



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES



**RIESGO DE INFECCIÓN EN PACIENTES CON ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS
CON HIPOGAMMAGLOBULINEMIA SECUNDARIA A RITUXIMAB.**

TESIS

PARA OBTENER GRADO DE
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA

PRESENTA:
DRA. GABRIELA GARCÍA SOLIS

TUTOR DE TESIS
DRA. MARGARITA PORTELA HERNÁNDEZ.

Ciudad de México

Febrero 2020



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
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized 'J' and 'R' followed by 'H' and 'V'.

DOCTOR
JOSÉ RAMIRO HERNÁNDEZ VÁSQUEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN REUMATOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized 'M' and 'P' followed by 'H'.

DOCTORA
MARGARITA PORTELA HERNÁNDEZ
MÉDICO REUMATÓLOGO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DATOS DEL ALUMNO

Nombre: Gabriela García Solís
Teléfono: 5532008391
Correo electrónico: ibaggs3490@hotmail.com
Universidad: Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad: Medicina
Especialidad: Reumatología
Número de cuenta: 306056286

DATOS DEL TUTOR

Nombre: Margarita Portela Hernández
Adscrito al servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.
Correo electrónico: marportel@yahoo.com
Teléfono: 5515108760

DATOS DE LA TESIS

Título: RIESGO DE INFECCIÓN EN PACIENTES CON ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS CON HIPOGAMMAGLOBULINEMIA SECUNDARIA A RITUXIMAB.

Número de páginas:

Año 2019

Número de registro:

AGRADECIMIENTOS

Gracias a mis padres, mis mayores promotores durante este proceso; ellos sin duda son mi más grande apoyo y mi más grande centro, pues siempre y sin importar la distancia, se hicieron presentes.

Gracias a mis amigos, los de toda la vida, pues sin darnos cuenta recorrimos este camino juntos, viéndonos crecer como seres humanos responsables, llenos de objetivos y triunfos felizmente compartidos.

Gracias a mis profesores, pues cada uno de ellos fue dejando su huella para convertirme en la profesionista que soy el día de hoy.

Gracias a mi universidad por haberme permitido formarme en ella, gracias a todas las personas que fueron partícipes de este proceso, ya sea de manera directa o indirecta. Todos y cada uno forman una pieza indispensable de este logro, que el día de hoy se ve reflejado en la culminación de mi carrera como médico especialista.

Este es un momento muy especial que espero perdure en el tiempo y no solo en la mente de las personas a las que agradecí.

¡¡ México, pumas, universidad !!

ÍNDICE

Resumen	6
Antecedentes	8
Justificación	21
Planteamiento del problema	24
Objetivo	25
Hipótesis	26
Material y métodos	27
Definición operativa de las variables	29
Análisis estadístico	31
Aspectos éticos	32
Resultados	34
Conclusiones	52
Referencias	53

RESUMEN

Título: RIESGO DE INFECCIÓN EN PACIENTES CON ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS CON HIPOGAMMAGLOBULINEMIA SECUNDARIA A RITUXIMAB.

García G¹. Portela M¹.

¹Servicio de Reumatología del Centro Médico Nacional Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”.

Antecedentes: El éxito clínico de la terapia de reducción de células B mediada por anticuerpos monoclonales anti CD20 ha contribuido a la comprensión del papel de éstas células en la fisiopatología de varias enfermedades autoinmunes. ¹ El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico que se une a CD20 y genera señales capaces de controlar el crecimiento y la apoptosis en diversas células como células pre B, células B maduras y células tumorales ²

Las indicaciones actuales para su uso aprobadas por la FDA incluyen linfoma no hodgkin, leucemia linfocítica crónica, artritis reumatoide, granulomatosis con poliangitis y poliangítis microscópica. Además, hay muchos “off-label” en otras especialidades.¹⁰ El rituximab puede reducir la población plasmática de anticuerpos, lo que lleva a una disminución en la producción de inmunoglobulinas G y M (IgG e IgM), predisponiendo a hipogammaglobulinemia e infecciones graves asociadas. Las complicaciones infecciosas dentro de los 6 meses posteriores a la primera infusión de rituximab, son predictores significativos de supervivencia, con una incidencia notable de infecciones de vías respiratorias.¹⁸ Estos hallazgos sugieren que el rápido reconocimiento de la

hipogammaglobulinemia sintomática puede reducir las complicaciones infecciosas para un subconjunto de pacientes.

Objetivos: Comparar el riesgo de infección en pacientes con enfermedades reumáticas (artritis reumatoide, vasculitis asociada a ANCA y lupus eritematoso sistémico) que presentan hipogammaglobulinemia secundaria a rituximab con los que no presentan la hipogammaglobulinemia durante el 1 año de tratamiento.

Material y métodos: Estudio analítico de cohorte retrospectivo. Población y muestra:

Pacientes pertenecientes al Instituto Mexicano del Seguro Social con diagnóstico establecido de enfermedad reumática en tratamiento con rituximab, que cuenten con expediente clínico en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Siglo XXI de la Ciudad de México y que se les realizó medición de niveles de inmunoglobulinas séricas (IgG e IgM) previas al inicio de tratamiento entre Marzo de 2015 y Octubre de 2018.

MARCO TEÓRICO

INMUNIDAD HUMORAL.

La respuesta inmune humoral depende principalmente de los linfocitos B, éstos reconocen los antígenos, proliferan y se diferencian en células plasmáticas que secretan diferentes clases de anticuerpos con funciones distintas. Cada clon de células B expresa un receptor de antígeno de la superficie celular, que es una forma de anticuerpo unido a la membrana, con una especificidad de antígeno única. Muchos tipos diferentes de antígenos, incluyendo proteínas, polisacáridos, lípidos y moléculas pequeñas, son capaces de provocar respuestas de anticuerpos. Los polisacáridos y los lípidos estimulan la secreción principalmente de la clase de anticuerpos llamada inmunoglobulina M (IgM). Los antígenos proteicos inducen la producción de anticuerpos de diferentes clases, tanto inmunoglobulina G, A o E (IgG, IgA, IgE) a partir de un único clon de células B. (1). Existe evidencia creciente de que las células B y la inmunidad humoral tienen un papel fundamental en la fisiopatogenia de las enfermedades reumatológicas, por ejemplo, en el caso de lupus eritematoso sistémico (LES), existe un fallo en el reconocimiento de antígenos propios y un exceso en la producción de anticuerpos, por lo que resulta razonable utilizar las células B como dianas terapéuticas.

RITUXIMAB MECANISMO DE ACCIÓN.

El éxito clínico de la terapia de reducción de células B mediada por anticuerpos monoclonales anti-CD20 ha contribuido a la comprensión del papel de éstas células en la fisiopatología de varias enfermedades autoinmunes(2). El antígeno CD20, es un canal

transmembrana dependiente de calcio implicado en la activación, proliferación y diferenciación de los linfocitos B, el cual se expresa en los linfocitos pre-B y los linfocitos B maduros(3). Desempeña un papel particular en la regulación de la diferenciación y el crecimiento de los linfocitos B, regula algunas etapas dentro del ciclo celular, como el paso de G0 (fase de reposo) a la fase G1 y de la fase S hasta el inicio de la mitosis(4).

El mecanismo de acción del rituximab es la muerte celular del linfocito B a través de citotoxicidad directa, citotoxicidad dependiente del complemento y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos(5). El rituximab produce un agotamiento transitorio, pero casi completo de los linfocitos B en la sangre y solo un agotamiento parcial en la médula ósea y el tejido sinovial. Y así conduce con frecuencia a una reducción de las inmunoglobulinas, especialmente del isotipo IgM.

En la fisiopatogenia de la artritis reumatoide están implicadas tanto la inmunidad innata como la adaptativa en la iniciación y progreso de la enfermedad. La presencia de linfocitos B en el tejido sinovial resulta en la producción de autoanticuerpos que activan complemento, generan auto-antígenos y proporcionan señales coestimuladoras a las células T autorreactivas para producir más citosinas (6).

El éxito del uso de rituximab en pacientes con artritis reumatoide y con vasculitis asociadas a anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo (ANCA) conlleva a su aprobación para el tratamiento de estas enfermedades por la FDA y la EMA.

INFECCIONES EN PACIENTES TRATADOS CON RITUXIMAB. FACTORES DE RIESGO.

El incremento en las indicaciones de uso del rituximab se acompaña de una mejor apreciación de los problemas de seguridad asociados con su uso, en particular del riesgo de infección. El rituximab puede causar inmunosupresión a través de varios otros mecanismos, como la citopenia de inicio tardío (particularmente la neutropenia) y la hipogammaglobulinemia, especialmente cuando se administra durante largos períodos, por ejemplo, en terapia de mantenimiento de las enfermedades reumáticas (7).

El riesgo de infección en pacientes tratados con rituximab es un proceso multifactorial. La edad del paciente, la presencia de otros problemas médicos y los tratamientos farmacológicos concomitantes pueden influir en la susceptibilidad a las infecciones (8). En pacientes con artritis reumatoide, la incidencia de infecciones graves es de 5 por 100 pacientes/año, siendo dos los factores de riesgo para infecciones graves: enfermedad pulmonar y/o cardíaca crónica (OR 3, IC95% 1.3-7.3), manifestaciones extraarticulares (OR 2.9, IC95% 1.3-6.7) y presencia de hipogammaglobulinemia IgG (<6g/L) antes del tratamiento con rituximab (OR 4.9, IC95% 1.6-15.2) (8).

Los estudios de seguimiento a largo plazo en pacientes con artritis reumatoide tratados con rituximab reportan un incremento en los procesos infecciosos. En un estudio que incluyó a 3 194 pacientes con artritis reumatoide con actividad de moderada a grave y un seguimiento por 9.5 años, se reportó un incremento en las tasas de infección del sistema respiratorio (nasofaringitis, sinusitis y bronquitis), tracto gastrointestinal (diarrea) y tracto urinario, siendo las neumonías la principal causa de infecciones graves. Sin embargo, las tasas de infecciones graves fueron comparables a los sujetos incluidos en el grupo control (3.26 frente a 3.79/100 pacientes/año)(9).

Las tasas de infección grave en pacientes tratados con rituximab es de 4.31 por 100 pacientes/año en 1 estudio (10), y de 5.2 por 100 pacientes en el grupo de rituximab en comparación con 3.7 por 100 pacientes/año en el grupo de placebo en otro estudio (11).

Un total de 1261 pacientes (28.2%) tuvieron infecciones graves que requirieron hospitalización en los 18 meses posteriores al inicio de rituximab, la mayoría de los cuales ocurrieron dentro de los primeros 6 meses del uso de rituximab (n = 972) (5).

La frecuencia de infecciones graves estimadas en pacientes tratados con rituximab es del 5% en los pacientes con artritis reumatoide y entre el 14 y 38% en los pacientes con vasculitis asociadas a ANCA(12). Las infecciones por bacterias extracelulares capsuladas, principalmente a nivel del tracto respiratorio, constituyen la principal manifestación clínica de la inmunodeficiencia humoral (11).

La mayoría de las infecciones son por bacterias extracelulares encapsuladas, principalmente del tracto respiratorio (bronquitis, neumonía, sinusitis, etc.) y los organismos identificados incluyen haemophilus influenzae, pseudomona aeruginosa, streptococcus pneumoniae y especies de klebsiella. Otras infecciones bacterianas incluyen conjuntivitis, otitis, infecciones de tracto urinario, síndromes diarreicos por campylobacter y osteomielitis por estafilococo áureo. Algunos pacientes presentan infecciones virales tales como herpes zoster, varicela zoster, hepatitis B, reactivación de citomegalovirus y el virus JC, que conduce a leucoencefalopatía multifocal progresiva. En casos más raros pueden predisponer a desarrollar meningoencefalitis virales confirmadas por reacción de cadena de polimerasa (PCR) en líquido cefalorraquídeo (13).

En estudios previos se han informado infecciones graves en el 5% de los pacientes con AR tratados con rituximab; 16% de estos tenían IgG <600 mg/dL antes de rituximab, en comparación con 3.9% sin infección severa (8).

PREVALENCIA DE HIPOGAMMAGLOBULINEMIA SECUNDARIA AL RITUXIMAB.

La observación de que posterior a la administración con rituximab se producía una disminución en los niveles séricos de IgG y que estos pacientes presentaban un mayor riesgo de infección sugirió la necesidad de evaluar los niveles de IgG antes de administrar rituximab (8, 13). En el 2011, se publicó un consenso de expertos del uso de rituximab en pacientes con artritis reumatoide (6), dentro de sus recomendaciones destaca la recomendación de determinar previo a la administración de rituximab el nivel de IgG y longitudinalmente (aunque no se especifica el tiempo recomendable para su determinación), ya que un nivel basal reducido de IgG es un factor de riesgo para infecciones graves. La disminución de la IgM (más frecuente) posterior a la administración del rituximab no se ha asociado con una mayor tasa de infecciones (6).

A pesar de su uso generalizado y de los informes de hipogammaglobulinemia sintomática al rituximab, la determinación de inmunoglobulinas durante el tratamiento con rituximab no es una práctica clínica habitual en pacientes con enfermedades reumáticas (8). En un reciente estudio, la mayoría de los pacientes (85%) que recibieron rituximab no tenían niveles de inmunoglobulina controlados antes del tratamiento con rituximab (5). La determinación de inmunoglobulinas previa a la administración del rituximab y durante su seguimiento es necesaria para establecer con mayor claridad la prevalencia de hipogammaglobulinemia secundaria al rituximab.

Los datos sobre la prevalencia de la hipogammaglobulinemia secundaria rituximab son obtenidos principalmente de estudio de cohorte retrospectivas. La frecuencia de hipogammaglobulina secundaria al rituximab informada es distinta entre las enfermedades que motivaron al uso del medicamento. En pacientes con linfoma no Hodking tratado con rituximab se ha reportado hasta en el 40% de los pacientes, en pacientes con enfermedades autoinmunes entre el 26 y 34%(12). En pacientes con AR entre el 12 al 40% presentan una disminución de la IgM y entre el 3 al 7% presentan una disminución de la IgG (8, 12). Una de las razones que podrían explicar estas diferencias, es por los tratamientos inmunosupresores concomitantes empleados en la quimioterapia oncológica y por el empleo de dosis altas de glucocorticoides en el tratamiento de las vasculitis asociadas a ANCA y en el lupus eritematoso sistémico.

El criterio para definir hipogammaglobulinemia no ha sido el mismo entre los estudios, en la mayoría de los estudios se define la hipogammaglobulinemia por una IgG sérica <600 mg/dl. En tanto que otros estudios emplearon como punto de corte una IgG sérica <565 mg/dl, 588 mg/dl y de <700 mg/dl (14). La hipogammaglobulinemia persistente se define como la hipogammaglobulinemia que dura más de 6 meses después del tratamiento con rituximab(15).

En pacientes con artritis reumatoide se dispone de 3 estudios observacionales que informan sobre la prevalencia de hipogammaglobulinemia. En un estudio que incluyó a 119 pacientes con administración de rituximab a dosis variables (de al menos 6 meses) dependiendo de la indicación clínica, 11.8% de los pacientes desarrollaron hipogammaglobulinemia después de un ciclo con rituximab (1000 mg por dos), esta frecuencia se incrementó a 22.2% en aquellos pacientes que habían recibido más de cinco ciclos de tratamiento (16); las dosis repetidas de rituximab parecen aumentar el

riesgo de depleción prolongada de los linfocitos B (13, 17). En otro estudio, Van Vollenhoven et al (9), reportaron que únicamente el 4% de 3595 pacientes seguidos hasta por 11 años presentaron niveles bajos de IgG y otro 24% desarrolló niveles bajos de IgM. En este estudio no se observó un aumento de la tasa de infección en pacientes que recibieron rituximab; sin embargo, la gravedad de la hipogammaglobulinemia se correlacionó positivamente con la gravedad de la infección cuando estaba presente. Las infecciones del tracto respiratorio inferior fueron las infecciones graves más frecuentes descritas (9). Similarmente, Barmettler et al. (5), reportaron que el 5.5% de los pacientes con enfermedades reumáticas (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y vasculitis asociadas a ANCA) presentaron una hipogammaglobulinemia de moderada-grave (IgG sérica ≤ 399 mg/dL) posterior a la administración del rituximab.

La prevalencia de hipogammaglobulinemia en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) en los estudios va del 14.9% al 26.3%(18, 19). En el estudio de Aguiar et al(18). la prevalencia de infección grave en los pacientes con hipogammaglobulinemia fue del 7%. Por el contrario, Reddy et al (19), no demostraron una asociación entre la hipogammaglobulinemia y el riesgo de infección.

La información disponible en pacientes con vasculitis asociada a ANCA es más limitada. En una cohorte de 29 pacientes con granulomatosis con poliangitis que recibieron rituximab como tratamiento de inducción y mantenimiento, el 45% presentó hipogammaglobulinemia, con una infección grave y crónica observada en 24 y 31% de la cohorte, respectivamente(20). Los datos actuales sugieren que la hipogammaglobulinemia es menos probable durante el tratamiento de artritis reumatoide en comparación con vasculitis asociada a ANCA. Las razones para esto son desconocidas, pero podrían incluir la disfunción de los linfocitos B asociadas a las vasculitis, el daño a la superficie del

epitelio, la edad, comorbilidades, uso o no de antibióticos profilácticos o tratamientos inmunosupresores concomitantes (21).

Los estudios que han evaluado más de un isotipo de las inmunoglobulinas, repartan una proporción menor de deficiencia de IgG en comparación con la IgM.

Durante todo el período de tratamiento, 18 pacientes (43.9%) desarrollaron hipo IgG, 22 (53.7%) hipo IgM y ninguna hipo IgA (14).

Un comportamiento similar se observó en pacientes con LES, presentando deficiencia de IgM en el 58%. El seguimiento longitudinal de esta cohorte mostró una deficiencia persistente de IgM en el 21% (15). La prevalencia de deficiencia de IgG e IgM fue comparable (11.8 vs 9.2%) después de un ciclo de rituximab (1 g/m² x dos dosis) para la artritis reumatoide. La prevalencia de la deficiencia de IgM aumentó (38.8 vs 22.2%) después de cinco ciclos de rituximab (15). Se observó una prevalencia similar (37,9%) en un seguimiento de 11 años de pacientes con artritis reumatoide, con un 24% con deficiencia de IgM que duró 4 meses o más (15).

ETIOLOGIA DE LA HIPOGAMMAGLOBULINEMIA EN LOS PACIENTES QUE RECIBEN RITUXIMAB.

Los mecanismos fisiopatológicos de la hipogammaglobulinemia secundaria al rituximab aún no están bien esclarecidos. Hasta el momento, se considera que el origen de la hipogammaglobulinemia posterior a la administración de rituximab en enfermedades reumáticas es multifactorial. El uso de rituximab merma el número de linfocitos B, encargados de la producción de inmunoglobulinas, lo que lleva a una disminución en la producción las inmunoglobulinas G y M (IgG e IgM). En pacientes con cáncer la duración

de la depleción de los linfocitos B depende del esquema de tratamiento indicado, se estimado entre 6 a 9 meses en pacientes con tratamiento con rituximab en monoterapia y de 18 a 24 meses en pacientes que además recibían quimioterapia (5).

En el origen de la hipogammaglobulinemia de inicio temprano pueden estar involucrados la enfermedad per se, el proceso inflamatorio y los tratamientos previos (por ejemplo, inmunosupresores y glucocorticoides); en tanto, la hipo gammaglobulinemia de presentación tardía puede estar principalmente relacionada con la depleción de las células B de memoria que condicione un desbalance en la interacción de los linfocitos B, los linfocitos T o las células presentadoras de antígenos. Otro mecanismo podría ser el bloqueo en la capacidad de maduración en los linfocitos B vírgenes (naive) que puede causar la depleción persistente de las células plasmática en la médula ósea (22).

También es posible que no todos los casos de hipogammaglobulinemia posterior al tratamiento con rituximab, sean una consecuencia directa del fármaco. El empleo de rituximab en pacientes con púrpura trombocitopenica idiopática (PTI) asociada a inmunodeficiencia común variable no diagnosticada, podría atribuir erróneamente la causa al rituximab. Por lo cual es necesaria la determinación previa de inmunoglobulinas antes del tratamiento (12).

La magnitud de la hipogammaglobulinemia en enfermedades reumáticas parece depender de la edad del paciente, la dosificación del rituximab, la duración del tratamiento, la inflamación relacionada con la enfermedad, el uso de glucocorticoides, la administración concomitante de medicamentos inmunosupresores y las comorbilidades de los pacientes (10, 17). La frecuencia de hipogammaglobulinemia fue mayor en los pacientes que

recibieron rituximab después del empleo de ciclofosfamida y micofenolato mofetilo (23, 24).

A diferencia de las enfermedades oncológicas que por protocolo administran 4 dosis semanales de 375 m²SC, en las enfermedades reumáticas se emplean dosis de 500 a 1000mg por 2 dosis separadas por un intervalo de 1 semana (un ciclo), dosis que puede ser administrada generalmente en un lapso de 6 a 12 meses para mantener la remisión de la actividad, e incluso se puede emplear por razón necesaria. La heterogeneidad de las dosis empleadas en el tratamiento de las enfermedades reumáticas hace difícil evaluar, en los estudios retrospectivos, si la dosis influye en la prevalencia de la hipogammaglobulinemia. No está claro si tal diferencia en la dosificación del rituximab puede tener un efecto variable en la magnitud y la duración del agotamiento de los linfocitos B (17).

En la práctica clínica, las estrategias de re-tratamiento con rituximab son empleadas frecuentemente, lo que significa que las dosis acumuladas exceden las utilizadas en ensayos clínicos.

ASOCIACIÓN ENTRE LA HIPOGAMMAGLOBULINEMIA Y EL RIESGO DE INFECCIÓN EN ENFERMEDADES REUMÁTICAS.

Uno de los inconvenientes de un agotamiento prolongado y repetido de los linfocitos B es la supresión de los anticuerpos protectores y un mayor riesgo teórico de eventos infecciosos. A pesar de la evidencia actualmente disponible sobre el perfil de seguridad a largo plazo bien tolerado del rituximab en la artritis reumatoide, el bajo nivel de

inmunoglobulinas (Ig) antes del tratamiento con rituximab ha demostrado ser un factor de riesgo para infecciones graves (25).

En una cohorte retrospectiva que evaluó la frecuencia de infección 6 meses antes y 6 meses después de la administración del rituximab en pacientes con cáncer, enfermedades reumáticas y padecimiento hematológicos, se reportó un incremento significativo en la proporción de pacientes que experimentaron infecciones graves después del uso de rituximab (17.2% a 21.7%; $p < 0.001$). En el análisis por sub-grupos esta diferencia persistió significativa en los pacientes con cáncer (19.1% a 25.1%; $p < 0.001$), pero en los pacientes con enfermedades reumáticas (13.7% a 15.7%; $p = 0.17$) (5).

En un reciente estudio observacional multicéntrico en pacientes con artritis reumatoide, los pacientes que desarrollaron hipogammaglobulinemia después de la administración del rituximab tenían más probabilidades de experimentar infecciones graves (26.1% frente a 6.3%, $p = 0.033$) (24). En este estudio, se reportó que un nivel de gammaglobulina < 800 mg/dl al inicio del estudio fue un predictor independiente de hipogammaglobulinemia (Hazard ratio 7.34, IC95% 2-26.90, $P = 0.003$), por el contrario el tratamiento con metotrexato redujo el riesgo de presentar hipogammaglobulinemia (Hazard ratio 0.26; IC9% 0.08–0.87, $p = 0.03$) (25).

La manifestación clínica de la hipogammaglobulinemia es la aparición de infecciones. Si bien la hipogammaglobulinemia ocurre con frecuencia después de la terapia con rituximab, solo una minoría desarrolla una infección grave y recurrente (17). La hipogammaglobulinemia sintomática se define como dos o más infecciones no

neutropénicas dentro de los 6 meses posteriores a la administración de la medicación y que requieren tratamiento con IgIV (17).

Mientras que la mayoría de los pacientes desarrollan una hipogammaglobulinemia asintomática transitoria, otros pacientes pueden presentar hipogammaglobulinemia persistente (> 6 meses de duración) lo que lleva a infecciones recurrentes graves. Una IgM e IgG basales bajas se asocia con el desarrollo de hipogammaglobulinemia pero no necesariamente implica persistencia (17).

En pacientes con granulomatosis con poliangitis, los niveles elevados de ciclofosfamida y los niveles bajos de IgG total fueron predictivos de eventos adversos, incluida la infección. Un nivel bajo de IgG antes de la administración de rituximab se asoció con un mayor riesgo de infección después del tratamiento (26).

La incidencia de infección fue mayor en pacientes ancianos ($p = 0.02$) y menor en pacientes tratados con HCQ ($p = 0.02$), y no se asoció con hipolIgG o hipolIgM(13)

En estudios precedentes en pacientes con vasculitis asociada a ANCA en tratamiento con rituximab, se ha observado que la presencia de niveles bajos de IgG previa al inicio de tratamiento es un factor predictor fuerte de hipogammaglobulinemia persistente (duración mayor de 6 meses) una vez iniciado el tratamiento, sin embargo también se observó que ésta suele ser transitoria y multifactorial, asociada principalmente a actividad de la enfermedad, efectos secundarios de terapias concomitantes con otros inmunosupresores, dentro de los cuales, el uso de ciclofosfamida ha tenido relación débil a moderada en el nadir de IgG, en especial cuando se administra rituximab seguido de ésta; en cuanto a los glucocorticoides, existe una relación débil en cuanto a la dosis concomitante

principalmente de prednisona oral >7.5 mg al día. Dicha hipogammaglobulinemia generalmente presenta recuperación a niveles normales en un promedio de 6 a 12 meses posterior al término del tratamiento, coincidiendo con el mejor control de la enfermedad. Por otra parte, la hipogammaglobulinemia tardía, es decir, la que se presenta después del inicio del tratamiento con antiCD20, suele ser persistente y relacionada con depleción prolongada de células B(24).

Tabla 1. Resumen de los estudios que reportan hipogammaglobulinemia secundaria a rituximab en pacientes con enfermedades reumáticas.				
Autor	País	Número pacientes	Enfermedades evaluadas	Desenlaces
Cohen S., et al. 2006.	USA	308	Artritis reumatoide	5.5% (n=17) desarrollaron HipolgM <1% (n= 3) HipolgG. Sin relación con procesos infecciosos.
Van Vollenhoven et al. 2010.	Reino Unido.	2578	Artritis reumatoide.	23% (n=602) desarrollaron hipolgM. 5% (n=141) HipolgG persistente, de los cuales, 6 presentaron infección grave. 5pacientes tenían niveles muy bajos de IgG (<300 mg/dl).
Gottenberg JE, et al. 2010.	Francia	1303	Artritis reumatoide.	5.3% (n=44) desarrollaron HipolgG. 4.6% (n=29) presentaron HipolgG previa al tratamiento con RTX, de los cuales 6 presentaron infección severa comparados con los pacientes con niveles normales de IgG (p 0.005).
Van Vollenhoven et al. 2013.	Reino unido.	3194	Artritis reumatoide.	22.4% (n=717) desarrollaron hipolgM y 3.5% (n=112) hipolgG en los 4 meses posteriores al primer ciclo de RTX, sin asociarse a riesgo de infección.
Besada BMC. 2016.	Alemania, Suecia, USA, Noruega, Italia.	Revisión de estudios de cohorte.	GPA	Niveles basales bajos de gammaglobulinemia son el principal factor para infecciones posterior a la aplicación de RTX.
Barmettler S, et al. 2018.	USA	4479	Artritis reumatoide.	87.5% (n=3921) sin niveles de IgG en el seguimiento. De 558 que sí contaban con niveles de IgG, 47.8% (n=313) presentaron hipolgG moderada-severa posterior al tratamiento y de éstos, 31.3% (n=98) presentaron infecciones severas.

JUSTIFICACIÓN

El rituximab es un medicamento autorizado por la *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA) para el tratamiento de la artritis reumatoide y de las vasculitis asociadas a ANCA. El uso del rituximab en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) es frecuente en la práctica clínica, especialmente en aquellos pacientes refractarios al tratamiento con inmunosupresores, aunque su uso se considera fuera de la ficha técnica al no estar autorizado por las agencias reguladoras de los medicamentos a nivel mundial (FDA y EMA)(15, 27).

Para la adecuada defensa del cuerpo contra los microorganismos es necesario el adecuado funcionamiento de la respuesta inmunes innata y adaptativa. Debido a que los fármacos biológicos actúan sobre la respuesta inmune de varias maneras, no es inesperado que la infección sea uno de los efectos secundarios comúnmente observados con el uso de estos fármacos (28). El tratamiento con rituximab produce una inmunosupresión humoral transitoria caracterizada por la imposibilidad de desarrollar una respuesta inmune efectiva mediada por anticuerpos. La razón de esta inmunodeficiencia es la depleción completa de los linfocitos B maduros de sangre periférica y de las células pre-B en diferentes estadios por un lapso de 6 a 9 meses (12). El rituximab no produce la depleción de las células madre, las células pro-B ni las células plasmáticas. En los estudios que condujeron a la aprobación del rituximab para el tratamiento de linfomas y enfermedades autoinmunes no se reportaron alteraciones clínicamente significativas en los niveles de inmunoglobulinas (12). No obstante, en los estudios de seguimiento a largo plazo de los pacientes tratados con rituximab se han informado casos de hipogammaglobulinemia secundaria a su uso. La presencia de hipogammaglobulinemia parece ocurrir principalmente después de ciclos repetidos del rituximab (14).

La relevancia clínica de la hipogammaglobulinemia secundaria al rituximab sigue siendo controvertida, en particular porque la presencia de hipogammaglobulinemia no implica necesariamente que todos los pacientes desarrollen una infección grave y recurrente, algunos pacientes presentan infecciones mientras que otros son relativamente asintomáticos (12,17). Una explicación de la variabilidad observada se debe a la heterogeneidad en los pacientes que reciben el fármaco con múltiples factores que predisponen a la inmunosupresión. No obstante, es importante mencionar que los pacientes con hipogammaglobulinemia e infecciones graves y recurrentes pueden requerir el tratamiento de sustitución con inmunoglobulinas intravenosas para el tratamiento de esta inmunodeficiencia (12, 17).

Existe poca información sobre la prevalencia de la hipogammaglobulinemia en las enfermedades reumáticas en México. En un estudio transversal que incluyó a 262 pacientes con enfermedades reumáticas se reportó una frecuencia de hipogammaglobulinemia persistente en pacientes con enfermedades autoinmunes del 2.9%(22), la cual es inferior a la reportada en otras poblaciones con enfermedades reumáticas (5.5% al 54%) (5, 17). Debido al incremento de las indicaciones del rituximab en las enfermedades reumáticas, especialmente en pacientes con falta de respuesta a los medicamentos de primera elección, y a un mayor número de pacientes con una mayor dosis total acumulada del rituximab (por las estrategias de retratamiento para mantener la remisión de la enfermedad) es posible esperar un incremento en el número de casos de hipogammaglobulinemia secundaria al rituximab. Los resultados inconsistentes en el riesgo de infecciones asociadas a la hipogammaglobulinemia secundaria al rituximab y la variación de la frecuencia de presentación entre las distintas enfermedades con autorización para su empleo, justifican el estudio de la hipogammaglobulinemia

secundaria al rituximab en pacientes con enfermedades reumáticas, especialmente en pacientes de la práctica clínica habitual.

.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

No existe una vigilancia por protocolo del nivel de inmunoglobulinas antes y durante el tratamiento con rituximab en pacientes con enfermedades reumáticas. Sin embargo, parece existir un grupo de pacientes que desarrollan hipogammaglobulinemia secundaria al rituximab, la cual en algunos casos puede ser prolongada y sintomática, incrementando el riesgo de infección. A partir de los resultados inconsistentes en el riesgo de infección en los estudios previos(13) y de que el riesgo de infección parece variar entre las enfermedades de base, se plantea la siguiente pregunta de investigación:

En pacientes con enfermedades reumáticas que reciben tratamiento con rituximab: ¿Cuál es el riesgo de infección en el primer año de tratamiento en los pacientes que desarrollan hipogammaglobulinemia asociada al rituximab en comparación con los que no lo desarrollan?

OBJETIVOS

Objetivo principal:

Comparar el riesgo de infección en los pacientes con enfermedades reumáticas que presentan hipogammaglobulinemia secundaria al rituximab con los que no presentan la hipogammaglobulinemia durante el 1 año de tratamiento.

Objetivos secundarios:

1. Evaluar la mortalidad en los pacientes con infecciones graves asociadas a la hipogammaglobulinemia asociada al rituximab.
2. Determinar la incidencia de deficiencia de IgG e IgM posterior a la administración de rituximab.
3. Conocer los sitios de infección más frecuentes en los pacientes tratados con rituximab.
4. Evaluar si la incidencia de hipogammaglobulinemia secundaria al rituximab es distinta entre los pacientes con artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y vasculitis asociada a ANCA.
5. Evaluar si la dosis acumulada del rituximab influye en la prevalencia de la hipogammaglobulinemia.

HIPÓTESIS

Hipótesis nula

Los pacientes con enfermedades reumáticas que presentan hipogammaglobulinemia secundaria a rituximab tendrán el mismo riesgo de presentar infecciones al año de la primera dosis en comparación con los pacientes que no presentan la hipogammaglobulinemia.

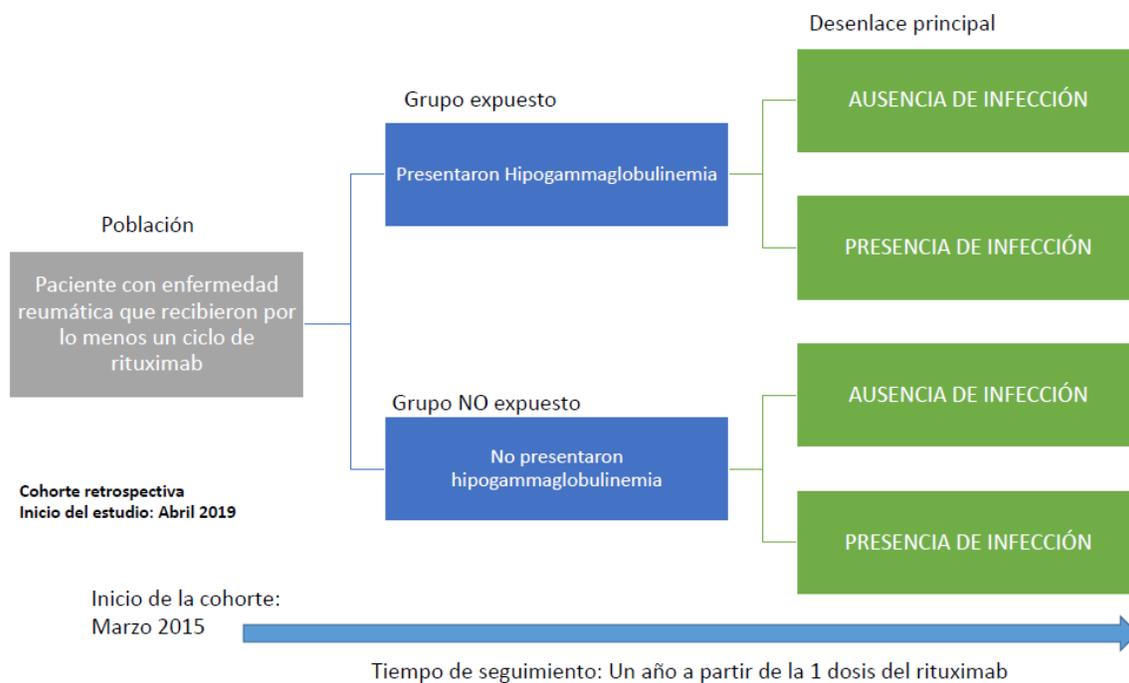
Hipótesis alterna

Los pacientes con enfermedades reumáticas que presentan hipogammaglobulinemia secundaria a rituximab tendrán un mayor riesgo de presentar infecciones al año de la primera dosis en comparación con los pacientes que no presentan la hipogammaglobulinemia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de estudio

Estudio de cohorte retrospectiva (histórica).



Lugar y tiempo

Hospital de especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. “Dr. Bernardo Sepúlveda”. El inicio de la cohorte será a partir del 1 de marzo de 2015 y finalizará en octubre de 2018.

Universo de trabajo, población y muestra

El universo de trabajo está representado por los pertenecientes con diagnóstico de enfermedad reumática que acuden al Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo

Sepúlveda” del Centro Médico Siglo XXI de la Ciudad de México. La población de estudio está representada por los pacientes con artritis reumatoide, vasculitis asociada a ANCA y lupus eritematoso sistémico en los cuales como parte de su tratamiento se indicó el empleo de rituximab. Se incluirá a todos los pacientes que cumplan criterios de inclusión mediante un muestreo no probabilístico de casos consecutivos

Elegibilidad de los sujetos (Criterios de selección).

Criterios de Inclusión:

1. Pacientes, hombres y mujeres, con edad igual o mayor a 18 años al inicio de la cohorte.
2. Pacientes que cumplan con los criterios de clasificación de artritis reumatoide con base en los criterios ACR/EULAR del 2010(28) y los criterios de lupus eritematoso sistémico propuesto por el grupo de Clínicas de Colaboración del Lupus Eritematoso Sistémico (SLICC)(29); pacientes que cumplan con la definición de vasculitis asociadas a ANCA con base en la conferencia de consenso de Chapel-Hill (2012)(30).
3. Que tengan por lo menos 1 valoración durante los 30 días previos a la aplicación de la primera dosis del rituximab y por lo menos 1 valoración entre el mes 6 y 12 de la administración de la primera dosis del rituximab.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con hipogammaglobulinemia previo a la 1 dosis del rituximab.
2. Pacientes con inmunodeficiencias primarias.
3. Pacientes con reacciones adversas graves (ejemplo, angioedema, dificultad respiratoria) durante la perfusión del rituximab que obliguen a su interrupción.

4. Pacientes que no completen por lo menos 1 ciclo de tratamiento, por cualquier motivo.

Criterios de eliminación:

1. Pacientes que no cuenten con determinación de inmunoglobulinas posterior a la administración del rituximab.
2. Pacientes con pérdida de seguimiento en el primer año de la administración el rituximab.

Variables

Variable dependiente: Presencia de infección.

Definición conceptual: Invasión y multiplicación de gérmenes en el cuerpo. Los gérmenes pueden ser bacterias, virus, hongos con forma de levadura, hongos u otros microorganismos.

Definición operacional: La presencia de un caso de infección, se basará en el diagnóstico emitido por un médico la cual este registrada en el expediente clínico, el diagnóstico puede ser clínico y/o mediante la identificación de microorganismo. Para fines del estudio se considerará como infección grave aquellos procesos infecciosos que requieren hospitalización y tratamiento intravenoso con antibióticos. Las infecciones no graves serán aquellas que fueron tratadas de forma ambulatorio y fueron tratadas con antibióticos orales y/o tópicos.

Escala de medición: Cualitativa, ordinal

Indicadores: 0. Ausente; 1. Infección no grave; 2. Infección Grave.

Variable Independiente: Hipogammaglobulinemia secundaria al rituximab.

Definición conceptual. Es la disminución de inmunoglobulinas que se manifiesta como inmunodeficiencia. Puede ser congénita o adquirida, como consecuencia de una alteración de la formación o de un aumento del catabolismo o de la eliminación.

Definición operacional: Se definirá la presencia de hipogammaglobulinemia como un nivel de la inmunoglobulina g sérica (IgG) por debajo de 600 mg/dL(4).

Escala de medición: Nominal de 2 categorías.

Indicadores: 0. Ausente; 1. Presente.

Covariables.

1. Edad

Definición conceptual: Es el tiempo transcurrido entre el día, mes y año de nacimiento y el día, mes y año en que ocurrió y/o se registró el hecho vital.

Definición operacional: Tiempo trascendido desde la fecha de nacimiento hasta el momento de la administración de la 1 dosis del rituximab.

Escala de Medición: Cuantitativa.

Indicador: Número de años

2. Fármacos inmunosupresores.

Definición conceptual: Fármaco que induce una inhibición de uno o más componentes del sistema inmune (innato o adaptativo) con el fin de tratar una enfermedad autoinmune.

Definición operacional: Se considerará todos los fármacos que alteran la respuesta considerados por su médico tratante para el tratamiento de la enfermedad reumática. Por ser los más frecuentemente empleados en el tratamiento se realizará un registro sistemático de los siguientes fármacos: metotrexate, leflunomide, cloroquina, sulfasalazina, ácido micofenólico, ciclofosfamida, bloqueadores del TNF-alfa (etanercept, adalimumab, infliximab y certolizumab) y los glucocorticoides (prednisona y deflazacort).

Escala de medición: Nominal. Dicotómica.

Indicadores: 0. Ausente; 1. Presente.

Procedimientos.

La identificación de los sujetos candidatos a la población de estudio se realizará por medio de los registros de pacientes en la unidad de terapia avanzada del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, ya que para su administración es necesario ingreso al hospital de día. Una vez identificados todos los pacientes con tratamiento con rituximab, se realizará la revisión de los expedientes para seleccionar a aquellos pacientes que cuenten con la determinación de inmunoglobulina G sérica previa a la administración del rituximab y que cuente por lo menos con una determinación posterior al rituximab. A partir de la 1 dosis se realizará la revisión de todas las evaluaciones incluidas en el expediente (electrónico y físico) durante los primeros 12 meses a partir de la 1 dosis del rituximab, se registrarán todos los eventos de infección documentadas por clínica y/o identificación del microorganismo. En caso de defunción se tomarán en cuenta los resultados determinados hasta el momento de ésta.

Análisis estadístico

Los datos cualitativos serán presentados por medio de frecuencias y su porcentaje. Los datos cuantitativos que sigan una distribución normal serán resumidos mediante la media y desviación estándar, en el caso de los datos con distribución libre serán resumidos mediante la media y el intervalo intercuartílico. Las características clínico-demográficas al inicio de la cohorte serán presentadas mediante estadística descriptivas, las diferencias

entre el grupo expuesto y no expuesto se realizará mediante las pruebas t de Student, U de Mann-Whitney y ji cuadrada según corresponda. El riesgo de infección entre el grupo de expuestos (con hipogammaglobulinemia) y no expuestos (sin hipogammaglobulinemia) se determinará mediante el riesgo relativo. Además de las estimaciones puntuales, se determinará el intervalo de confianza de 95%. El análisis estadístico se realizará con el paquete estadístico Stata 14 para Windows.

ASPECTOS ÉTICOS

En la realización de este protocolo de investigación se respetan los principios científicos y éticos establecidos en la Declaración de Helsinki y sus enmiendas, las guías éticas internacionales para investigación biomédica que involucra a seres humanos del Consejo de Organizaciones Internacionales de la Ciencias Médicas (CIOMS) y las Buenas Prácticas Clínicas. Debido a que el presente estudio se basa en un diseño, que emplea técnicas y métodos de investigación documental retrospectivo (obtención de datos clínicos registrados en el expediente médico de los pacientes) sin la intervención del paciente, se considera un estudio sin riesgo. En concordancia con lo dispuesto en la Ley General de Salud (Reforma DOF 02-04-2014) en su artículo 41bis el protocolo se someterá a juicio del comité nacional de ética e investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social para su aprobación o realización de las recomendaciones de carácter ético que correspondan.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Recursos humanos.

El equipo de investigación cuenta las habilidades requeridas para llevar a cabo el proyecto de investigación. La M.C Gabriela García Solís residente del segundo año en la especialidad de reumatología será la encargada de la revisión de expedientes para la obtención de los datos del estudio y los datos obtenidos los incluirá en la base de datos para su análisis; M.E en reumatología Margarita Portela Hernández será la responsable de la formación de la base de datos y del análisis estadístico, así como de la evaluación de la información contenida en protocolo, supervisará la logística para llevar a cabo la investigación y la escritura de los resultados, dará el visto bueno a la tesis final.

Financiamiento.

Para la realización del proyecto de investigación no es necesario inversión en infraestructura, capacitación del personal, ni pago de patentes. El gasto corriente para la obtención de los datos (fotocopias) será cubierto por el equipo de investigación. Debido a que el rituximab es un medicamento incluido en el cuadro básico del IMSS y que actualmente ya se están administrando a los derechohabientes de reumatología no se necesitara de fondos para su obtención.

Factibilidad.

Por lo señalado anteriormente se considera un estudio de investigación factible, que puede proporcionar información relevante tanto a nivel local como nacional.

RESULTADOS

Se analizaron datos de pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide (8109 pacientes), lupus (65 pacientes) y vasculitis (17 pacientes).

Las variables demográficas, se encuentran en la Tabla 1.

En el grupo de artritis reumatoide, la edad fue de 55.09 ± 10.61 , en el grupo de Lupus la edad fue de 35.14 ± 10.5 , en el grupo de vasculitis, la edad fue 51.35 ± 11.396 años. Tabla 1, Gráfica 1

En el grupo de artritis reumatoide, los años de diagnóstico fueron de 15.79 ± 8.93 , en el grupo de Lupus los años de diagnóstico fueron 12.4 ± 7.86 , en el grupo de vasculitis, los años de diagnóstico 8 ± 3.791 años. Tabla 1, Gráfica 2.

En el grupo de artritis reumatoide, la dosis de Rituximab fue de 3.27 ± 1.76 , en el grupo de, la dosis de Rituximab fue de 2.6 ± 1.60 , en el grupo de vasculitis, la dosis de Rituximab fue de 3.71 ± 1.72 gramos. Tabla 1, Gráfica 3.

Tabla 1. Variables demográficas

	ARTRITIS REUMATOIDE	HipolgG	LUPUS	HipolgG	VASCULITIS	HipolgG
	N= 109		N= 65		N= 17	
EDAD	55.09±10.61		35.14±10.5		51.35±11.39	
AÑOS DE DX	15.79±8.93		12.4±7.86		8±3.79	
RITUXIMAB (DOSIS)	3.27±1.76		2.6±1.60		3.71±1.72	
CICLOS	IgG PREVIA					
1	1209.06±324.70		1155.89±529.22		975.13±312.095	
2	1131.29±342.20		1025.26±420.71		747.33±203.395	
3	1101.18±329.79		1082.57±488.86		766.67±285.524	
4	1120.67±358.56		873.5±645.58		522.5±212.839	
5	NN		NN		241±0	
	IgG POSTERIOR					
CICLOS.	N=93	*	N=61	*	N=16	*
1	1121.94±265.46	0(0%)	953.89±441.29	13 (27.08%)	796.31±280.42	3 (23.07%)
	N=40		N=14		N=10	
2	1072.73±278.47	3(7.5%)	899±415.23	4(40%)	657.6±225.766	5(50%)
	N=16		N=7		N=4	
3	994.75±241.84	1(6.6%)	899.71±470.38	2 (40%)	837.25±231.07	1 (33.3%)
	N=2		N=1		N=2	
4	788±263.044	0	419±0.1	1(100%)	410.5±55.86	2(100%)
	N=0		N=0		N=1	
5	NN	N	NN	N	251±0.1	1 (100%)

Los valores se presentan en Media ± Desviación estándar

*Estos valores representan el # de pacientes que tuvo HipolgG y su % (el % se obtuvo de la siguiente manera = (número de pacientes con HipolgG en ese ciclo*100)/número total de pacientes en ese ciclo).

GRÁFICO 1

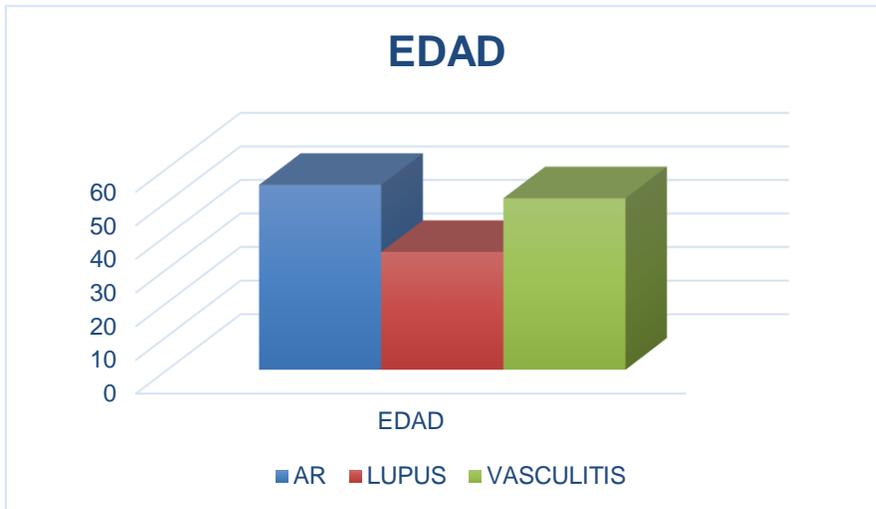
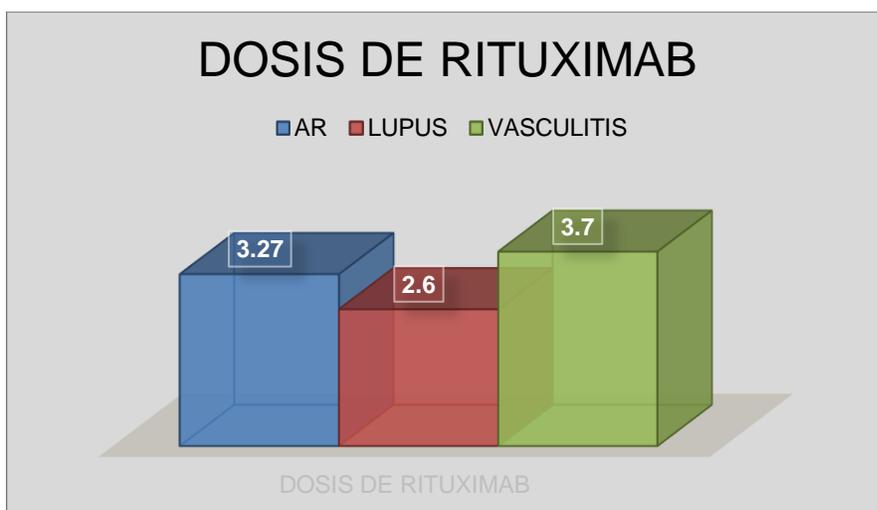


GRÁFICO 2



GRÁFICO 3



Se recabaron los niveles de Inmunoglobulina G previos y posteriores a la administración de Rituximab, cada paciente recibió desde 1 a 5 ciclos, se evaluó de forma independiente cada ciclo, considerando niveles menores de 600 para HipolGg y menor de 40 para HipolGm. Tabla 1.

Los niveles de IgG previos a la administración de Rituximab se encuentran en la Tabla 1, se expresan en media \pm desviación estándar. Los niveles de IgG posterior a la administración de Rituximab se encuentran en la Tabla 1, se expresan en media \pm desviación estándar. Tabla 1.

En artritis reumatoide, de los pacientes que recibieron ciclo 1, fueron 93, ninguno desarrollo hipogammaglobulinemia, de los pacientes que recibieron un ciclo 2, 40 pacientes, 3 (7.5%) desarrollo hipogammaglobulinemia, de los pacientes que recibieron un ciclo 3, 16 pacientes, 1 (6.6%) desarrollo hipogammaglobulinemia, de los pacientes que recibieron un ciclo 4, 2 pacientes, ninguno desarrollo hipogammaglobulinemia, ningún paciente recibió ciclo 5. Tabla 1.

En Lupus, de los pacientes que recibieron ciclo 1, fueron 61, 13 (27.08%) desarrolló hipogammaglobulinemia, de los pacientes que recibieron un ciclo 2, 14 pacientes, 4 (40%)

desarrollo hipogammaglobulinemia, de los pacientes que recibieron un ciclo 3, 7 pacientes, 2 (40%) desarrollo hipogammaglobulinemia, de los pacientes que recibieron un ciclo 4, 1 paciente, 1(100%) desarrollo hipogammaglobulinemia, ningún paciente recibió ciclo 5. Tabla 1.

En vasculitis, de los pacientes que recibieron ciclo 1, fueron 16, 3 (23.07%) desarrolló hipogammaglobulinemia, de los pacientes que recibieron un ciclo 2, 10 pacientes, 5 (50%) desarrollo hipogammaglobulinemia, de los pacientes que recibieron un ciclo 3, 4 pacientes, 1 (33.3%) desarrollo hipogammaglobulinemia, de los pacientes que recibieron un ciclo 4, 2 pacientes, 2(100%) desarrollo hipogammaglobulinemia, 1 paciente recibió ciclo 5 y el mismo desarrollo hipogammaglobulinemia 1(100%). El porcentaje se cuantificó en base al total de cada ciclo. Tabla 1.

En AR la mayor incidencia de hipogammaglobulinemia fue en el ciclo 2, en lupus la mayor incidencia de hipogammaglobulinemia fue en el ciclo 1, en vasculitis la mayor incidencia de hipogammaglobulinemia fue en el ciclo 2 con 5 pacientes (50%) de este ciclo. Tabla 1

Se recabaron los niveles de Inmunoglobulina M previos y posteriores a la administración de Rituximab, cada paciente recibió desde 1 a 5 ciclos, se evaluó de forma independiente cada ciclo, considerando niveles menores de 40 para HipolgM. Tabla 2.

Los niveles de IgM previos a la administración de Rituximab se encuentran en la Tabla 2, se expresan en media \pm desviación estándar. Los niveles de IgM posterior a la administración de Rituximab se encuentran en la Tabla 2, se expresan en media \pm desviación estándar. Tabla 2.

En artritis reumatoide, 94 pacientes recibieron ciclo 1, 3(3.19%) desarrollaron hipogammaglobulinemia, 40 pacientes recibieron un ciclo 2, 7 (17.5%) desarrollo hipogammaglobulinemia, de los pacientes que recibieron un ciclo 3, 16 pacientes, 1

(6.25%) desarrollo hipogammaglobulinemia, de los pacientes que recibieron un ciclo 4, en total 2 pacientes, 1 (50%) de este ciclo desarrollo hipogammaglobulinemia, ningún paciente recibió ciclo 5. Tabla 2.

En Lupus, de los pacientes que recibieron ciclo 1, 61 pacientes, 7 (11.47%) desarrolló hipogammaglobulinemia, de los pacientes que recibieron un ciclo 2, en total 14 pacientes, 2 (14.28%) desarrollo hipogammaglobulinemia, de los pacientes que recibieron un ciclo 3, un total de 6 pacientes, 4 (66%) de este ciclo desarrollo hipogammaglobulinemia, de los pacientes que recibieron un ciclo 4, 2 pacientes en total, 2(100%) de este ciclo desarrollo hipogammaglobulinemia, ningún paciente recibió ciclo 5. Tabla 2.

En vasculitis, de los pacientes que recibieron ciclo 1, fueron 16, 8 (50%) desarrolló hipogammaglobulinemia, de los pacientes que recibieron un ciclo 2, 11 pacientes, 8 (72%) desarrollo hipogammaglobulinemia, de los pacientes que recibieron un ciclo 3, 4 pacientes en total, 2 (50%) de este ciclo desarrollo hipogammaglobulinemia, de los pacientes que recibieron un ciclo 4, 2 pacientes en total, 2(100%) de este ciclo desarrollo hipogammaglobulinemia, ningún paciente recibió ciclo 5. El porcentaje se cuantificó en base al total de cada ciclo. Tabla 2.

En AR la mayor incidencia de hipogammaglobulinemia fue en el ciclo 2, en lupus la mayor incidencia de hipogammaglobulinemia fue en el ciclo 1, en vasculitis la mayor incidencia de hipogammaglobulinemia fue en el ciclo 1 y 2. Tabla 2.

Tabla 2. Hipo IgM

		ARTRITIS REUMATOIDE	HipoIgM	LUPUS	HipoIgM	VASCULITIS	HipoIgM
		N= 109		N= 65		N= 17	
CICLOS							
IgM PREVIA							
1		160.72±90.53		115.51±66.43		97.84±139.98	
2		113.27±66.44		97.89±77.22		41.82±32.78	
3		115.14±72.29		73.29±48.83		43.5±42.89	
4		120.67±63.86		39.5±0.70		20.5±26.16	
5		NN		NN		240.1	
CICLOS		*		*		*	
IgM POSTERIOR							
		N=94		N=61		N=16	
1		135±115.53	3(3.19%)	89.639±58.49	7(11.47%)	75.425±109.59	8(50%)
		N=40		N=14		N=11	
2		93.73±57.58	7(17.5%)	60.86±31.87	2 (14.28%)	37.27±35.31	8(72%)
		N=16		N=6		N=4	
3		109.94±60.53	1 (6.25%)	60±47.27	4 (66%)	53.25±32.83	2(50%)
		N=2		N=2		N=2	
4		36±14.14	1(50%)	35.5±6.36	2 (100%)	10±11.31	2(100%)
5		NN		NN		NN	

Los valores se presentan en Media±Desviación estándar.

*Estos valores representan el # de pacientes que tuvo HipoIgM y su % (el % se obtuvo de la siguiente manera = (número de pacientes con HipoIgM en ese ciclo*100)/número total de pacientes en ese ciclo).

Los laboratorios posteriores a las dosis de Rituximab, se resumen en las tablas 3, 4 y 5, los niveles normales de proteína c reactiva (PCR) son de 1 a 3, los niveles más altos fueron de Lupus en el ciclo 1, 9.98 ± 75.08 , vasculitis en ciclo 2, 3.285 ± 5.70 , y vasculitis en ciclo 4, 3.1 ± 1.54 ; la velocidad de sedimentación globular (VSG) los niveles normales son 25-30, los niveles elevados en artritis reumatoide en ciclo 1, 30.89 ± 15.09 y en ciclo 2, 30.75 ± 12.04 ; en Lupus los valores estuvieron dentro de parámetros normales y en vasculitis los niveles fueron dentro de valores normales. Tabla 3.

Tabla 3. Proteína C reactiva, Velocidad de sedimentación Globular

	ARTRITIS REUMATOIDE	LUPUS	VASCULITIS
	N= 109	N= 65	N= 17
CICLOS	PCR		
1	1.61 ± 1.59	9.98 ± 75.08	2.08 ± 3.9
2	1.79 ± 2.28	0.52 ± 0.64	3.285 ± 5.70
3	1.12 ± 1.23	0.64 ± 0.39	1.1117 ± 1.06
4	1.94 ± 2.3	0.12 ± 0.11	3.1 ± 1.54
5	NA	NA	4 ± 0.1
CICLOS	VSG		
1	30.89 ± 15.09	26.06 ± 11.97	22.43 ± 16.10
2	30.75 ± 12.04	25.52 ± 14.01	23.25 ± 12.27
3	27.32 ± 13.43	27.85 ± 10.63	19.33 ± 16.83
4	22.52 ± 16.64	16 ± 19.79	20.5 ± 13.43
5	NN	NN	NN

Media±Desviación estándar

Los niveles de Leucocitos, neutrófilos y linfocitos, se resumen en la Tabla 4. Los niveles de leucocitos normales son 5000 a 10000, solo en ciclo 2 de vasculitis, tuvo niveles ligeramente arriba de lo normal 10.09 ± 4.70 . Los niveles de neutrófilos normales son 2500 a 7500, ningún ciclo mostro niveles anormales. Los niveles normales de linfocitos son 1300 a 4000, ningún ciclo mostro niveles anormales. Tabla 4.

Tabla 4. Valores de Leucocitos, neutrófilos y Linfocitos de cada ciclo por grupo.

	ARTRITIS REUMATOIDE	LUPUS	VASCULITIS
	N= 109	N= 65	N= 17
CICLOS			
LEUCOCITOS			
1	7.37±2.50	6.72±2.64	9.69±3.62
2	6.91±2.90	7.61±4.68	10.09±4.70
3	6.12±2.21	6.57±2.57	8.51±3.69
4	7.4±1.69	5.9±1.27	8.15±0.77
5	N±N	N±N	23.3±0.1
NEUTROFILOS			
1	4905.6±2127.96	4528.15±2249.46	6548.24±3804.13
2	4358.71±2091.75	5511.5±41	5574.17±3284.79
3	4005.82±1356.05	3718.57±2161.93	4950±3583.45
4	4395±1250.00	3545±502.04	3780±2064.75
5	N±N	N±N	19610±0.1
LINFOCITOS			
1	1939.77±991.33	1450.46±1019.06	1834.76±1127.91
2	1809.27±935.42	1699.5±890.59	2025.5±817.24
3	1691.82±804.74	2227.14±23	2058.33±783.28
4	1326.67±293.23	2395±586.89	3465±1972.82
5	NN	NN	1870±0.1

Media±Desviación estándar.

Presencia de infecciones

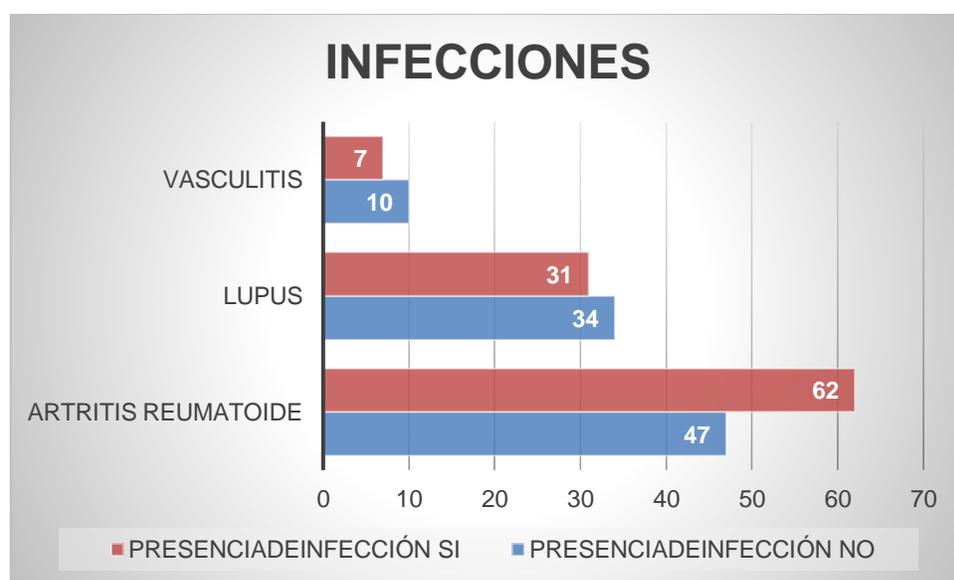
De los pacientes con AR, 62 (32.46%) pacientes presentaron infecciones, de Lupus 31 pacientes (16.23%) presentaron infecciones y de vasculitis 7 pacientes (3.66%) presentaron infecciones. Tabla 5.

Tabla 5. Infecciones e cada grupo

	PRESENCIA DE INFECCIÓN		% infecciones por grupo	% infecciones del total L (191)	Total
	NO	SI			
ARTRITIS REUMATOIDE	47	62	56.88	32.46	109
LUPUS	34	31	47.69	16.23	65
VASCULITIS	10	7	41.17	3.66	17
					191

Valores y porcentajes

GRAFICO 4. INFECCIONES POR GRUPO



Las infecciones se distribuyeron en diferentes sitios, a los 3 meses, fueron:

AR, gastrointestinales 1 (0.5%), Vía respiratoria 3 (1.57%), Tracto urinario 26 (13.61%), tejidos blandos 1 (0.5%) y neumonía 0 (0%). LUPUS, gastrointestinales 1 (0.5%), Vía respiratoria 4 (2.09%), Tracto urinario 18(9.4%), tejidos blandos 1 (0.5%) y neumonía 1 (0.52%).

VASCULITIS, gastrointestinales 0 (0%), Vía respiratoria 1 (0.52%), Tracto urinario 2 (1.04%), tejidos blandos 1 (0.5%) y neumonía 2 (1.04%).

El sitio más frecuente es trasto urinario, seguido de vía respiratoria en segundo lugar.

Tabla 6.

El segundo sitio de infección más frecuente a los 3 meses es tracto urinario. Tabla 7.

Tabla 6. SITIO DE INFECCION A LOS 3 MESES

	NINGUNA	GASTRO INTESTINAL	VIA RESPIRATORIA	VIA URINARIA	TEJIDOS BLANDOS	NEUMONIA	
AR	78 (40.83%)	1 (0.5%)	3 (1.57%)	26 (13.61%)	1 (0.5%)	0 (0%)	109
LUPUS	40 (20.94%)	1 (0.52%)	4 (2.09%)	18(9.4%)	1 (0.5%)	1 (0.52%)	65
VASCULITIS	11 (5.75%)	0 (0%)	1(0.52%)	2 (1.04%)	1 (0.5%)	2 (1.04%)	17
TOTAL	129	2	8	46	3	3	191

*EL PORCENTAJE ES CALCULADO EN BASE AL TOTAL (191 PACIENTES)

GRAFICO 5. INFECCIONES A LOS 3 MESES

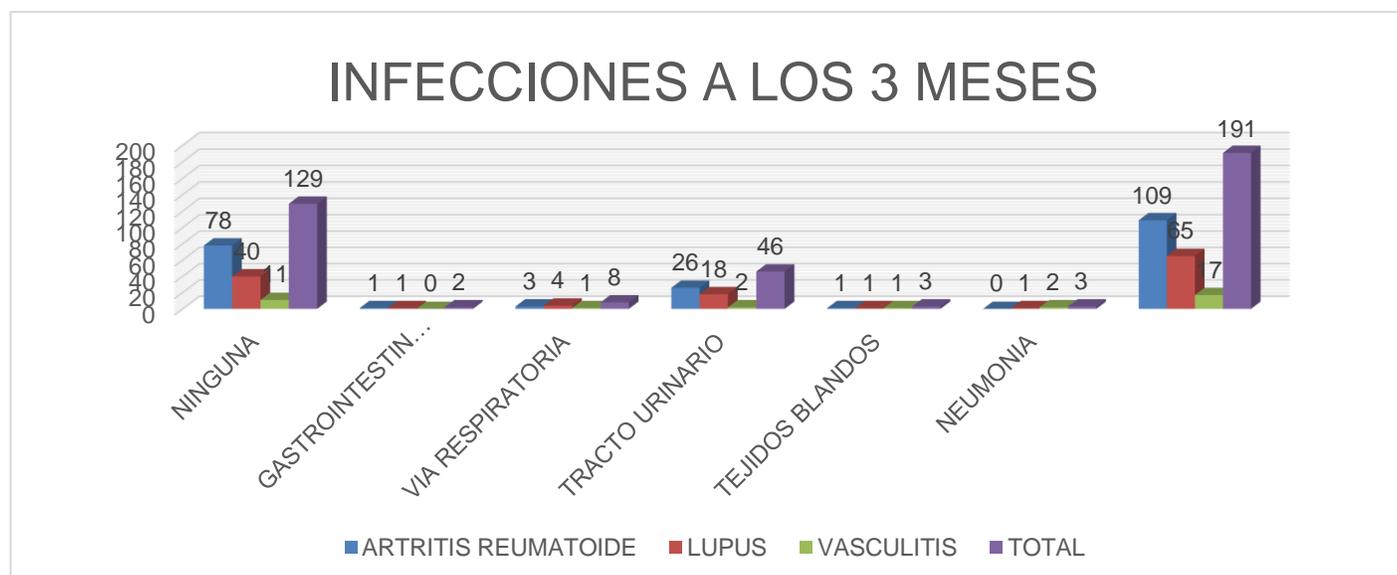
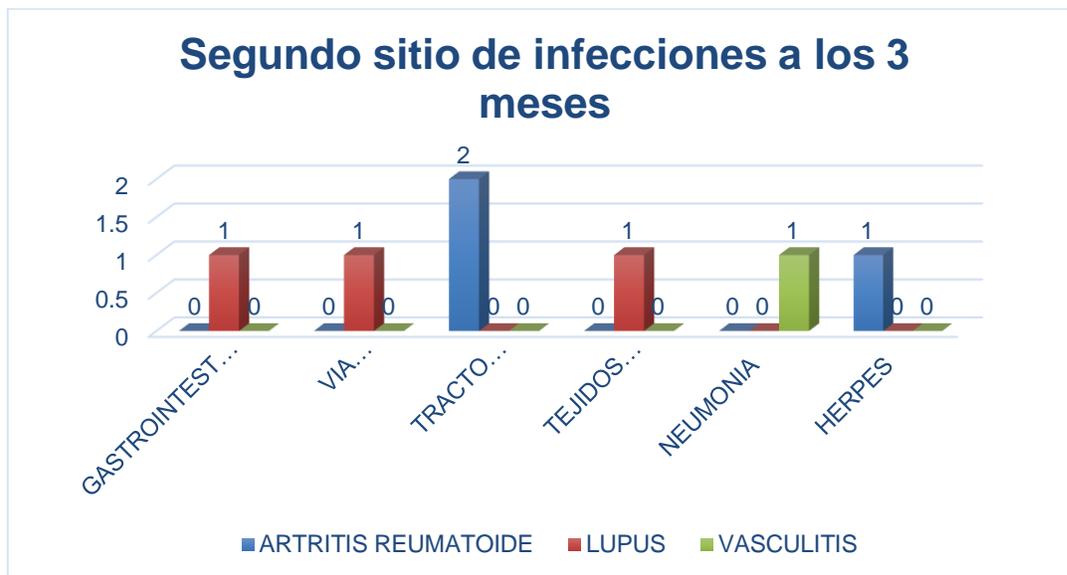


Tabla 7. SEGUNDO SITIO DE INFECCION A LOS 3 MESES

	NINGUNA	GASTROINTESTINAL	VIA RESPIRATORIA	TRACTO URINARIO	TEJIDOS BLANDOS	NEUMONIA	HERPES
ARTRITIS REUMATOIDE	106	0	0	2(1.04%)	0	0	1(0.52%)
LUPUS	62	1 (0.52%)	1(0.52%)	0	1(0.52%)	0	0
VASCULITIS	16	0	0	0	0	1	0
TOTAL	184	1	1	2	1	1	1

*EL PORCENTAJE ES CALCULADO EN BASE AL TOTAL (191 PACIENTES)

Grafico 6. Segundo sitio a los 3 meses



Las infecciones se distribuyeron en diferentes sitios, a los 6 meses, fueron:

AR, Vía respiratoria 2(1.04%), Tracto urinario 12(6.28%).

LUPUS, Tracto urinario 8(4.18%), neumonía 1 (0.52%), Herpes 1 (0.52%), vaginales 1 (0.52%).

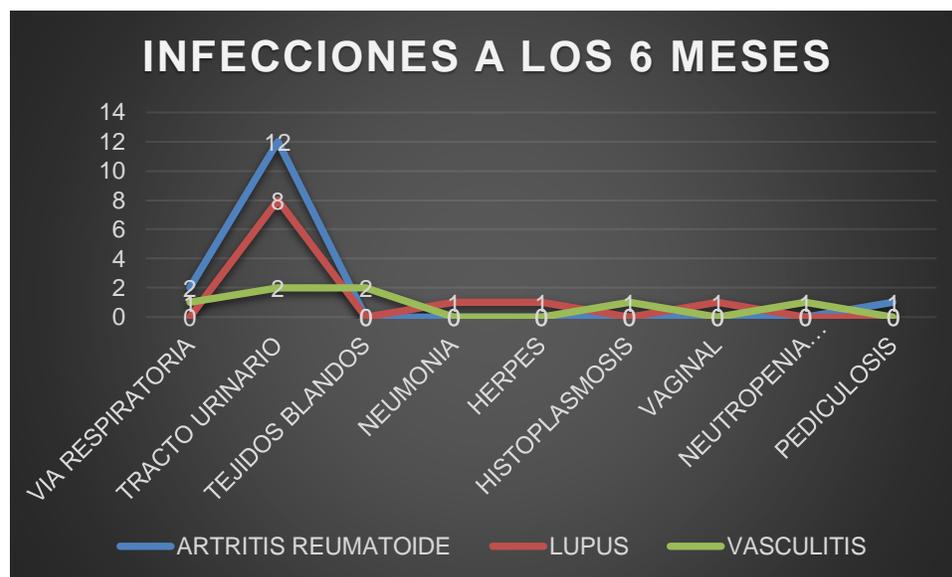
VASCULITIS, Vía respiratoria 1 (0.52%), Tracto urinario 2 (1.04%), tejidos blandos 2 (1.04%), Histoplasmosis 1 (0.52%),, neutropenia febril 1 (0.52%).

El sitio más frecuente es tracto urinario y tejidos blandos. Tabla 8.

Tabla 8. SITIO DE INFECCION A LOS 6 MESES

	NINGUNA	VIA RESPIRATORIA	TRACTO URINARIO	TEJIDOS BLANDOS	NEUMONIA	HERPES	HISTOPLASMOSIS	VAGINAL	NEUTROPENIA FEBRIL	PEDICULOSIS
AR	94 (49.21%)	2(1.04%)	12(6.28%)	0	0	0	0	0	0	1(0.52%)
LUPUS	54(28.27%)	0	8(4.18%)	0	1(0.52%)	1(0.52%)	0	1(0.52%)	0	0
VASCULITIS	10(5.2%)	1(0.52%)	2(1.04%)	2(1.04%)	0	0	1(0.52%)	0	1(0.52%)	0
	158	3	22	2	1	1	1	1	1	1

GRAFICO 8. INFECCIONES A LOS 6 MESES



Las infecciones se distribuyeron en diferentes sitios, a los 12 meses, fueron:

AR, Gastrointestinal 1(0.52%), Vía respiratoria 3 (1.57%), Tracto urinario 28 (14.65%), Tejidos blandos 2(1.04%), neumonía 2(1.04%), vaginal 1(0.52%), hepatitis 1(0.52%).

LUPUS, Vía respiratoria 3 (1.57%), Tracto urinario 14 (7.32), Tejidos blandos 1(0.52%), neumonía 1(0.52%), herpes 1(0.52%), neutropenia febril 1(0.52%).

VASCULITIS, Tracto urinario 3(1.5%), neumonía 2 (1.04%), otitis media bacteriana 1(0.52%).

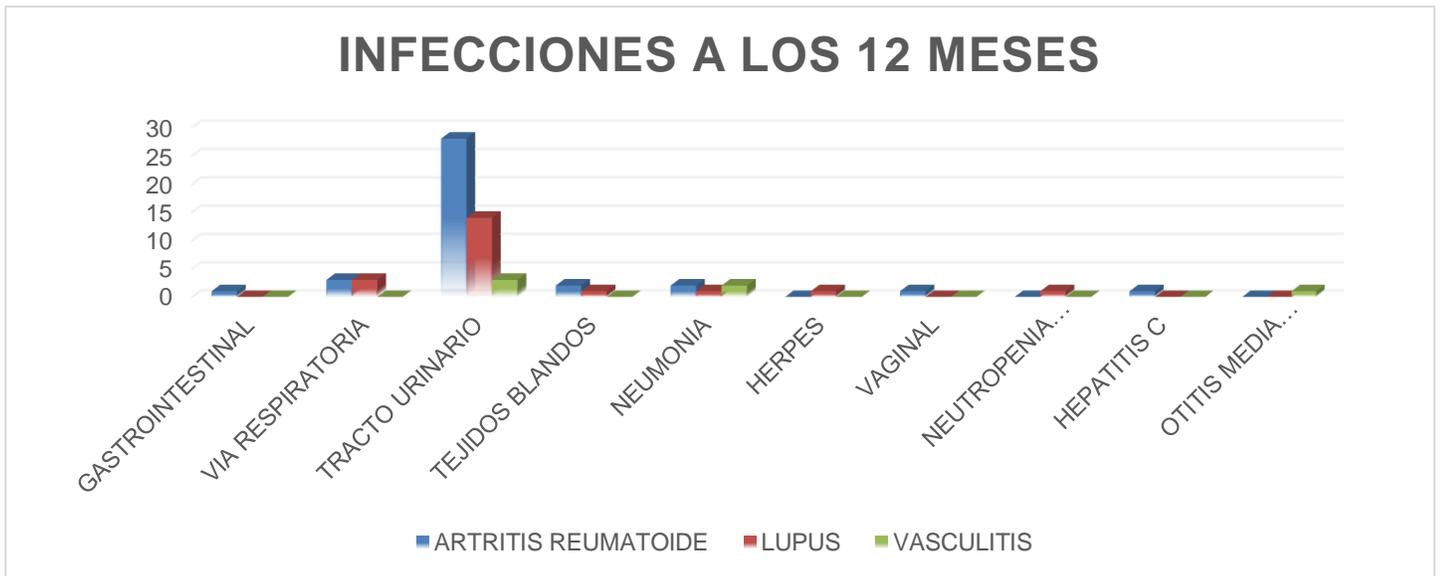
El sitio más frecuente es tracto urinario seguido de vía respiratoria en segundo lugar y neumonía en tercer lugar. Tabla 9.

Tabla 9. SITIO DE INFECCION A LOS 12 MESES

	NINGUN A	GAST ROIN TESTI NAL	VIA RESPIR ATORIA	TRACTO URINARI O	TEJIDO S BLAND OS	NEUM ONIA	HERP ES	VAGI NAL	NEUTR OPENIA FEBRIL	HEPATI TIS C	OTITIS MEDIA BACTE RIANA
AR	71 (37.17%)	1 (0.52 %)	3 (1.57%)	28 (14.65%)	2 (1.04%)	2 (1.04 %)	0	1 (0.52 %)	0	1 (0.52%)	0
LES	44 (23.03%)	0	3 (1.57%)	14 (7.32)	1 (0.52%)	1 (0.52 %)	1 (0.52 %)	0	1 (0.52%)	0	0
VASC ULITIS	11 (5.75%)	0	0	3(1.5%)	0	2 (1.04 %)	0	0	0	0	1 (0.52%)

Valores y porcentajes

GRAFICO 9. INFECCIONES A LOS 12 MESES



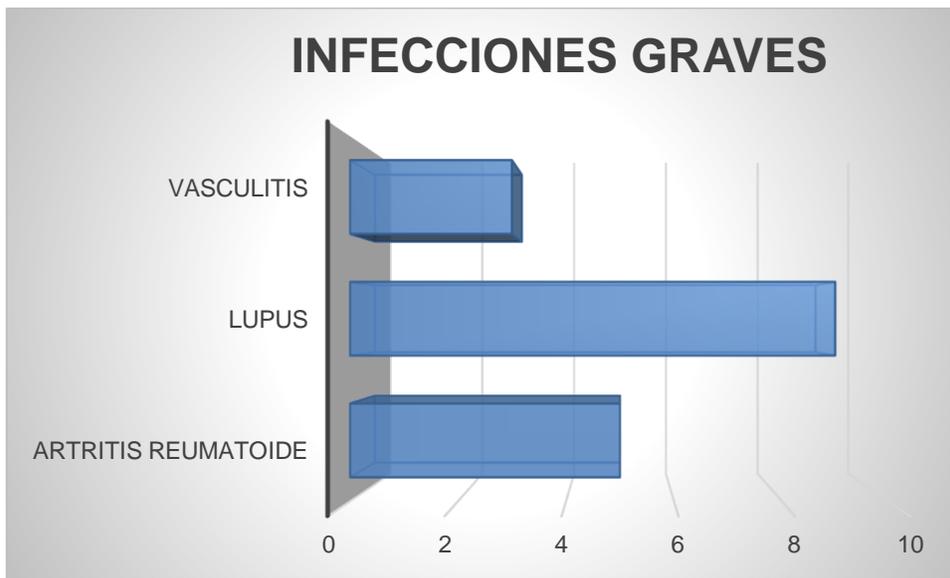
Los pacientes que desarrollaron infección grave, fueron en AR 5(2.61%), Lupus 9(4.71%) y vasculitis 3(1.57%), el porcentaje mayor fue en LUPUS. Tabla 10.

Tabla 10. INFECCION GRAVE

	NO	SI	TOTAL
ARTRITIS REUMATOIDE	104 (54.45%)	5(2.61%)	109
LUPUS	56 (29.31%)	9(4.71%)	65
VASCULITIS	14(7.3%)	3(1.57%)	17
	174	17	191

Valores y porcentajes

GRAFICO 10. INFECCIONES GRAVES



Para determinar si la hipogammaglobulinemia impacta sobre el desarrollo de infección grave, se realizó regresión logística univariada, como variable desenlace se dejó infección grave y variable independiente la hipogammaglobulinemia evaluada por ciclo, encontrando que el riesgo aumenta considerablemente si el paciente desarrolla HipolG en el ciclo 1 aumenta 7.3 veces el riesgo de tener una infección grave con $p=0.02$ significativa estadísticamente, si desarrolla HipolG en el ciclo 2 aumenta 12 veces el riesgo de tener una infección grave con $p=0.001$ significativa estadísticamente, si el paciente desarrolla HipolM en el ciclo 2 aumenta 13.5 veces el riesgo de tener una infección grave con $p=0.042$ significativa estadísticamente, el resto de los ciclos no fue significativo. Tabla 11.

Tabla 11. ASOCIACION A INFECCION GRAVE

	CICLO	RIESGO	IC 95%	P
HIPOLgG	1	7.3	2.09-25.64	0.02
	2	12	2.61-55.05	0.001
	3	2.2	0.17-28.9	0.542
	4	2	0.051-78	0.711
HIPOLgM	1	2.58	0.64-10.29	0.179
	2	6	1.44-25	0.014
	3	13.5	1.09-165.97	0.042
	4	2	0.01-21	1

*se presenta # de ciclo, Riesgo (OR), Intervalo de confianza del 95% del OR y valor de p con significancia estadística si es < 0.05

Para determinar si la dosis acumulada de Rituximab condiciona un riesgo para el desarrollo de Hipogammaglobulinemia, se realizó una regresión logística univariada, evaluado de forma independiente cada ciclo, observando que hay un incremento del riesgo en ciclo 1 de 1.23, p=0.001, en ciclo 2 de 1.19 con p=0.008 y en ciclo 2 de 1.25 con p=0.027 en el caso de HipolgG y en el caso de HipolgM, se incrementa el riesgo en ciclo 1 de 1.16 con p=0.010 y en el ciclo 3 de 1.59 con p=0.008. tabla 12

Tabla 12. ASOCIACION DE DOSIS ACUMULADA DE RITUXIMAB A HIPOGAMMAGLOBULINEMIA

	CICLO	RIESGO	IC 95%	P
HIPOLgG	1	1.23	1.1-1.3	0.001
	2	1.19	1.04-1.3	0.008
	3	1.25	1.027-1.5	0.027
	4	2	0.01-12	0.995
HIPOLgM	1	1.16	1.03-1.3	0.010
	2	1.068	0.95-1.1	0.270
	3	1.59	1.12-2.2	0.008
	4	1.23	0.71-2.1	0.448

*Se presenta # de ciclo, Riesgo (OR), Intervalo de confianza del 95% del OR y valor de p con significancia estadística si es < 0.05.

MORTALIDAD

Hubo 2 (1.04%) pacientes que fallecieron dentro del grupo de infecciones graves, se analizó por regresión logística si influyó la presencia de infecciones graves en la incidencia de mortalidad, por regresión logística, siendo no significativo con $p=0.994$. tabla 13 y 14.

Tabla 13. Mortalidad

MORTALIDAD		
	SI	NO
INFECCION GRAVE		
SI	2 (1.04%)	15 (7.83%)
NO	0	174 (91%)

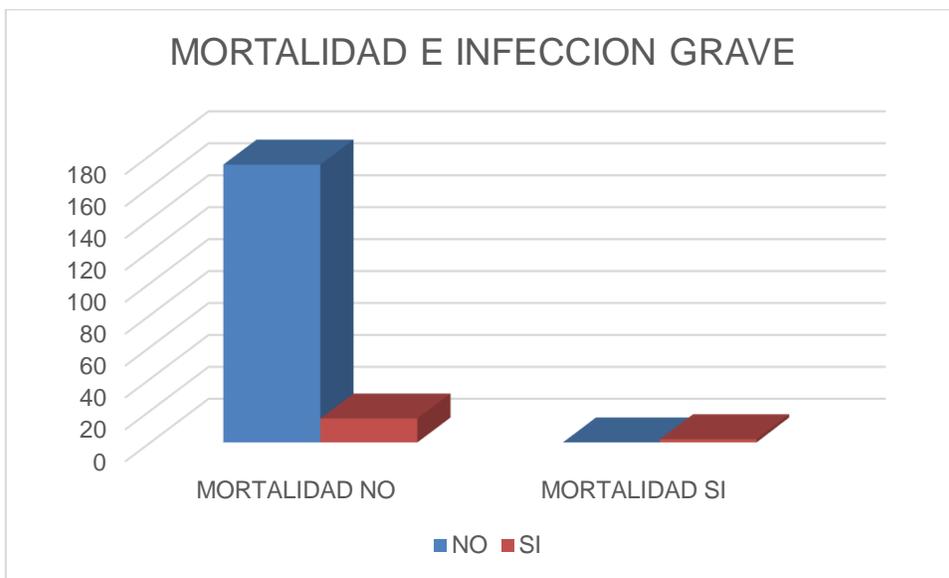


Tabla 14. Regresión logística de Infección Grave y Mortalidad

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
INFECCIONGRAVE	19.188	3047.02 1	.000	1	.995	215396641.767
Constante	-21.203	3047.02 1	.000	1	.994	.000

CONCLUSIONES.

1. El riesgo de infección en los pacientes con enfermedades reumáticas que presentan hipogammaglobulinemia secundaria a rituximab es mayor que los que no presentan la hipogammaglobulinemia, dependiendo del ciclo al cual se someta.
2. La incidencia de hipogammaglobulinemia posterior a rituximab fue de 3 (7.5%) pacientes en el ciclo 2 y de 1 (6.6%) pacientes en ciclo 3 en artitis reumatoide; 13 (27.08%) pacientes en el ciclo 1, 4(40%) pacientes en el ciclo 2 y más baja después de ciclo 3 y 4, 2(40%) y 1(100%) pacientes respectivamente en lupus; 3 (23.07%) pacientes en el ciclo 1, 5 (50%) pacientes en el ciclo 2, y más baja en ciclos 3 y 4, 1 (33.3%) pacientes y 1 (100%) pacientes respectivamente en el grupo de vasculitis.
3. Los sitios de infección mas frecuente son tracto urinario, seguido de problemas respiratorios de vías aéreas inferiores.
4. La incidencia de hipogammaglobulinemia es diferente entre los grupos, la mayor incidencia es en pacientes con lupus.
5. La dosis acumulada de rituximab si influye en la prevalencia de hipogammaglobulinemia.
6. Se rechaza la hipótesis nula, se acepta la hipótesis alterna.
7. Las infecciones graves no impactan en la mortalidad.

REFERENCIAS

1. Abbas, Abul K, et al. "Inmunología celular y molecular". Novena edición. Elsevier 2015.
2. Du FH, Mills EA, Mao-Draayer Y. Next-generation anti-CD20 monoclonal antibodies in autoimmune disease treatment. *Auto Immun Highlights*. 2017;8(1):12.
3. Payandeh Z, Bahrami AA, Hoseinpoor R, Mortazavi Y, Rajabibazl M, Rahimpour A, et al. The applications of anti-CD20 antibodies to treat various B cells disorders. *Biomed Pharmacother*. 2019;109:2415-26.
4. Santos MAO, Lima MM. CD20 role in pathophysiology of Hodgkin's disease. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2017;63(9):810-3.
5. Barmettler S, Ong MS, Farmer JR, Choi H, Walter J. Association of Immunoglobulin Levels, Infectious Risk, and Mortality With Rituximab and Hypogammaglobulinemia. *JAMA Netw Open*. 2018;1(7):e184169.
6. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, Breedveld FC, Burmester G, Dornier T, et al. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(6):909-20.
7. Kelesidis T, Daikos G, Boumpas D, Tsiodras S. Does rituximab increase the incidence of infectious complications? A narrative review. *Int J Infect Dis*. 2011;15(1):e2-16.
8. Gottenberg JE, Ravaud P, Bardin T, Cacoub P, Cantagrel A, Combe B, et al. Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2625-32.
9. van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO, 3rd, 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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(9):1496-502.

10. van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO, 3rd, Keystone EC, Fleischmann R, Furst DE, et al. Longterm safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheumatol.* 2010;37(3):558-67.
11. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum.* 2006;54(9):2793-806.
12. Fernández-Romero DS, Torre MG, Larrauri BJ, Malbrán E, Juri MC, Malbrán A. Rituximab e hipogammaglobulinemia. *Medicina (Buenos Aires).* 2015;75(5):319-23.
13. 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.
14. Caetano J, Batista F, Delgado Alves J. Hypogammaglobulinemia and Infection Risk in Patients Treated with Rituximab [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2018; 70 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/hypogammaglobulinemia-and-infection-risk-in-patientstreated-with-rituximab/>. Accessed April 3, 2019.
15. Ramos-Casals M, Soto MJ, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Rituximab in systemic lupus erythematosus: A systematic review of off-label use in 188 cases. *Lupus.* 2009;18(9):767-76.
16. de la Torre I, Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G. Baseline serum immunoglobulin levels in patients with rheumatoid arthritis: relationships with clinical parameters and with B-cell dynamics following rituximab. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(4):554-60.
17. Sacco KA, Abraham RS. Consequences of B-cell-depleting therapy: hypogammaglobulinemia and impaired B-cell reconstitution. *Immunotherapy.* 2018;10(8):713-28.

18. Aguiar R, Araujo C, Martins-Coelho G, Isenberg D. Use of Rituximab in Systemic Lupus Erythematosus: A Single Center Experience Over 14 Years. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(2):257-62.
19. Reddy V, Martinez L, Isenberg DA, Leandro MJ, Cambridge G. Pragmatic Treatment of Patients With Systemic Lupus Erythematosus With Rituximab: Long-Term Effects on Serum Immunoglobulins. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(6):857-66.
20. 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 (Oxford)*. 2014;53(10):1818-24.
21. Looney RJ, Srinivasan R, Calabrese LH. The effects of rituximab on immunocompetency in patients with autoimmune disease. *Arthritis Rheum*. 2008;58(1):5-14.
22. Fraga Olvera A. Prevalencia de hipogammaglobulinemia persistente en pacientes con enfermedad reumática autoinmune que recibieron tratamiento con rituximab. Ciudad de México, México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2019.
23. Marco H, Smith RM, Jones RB, Guerry MJ, Catapano F, Burns S, et al. The effect of rituximab therapy on immunoglobulin levels in patients with multisystem autoimmune disease. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15:178.
24. 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.
25. Boleto G, Avouac J, Wipff J, Forien M, Dougados M, Roux C, et al. Predictors of hypogammaglobulinemia during rituximab maintenance therapy in rheumatoid arthritis: A 12-year longitudinal multi-center study. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48(2):149-54.

26. Besada E. Low immunoglobulin levels increase the risk of severe hypogammaglobulinemia in granulomatosis with polyangiitis patients receiving rituximab. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17:6.
27. Ryden-Aulin M, Boumpas D, Bultink I, Callejas Rubio JL, Caminal-Montero L, Castro A, et al. Off-label use of rituximab for systemic lupus erythematosus in Europe. *Lupus Sci Med.* 2016;3(1):e000163.
28. Her M, Kavanaugh A. Alterations in immune function with biologic therapies for autoimmune disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(1):19-27.
29. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569-81.
30. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677-86.
31. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11.

ANEXO 1. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Actividades		2019							
		Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto
Delimitación del tema a estudiar	P	X							
	R	X							
Recolección de información	P		X						
	R		X						
Revisión y selección de bibliografía	P			X					
	R			X					
Redacción de protocolo	P			X	X				
	R			X	X				
Evaluación del Protocolo	P					X			
	R								
Recopilación de la muestra	P					X			
	R								
Recolección de resultados	P						X		
	R								
Análisis de resultados	P							X	
	R								
Entrega de informe final de protocolo	P								X
	R								

Abreviaturas:

P: Planeado

R: Realizado

ANEXO 2. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA.

Carta de Consentimiento informado
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”



Nombre del estudio: Riesgo de infección en pacientes con enfermedades reumatológicas con hipogammaglobulinemia secundaria a rituximab.

Ciudad de México a _____ de _____ del 2019.

Número de registro institucional: _____

- 1. Justificación y objetivos del estudio:** El tratamiento con rituximab puede producir disminución de los mecanismos de defensa del cuerpo humano para combatir infecciones. Entre las moléculas que afecta, puede producir disminución de niveles de inmunoglobulina G que es un tipo de anticuerpo encargado de mantenernos protegidos contra infecciones graves. Realizar este protocolo de investigación ayudará a comprender esta relación y favorecerá una mejor atención en estos pacientes principalmente en la prevención de complicaciones infecciosas graves.
A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivo comparar el riesgo de infección en pacientes con enfermedades reumáticas (artritis reumatoide, vasculitis asociada a ANCA y lupus eritematoso sistémico) que presentan niveles bajos de inmunoglobulina G secundario al uso de rituximab con los que no lo presentan durante el primer año de tratamiento.
- 2. Procedimientos del estudio:** En caso de aceptar participar en el estudio se le solicitará autorización para revisión de expediente electrónico, físico y registros de estudios de laboratorio y gabinete. Se analizarán datos como niveles de inmunoglobulina G en sangre reportados en los registros de laboratorio, datos generales (edad, comorbilidades, tratamientos previos, etc.), estado de actividad de la enfermedad reumática de base e incidencia de eventos infecciosos durante el seguimiento, lo anterior a través de los datos registrados en el expediente.
- 3. Posibles riesgos y molestias asociados con el estudio:** Este protocolo es de carácter observacional, no se realizará ninguna acción o intervención, por lo que no implica complicaciones ni riesgos.

4. **Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:** De acuerdo a los resultados obtenidos en este estudio, será posible mejorar los protocolos de vigilancia y prevención de complicaciones infecciosas en futuras aplicaciones de Rituximab.
5. **Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:** En el transcurso del estudio y posterior a su finalización, usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo al investigador responsable.
6. **Aclaraciones:**
 - La decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
 - No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted en caso de no aceptar la invitación.
 - Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, aun cuando el investigador responsable no se lo solicite, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.
 - No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.
 - No recibirá pago por su participación en el estudio.
7. **Confidencialidad:** La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores. Usted tiene acceso a la Comisión de investigación y Ética de la Facultad de Medicina de la UNAM en caso de que tenga dudas sobre sus derechos como participante del estudio.

Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede si así lo desea, firmar la carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

Después de haber leído y habiéndoseme explicado todas mis dudas acerca de este estudio:

No acepto que mi familiar o representado participe en el estudio.

Si acepto que mi familiar o representado participe y que se tome su información solo para este estudio.

Si acepto que mi familiar o representado participe y que se tome su información para este estudios y estudios futuros

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse:

Investigador principal:

Dra. Margarita Portela Hernández Médico Adscrito al servicio de Reumatología. HE CMN siglo XXI.

Investigador asociado:

Dra. Gabriela García Solís Residente de Reumatología. HE CMN Siglo XXI.

Nombre y firma del participante _____

Fecha _____

Teléfono _____

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Fecha _____

Teléfono _____

Testigo 1 (Nombre, dirección, relación y firma)

Testigo 2 (Nombre, dirección, relación y firma)

Investigadores: En caso de dudas sobre su participación puede comunicarse con los siguientes:

Dra. Margarita Portela Hernández Adscrito al servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Teléfono (55) 56276900 extensión 21554.

Dra. Gabriela García Solís Médico residente del servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Teléfono (55) 56276900 extensión 21554.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante 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.

ANEXO 3. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.

DATOS GENERALES			RITUXIMAB			INMUNOGLOBULINAS					
NOMBRE Y NSS	EDAD	DIAGNÓSTICO	INDICACION DE RTX	RTX (ciclos, fecha y dosis)	RTX (Dosis total)	NIVELES DE IgG PREVIOS A RTX	NIVELES DE IgG POSTERIORES A RTX	TIEMPO DE SEGUIMIENTO	NIVELES DE IgM PREVIOS A RTX	NIVELES DE IgM POSTERIORES A RTX	TIEMPO DE SEGUIMIENTO

INFECCIONES									
PRESENCIA DE INFECCIÓN (Si/no)	SITIO DE INFECCION			INFECCIÓN GRAVE (Si/no, sitio)	COMENTARIO	MORTALIDAD			CAUSA DE MUERTE
	3 meses	6 meses	12 meses			3 meses	6 meses	12 meses	

OTROS FARMACOS																					
METOTREXATO		LEFLUNOMIDA		AZATIOPRINA		SULFAZALASINA		CLOROQUINA		MOFETIL MICOFENOLATO		CICLOFOSFAMIDA		TACROLIMUS		BLOQUEADORES DE TNF ALFA		PREDNISONA		DEFLAZACORT	
Si/no	Dosis	Si/no	Dosis	Si/no	Dosis	Si/no	Dosis	Si/no	Dosis	Si/no	Dosis	Si/no	Dosis	Si/no	Dosis	Si/no	Dosis	Si/no	Dosis	Si/no	Dosis

COMORBILIDADES									
DIABETES MELLITUS		HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA		INSUFICIENCIA CARDIACA		HIPOTIROIDISMO		CÁNCER	
Si/no	Dosis	Si/no	Dosis	Si/no	Dosis	Si/no	Dosis	Si/no	Dosis