación del nivel sérico de inmunoglobulina G	Determinación y reporte en escala numérica arábica del nivel de inmunoglobulina G en sangre	Cuantitativa continua	mg/dl
Niveles de Inmunoglobulina A	Cuantificación del nivel sérico de inmunoglobulina A	Determinación y reporte en escala numérica arábica del nivel de inmunoglobulina A en sangre	Cuantitativa continua	mg/dl
Niveles de Inmunoglobulina M	Cuantificación del nivel sérico de inmunoglobulina M	Determinación y reporte en escala numérica arábica del nivel de inmunoglobulina M en sangre	Cuantitativa continua	mg/dl

Recursos, financiamiento y factibilidad

Recursos humanos

Dra. Patricia María O´Farrill Romanillos

Médico especialista en alergia e inmunología clínica

Participación en diseño del protocolo, análisis de resultados, redacción de discusión y conclusiones

Dr. César Fidel Noguera García

Residente de primer año de la especialidad de Alergia e Inmunología clínica

Participación en diseño del protocolo, análisis de resultados, redacción de discusión, conclusiones y recolección de datos.

Recursos físicos

Hospital de especialidades UMAE Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social

Factibilidad

La realización de este estudio fue posible gracias al trabajo conjunto con el servicio de hematología de este hospital, ya que cuentan con seguimiento y datos de los pacientes con diagnóstico de citopenias autoinmunes y son derechohabientes de la institución, además de que se cuenta con los recursos de laboratorio para la determinación de niveles de gammaglobulinas y subpoblaciones de linfocitos.

Consideraciones éticas

Se realizó un estudio transversal observacional descriptivo, en el cual se llevo a cabo la recolección de una muestra de sangre para la determinación de inmunoglobulinas séricas y se lleno un cuestionario con datos demográficos y datos en relación a las citopenias autoinmunes del paciente y los tratamientos empleados.

Este protocolo se realizó de acuerdo a los preceptos contenidos en la declaración de Helsinki, en su última revisión del 2013 en Fortaleza, Brasil de acuerdo a los principios

generales entre los que se engloba el respeto al paciente, anteponer la protección a la vida y que siempre sea supervisada por un profesional científico en el área. También se antepusieron los riesgos y beneficios en cada paciente, considerando que las complicaciones esperadas son mínimas, con dolor leve en el sitio de toma de la muestra de sangre, pero con el beneficio de haber identificado una potencial complicación y que podrá ser abordada correctamente y tratada al obtener los niveles de inmunoglobulinas en sangre.

También se apegó de acuerdo a los 3 principios bioéticos básicos contenidos en el informe Belmont que son justicia, respeto y beneficencia.

Se aplicó el principio de beneficencia, ya que alcanzando el objetivo primario y los secundarios podremos identificar en que frecuencia esperar las complicaciones del tratamiento inmunosupresor, así como que fármaco es el principal, con lo cual se podrían proponer intervenciones futuras y alternativas al tratamiento, esto para evitar complicaciones añadidas durante el curso de la enfermedad.

El principio de respeto se apegó a nuestro estudio ya que se solicitó previo consentimiento informado el ingreso del paciente al protocolo, explicándose los beneficios previamente comentados, además de que, por las características del estudio de investigación, no se aplicaron intervenciones terapéuticas o administración de placebo, únicamente, se registraran resultados de laboratorio de control a los tratamientos previamente administrados. El consentimiento informado fue obtenido por los investigadores asociados y se evitó que el médico tratante lo obtuviera con el fin de que el paciente se sintiera obligado a aceptar participar en el estudio.

En este estudio no se midieron intervenciones terapéuticas, por lo que ningún paciente que aceptó entrar al estudio fue privado de ofertas terapéuticas y no se excluyeron a los pacientes por el sexo, raza o condición social, aplicando de este modo el principio de justicia.

Este trabajo acorde a los lineamientos vigentes en la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud de nuestro país descrito en el artículo 17, donde de acuerdo a los proyectos de investigación científica y de formación de recursos humanos para la salud, se considera como una investigación con riesgo mínimo, ya el proyecto consistió solo en la extracción de sangre por punción venosa sin superar un volumen de 450 ml, entre las

complicaciones posibles se pudieran haber presentado fueron dolor en el sitio de la toma, formación de hematoma, equimosis y sangrado, con posterior evaluación de los parámetros de laboratorio obtenidos.

En relación al balance riesgo/beneficio, este estudio tiene riesgo mínimo ya que sólo se realizará una toma de muestra de sangre, correspondiente a sólo 6 ml, y los riesgos posibles es en relación a la punción, como se explicó previamente. Los beneficios en este caso superan al riesgo; entre los beneficios científicos que se obtuvieron al realizar este estudio fue identificar a los pacientes que desarrollaron hipogammaglobulinemia secundaria al tratamiento de la enfermedad de base, y poder instaurar una terapéutica apropiada en caso de requerirlo, además identificar cuáles son los agentes principalmente asociados a esta complicación. Los pacientes no percibieron algún beneficio económico por participar en este estudio.

Los datos personales de los participantes, colectados para la elaboración del proyecto, se manejaron con estricta confidencialidad y se obtuvieron y recolectaron utilizando código alfanumérico, para facilitar su reporte, sólo los investigadores tuvieron acceso a los resultados no condicionados.

Este protocolo de estudio se sometió a evaluación por el comité de ética local y de investigación del Hospital de especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Resultados

Dentro de nuestro estudio se incluyeron un total de 189 pacientes, todos con el diagnóstico de alguna citopenia auto inmune y en seguimiento por el servicio de hematología de C.M.N Siglo XXI, 129 pacientes correspondieron al sexo femenino (68.3%) y 60 al sexo masculino (31.7%), la edad media fue de 54.8 años. Un total de 183 pacientes contaron con el diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria, un paciente tenía antecedente de anemia hemolítica autoinmune y 5 pacientes con síndrome de Evans.

Del total de pacientes estudiados 48 pacientes contaban con al menos 1 comorbilidad asociada y 12 con 2 o más comorbilidades.

Dentro de la terapéutica empleada los esteroides fueron el tratamiento mayormente empleado, ya que 185 pacientes que corresponden al 97.9% del universo de pacientes recibieron prednisona, y de estos 99 pacientes lo recibieron a dosis bajas y 87 fueron a dosis elevadas, 178 pacientes fueron por más de 15 días y 9 por menos de 15 días. La segunda terapéutica empleada fue azatioprina, ya que fue utilizada en 91 pacientes que correspondieron al 48.1% de la población estudiada. Respecto a rituximab fue utilizado en 68 pacientes, para un total de 36% de la población, y de estos 11 pacientes recibieron 1 ciclo, 16 pacientes recibieron 2 ciclos, 6 pacientes recibieron 3 ciclos y 34 pacientes recibieron 4 ciclos de rituximab, 73 pacientes recibieron micofenolato de mofetilo (38.6%) y ciclosporina fue utilizada en 13 pacientes (6.9%).

26 pacientes tenían uso previo de inmunoglobulina como parte del manejo de la citopenias (13.8%).

Se logró identificar que 16 pacientes de un total de 189 estudiados y que recibieron manejo inmunosupresor cumplieron el criterio de hipogammaglobulinemia secundaria (nivel de IgG igual o menor a 699 mg/dl) lo cual corresponde al 8.5% de toda nuestra población estudiada.

Respecto a las características de los pacientes que presentaron hipogammaglobulinemia 6 fueron hombres (37.5%) y 10 fueron mujeres (62.5%) (valor de p.266). De estos 4 pacientes presentaban al menos 1 comorbilidad y 2 pacientes presentaron 2 o más comorbilidades, 10 pacientes no presentaban comorbilidades significativas. 14 pacientes tenían el diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria y 2 pacientes tenía antecedente de síndrome de Evans (p 5.99)

El nivel promedio de inmunoglobulina fue de 535.5 mg/dl en los pacientes con hipogammaglobulinemia.

Respecto a la terapéutica empleada todos los pacientes recibieron esteroides (100%), así mismo los 15 pacientes recibieron esteroides por más de 15 días y 1 paciente recibió esteroides por menos de 15 días (p 0.04). Respecto a la dosis de esteroide 5 pacientes

(31.3%) con hipogammaglobulinemia recibieron dosis de 0.5 a 1 mg por kilogramo de peso y 11 pacientes (68.8%) recibieron más de 1 mg por kilogramo de peso (p 3.58).

La azatioprina fue administrada en 7 pacientes que fueron diagnosticados con hipogammaglobulinemia, que es el 43.8% (p .168).

Rituximab fue utilizado en 8 pacientes que posteriormente desarrollaron hipogammaglobulinemia (50%), de estos 2 pacientes recibieron 2 ciclos de rituximab, 2 pacientes recibieron 3 ciclos de rituximab y 4 pacientes recibieron 4 ciclos del biológico (p 2.33).

6 pacientes que desarrollaron hipogammaglobulinemia recibieron micofenolato de mofetilo que corresponde al 37.5% (p .009) y 2 pacientes fueron tratados con ciclosporina que corresponde a 15.5% de los pacientes que desarrollaron hipogammaglobulinemia (p .843)

Respecto a los diagnósticos hematológicos específicos 14 pacientes de 169 con el diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria desarrollaron hipogammaglobulinemia (7.7%) y 2 pacientes con diagnóstico de síndrome de Evans de 3 que tenían el diagnóstico 2 presentaron hipogammaglobulinemia (33.3%) (p 5.99).

Las principales combinaciones de fármacos encontrada fueron esteroides y rituximab y la terapia combinada con esteroides y azatioprina las cuales fueron utilizadas en 4 pacientes respectivamente, 3 pacientes recibieron esteroides, rituximab y micofenolato de mofetilo, el resto de los pacientes recibieron combinaciones diferentes que no se encontraron en más de 1 paciente.

Encontramos también afección de otras inmunoglobulinas, por ejemplo la inmunoglobulina A se encontró baja en 3 pacientes (1.6%) (p.857). 2 pacientes del sexo femenino presentaron una IgA baja y respecto al sexo masculino solo fue un paciente quien lo presentó (p lineal por lineal 0.04), y 14 pacientes presentaron niveles bajos de inmunoglobulina M, por lo cual esta fue la segunda inmunoglobulina que con mayor frecuencia se encontró en niveles bajos, del total de pacientes que presentaron niveles bajos de inmunoglobulina M, los 14 recibieron esteroides (p .325), con 13 pacientes

recibiéndolos por mas de 15 días (92.9%) (p .038), y la segunda terapéutica mas empleada en estos pacientes fue rituximab, ya que se utilizo en 8 pacientes, de estos 1 paciente recibió 1 ciclo de rituximab , 3 pacientes recibieron 2 ciclos de rituximab y 4 pacientes recibieron 4 ciclos de rituximab (p 2.146).

Variables	Con Hipogammaglobulinemia secundaria n=16	Sin Hipogammaglobulinemia secundaria n=173	P=
Sexo^a	Femenino:10 (62.5%) Masculino: 6 (37.5%)	Femenino: 119 (68.8%) Masculino: 54 (31.2)	.266
Comorbilidades^b	Ninguna:11 (68.3%) 1 comorbilidad:3 (18.8%) 2 comorbilidades:2 (12.5%)	Ninguna : 118 (68.2%) 1 comorbilidad:45 (26%) 2 comorbilidades:10 (5.8%)	.153
Tiempo de uso de esteroide^a	Menos de 15 días: 1 (6.3%) Mas de 15 días: 15 días (93.8%)	Menos de 15 días: 8 (4.7%) Más de 15 días: 163 (94.8%)	.004
Dosis de esteroide^b	Sin tratamiento:0 (0%) 0.5 a 1 mg /kg: 5 (31.3%) Más de 1 mg/kg: 11 (68.8%)	Sin tratamiento:2 (1.2%) 0.5 a 1 mg /kg: 94 (54.7%) Más de 1 mg/kg: 76 (44.2%)	3.58
Ciclos de rituximab^a	Sin ciclos: 8 (50%) 1:0 (0%) 2:2 (12.5%) 3:2 (12.5%) 4:4 (25%)	Sin ciclos: 113 (65.7%) 1: 11 (6.4%) 2: 14 (8.1%) 3: 4 (2.3%) 4: 30 (17.4%)	2.33
Esteroides^a	Si recibió: 16 (100%)	Si recibió : 169 (97.7%) No recibió: 4 (2.3%)	.376
Rituximab^a	Si recibió:8 (50%) No recibió: 8 (50%)	Si recibió: 60 (34.7%) No recibió: 113 (65.3)	1.48
Ciclofosfamida^a	Si recibió: 2 (12.5%) No recibio: 14 (87.5%)	Si recibió: 11 (6.4%) No recibio: 161 (93.6%)	.843
Micofenolato de mofetilo^a	Si recibió :6 (37.5)% No recibió: 10 (62.5%)	Si recibió : 67 (38.7%) No recibio: 106 (61.3%)	.009
Azatioprina^a	Si recibió: 7 (43.8%) No recibió : 9 (56.3%)	Si recibió: 84 (49.1%) No recibió: 87 (50.9%)	.168

a=Frecuencias y porcentajes, X2 Pearson

b=Frecuencias y porcentajes X2 asociación lineal por lineal

Discusión

Nuestro estudio, de los primeros en nuestro país, tuvo como objetivo buscar cual era la frecuencia de la hipogammaglobulinemia asociada al tratamiento con fármacos inmunosupresores en pacientes con diagnóstico de alguna citopenia autoinmune.

Dentro de las terapéuticas incluidas en nuestro estudio fueron los esteroides, y estos los dividimos en tiempo de uso (mayor de 15 días, menor de 15 días) y la dosis (menos de 1 mg/kg de peso y mas de 1 mg / kg de peso en equivalente a prednisona), rituximab el cual a su vez se clasifico dependiendo del numero de ciclos recibidos, ciclosporina, micofenolato de mofetilo y azatioprina.

Se evaluaron 189 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión al estudio, de los cuales 16 cumplieron el criterio diagnóstico de hipogammaglobulinemia secundaria, que equivale al 8.5% de la población estudiada. Hay estudios de uso de rituximab en pacientes con enfermedades reumatológicas que reportan una frecuencia de hipogammaglobulinemia asociada de 25 a 50%, en México un estudio del CMN La Raza encontró una frecuencia del 5.3% en un grupo de pacientes similares que recibieron 1 a 2 ciclos de rituximab, sin embargo el potencial desarrollo de hipogammaglobulinemia en pacientes con citopenias autoinmunes ha sido menos estudiada, motivo por el cual decidimos realizar este estudio, además de incluir el resto de los fármacos inmunosupresores, ya que al estar en un país en vías de desarrollo y en una institución publica el uso de anticuerpos monoclonal anti CD20 no siempre se encuentra disponible.

Dentro de los objetivos secundarios del estudio era identificar cual era la asociación del uso de fármacos inmunosupresores en el desarrollo de hipogammaglobulinemia, y encontramos que el 100% de nuestra población que presento la complicación recibió esteroides. El rituximab fue utilizado en 8 pacientes y 50 % de estos pacientes recibió 4 ciclos del biológico. 7 pacientes recibieron azatioprina (43.8%), 6 pacientes recibieron micofenolato y 2 pacientes recibieron ciclofosfamida.

Las dos principales combinaciones de fármacos asociados con hipogammaglobulinemia fueron el uso concomitante de esteroides con rituximab y esteroides con azatioprina.

Conclusiones

El seguimiento con niveles de inmunoglobulina G será importante en pacientes que estén recibiendo inmunosupresores en el contexto de citopenias autoinmunes para prevenir y tratar complicaciones infecciosas. Hacen falta más estudios a nivel nacional e internacional donde se comparen las potenciales complicaciones no únicamente con rituximab que son el grueso de los estudios si no comparando el resto de los fármacos utilizados, específicamente en el contexto de los pacientes con citopenias autoinmunes.

Hacemos énfasis en los mecanismos por los cuales otras terapias inmunosupresoras pueden afectar directamente los niveles de IgG, como se observó en nuestro estudio, todos los pacientes que desarrollaron la hipogammaglobulinemia recibieron más de 1 agente, por lo que aquellos pacientes que han recibido más de 1 fármaco por tiempo prolongado son aquellos en quien la vigilancia con determinación de inmunoglobulinas tendrá que ser más estrecha.

Bibliografía

1. Chinen, J., & Shearer, W. T. (2010). Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(2 Suppl 2), S195-203. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.08.040>.
2. Bousfiha, A., Jeddane, L., Picard, C., Al-Herz, W., Ailal, F., Chatila, T., Cunningham-Rundles, C., Etzioni, A., Franco, J. L., Holland, S. M., Klein, C., Morio, T., Ochs, H. D., Oksenhendler, E., Puck, J., Torgerson, T. R., Casanova, J.-L., Sullivan, K. E., & Tangye, S. G. (2020). Human Inborn Errors of Immunity: 2019 update of the IUIS phenotypical classification. *Journal of Clinical Immunology*, 40(1), 66–81. <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00758-x>
3. Raje, N., & Dinakar, C. (2015). Overview of Immunodeficiency Disorders. *Immunology and allergy clinics of North America*, 35(4), 599–623. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2015.07.001>.
4. Seidel, M. G. (2014). Autoimmune and other cytopenias in primary immunodeficiencies: pathomechanisms, novel differential diagnoses, and treatment. *Blood*, 124(15), 2337–2344. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-06-583260>.

5. Notarangelo L. D. (2010). Primary immunodeficiencies. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 125(2 Suppl 2), S182–S194. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.07.053>
6. Modell, V., Orange, J. S., Quinn, J., & Modell, F. (2018). Global report on primary immunodeficiencies: 2018 update from the Jeffrey Modell Centers Network on disease classification, regional trends, treatment modalities, and physician reported outcomes. *Immunologic Research*, 66(3), 367–380. <https://doi.org/10.1007/s12026-018-8996-5>
7. Heslan JM, Lautie JP, Intrator L, Blanc C, Lagrue G, Sobel AT. Impaired IgG synthesis in patients with the nephrotic
8. Kemper MJ, Altrogge H, Ganschow R, Müller-Wiefel DE. Serum levels of immunoglobulins and IgG subclasses in steroid sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2002;17:413-7
9. Umar SB, DiBaise JK. Protein-losing enteropathy: case illustrations and clinical review. *Am J Gastroenterol* 2010;105:43-9; quiz 50.
10. Nixon CP, Sweeney JD. Autoimmune cytopenias: Diagnosis & management. *R I Med J* (2013). 2016;99(12):36–40.
11. Jäger U, Barcellini W, Broome CM, Gertz MA, Hill A, Hill QA, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood Rev [Internet]*. 2020;41(100648):100648. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2019.100648>
12. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv [Internet]*. 2019;3(23):3829–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000966>
13. Michel M, Chanet V, Dechartres A, Morin A-S, Piette J-C, Cirasino L, et al. The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood [Internet]*. 2009;114(15):3167–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2009-04-215368>
14. Farruggia P, Dufour C. Diagnosis and management of primary autoimmune neutropenia in children: insights for clinicians. *Ther Adv Hematol [Internet]*. 2015;6(1):15–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/2040620714556642>
15. Seidel MG. Treatment of immune-mediated cytopenias in patients with primary immunodeficiencies and immune regulatory disorders (PIRDs). *Hematology Am Soc Hematol Educ Program [Internet]*. 2020;2020(1):673–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1182/hematology.2020000153>
16. McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, Levy R, Czuczman MS, Williams ME, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol [Internet]*. 1998;16(8):2825–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.1998.16.8.2825>

- 17.Kridin K, Ahmed AR. Post-rituximab immunoglobulin M (IgM) hypogammaglobulinemia. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2020;19(3):102466. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102466>
- 18.Labrosse R, Barmettler S, Derfalvi B, Blincoe A, Cros G, Lacombe-Barrios J, et al. Rituximab-induced hypogammaglobulinemia and infection risk in pediatric patients. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2021;148(2):523-532.e8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2021.03.041>
- 19.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 Online J* [Internet]. 2019;17(1):61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12969-019-0365-y>
- 20.Kado R, Sanders G, McCune WJ. Diagnostic and therapeutic considerations in patients with hypogammaglobulinemia after rituximab therapy. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 2017;29(3):228–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0000000000000377>
- 21.Levy AL, Waldmann TA. The effect of hydrocortisone on immunoglobulin metabolism. *J Clin Invest* [Internet]. 1970;49(9):1679–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI106385>
- 22.Kawano T, Matsuse H, Obase Y, Kondo Y, Machida I, Tomari S, et al. Hypogammaglobulinemia in steroid-dependent asthmatics correlates with the daily dose of oral prednisolone. *Int Arch Allergy Immunol* [Internet]. 2002;128(3):240–3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000064258>
- 23.Kovacs WJ. To B or not to B? Glucocorticoid impact on B lymphocyte fate and function. *Endocrinology* [Internet]. 2014;155(2):339–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1210/en.2013-2085>
- 24.Auphan N, DiDonato JA, Rosette C, Helmborg A, Karin M. Immunosuppression by glucocorticoids: inhibition of NF-kappa B activity through induction of I kappa B synthesis. *Science* [Internet]. 1995;270(5234):286–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1126/science.270.5234.286>
- 25.Levy J, Barnett EV, MacDonald NS, Klinenberg JR, Pearson CM. The effect of azathioprine on gammaglobulin synthesis in man. *J Clin Invest* [Internet]. 1972;51(9):2233–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI107031>
- 26.Broen JCA, van Laar JM. Mycophenolate mofetil, azathioprine and tacrolimus: mechanisms in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2020;16(3):167–78. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41584-020-0374-8>
- 27.Barbati F, Marrani E, Volpi B, Ferrara G, Lodi L, Mastrolia MV, et al. Mycophenolate mofetil-induced hypogammaglobulinemia and infectious disease susceptibility in pediatric patients with chronic rheumatic disorders: a monocentric retrospective study. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2022;181(9):3439–48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-022-04560-2>

28. Casulo C, Maragulia J, Zelenetz AD. Incidence of hypogammaglobulinemia in patients receiving rituximab and the use of intravenous immunoglobulin for recurrent infections. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* [Internet]. 2013;13(2):106–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clml.2012.11.011>
29. Yang L, Wu EY, Tarrant TK. Immune gamma globulin therapeutic indications in immune deficiency and autoimmunity. *Curr Allergy Asthma Rep* [Internet]. 2016;16(8):55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11882-016-0632-7>
30. Compagno N, Malipiero G, Cinetto F, Agostini C. Immunoglobulin replacement therapy in secondary hypogammaglobulinemia. *Front Immunol* [Internet]. 2014;5:626. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2014.00626>
31. Espinosa-Rosales, Francisco Javier et al . Consenso Mexicano para la prescripción de inmunoglobulina G como tratamiento de reemplazo e inmunomodulación. **Acta pediatr. Méx**, México , v. 39, n. 2, p. 134-171, abr. 2018 <https://doi.org/10.18233/apm39no2pp134-1711574>.
32. Kado R, Sanders G, McCune WJ. Diagnostic and therapeutic considerations in patients with hypogammaglobulinemia after rituximab therapy. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 2017;29(3):228–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0000000000000377>
33. Kridin K, Ahmed AR. Post-rituximab immunoglobulin M (IgM) hypogammaglobulinemia. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2020;19(3):102466. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102466>
34. Reynaud Q, Durieu I, Dutertre M, Ledochowski S, Durupt S, Michallet A-S, et al. Efficacy and safety of rituximab in auto-immune hemolytic anemia: A meta-analysis of 21 studies. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2015;14(4):304–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.11.014>
35. Lucía A. Zoppegno, María M Moirano, Maria L Negro, Susana H. Bunzel, Alicia M Gelemur. Impacto del uso de rituximab en los niveles de inmunoglobulinas en pacientes con LNH. *Hematología*, Vol. 16 N° 1: 3-6 Enero-Abril, 2012.
36. Fraga Olvera, Alira. (2019). "Prevalencia de hipogammaglobulinemia persistente en pacientes con enfermedad reumática autoinmune que recibieron tratamiento con rituximab". (Trabajo de grado de especialización). Universidad Nacional Autónoma de México, Coordinación General de Estudios de Posgrado, UNAM.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD

COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
Carta de consentimiento informado para participación en
protocolos de investigación (adultos)

Ciudad de México a _____ 2023

Número de registro institucional: R-2023-3601-046

Nombre del estudio: Frecuencia de hipogammaglobulinemia en pacientes con citopenias autoinmunes

Sexo:	Nombre:
Edad:	NSS:

Justificación y objetivos de la investigación: Entiendo que este estudio busca conocer la frecuencia de anticuerpos bajos en pacientes tratados con medicamentos que bajan las defensas, en pacientes que

presentan problemas en las plaquetas o en la sangre. Ya que si se detecta de forma oportuna es posible, dar un tratamiento adecuado.

Procedimientos: Se me explicó que como parte del estudio se tomara una muestra de sangre equivalente a una cucharadita, como parte del estudio, para evaluar los efectos del tratamiento que me dió mi médico.

Duración de la investigación: se recabaran los resultados de las muestras durante un periodo de 3 meses y se publicarán los resultados en julio de 2023.

Riesgos: es un estudio de riesgo mínimo, en el cual las posibles complicaciones pueden ser dolor en el sitio de toma de muestra de sangre, formación de un moretón que se quita en aproximadamente 6 días, sangrado en el sitio de la toma que se quita con presión en el sitio de la toma.

Beneficios: identificar problemas de niveles bajos de defensas asociados a el uso de los medicamentos que utilizo para mi enfermedad de la sangre. Estoy enterado/a de que no recibiré estímulo económico por mi participación en el estudio, y que los beneficios obtenidos serán en caso de que se identifiquen complicaciones en mi derivadas del tratamiento puedan ser atendidas .

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento: La determinación de los anticuerpos, mediante la toma de muestra de sangre, será obtenida de manera voluntaria en las instalaciones de Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda" del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS. Los resultados se los comunicará su médico tratante, y en caso de que presente baja en las sustancias llamadas

anticuerpos, será enviado al servicio de inmunología para valorar si requiere tratamiento que supla a esas defensas.

Se me ha informado que puedo negar mi participación o retirarme en cualquier etapa de la investigación, sin expresión de causa ni consecuencias negativas para mí.

Privacidad y Confidencialidad: Se me ha explicado que la información registrada será confidencial, y que los nombres de los participantes no podrán ser conocidos por otras personas ni tampoco ser identificadas en la fase de publicación de resultados, ya que serán manejados a través de un número o folio.

Declaración de consentimiento:

Después de haber leído este documento y habiéndome explicado debidamente todas mis dudas acerca de este estudio:

Si acepto participar en el estudio, que se tomen datos personales y antecedentes médicos, conservando dicha información por periodo indefinido y pudiendo ser utilizados exclusivamente para los objetivos de este estudio.

No acepto participar en el estudio.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse al servicio de Alergia e Inmunología Clínica ubicado en Bloque H, tercer piso del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, de 7:00 a 14:00 horas o bien podrá comunicarse a los siguientes números que son correspondientes a los investigadores.

O podrá dirigirse a: Comité Local de Ética de Investigación en Salud del CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque “B” de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, correo electrónico: comité.eticainv@imss.gob.mx

-Dra. Patricia Maria O’Farrill Romanillos Investigador principal

Tel: 5534555655. Correo electrónico: patyfritzenwalden@hotmail.com

-Dr. César Fidel Noguera García. Colaborador

Tel 7444001965 correo electrónico: cfng94@hotmail.com

-Dra. Diana Andrea Herrera Sánchez Colaborador

Tel: 56276900 Ext. 21546 Correo electrónico: diana.herrerass@imss.gob.mx

-Dr. Gustavo Jony Ramos Blas Colaborador

Teléfono: 56276900 Ext. Correo electrónico: dr.ramosblas@gmail.com

Nombre y firma de paciente	Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento
Testigo 1 Nombre, Direccion, relacion y firma	Testigo 2 Nombre, direccion relacion y firma



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Unidad Médica de Alta Especialidad:

Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez del Centro Médico Nacional Siglo XXI;
Ciudad de México. LS 06 AM 09 006 067 SERVICIO DE ALERGI A E INMUNOLOGÍA CLÍNICA



Hipogammaglobulinemia secundaria en pacientes con citopenias autoinmunes

NOMBRE: _____ **TELEFONO:** _____ **NSS**
_____ **AGREGADO** _____ **FECHA** _____

INSTRUCCIONES: LLENAR POR EL MÉDICO, FAVOR DE ENCERRAR LA RESPUESTA O INDICAR CON EL NUMERO CORRESPONDENTE.

VARIABLES INDEPENDIENTES	
Edad	
Sexo	1=Hombre 2=Mujer
Comorbilidades	1.- Error innato de la inmunidad 2.-Diabetes 3.- Sobrepeso y obesidad 4.- Infección por VIH 5.-Uso crónico de esteroides por otra causa
Terapia inmunosupresora	1.- Esteroides 2.-Rituximab

	<p>3.- Ciclosporina</p> <p>4.- Micofenolato de mofetilo</p> <p>5.- Azatioprina</p> <p>6.- 2 o más inmunosupresores</p>
Uso previo con inmunoglobulinas	<p>0= si</p> <p>1= no</p>
Diagnóstico hematológico	<p>1= Anemia hemolítica autoinmune</p> <p>2= Trombocitopenia immune primaria</p> <p>3= Síndrome de Evans</p> <p>4= Neutropenia autoinmune</p>
Tiempo de uso de esteroide	<p>1= < 15 días</p> <p>2= > 15 días</p>
Dosis de esteroide	<p>1= 0.5 a 1 mg/kg</p> <p>2= >1 mg/kg</p>
Ciclos de rituximab	<p>1= 1</p> <p>2= 2</p> <p>3= 3</p> <p>4= 4</p>

	5= 5
VARIABLES DEPENDIENTES	
Inmunoglobulina que se encuentra afectada	<ol style="list-style-type: none"> 1. IgG 2. IgA 3. IgM 4. IgE
Niveles de inmunoglobulina G	<p>0= mayor a 700 mg/dl</p> <p>1= igual o menor a 699 mg/dl</p>

Cronograma de actividades

Actividad	Julio 2022	Agosto 2022	Sept. 2022	Oct 2022	Nov 2022	Dic 2022	Enero 2023	Feb 2023	Marzo 2023	Abril 2023	Mayo 2023	Junio 2023	Julio 2023
Elaboración de protocolo	X	X	X	X	X	X							
Registro del protocolo ante el Comité de Investigación							X	X					
Colección de información									X	X			
Captura de datos									X	X			
Análisis de datos									X				
Interpretación de resultados										X			
Formulación de reporte											X		
Redacción de artículo científico										X	X	X	
Aprobación de publicación													X
