



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"  
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA.

**“ PREVALENCIA DE HIPOGAMMAGLOBULINEMIA PERSISTENTE EN  
PACIENTES CON ENFERMEDAD REUMÁTICA AUTOINMUNE QUE  
RECIBIERON TRATAMIENTO CON RITUXIMAB**

*Tesis que para obtener el grado de Especialista en*  
**ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLINICA**

PRESENTA

**DRA. ALIRA FRAGA OLVERA**

**ASESORES DE TESIS**

DR. MARCO ANTONIO VENANCIO HERNANDEZ

DRA. ELIZABETH MENDIETA FLORES

DR. MIGUEL ANGEL SAAVEDRA SALINAS.

Ciudad de México, 2019



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.

## HOJA DE AUTORIZACIONES DE TESIS

### **DR JESUS ARENAS OSUNA**

Jefe de División de Educación en Salud e Investigación

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional La Raza.

### **DR. MARCO ANTONIO VENANCIO HERNÁNDEZ**

Profesor Titular del curso de Especialización e Alergia e Inmunología Clínica

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional La Raza

### **DRA. ALIRA FRAGA OLVERA**

Médico Residente de 2do año en la especialidad de Alergia e Inmunología Clínica

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional La Raza

No. PROTOCOLO

R-2018-3501-109

## ÍNDICE DE CONTENIDO.

ÍNDICE DE CONTENIDO.....	iii
ÍNDICE DE FIGURAS.....	iii
RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	3
Efecto del Rituximab en los niveles de inmunoglobulinas séricas.....	6
MATERIAL Y MÉTODOS.....	9
RESULTADOS.....	11
Características Clínico demográficas de la población de estudio.....	11
Prevalencia de hipogammaglobulinemia.....	14
Características de los pacientes que desarrollaron hipogammaglobulinemia persistente.....	14
DISCUSIÓN.....	17
CONCLUSIONES.....	22
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	23
ANEXOS.....	26
Anexo 1. Listado de Abreviatura.....	26
Anexo 2. Tablas y Figuras.....	28

## ÍNDICE DE FIGURAS.

Figura 1 Distribución de pacientes respecto al Género.....	28
Figura 2 Distribución de las enfermedades autoinmunes reumatológicas en la población de estudio.....	29
Figura 3 Distribución de los diagnostico en la población de estudio, agrupados por género.....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
Figura 4 Pacientes que desarrollaron hipogammaglobulinemia en relación al diagnóstico de base y género.....	31

## RESUMEN.

**Título.** Prevalencia de hipogammaglobulinemia persistente en pacientes con enfermedad reumática autoinmune que recibieron tratamiento con Rituximab

**Antecedentes.** El Rituximab (RTX) es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra la molécula CD20 que induce una depleción de células B, causando un estado de inmunosupresión transitoria. Fue aprobado para el tratamiento algunas enfermedades autoinmunes. Dentro de los efectos secundarios descritos puede ocasionar hipogammaglobulinemia lo que se traduce en un mayor riesgo de infecciones graves.

**Objetivo.** Describir la prevalencia de hipogammaglobulinemia persistente en pacientes que recibieron Rituximab como tratamiento para enfermedades reumatológicas autoinmunes

**Métodos.** Estudio trasversal de prevalencia, retrospectivo y unicéntrico donde identificamos 369 pacientes que recibieron Rituximab en los últimos 5 años de los cuales se documentaron sus niveles séricos de inmunoglobulinas e identificamos el desarrollo de hipogammaglobulinemia posterior al Rituximab, además se obtuvo información sobre características clínico-demográficas, diagnóstico y tratamiento recibido. Se realizó estadística descriptiva e inferencial.

**Resultados:** Se incluyeron 262 pacientes, 217 mujeres y 45 hombres con enfermedad reumatológica autoinmune que recibieron tratamiento con Rituximab; identificamos 8 pacientes que desarrollaron hipogammaglobulinemia persistente lo que representa una prevalencia del 2.9% de la población estudiada. No se identificaron factores asociados al desarrollo de la hipogammaglobulinemia.

**Conclusiones:** La prevalencia de hipogammaglobulinemia persistente en pacientes que recibieron Rituximab fue discretamente menor que la reportada en la literatura mundial.

**Palabras clave:** hipogammaglobulinemia persistente, Rituximab, enfermedad reumatológica autoinmune, inmunodeficiencia secundaria, prevalencia.

## **ABSTRACT.**

### **Prevalence of persistent hypogammaglobulinemia in patients with autoimmune rheumatic disease who received treatment with Rituximab.**

**Background.** Rituximab (RTX) is a chimeric monoclonal antibody against the CD20 molecule that induces a depletion of B cells, and a transient immunosuppression. Approved for the treatment of autoimmune diseases. One side effect can occur is hypogammaglobulinemia, which resulted in an increased risk of serious infections.

**Objective.** To describe the prevalence of persistent hypogammaglobulinemia in patients receiving Rituximab as a treatment for autoimmune rheumatological diseases.

**Methods** A transversal, retrospective and unicentric study was carried out. We identified 369 patients who received Rituximab in the last 5 years and documented their serum levels of immunoglobulins and identified the development of hypogammaglobulinemia after Rituximab. Descriptive and inferential statistics were performed.

**Results:** We included 262 patients, 217 women and 45 men with autoimmune rheumatological disease who received treatment with Rituximab; We identified 8 patients with persistent hipogammaglobulinemia, this is a prevalence of 2.9%. No associated factors with the development of hypogammaglobulinemia were identified.

**Conclusions:** The prevalence of persistent hypogammaglobulinemia in patients receiving Rituximab was, lower than that reported in the world literature.

**Key words:** persistent hypogammaglobulinemia, Rituximab, rheumatologic autoimmune disease, secondary immunodeficiency, prevalence

## INTRODUCCIÓN

Las inmunodeficiencias humorales comprenden un grupo de enfermedades caracterizadas por la imposibilidad de montar una respuesta inmune efectiva mediada por anticuerpos, la alteración producida por un defecto intrínseco del sistema inmune se denomina inmunodeficiencia primaria, y aquellas ajenas a éste defecto, ejemplo inmunodeficiencia común variable, enfermedad granulomatosa crónica, Síndrome de Ataxia Telangiectasia, entre otras, o las producidas por alteraciones sobre el sistema inmune ya sea por el uso de fármacos o en asociación a otras enfermedades, a este grupo de inmunodeficiencias se les clasifican como Inmunodeficiencias secundarias.

No hay suficientes datos sobre la prevalencia de inmunodeficiencias, primaria o secundaria, que esté asociadas a enfermedades autoinmunes pero se sabe que representa menos del 13.7% (1), El número de pacientes con enfermedades reumatológicas con inmunodeficiencias humorales secundarias al uso de RTX, ha sido motivo de estudio en años recientes; quizá por el uso creciente de las terapias biológicas; por lo tanto debe considerarse dentro del abordaje por los médicos tratantes en los servicios de Reumatología e Inmunología; enfatizando la vital importancia en aquellas hipogammaglobulinemias persistentes y/o severas que incluso aparecen años posteriores al finalizar el tratamiento con RTX, asimismo deben buscarse activamente durante el seguimiento..

El RTX es un anticuerpo monoclonal quimérico (Mab) dirigido contra la molécula CD20, antígeno de diferenciación restrictivo a los linfocitos B humanos inmaduros (bp53), es una proteína transmembrana de aproximadamente 35 kDa de peso codificada en el cromosoma 11q12-13 que se expresa en los estadios tempranos de la célula pre-B y cuya expresión se pierde conforme las células se diferencian en células plasmáticas, encargado de la regulación de los estadios iniciales en el proceso de activación del ciclo celular y de diferenciación. (2)

La estructura química del RTX, obtenido por ingeniería genética, representa una inmunoglobulina glucosilada con las regiones constantes Fc de la inmunoglobulina G1 (IgG1) humana y las secuencias de la región variable contra CD20 de las cadenas ligeras y cadenas pesadas de origen murino. Este anticuerpo se produce a partir de un cultivo en suspensión, de células de mamífero (células de ovario de hámster chino) y se purifica mediante cromatografía de afinidad y de intercambio iónico, que incluye procedimientos específicos de inactivación y de eliminación viral, constituido por dos cadenas pesadas de 451 aminoácidos y dos cadenas ligeras de 213 aminoácidos respectivamente, con un peso molecular total de 145 kDa, el cual induce la depleción rápida y transitoria de casi todos los linfocitos B maduros de sangre periférica y de células pre-b en diferentes estadios de los linfocitos B de memoria en otros nichos linfoides incluyendo el sinovial, tejido linfoide bazo y médula ósea, mediante lisis celular, sin la depleción de células madre, células pro-B o células plasmáticas. (2,3)

Se han propuesto tres mecanismos de acción principales una vez que el Mab se ha unido a la molécula CD20: la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, la citotoxicidad dependiente de complemento y la estimulación de la apoptosis; la citotoxicidad dependiente de anticuerpos se lleva a cabo a través de la interacción de la región Fc del monoclonal con el receptor Fc para IgG sobre las células efectoras localizado en el sistema retículo endotelial. Mientras que la estimulación de la apoptosis lleva a cabo a través de canales de calcio, la activación de proteínas tirosina cinasas, principalmente la Lck y Fyn, y/o la activación de la caspasa 3 (4). Además de la función inmunosupresora, recientes estudios han demostrado que puede afectar el citoesqueleto, específicamente en células glomerulares. (5)

La terapia biológica mediante la infusión del RTX se utilizó y registró por primera vez en noviembre de 1997 para el tratamiento del linfoma no Hodgkin de bajo grado folicular refractario y posteriormente autorizado por la US Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA) para el tratamiento



algunas enfermedades autoinmunes como vasculitis ANCA positivos y granulomatosis con poliangeitis (6) (7), artritis reumatoide (AR) (3) (8), y actualmente empleado también en pacientes con lupus eritematosos sistémico (LES), purpura trombocitopénica autoinmune (PTI), anemia hemolítica, miastenia gravis (9) y enfermedades relacionadas a IgG4. Así como condiciones renales autoinmunes como la enfermedad de cambios mínimos y la focal segmentaria, crioglobulinemia, microangiopatía trombocítica, entre otras. (10) (11)

Hasta el momento la FDA ha establecido 3 advertencias sobre el uso del RTX: la primera relacionada con el desarrollo de reacciones mucocutáneas severas, asociado posiblemente a la infusión, ya que se ha reportado aproximadamente en el 25% de los pacientes durante su primer dosis, y que suele disminuir gracias a la premedicación y control de las condiciones de infusión.

La segunda y la que nos compete en este estudio es aquella que afecta directamente al sistema inmunológico, con el aumento en el riesgo de hipogammaglobulinemia y/o neutropenia tardía que se asocian a infecciones oportunistas graves como la leucoencefalopatía multifocal progresiva, causada por la reactivación del polyomavirus JC humano manifestada principalmente por la aparición de manifestaciones neurológicas. Los mecanismos fisiopatológicos de la hipogammaglobulinemia inducida por el RTX aún no están bien definidos sin embargo, se cree que en la fase inicial del tratamiento, esta disminución puede ser multifactorial, con involucro de la enfermedad en sí, proceso inflamatorio crónico y el tratamiento previo, mientras que la hipogammaglobulinemia tardía pudiera estar asociada con la depleción de las células B de memoria que condicione 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 mecanismo podría ser el bloqueo en la capacidad de maduración en las células B naive que puede causar la depleción persistente de las células plasmáticas en la médula ósea. (12)

La última de las advertencias registradas, en 2013, fue sobre el riesgo de reactivación de infecciones virales incluyendo citomegalovirus, herpes simple, parvovirus B19, virus varicela-zoster, virus del nilo y hepatitis B y C. principalmente se ha reportado casos de reactivación de la infección por hepatitis B, resultando en hepatitis fulminante, daño hepático y muerte y manifestada por un incremento rápido de los niveles de HbsAg en pacientes previamente negativos. (13)

#### Efecto del Rituximab en los niveles de inmunoglobulinas séricas.

Desde su aprobación en 1997, las aplicaciones de la terapia biológica con el uso del RTX continúan expandiéndose, haciendo su prescripción una práctica rutinaria en los servicios de reumatología y nefrología a nivel mundial.(5)

Estudios de cohorte y reportes de casos incluyen inmunodeficiencia secundaria con hipogammaglobulinemia (definida como niveles séricos de IgG < 5.0 g/l)(14) así como neutropenia tardía (definida como una cuenta de neutrófilos absoluta <  $1.0 \times 10^9$  células, luego de un mes de la última infusión de RTX y con recuperación espontánea), lo que contribuye posiblemente con un incremento en el riesgo de infecciones tras el tratamiento con RTX estimándose una incidencia de inmunodeficiencias en estos pacientes entre el 3.5% al 38.5% (14,15, 16) la cual parece estar asociada a la enfermedad de base, a las condiciones inmunológicas al inicio del tratamiento y al número de ciclos administrados por un aumento significativo de la presentación de hipogammaglobulinemia del 6-10% con cada ciclo administrado. (17,18)

En 2012, van Vollenhoven y colaboradores reportaron un análisis a largo plazo sobre la seguridad del RTX de un ensayo clínico global, durante 9.5 años, en dicha publicación, se incluyeron los resultados de 3194 pacientes y casi 12 000 pacientes/año, específicamente en pacientes con artritis reumatoide con moderada a severa actividad, que recibieron hasta 17 ciclos de RTX en un periodo de 9.5 años, a los que se les dio tratamiento con dosis de 2x1000mg o

2x500mg en intervalos de 2 semanas, previa preparación con metilprednisolona, algún antihistamínico y/o paracetamol reportando un aumento en las tasas de infecciones sobre todo de vías aéreas altas, nasofaringitis, sinusitis, bronquitis, de tracto gastrointestinal con diarrea y gastroenteritis o de tracto urinario, siendo de las infecciones graves la más común las neumonías. Sin embargo, las tasas de eventos adversos graves y las tasas de infección generalmente permanecieron estables en el tiempo y en cursos múltiples. El índice general de infecciones graves fue de 3,94 / 100 pacientes-año (3,26 / 100 pacientes-año, en pacientes observado durante > 5 años) y fue comparable con el grupo control de placebo + MTX (3,79 / 100 pacientes-años). Las infecciones oportunistas graves fueron raras. Y en general, el 22,4% de los pacientes tratados con RTX desarrollaron reducción de los niveles de inmunoglobulina m ( IgM ) y 3,5% niveles bajos de IgG por más de 4 meses después de  $\geq 1$  ciclos de tratamiento. Las tasas de infecciones graves fue similares antes, durante y después del descenso de los niveles de inmunoglobulinas; sin embargo, en pacientes con IgG baja, las tasas fueron mayores. (19)

Por su parte en el 2014 Blanka Kaplan y colaboradores reportaron un estudio retrospectivo de un centro de Inmunología de tercer nivel de atención ; incluyeron pacientes en edades comprendidas entre 2 a 74 años de edad con enfermedades de base hematológicas, oncológicas y reumatológicas, 9 de 11 pacientes desarrollaron hipogammaglobulinemia secundaria al uso de RTX, los 9 pacientes cursaron con hipogammaglobulinemia sintomática ( Sinusitis, neumonía, sinusitis periorbitaria, infección en vías respiratorias altas, otitis media, celulitis periorbitaria, bronquitis recurrente y endocarditis ) por lo que requirieron reemplazo de Gammaglobulina intravenosa posterior a la terapia con RTX, esta hipogammaglobulinemia estuvo presente entre 13 a 54 meses, con una media de 24.7 meses.

Los niveles de IgG fueron de 359 mg/dL oscilando en rangos de 209 a 545 mg/ dL. Los niveles de IgA e IgM se encontraron bajos en 7 de 9 y en 8 de 9 pacientes

respectivamente. El seguimiento posterior a la terapia biológica con RTX fue de 6.5 años; el tiempo de recuperación de la célula B en promedio fue 23 meses a diferencia de otros estudios con reportes de 6 a 9 meses. Los principales factores pronóstico para pan hipogammaglobulinemia o infecciones graves fueron quimioterapia coadyuvante a RTX como : ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona, metotrexato, micofenolato de mofetil, busulfán fludarabina, y alemtuzumab. (20)

Como ya hemos mencionado, la prevalencia de inmunodeficiencias asociadas a enfermedades autoinmunes (sea primaria o secundaria) se estima en menos del 13.7%. Sin embargo, en los últimos años, ésta parece verse incrementada debido al uso de terapias biológicas como el RTX (RTX), éste es un anticuerpo monoclonal contra la molécula CD20 que induce una depleción de células B aprobado para el tratamiento del linfoma no Hodgkin, artritis reumatoide (AR), el lupus eritematoso sistémico (LES), entre otras. Dentro de los efectos secundarios descritos de este fármaco se incluyen neutropenia tardía e hipogammaglobulinemia, lo que se traduce en un mayor riesgo de infecciones graves, además existen poca información sobre la prevalencia y factores de riesgo predictivos del desarrollo de hipogammaglobulinemia en pacientes con tratamiento con RTX en población mexicana, y hasta el momento solo se cuenta con un artículo relacionado a enfermedades autoinmunes e inmunodeficiencia secundaria en la que de forma indirecta se menciona el uso del RTX como un factor asociado, es por ellos que este estudio tenía como objetivo evaluar el efecto del tratamiento con RTX sobre los niveles de inmunoglobulinas séricas en población mexicana con enfermedades autoinmunes reumatológicas, a fin de establecer la prevalencia de hipogammaglobulinemia relacionada con su administración y los factores asociados, por lo que consideramos que deberá de realizarse estudios clínicos en los que se responda la siguiente pregunta:

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional, trasversal de prevalencia, retrolectivo y unicéntrico donde se revisaron los expedientes de pacientes del servicio de reumatología, con diagnóstico de enfermedad autoinmune reumatológica que acude a la consulta externa del servicio de reumatología de la UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” CMN La Raza en el Instituto Mexicano del Seguro Social en el periodo de tiempo comprendido del 1 de enero del 2013 a diciembre 2017 que requirieron terapia inmunológica con RTX siguiendo las recomendaciones de las guías de práctica clínica EULAR o BILAG Se incluyeron pacientes de ambos géneros, portadores de alguna de las enfermedades reumatológica sistémicas que se encuentre dentro de las autorizadas por la US Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA) para recibir tratamiento con RTX que recibieron por lo menos 1 dosis de 1000mg de RTX, sea como primera dosis o dosis subsecuente, y fueron excluidos del estudio aquellos pacientes donde con expedientes incompletos, aquellos con niveles de inmunoglobulina menores a los rangos de normalidad previo al uso del RTX y aquellos que durante su administración presentaron reacción adversa grave que obligara a la suspensión de la misma antes de completar dosis del medicamento.

De los expedientes clínicos evaluados se recabaron información epidemiológica, clínica, analítica e inmunológica de cada paciente incluyendo los criterios diagnósticos de las enfermedades reumatológicas autoinmunes, tiempo de evolución, tratamientos recibidos.

Se utilizó el programa estadístico SPSS v18, donde se realizó análisis estadísticos de tipo descriptivo; para frecuencias y proporciones de las variables cualitativas, con intervalos de confianza del 95%. Para evaluar la normalidad de las variables se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov; Los resultados se presentan como medias  $\pm$  desviación estándar para las variables con distribución normal, mientras que las variables con distribución no normal se reportan como medianas  $\pm$  cuartiles. La prevalencia se definió en porcentaje con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%). En las variables cualitativas se evaluaron con tablas de 2 x 2 por

medio de prueba  $X^2$  o Fisher mientras que las variables cuantitativas, de acuerdo con la distribución de los datos se utilizó T Student o U de Mann Whitney respectivamente. Se consideró significancia estadística con un valor de  $p \leq 0.05$ .

## RESULTADOS.

Se evaluaron un total de 369 pacientes a los que se les infundió terapia biológica con RTX, entre los años 2013 a 2017, que corresponden a un total de 1049 infusiones, de este universo de pacientes se excluyeron 107 pacientes por no cumplir con los criterios de inclusión que se describieron previamente. Haciendo énfasis que dentro de pacientes excluidos llaman la atención 8 pacientes con niveles de inmunoglobulinas por debajo del punto de corte (IgG <600mg/dl) previo al inicio del RTX. Y por lo tanto no fueron contemplados para este estudio. De los pacientes restantes se obtuvieron los siguientes resultados.

### Características Clínico demográficas de la población de estudio.

El estudio se realizó con un total de 262 pacientes adultos de los cuales 217 (82.8%) fueron mujeres y 45 (17.2%) fueron hombre, con una media de edad de 47.74 años con una desviación estándar de  $\pm 12.83$  años. Siendo el paciente mas joven de 18 años y el mayor de 76 años de edad. (Figura 1)

El diagnóstico más frecuente identificado fue Artritis reumatoide, con 114 pacientes que corresponde al 43.3% de la cohorte, mientras que el resto de diagnósticos presentes fueron: Lupus eritematoso sistémico en 63 pacientes (24%); Vasculitis autoinmune en 22 pacientes (8.4%); RHUPUS en 10 (3.8%), Dermatomiositis en 23 pacientes (8.7%) y otras enfermedades autoinmunes en 31 pacientes (11.8%) con una mediana de tiempo de evolución en general de 12.83 años donde el paciente con mayor tiempo de diagnostico con 50 años y el más reciente 1 año. (Figura 2)

De acuerdo con el género y el tipo de diagnóstico, encontramos que en el grupo de las pacientes mujeres la distribución en el diagnóstico fue: 47.9% presentaron Artritis reumatoide, seguido de Lupus eritematoso sistémico el 23.1%, dermatomiositis 6.5%, Vasculitis 6%, RHUPUS 4.6% y otro tipo de enfermedad

autoinmune en un 11.6% de la cohorte, de las cuales, el 48.6% presentó algún tipo de comorbilidad.

Por otra parte, en el grupo de los hombres, se obtuvo que el 26.1% tenía como diagnóstico Lupus eritematoso sistémico, al igual que el diagnóstico de Artritis Reumatoide (21.7%), seguidos de dermatomiositis y Vasculitis con 19.6% ambos, y otro tipo de enfermedad autoinmune en un 13.6%, sin identificar ningún diagnóstico de RHUPUS, del total de los hombres estudiados, se observó que el 61.4% presentó algún tipo de comorbilidad. (Figura 3)

Del total de los pacientes estudiados, se observó que el 50.6% de éstos presentaron alguna enfermedad concomitante de las cuales la más frecuente identificada fue Hipertensión arterial en un 20.5% ( p 0.202)

Las comorbilidades de los pacientes incluidos se dividieron de acuerdo a su etiología en: enfermedades metabólicas (específicamente diabetes mellitus e hipotiroidismo); enfermedades cardiovasculares (hipertensión arterial, dislipidemia), comorbilidades infecciosas, como la presencia de Tuberculosis o hepatitis B o C, y un grupo adicional de misceláneo donde se englobaron diagnósticos como trastornos depresivos, epilepsia, entre otros.

La mediana en dosis encontrada de RTX que recibieron los pacientes evaluados, fue de 2 ciclos de RTX (IQ 1 y 4 ciclos respectivamente), siendo la menor cantidad de ciclos recibidos 1 en un total de 91 pacientes y la máxima cantidad de ciclos recibida 14 en un solo paciente reportado.

A continuación se presenta una tabla de frecuencias de las diferentes enfermedades concomitantes estudiadas de acuerdo al diagnóstico reumatológico de base de los pacientes:



	<i>LES</i>	<i>AR</i>	<i>VAA</i>	<i>DM</i>	<i>RHUPUS</i>	<i>Otras</i>
<i>HTAS</i>	14 (26.4%)	26 (49.1%)	7 (13%)	3 (3.8%)	1 (1.9%)	2 (3.8%)
<i>DM2</i>	5 (23.8%)	11 (52.4%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	2 (9.5%)	21 (8%)
<i>Dislipidemia</i>	1 (8.3%)	7 (58.3%)	2 (16.7%)	2 (16.7%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>Hipotiroidismo</i>	8 (33.3%)	8 (33.3%)	1 (4,2%)	3 (12.5%)	2 (8.3%)	2 (8.3%)
<i>Enf. Cardiovascular</i>	5 (35.7%)	8 (57.1%)	1 (7.1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>Enf. Infecciosa</i>	1 (10%)	4 (40%)	2 (20%)	1 (10%)	1 (10%)	1 (10%)
<i>Otras comorbilidades</i>	9 (23.1%)	16 (41%)	4 (10.3%)	2 (5.1%)	2 (5.1%)	6 (15.4%)

*Tabla 1 Distribución de comorbilidades respecto al diagnóstico reumatológico de la población de estudio.*

En la Tabla 2 se resumen las características Clínico-demográficas descrita anteriormente.

	<b>General</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Hombres</b>	<b>P</b>
<b>Población</b>	262 (100%)	117 (83%)	45 (17%)	
<b>Edad (años)</b>	47.84 ± 12.84	48.3 ± 12.64	45.59 ± 13.67	0.194
<b>Diagnóstico</b>				0.053
<b>Artritis Reumatoide</b>	114 ( 43.3%)	104 (47.9%)	10 (21.7%)	
<b>Lupus Eritematoso Sist</b>	631 (24%)	51 (23.1%)	12 ( 26.1%)	
<b>Vasculitis</b>	22 (8.4%)	13 ( 6.0%)	9 (19.6%)	
<b>RHUPUS</b>	10 (3.8%)	10 ( 4.6%)	0	
<b>Dermatomiositis</b>	23 (8.7%)	14 (6.5%)	9 (19.6%)	
<b>Otras Enf. reumatológicas</b>	31 (11.8%)	25 ( 11.5%)	6 ( 13%)	
<b>Tiempo de diagnóstico</b>	12.87 ± 9.56	13.45 ± 9.84	10.05 ± 7.52	0.035
<b>Enfermedad concomitante</b>	50.6%	105 (48.6%)	28 ( 61.4%)	0.084

*Tabla 2 Características Clínico-demográficas de la población estudiada, distribuida por género.*

## Prevalencia de hipogammaglobulinemia.

El objetivo principal de este estudio es el describir la prevalencia de hipogammaglobulinemia persistente en los pacientes con algún tipo de enfermedades reumatológicas autoinmunes que recibieron tratamiento con RTX, para ello se identificaron aquellos pacientes que presentaron niveles reducidos de cada una de las inmunoglobulinas estudiadas (IgG, IgA e IgM) encontrando que del total de los pacientes estudiados se encontraron 14 pacientes (5.3%) que presentaron en algún momento tras a la administración del RTX una cuantificación de niveles de inmunoglobulina IgG por debajo de los 600mg/dl, 7 pacientes ( 2.7%) con niveles de IgA por debajo de los 70mg/dl, y al evaluar los niveles de IgM 35 pacientes (13.3%) presentaron valores por debajo de los 40mg/dl. De los cuales solo 1 paciente presentó panhipogammaglobulinemia.

Teniendo en cuenta que la definición de hipogammaglobulinemia persistente se refiere a niveles séricos de IgG por debajo los niveles de normalidad, en un periodo mayor de 4 meses consecutivos, es importante señalar que de los 14 pacientes que se reportamos con hipogammaglobulinemia, solo 8 pacientes, que corresponden al 2.9% de los estudiados mantuvieron niveles bajos de IgG en al menos 2 mediciones con mas de 4 meses diferencia entre sí. (Figura 3)

## Características de los pacientes que desarrollaron hipogammaglobulinemia persistente.

Analizamos de forma individual las características clínicas como edad, genero, diagnóstico, tiempo de evolución de la enfermedad así como el uso de los diferentes FARMES con el fin de determinar si existe alguna asociación entre éstos y el desarrollo de la hipogammaglobulinemia. A continuación de describen cada una de ellas.

De los pacientes 8 pacientes que desarrollaron hipogammaglobulinemia persistente (6 mujeres y 2 hombres) se observó que el diagnóstico de base fue 3 pacientes con Lupus, 2 artritis reumatoide, 1 vasculitis, 1 dermatomiositis y 1 con otra enfermedad autoinmune no determinada. No se encontró ningún tipo de asociación entre las variables expuestas, es decir, entre el diagnóstico de los pacientes con la presencia de la hipogammaglobulinemia. ( $p=0.612$ ) (Figura 4).

Por otra parte al evaluar el tiempo desde el diagnóstico hasta la administración del RTX y el desarrollo de la hipogammaglobulinemia, se obtuvo que la media del tiempo de diagnóstico en este grupo de pacientes fue de  $13.14 \pm 8.19$  años y no se encontró ningún tipo de asociación entre el tiempo de la enfermedad y el desarrollo de la hipogammaglobulinemia persistente ( $p= 0.414$ ).

En la siguiente Tabla 3 se muestra el tipo de FARME que se administraban concomitantemente al momento de recibir el RTX en aquellos pacientes que desarrollaron la hipogammaglobulinemia persistente, sin encontrar ningún tipo de asociación entre los diferentes medicamentos y la hipogammaglobulinemia persistente.

	HipolgG persistente	
Esteroide	2 (25%)	$p= 0.493$
Azatioprima	1 (12.5%)	$p= 0.765$
Leflunomide	2 (25%)	$p= 0.638$
Metotrexate	3 (7.5%)	$p= 0.514$
Micofenolato	0%	$p= 0.277$
Sulfazalacina	0%	$p= 0.303$
Ciclofosfamida	1 (12.5%)	$p= 0.997$
Cloroquina	2 (25%)	$p= 0.280$

*Tabla 3 FARMEs empleados de forma concomitante con el RTX en los pacientes que desarrollaron la hipogammaglobulinemia persistente.*

Finalmente cuando evaluamos si existía una asociación entre el número de dosis de RTX recibida y el diagnóstico de Hipogammaglobulinemia encontramos que la dosis más frecuentemente reportada en el universo de pacientes estudiados (262 pacientes) fue de 2 ciclos ( IQ. 1 - 4 ciclos) y el mínimo de dosis recibidas de 1 y un máximo de 14 ciclos, La media de ciclos recibidos en el grupo de los pacientes que desarrollaron la hipogammaglobulinemia persistente fue de 3.8 ciclos de los cuales 2 pacientes la desarrollaron desde el primer ciclo de tratamiento, 2 en el segundo, 3 en el 4to ciclo y solo 1 paciente tras haber recibido 5 ciclos de RTX, en de un paciente con el que no se contó con la información sobre el número de ciclos recibidos previamente; no encontrándose aparentemente pacientes con desarrollo de hipogammaglobulinemia en aquellos que recibieron 6 o más ciclos de RTX.

En este estudio no se encontró ninguna asociación estadísticamente significativa entre el desarrollo de hipogammaglobulinemia y en número de dosis recibidas ( $p=0.787$ ).

## DISCUSIÓN.

El presente estudio evaluó las características clínico-demográficas y de laboratorio de 262 pacientes del servicio de Reumatología, que recibieron tratamiento a base de RTX en los últimos 5 años para el tratamiento de enfermedades autoinmunes reumatológicas como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, RHUPUS; dermatomiositis, vasculitis, tanto de pequeños, medianos y grandes vasos, entre otras enfermedades autoinmunes, encontrando pacientes que recibieron solo una dosis del tratamiento como pacientes que la han recibido de forma repetida, con un máximo registrado de 14 dosis.

La información sobre la prevalencia de la Hipogamaglobulinemia en pacientes que recibieron RTX se ha obtenido a partir de múltiples estudios retrospectivos, en su mayoría se estudiaron en pacientes adultos con diagnósticos de linfoma o de algún tipo de enfermedad autoinmune particularmente en pacientes con Artritis reumatoide, Lupus y/o vasculitis, en la mayoría de los estudios se define la hipogammaglobulinemia de acuerdo a los niveles de IgG por debajo de 6 g/dl, sin embargo algunos estudios utilizaron valores de cohorte diferentes desde 5.5 - 5.8 g/dl los más bajos y de 7g/dl los más altos; nosotros tomamos como el valor de cohorte 6g/dl con lo que obtuvimos que: del total de la muestra estudiada se identificaron 14 pacientes que, en el transcurso del tiempo luego de haber recibido el tratamiento con RTX, desarrollaron un grado variable de hipogammaglobulinemia, es decir sus niveles de IgG permanecieron por debajo del rango de normalidad (IgG < 6g/l). A partir de los hallazgos encontrados en este estudio, se identificaron 8 pacientes que, en el transcurso del tiempo luego de haber recibido el tratamiento con Rituximab, desarrollaron un grado variable de hipogammaglobulinemia persistente, es decir sus niveles de IgG permanecieron por debajo del rango de normalidad (IgG < 6g/l) por más de 4 meses; la incidencia de hipogammaglobulinemia persistente encontrada en nuestra población fue de 2.9 %, la cual resulta menor a la reportada en estudios previos que oscila entre el 3.5 a 30.5% , ajenos a población mexicana, la disparidad de resultados puede obedecer al tipo enfermedad de base que motivo el tratamiento anti CD 20, por

ejemplo con inclusión de pacientes con enfermedades malignas como linfoma, en las cuales existe más propensión de complicaciones inmunológicas en comparación con enfermedades no malignas asimismo la inclusión de población pediátrica y adulta. (19)

Darren Roberts y colaboradores, en 2015 al estudiar el desarrollo de hipogammaglobulinemia asociada al uso de RTX, describió una escala de severidad con base a los niveles de IgG séricos, donde clasificó la hipogammaglobulinemia en *Leve* cuando se presentaban niveles entre 500-690 mg/dl, *moderada* entre 300-490 mg/dl y *severa* aquellos valores por debajo de 300mg/dl, (25) tomando en consideración y como base esta escala el 50% de los pacientes identificados en nuestro estudio presentaron hipogammaglobulinemia moderada con niveles registrados entre 320 - 432 mg/dl y a solo 2 pacientes (25%) se les inició tratamiento de reemplazo con gammaglobulina intravenosa por historia de diarrea crónica sin germen aislado y sin infecciones en vías respiratorias altas o bajas reportadas en expediente clínico. Realizando una comparación con estudios y centros médicos equivalentes al nuestro Blanka Kaplan y colaboradores en el 2014 y con reporte de incidencia de hipogammaglobulinemia persistente equivalente a la encontrada en nuestro estudio, la terapia de reemplazo de gammaglobulina intravenosa se utilizó en el 81% de la población afectada, todos los pacientes sometidos a terapia de reemplazo habían cursado con hipogammaglobulinemia sintomática con manifestación clínica en vías respiratorias superiores e inferiores , y un caso de endocarditis

Una vez establecida la prevalencia de la hipogammaglobulinemia en nuestro grupo de estudio, se pretendió identificar algunos factores asociados al desarrollo de hipogammaglobulinemia persistente luego del uso del RTX por lo que analizamos de forma individual las características clínico-demográficas de la población de estudio como edad, genero, diagnóstico, tiempo de evolución de la enfermedad así como el uso de los diferentes FARMES o la dosis acumulada del RTX con el fin de determinar si existe alguna asociación entre éstos y el desarrollo

de la hipogammaglobulinemia que pudieran darle valor predictor o pronostico por ejemplo, De la Torre y colaboradores estudio una cohorte de 119 pacientes con artritis reumatoide, identificó que el 11.8% de ellos desarrollaron hipogammaglobulinemia después del primer ciclo de RTX y que ésta proporción aumentaba a 22.2% después de 5 ciclos de tratamiento, en este estudio los pacientes recibieron la dosis de tratamiento en intervalo de hasta 6 meses de acuerdo a las condiciones clínicas, en contraste en nuestro estudio evaluamos en número de dosis de RTX recibidas y el desarrollo de la hipogammaglobulinemia no encontrando ninguna asociación estadísticamente significativa.

Otro estudio observacional longitudinal multicéntrico cuyo objetivo era la identificación de los factores predictores de hipogammaglobulinemia en pacientes con artritis reumatoide que recibieron RTX de forma crónica, donde evaluaron un total de 134 con un seguimiento de 79.4 meses que recibieron al menos 30 meses de exposición al RTX, evaluando factores como edad, genero, características y evolución de la enfermedad, así como condiciones autoinmunes asociadas, comorbilidades y tratamientos recibidos encontrando que tras un análisis multivariado de Cox solo identificaron que niveles basales de Inmunoglobulinas por debajo de 8g/l se consideraba un factor independiente predictor de Hipogamaglobulinemia, el resto de las variables no reportaron asociación estadística a excepción del uso concomitante de Metotrexate en cual lo reportan como un posible factor protector (HR 0.26 [0.08-0.87]) sin embargo en el análisis realizado en nuestra población de estudio no se encontró ninguna asociación estadísticamente significativa con ninguna de las variables estudiadas lo que se traduce en que ninguna de estas variables parece estar relacionada con un mayor riesgo de desarrollar hipogammaglobulinemia persistente.

Los mecanismos por los que se desarrolla la hipogammaglobulinemia en los pacientes con enfermedad autoinmune parecen ser multifactorial, donde algunos sugieren son resultado de la actividad de la enfermedad al momento del inicio del tratamiento, cuando se presenta en las primeras dosis, mientras que aquella

hipogammaglobulinemia que se presenta de forma tardía, pudiera ser resultado de la depleción prolongada de las células B. así como persistencia en el arresto de la diferenciación y apoptosis de la línea celular B asociada o no a alteraciones en la homeostasis de los linfocitos T, al bloqueo en el cambios de células B naive a Linfocitos B de memoria o bien tratarse de pacientes que presentan algún fenotipo de inmunodeficiencias humoral primaria latente la cual se expresó luego del uso del tratamiento. (18)(21)

Debido a que los fenotipos de los pacientes que desarrollan hipogammaglobulinemia luego de haber recibido RTX es muy variable, encontrando pacientes que desarrollan hipogammaglobulinemia transitoria durante el curso del tratamiento con posterior recuperación como casos que desarrollan hipogammaglobulinemia persistente a pesar del cese del tratamiento de los cuales entra en discusión si se trata de pacientes que desarrollan una inmunodeficiencia secundaria o bien se trata de pacientes con inmunodeficiencia primaria silente la cual se expresa luego de haber recibido el tratamiento.

Desgraciadamente resulta extremadamente complicado determinar si el desarrollo de la hipogammaglobulinemia persistente es resultado de un efecto directo del medicamento sobre la capacidad funcional de los linfocitos B a producir las diferentes inmunoglobulinas o bien si es el uso del RTX un factor que estimula la aparición clínica y de laboratorio de alguna inmunodeficiencia primaria silente, por lo que se deberá de considerar el incluir a estos pacientes en un protocolo de escrutinio inmunológico diagnóstico mayor a fin de determinar la etiología secundaria o primaria de la hipogammaglobulinemia persistente en ellos con el objetivo de otorgar un diagnostico preciso y en cuyos pacientes el RTX haya contribuido por su mecanismo de acción a desenmascarar un defecto inmunológico intrínseco previo, y así emitir recomendaciones precisas.

Es necesario realizar estudios prospectivos de seguimiento de estos pacientes para conocer con mayor precisión la etiología tanto primaria o secundaria y las



implicaciones clínicas del desarrollo de la hipogammaglobulinemia sobre la evolución de la enfermedad y el incremento en el riesgo de infecciones oportunistas graves, resultado de dicha disminución en la función del sistema inmune en vista de establecer estrategias diagnósticas precisas que nos permitan identificar a aquellos pacientes que pudieran requerir tratamiento de reemplazo con inmunoglobulina humana para reducir el riesgo de desarrollar infecciones graves o potencialmente fatales.

## CONCLUSIONES.

La prevalencia de hipogammaglobulinemia en pacientes con enfermedad autoinmune reumatológica que recibieron RTX como parte de su tratamiento, fue del 2.9% la cual es más baja en la población de estudio que la reportada en la literatura mundial. Sin embargo a presencia de ésta debe alertarnos a protocolizar y llevar a cabo un seguimiento multidisciplinario.

No se identificó ningún factores asociados pronósticos o predictivos al desarrollo de la hipogammaglobulinemia persistente en este tipo de pacientes.

Es necesaria realizar estudios prospectivos para conocer con mayor precisión las implicaciones del desarrollo de la hipogammaglobulinemia en este tipo de pacientes.

## Referencias bibliográficas.

1. Spârchez, M., Lupan, I., Delean, D., Bizo, A., Damian, L., Muntean, L et al. Primary complement and antibody deficiencies in autoimmune rheumatologic diseases with juvenile onset: A prospective study at two centers. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2015;13(1):e51
2. Pescovitz MD. Rituximab an anti-CD20 monoclonal antibody: History and mechanism of action. *Am J Transplant* 2006; 6:859 – 66
3. Cohen M, Keystone E. RTX for Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther.* 2015; 2 (2): 99 - 111.
4. Mathas S, Rickers A, Bommert K, Do B, Mapara MY. Anti-CD20- and B-cell Receptor-mediated Apoptosis : Evidence for Shared Intracellular Signaling Pathways Anti-CD20- and B-cell Receptor-mediated Apoptosis : Evidence for Shared. *Cancer Res.* 2000; 60 (24): 7170–76.
5. Kronbichler A, Windpessl M, Pieringer H, Jayne DRW. Rituximab for immunologic renal disease: What the nephrologist needs to know. *Autoimmunity Reviews.* 2017,16(6):633-43.
6. Thiel J, Rizzi M, Engesser M, Dufner AK, Troilo A, Lorenzetti R, et al. B cell repopulation kinetics after RTX treatment in ANCA-associated vasculitides compared to rheumatoid arthritis, and connective tissue diseases: A longitudinal observational study on 120 patients. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):e101
7. Gopaluni S, Smith RM, Lewin M, McAlear CA, Mynard K, Jones RB, et al. Rituximab versus azathioprine as therapy for maintenance of remission for anti-Neutrophil cytoplasm antibody-Associated vasculitis (RITAZAREM): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2017;18(1):2–7.
8. Md Yusof MY, Kabia A, Darby M, Lettieri G, Beirne P, Vital EM, et al. Effect of Rituximab on the progression of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: 10 years' experience at a single centre. *Rheumatol.* 2017;56(8):1348–57.
9. Iorio R, Damato V, Alboini PE, Evoli A. Efficacy and safety of Rituximab for

- myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2015; 262 (5): 1115-19.
10. Feehally J. Targeted therapies: Is there a role for RTX in nephrotic syndrome?. *Nat Rev Nephrol.* 2014; 10(5): 245-7
  11. Iijima K, Sako M, Nozu K. RTX Treatment for Nephrotic Syndrome in Children. *Curr Pediatr Rep.* 2015;3(1):71–7.
  12. Martin ST, Cardwell SM, Nailor MD, Gabardi S. Hepatitis B reactivation and Rituximab: A new boxed warning and considerations for solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2014;14(4):788–96.
  13. Dahan K, Debiec H, Plaisier E, Cachanado M, Rousseau A, Wakselman L, et al. Rituximab for Severe Membranous Nephropathy: A 6-Month Trial with Extended Follow-Up. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(1):348–58.
  14. Kado R, Sanders G, McCune WJ. Diagnostic and therapeutic considerations in patients with hypogammaglobulinemia after Rituximab therapy. *Current Opinion in Rheumatology.* 2017;29(3):228-233.
  15. 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.* 2013;13(2):106-11
  16. Christou EAA, Giardino G, Worth A, Ladomenou F. Risk factors predisposing to the development of hypogammaglobulinemia and infections post-Rituximab. *Int Rev Immunol.* 2017; 36(6): 352-59.
  17. Besada E, Koldingsnes W, Nossent JC. Serum immunoglobulin levels and risk factors for hypogammaglobulinaemia during long-term maintenance therapy with Rituximab in patients with granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology.* 2014;53(10):1818-24
  18. 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;25(15):e178
  19. Van-Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO, Keystone EC, Fleischmann RM, Furst DE, et al. Long-term safety of Rituximab in rheumatoid arthritis:

9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72(9): 1496-1502

20. Makatsori M, Kiani-Alikhan S, Manson AL, Verma N, Leandro M, Gurugama NP, et al. Hypogammaglobulinaemia after Rituximab treatment-incidence and outcomes. *QJM.* 2014;107(10):821-8
21. Cortazar FB, Pendergraft WF, Wenger J, Owens CT, Laliberte K, Niles JL. Effect of Continuous B Cell Depletion With Rituximab on Pathogenic Autoantibodies and Total IgG Levels in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(5):1045-1053
22. 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
23. Besada E. Risk Factors and Adverse Events Poorly Predict Infections and Hypogammaglobulinemia in Granulomatosis with Polyangiitis Patients Receiving Rituximab. *Autoimmune Dis.* 2016;2016:e8095695
24. Kado R, Sanders G, Joseph McCune W. Suppression of normal immune responses after treatment with RituximabX. *Current Opinion in Rheumatology.* 2016;28(3)251-8.
25. 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.* 2015; 57:60-5

## Anexos.

### Anexo 1. Listado de Abreviatura

AR	Artritis Reumatoide
AZA	Azatioprina
CFA	Ciclofosfamida
CLQ	Cloroquina
CMN	Centro Médico Nacional
DM	Dermatomiositis
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
ECE	Expediente clínico electrónico
EMA	European Medicines Agency
FARME	Fármaco modificado de la enfermedad
FDA	US Food and Drug Administration
HTAS	Hipertensión arterial sistémica
IgA	Inmunoglobulina A
IgG	Inmunoglobulina G
IgM	Inmunoglobulina M
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
kDa	Kilodalton
LDF	Leflunomida
LES	Lupus eritematoso sistémico
mAb	Anticuerpo monoclonal quimérico

MMF	Micofenolato de mofetilo
MTX	metotrexato
PTI	Purpura trombocitopénica autoinmune
RTX	Rituximab
SSZ	Sulfasalazina
UMAE	Unidad Médica de Alta Especialidad
VAA	Vasculitis autoinmun

Anexo 2. Tablas y Figuras

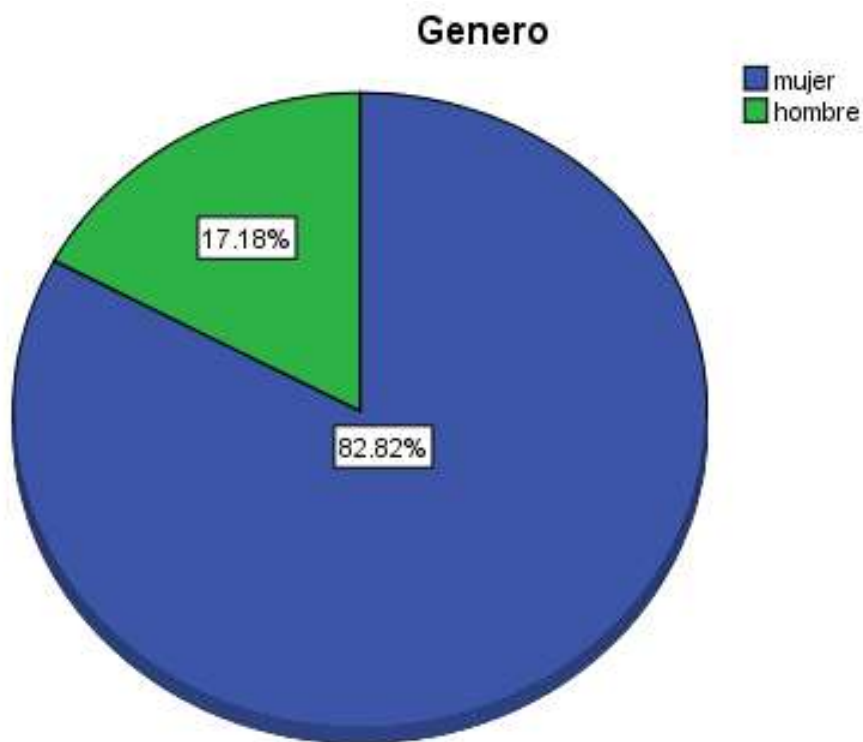


Figura 1 Distribución de pacientes respecto al Género.

Grafica de pie donde se representa la distribución porcentual del Género de los pacientes evaluados en el estudio. Obsérvese que la Relación entre ambos géneros es de 4 :1, mujeres respecto a hombre.



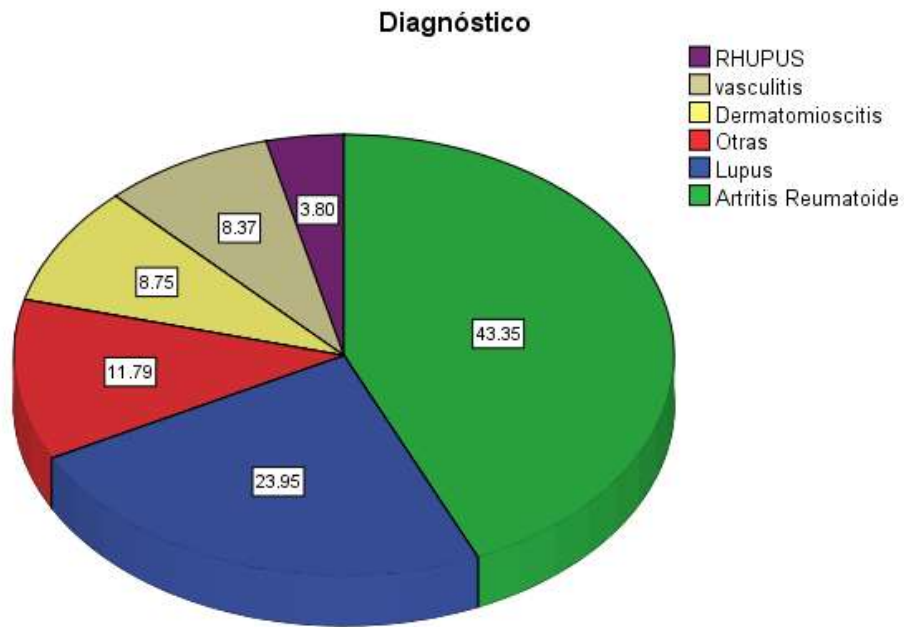


Figura 2 Distribución de las enfermedades autoinmunes reumatológicas en la población de estudio

Grafica de pie donde se representa el porcentaje de cada uno de los diferentes diagnósticos identificados en los pacientes que recibieron RTX en el servicio de Reumatología del CMN La Raza.

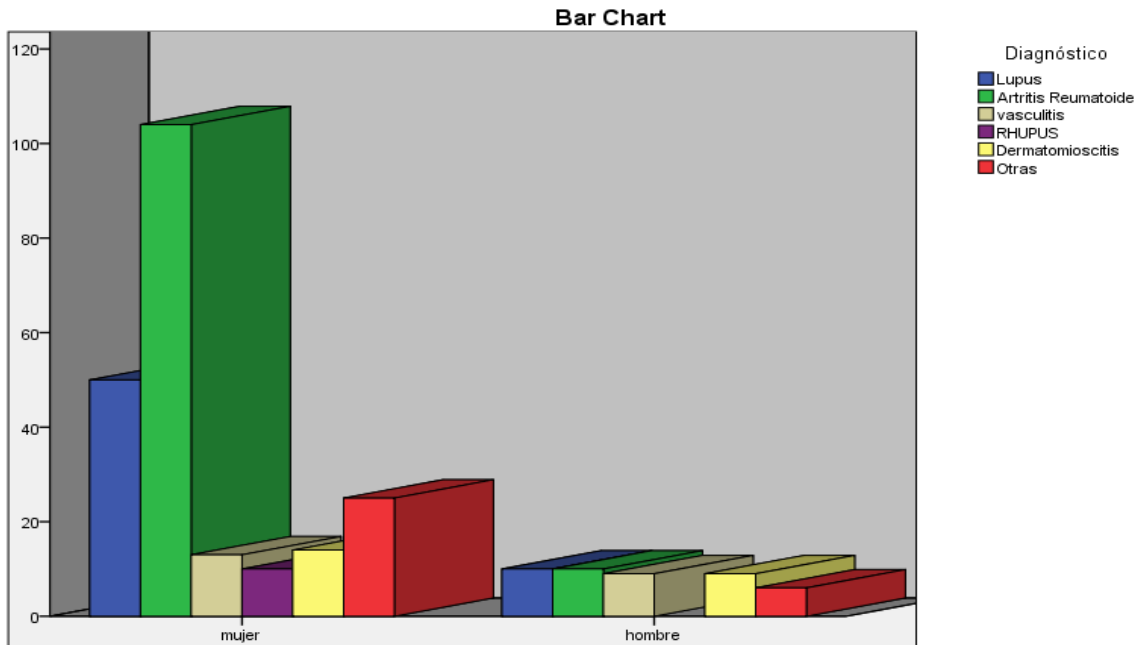


Figura 3 Distribución de las enfermedades diagnosticas de base en la población de estudio, agrupados por género.

Gráfica de Barras donde se representa la distribución de los diferentes diagnósticos de enfermedades reumatológicas, de forma independiente en el grupo de hombre y mujeres respectivamente.

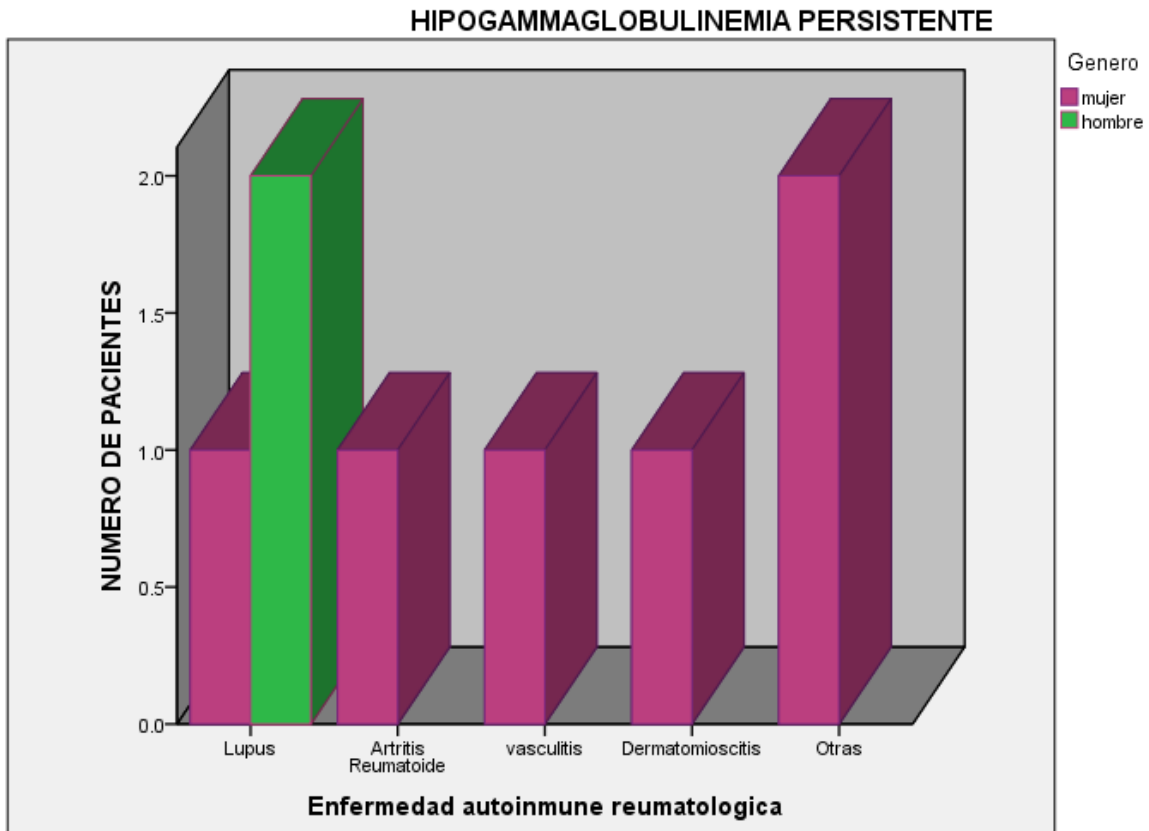


Figura 4 Pacientes que desarrollaron hipogammaglobulinemia por diagnóstico de base y género.

Grafica de barras donde se observa el número de pacientes que desarrollaron hipogammaglobulinemia persistente luego del tratamiento con RTX. Identificados tanto por diagnóstico de base como por género, en el que no se observa diferencias estadísticamente significativas entre ellos.