



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL**  
**UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO**  
**XXI**  
**“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA”**

**EFFECTO EN LOS NIVELES DE INMUNOGLOBULINAS SÉRICAS**  
**EN PACIENTES CON ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS**  
**TRATADOS CON RITUXIMAB EN CENTRO MÉDICO**  
**NACIONAL SIGLO XXI.**

## **TESIS**

**PARA OBTENER EL**  
**GRADO DE ESPECIALISTA**  
**EN**  
**REUMATOLOGÍA**

**PRESENTA:**

**DRA. MAYRA GABRIELA FAVELA CABRAL**

**TUTORES:**

**DRA. ROCÍO CATANA HERNÁNDEZ.**  
**DR. JOSÉ RAMIRO HERNÁNDEZ VÁSQUEZ**



**CIUDAD DE MÉXICO, 2024.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

**COMPORTAMIENTO DE SUBPOBLACIONES DE LINFOCITOS T EN  
PACIENTES CON ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS TRATADOS CON  
RITUXIMAB EN CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.**

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO NACIONAL S. XXI  
"DR. BERNARDO SEPULVEDA"



10 AGO 2023



DIRECCION DE EDUCACION  
E INVESTIGACION EN SALUD

  
**DOCTORA VICTORIA MENDOZA ZUBIETA**

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

  
**DOCTOR RAMIRO HERNÁNDEZ VÁSQUEZ**

PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD EN REUMATOLOGÍA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

  
**DOCTORA ROCÍO CATANA HERNÁNDEZ**

MÉDICA ESPECIALISTA ADSCRITA AL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

  
**DOCTOR RAMIRO HERNÁNDEZ VÁSQUEZ**

JEFE DE SERVICIO DE LA ESPECIALIDAD EN REUMATOLOGÍA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

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

Registro COPIPIES: **17 CI 09 015 034**  
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CII 023 2017082

FECHA Martes, 13 de junio de 2023

**Doctor (a) ROCÍO CATANA HERNANDEZ**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **EFFECTO EN LOS NIVELES DE INMUNOGLOBULINAS SÉRICAS EN PACIENTES CON ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS TRATADOS CON RITUXIMAR EN CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A.P.R.O.B.A.D.O.**

Número de Registro Institucional

R-2023-3601-119

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

ATENTAMENTE

**Maestro (a) GUADALUPE VARGAS ORTEGA**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Impreso

**IMSS**

WELLBOND Y M. RODRÍGUEZ S.C. DE CV

## ÍNDICE.

I.	RESUMEN.....	4
II.	ANTECEDENTES .....	7
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
IV.	JUSTIFICACIÓN. ....	12
V.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN. ....	13
VI.	HIPÓTESIS. ....	14
VII.	OBJETIVOS .....	15
VIII.	PACIENTES Y MÉTODOS.....	16
	8.1 Pacientes .....	16
	8.2 Límites espaciotemporal.....	16
	8.3 Universo. ....	17
IX.	DISEÑO DEL ESTUDIO.....	18
	9.1 Tipo de estudio.....	18
	9.2 Diseño metodológico.....	18
X.	CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	19
	10.1 Criterios de inclusión.....	19
	10.2 Criterios de exclusión. ....	19
	10.3 Criterios de eliminación. ....	20
XI.	TAMAÑO DE LA MUESTRA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	21
	11.1 Tamaño de la muestra.....	21
XII.	DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES.....	22
XIII.	ASPECTOS ÉTICOS.....	26
XIV.	RESULTADOS.....	27
XV.	DISCUSIÓN .....	35
XVI.	CONCLUSIONES.....	37
XVII.	REFERENCIAS. ....	38
XVIII.	ANEXOS.....	41
	18.1 Recursos humanos. ....	41
	18.2 Recursos materiales. ....	41
	18.3 Financiamiento. ....	41
	18.4 Factibilidad. ....	42

## I. RESUMEN.

**Título:** Efecto en los niveles de inmunoglobulinas séricas en pacientes con enfermedades reumatológicas tratados con rituximab en Centro Médico Nacional Siglo XXI.

**Antecedentes:** En los pacientes con enfermedades autoinmunes en tratamiento con rituximab se ha observado que desarrollan hipogammaglobulinemia secundaria; por el contrario, otros estudios han reportado un incremento en los niveles séricos de inmunoglobulinas. Debido a la amplia utilidad de rituximab en las enfermedades reumatológicas y a la variación en el comportamiento de los niveles séricos de inmunoglobulinas en pacientes bajo esta terapia, se debe ahondar la investigación en este campo. Los conocimientos obtenidos de este estudio ofrecerían una pauta para posteriormente indagar en la correlación de los títulos de inmunoglobulinas séricas y la respuesta clínica, así como la exposición a eventos adversos, para de esta forma determinar qué tipo de pacientes son los mejores candidatos a continuar con rituximab.

**Objetivo:** Comparar los niveles séricos de inmunoglobulinas de pacientes con enfermedades reumatológicas antes de recibir rituximab y 6 a 8 meses después de aplicado el medicamento.

**Material y métodos:** Estudio analítico de cohorte retrolectiva y descriptiva. Se incluyeron pacientes con enfermedades reumatológicas (lupus eritematoso sistémico, vasculitis asociada a ANCA, artritis reumatoide, esclerosis sistémica, y policondritis recidivante) que recibieron rituximab en la Unidad de Terapias Avanzadas del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI en el periodo de enero de 2017 a abril del 2022 y que tuvieran una evaluación antes de la perfusión y a los 6 a 8 meses después de aplicado el medicamento.

Se calculó un tamaño de muestra mínimo de 95 pacientes con objeto de mantener un grado de confiabilidad del 95% con alfa de 0.5 y beta de 10%.

**Resultados:** Se incluyeron 86 pacientes: 80.2% eran mujeres (n= 69), la enfermedad reumatológica más frecuente fue artritis reumatoide en 48.8% (n=42). En el estado basal, la mediana de los niveles de IgG sérica fue de 1129.5 mg/dl, mientras que para IgM la mediana fue de 83 mg/dl. Después de la aplicación de rituximab en el 75.6% y 93% de los pacientes disminuyeron los niveles séricos de IgG mientras que el 93% 80 de los 86 pacientes (93%), mientras que en 6 de ellos (7%) no tuvieron una disminución e IgM, respectivamente.

**Conclusiones:** En pacientes con enfermedades reumatológicas que reciben tratamiento con rituximab los niveles séricos de IgG e IgM disminuyen en el 75.6% y 93% de los casos, respectivamente, con una disminución de la mediana de 133 mg/dl para IgG y 23 mg/dl para IgM.

1. DATOS DEL ALUMNO	
Apellido paterno	FAVELA
Apellido materno	CABRAL
Nombre	MAYRA GABRIELA
Teléfono	55 56 27 69 00. Ext. 21536
Universidad	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
Facultad	Facultad de Medicina
Especialidad	Reumatología
Número de cuenta	522233683
Correo electrónico	<a href="mailto:mayrafavela87@gmail.com">mayrafavela87@gmail.com</a>
2. DATOS DE LOS TUTORES	
Tutor principal	<p>DRA. ROCÍO CATANA HERNÁNDEZ.  Médico especialista en Reumatología.  Médico adscrita al servicio de reumatología, Hospital de Especialidades.  Centro Médico Nacional Siglo XXI.  Teléfono: 55 56 27 69 00. Ext. 21536  E-mail: <a href="mailto:drscatana@gmail.com">drscatana@gmail.com</a></p>
Co-tutor	<p>DR. JOSÉ RAMIRO HERNÁNDEZ VÁSQUEZ.  Médico especialista en Reumatología.  Jefe de servicio de Reumatología, Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI.  Teléfono: 55 56 27 69 00. Ext. 21536  <a href="mailto:jose.hernandezvas@imss.gob.mx">jose.hernandezvas@imss.gob.mx</a>  Teléfono: 55 56 27 69 00. Ext. 21532</p>
3. DATOS DE LA TESIS	
Título	EFFECTO EN LOS NIVELES DE INMUNOGLOBULINAS SÉRICAS EN PACIENTES CON ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS TRATADOS CON RITUXIMAB EN CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
Número de páginas	43 p.
Año	2024
Número de registro	R-2023-3601-119

## II. ANTECEDENTES

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el marcador de superficie celular CD20; este último es una proteína que se expresa en linfocitos B y tiene un papel en su activación, proliferación y diferenciación, de forma que cuando el fármaco se une a CD20 induce su depleción <sup>(1,2)</sup>. Se han propuesto tres principales mecanismos por los cuales este medicamento ejerce su efecto: citotoxicidad dependiente de complemento, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y estimulación de la apoptosis <sup>(3)</sup>.

En 1997 la FDA aprobó el uso de rituximab para tratamiento del linfoma de Hodgkin, y en años subsecuentes para enfermedades hematológicas más agresivas <sup>(4)</sup>. El éxito obtenido con la terapia anti CD20 en la supresión de linfocitos y su perfil de seguridad motivó su uso en enfermedades sistémicas de origen reumático, en todas con buenos resultados <sup>(5-9)</sup>. Finalmente, en 1999 Edwards et al utilizaron por primera vez este medicamento en pacientes con artritis reumatoide alcanzando respuestas ACR 50 y ACR 70 <sup>(10,11)</sup>.

Debido al mecanismo de acción, entre los efectos adversos reportados con la terapia depletores de CD20, se han observado reducciones en los niveles séricos de IgM e IgG <sup>(12)</sup>; a pesar de esto, la mayoría de los estudios contemplan únicamente a la IgG para la definición de hipogammaglobulinemia, siendo el punto de corte menor a 6 g/l <sup>(13)</sup>.

La frecuencia de hipogammaglobulinemia es bien conocida dentro de las enfermedades hematológicas, con una prevalencia reportada del 39 al 42%, sin embargo la repercusión clínica sólo ocurre en 6% de ellos <sup>(13)</sup>; por el contrario, en el caso de las enfermedades autoinmunes la frecuencia real de hipogammaglobulinemia secundaria a rituximab es controversial debido a la falta de estudios prospectivos y a su uso en numerosas enfermedades <sup>(14)</sup>; aunado a esto, la traducción clínica es variable en las diferentes cohortes, ya que mientras en algunas se asocia a un incremento en el riesgo de infecciones, en otras los pacientes se mantiene asintomáticos <sup>(12)</sup>.

La mayor cantidad de estudios publicados sobre el uso de rituximab en el área de reumatología corresponden a pacientes con artritis reumatoide, probablemente por ser de las enfermedades con mayor prevalencia. En un estudio publicado en 2012 en 119 pacientes, el 11.9% desarrolló hipogammaglobulinemia después de un ciclo de rituximab, sin embargo, cuando se aplicaron dosis repetidas esta proporción aumentó al 22% <sup>(15)</sup>; lo anterior sugiere que este efecto es mayor con la exposición prolongada al fármaco. Un año después se publicó otro artículo con un mayor tamaño de muestra de 3595 pacientes a quienes se les dio seguimiento por 11 años; de ellos, el 4% presentó IgG persistentemente baja, mientras que el 24% cursaron con niveles bajos de IgM; los eventos infecciosos se correlacionaron positivamente con la gravedad de la hipogammaglobulinemia <sup>(16)</sup>.

En el caso del lupus eritematoso sistémico, la prevalencia es variable entre el 14 y 26%, según los estudios <sup>(17)</sup>. En 2017, Reddy et al realizaron un estudio en 57 paciente con lupus eritematoso sistémico bajo tratamiento con rituximab; de estos, el 21% tuvo IgM persistentemente bajo y 5% IgG bajo; los factores predictores para el desarrollo de hipogammaglobulinemia fueron los niveles séricos bajos previo a la administración y el uso concomitante de micofenolato; a diferencia de otros estudios, no se encontró un incremento en las infecciones <sup>(18)</sup>. Concordante con lo anterior, Roberts et al reportaron 243 pacientes con diferentes enfermedades autoinmunes sistémicas (en su mayoría con diagnóstico de granulomatosis con poliangiitis) que recibieron rituximab; se encontró que el 56% desarrolló hipogammaglobulinemia durante el seguimiento a 42 meses; 4.2% de estos pacientes requirieron administración de inmunoglobulina G intravenosa por infecciones recurrentes. En cuanto a los niveles de IgM, el 58% presentó descenso; estos resultados tuvieron una asociación débil a la exposición previa a ciclofosfamida, no así para la dosis acumulada de rituximab, como han reportado otros artículos <sup>(19)</sup>. Tieu et al, reportaron 142 pacientes con lupus eritematoso sistémico y vasculitis asociada a ANCA que recibieron ciclos repetidos de

rituximab y desarrollaron hipogammaglobulinemia, esto asociado a un incremento en el riesgo de infecciones <sup>(20)</sup>.

El origen de la hipogammaglobulinemia suele ser de origen multifactorial, mientras que la gravedad y persistencia se debe a una combinación de estos factores <sup>(12)</sup>. En las distintas enfermedades autoinmunes se ha asociado al grado de actividad de la enfermedad y el uso concomitante de inmunosupresores, como lo reporta Robert et al <sup>(19)</sup>. Mientras la mayoría de los pacientes cursan con una disminución transitoria y asintomática, algunos pacientes cursan con hipogammaglobulinemia persistente que se ha asociado a un incremento en el riesgo de infecciones. En un estudio observacional retrolectivo realizado por Yusof et al se evaluaron los factores predictores de infecciones graves en pacientes con enfermedades reumáticas (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y vasculitis asociada a ANCA) en tratamiento con rituximab; la frecuencia de eventos infecciosos graves ocurrió en 9.8 por 100 personas/año; los predictores para esto fueron comórbidos no asociados a rituximab (enfermedad pulmonar crónica, diabetes mellitus, falla cardíaca), títulos bajos de IgG previo al tratamiento, neutropenia, y tratamiento prolongado con rituximab <sup>(21)</sup>.

Concordando con los resultados previos, Gottenberg et al encontraron un incremento en el riesgo de infecciones en pacientes con niveles séricos de IGG menores a 6 g/l, obesidad, diabetes, y actividad moderada de la enfermedad, sin embargo, esto fue independientemente de la dosis acumulada de rituximab <sup>(22)</sup>.

Concluyendo con los estudios mencionados, la mayoría reportan un descenso o ningún efecto en los títulos séricos de inmunoglobulinas; en contrastante con lo anterior, se está llevando a cabo un estudio realizado en población mexicana del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, que incluyó pacientes con enfermedades reumatológicas (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, vasculitis asociada a ANCA y policondritis recidivante) bajo tratamiento con rituximab; se encontró un incremento estadísticamente

significativo en los títulos de inmunoglobulinas IgG, IgM e IgA entre 6-8 meses después de la aplicación del medicamento; sin embargo tuvo un tamaño de muestra pequeño. Dada la variación en el comportamiento de los niveles séricos de inmunoglobulinas en pacientes tratados con rituximab, y aunado a su amplia utilidad en las enfermedades reumatológicas, se debe ahondar la investigación en este campo.

### **III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

En pacientes con enfermedades reumatológicas que reciben tratamiento con rituximab se ha descrito que cursan con cambios en los niveles de inmunoglobulinas séricas, en su mayoría se reporta descenso o ningún cambio.

Recientemente se realizó un estudio en pacientes con enfermedades reumatológicas y tratamiento con rituximab en el que se encontró un incremento estadísticamente significativo en los niveles de inmunoglobulinas séricas.

Dada la variación en el comportamiento de los niveles séricos de inmunoglobulinas en pacientes tratados con rituximab, y aunado a su amplia utilidad en las enfermedades reumatológicas, consideramos que debemos ahondar la investigación en este campo.

#### **IV. JUSTIFICACIÓN.**

El rituximab es un medicamento ampliamente utilizado en distintas enfermedades incluyendo las reumatológicas; por su mecanismo de acción se han realizado estudios sobre su efecto en los niveles séricos de inmunoglobulinas, con resultados variables.

Hasta el día de hoy, son escasos los estudios que evalúan el efecto de rituximab en los niveles séricos de inmunoglobulinas en pacientes mexicanos con enfermedades reumatológicas.

En la presente investigación analizamos el comportamiento de los niveles de inmunoglobulinas séricas en pacientes con enfermedades reumatológicas expuestos a rituximab. Los conocimientos obtenidos de este estudio abren la puerta para en un futuro indagar en la correlación de los títulos de inmunoglobulinas séricas y la respuesta clínica, así como la exposición a eventos adversos, para de esta forma determinar qué tipo de pacientes son los mejores candidatos a continuar con rituximab.

## **V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

En pacientes con enfermedades reumatológicas que reciben tratamiento con rituximab ¿Cuál es el efecto en los niveles de inmunoglobulinas séricas?

## **VI. HIPÓTESIS.**

Hipótesis nula: Los pacientes con enfermedades reumatológicas que reciben tratamiento con rituximab, no presentarán cambios en los niveles de inmunoglobulinas séricas después de 6 a 8 meses de la aplicación.

Hipótesis alterna: Los pacientes con enfermedades reumatológicas que reciben tratamiento con rituximab, presentarán un cambio en los niveles de inmunoglobulinas séricas después de 6 a 8 meses de la aplicación de rituximab.

## **VII. OBJETIVOS**

Objetivo general: Describir el comportamiento de los niveles de inmunoglobulinas séricas en pacientes con enfermedades reumatológicas (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, vasculitis asociadas a ANCA, esclerosis sistémica y policondritis recidivante) después del tratamiento con rituximab.

Objetivo específico: Comparar los niveles de inmunoglobulinas séricas de pacientes con enfermedades reumatológicas antes de recibir rituximab y a los 6 a 8 meses después de aplicado el medicamento.

## **VIII. PACIENTES Y MÉTODOS**

### **8.1 Pacientes**

Los pacientes se seleccionaron de una base de datos que incluyó todos los pacientes de la consulta externa de reumatología (independientemente de su diagnóstico) que recibieron rituximab entre el periodo de enero de 2017 a abril de 2022; para la unificación y evaluación de estos como una cohorte retrolectiva se realizó una evaluación individual con posterior identificación de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

Se procedió a identificar la indicación por la cual el médico tratante consideró tratamiento con rituximab, la dosis empleada, el uso concomitante de FARME sintético y glucocorticoide, así como el uso previo de FARME biológico.

### **8.2 Límites espaciotemporal.**

Hospital de especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. "Dr. Bernardo Sepúlveda". Se revisaron expedientes de pacientes con enfermedades reumatológicas que recibieron rituximab en el período del 1 de enero de 2017 al 30 de abril de 2022 en la Unidad de Terapias Avanzadas del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI y que contaban con determinación de niveles séricos de inmunoglobulinas IgG e IgM antes de la perfusión y a los seis a ocho meses después de esta.

### **8.3 Universo.**

Pacientes pertenecientes al Instituto Mexicano del Seguro Social con diagnóstico establecido de enfermedad reumatológica en tratamiento con rituximab entre el 1 de enero de 2017 al 30 de abril de 2022, que contaran 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 haya realizado medición de niveles séricos de inmunoglobulinas previo al inicio de tratamiento y 6 a 8 meses después del mismo.

La población de estudio estuvo representada por pacientes con enfermedades reumatológicas (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémica, vasculitis asociada a ANCA, esclerosis sistémica y policondritis recidivante), en quienes como parte de su tratamiento se empleó rituximab. Se incluyeron todos los pacientes que cumplieron criterios de inclusión mediante un muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

## **IX. DISEÑO DEL ESTUDIO**

### **9.1 Tipo de estudio.**

Descriptivo.

### **9.2 Diseño metodológico.**

Estudio analítico de cohorte retrolectiva y descriptiva.

## **X. CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **10.1 Criterios de inclusión.**

1. Pacientes, hombres y mujeres, con edad igual o mayor a 18 años al inicio de la cohorte, que hayan recibido o no previamente rituximab.
2. Pacientes que cumplieron con los criterios de clasificación de artritis reumatoide con base en los criterios ACR/EULAR 2010; pacientes que cumplieran con los criterios de clasificación EULAR 2013 de esclerosis sistémica; pacientes que cumplieran con la definición de vasculitis asociadas a ANCA con base en la conferencia de consenso de Chapell-Hill (2012), y que cumplieran criterios clasificatorios por ACR 1990 o ACR/EULAR 2022; pacientes que cumplieran con criterios diagnósticos de policondritis recidivante de Damiani de 1979.
3. Que tuvieran por lo menos 1 valoración clínica y bioquímica (que incluyendo determinaciones de inmunoglobulinas séricas IgG e IgM) durante los 10 días previos a la aplicación de la primera dosis de rituximab y por lo menos 1 valoración clínica y bioquímica (mismas mediciones) entre los meses 6 y 8 posteriores a la administración de la dosis del rituximab.

### **10.2 Criterios de exclusión.**

1. Pacientes con reacciones adversas graves (ejemplo, angioedema, dificultad respiratoria) durante la perfusión de rituximab que obligaran a su interrupción.
2. Pacientes que no hayan completado por lo menos 1 ciclo de tratamiento por cualquier motivo.

### **10.3 Criterios de eliminación.**

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

## **XI. TAMAÑO DE LA MUESTRA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

### **11.1 Tamaño de la muestra.**

Utilizando la fórmula para tamaño de muestra de una proporción:

$$p*(1-p) *(z_{\alpha/2} /E)^2$$

para mantener un grado de confiabilidad del 95% con alfa de 0.5 y beta de 10% para una proporción esperada del 56% se requería una muestra no menor de 95 pacientes.

### **11.2 Análisis estadístico**

Toda la información obtenida se almacenó en una base de datos electrónica en el programa Excel. Los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS versión 22 para Windows.

Los datos de las variables se presentaron en frecuencia y porcentaje para las variables cualitativas. Las variables cuantitativas con distribución libre se presentaron como mediana e intervalo intercuartílico. La diferencia de medias se analizó mediante prueba de Wilcoxon.

## XII. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de Medición	Indicador
Niveles séricos de inmunoglobulina IgM	Proteínas séricas de estructura globular tipo IgM que son producidas por células del sistema inmune.	Rango normal entre 54 a 300 mg/dl.	Cuantitativa.	Ordinal.	mg/dl.
Niveles séricos de inmunoglobulina IgG	Proteínas séricas de estructura globular tipo IgG que son producidas por células del sistema inmune.	Rango normal entre 700 a 1600 mg/dl.	Cuantitativa.	Ordinal.	mg/dl.
Enfermedad reumatológica	Trastornos del tejido conectivos que afectan particularmente las articulaciones y estructuras relacionadas, y se caracterizan por inflamación, degeneración y alteración metabólica.	Pacientes con diagnóstico y que cumplan criterios de clasificación para artritis reumatoide por ACR 2010; o esclerosis sistémica por ACR/EULAR 2013; que cumplan criterios de vasculitis asociada a ANCA por ACR 1990 o ACR/EULAR 2022; que cumplan criterios diagnósticos de Damiani para policondritis recidivante.	Cualitativa.	Nominal.	-Artritis reumatoide -Esclerosis sistémica -Granulomatosis con poliangitis -Policondritis recidivante.

<p>Antecedente de uso de rituximab</p>	<p>Aplicación previa de rituximab como tratamiento de las enfermedades reumatológicas</p>	<p>Uso de rituximab en cualquier momento previo al ingreso al estudio.</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Dicotómica</p>	<p>Presente Ausente</p>
<p>Fármacos convencionales modificadores de la enfermedad (FARMEc)</p>	<p>Grupo de medicamentos de origen sintético utilizados en el tratamiento de las enfermedades reumatológicas cuyo objetivo es disminuir la acción del sistema inmune.</p>	<p>Medicamentos utilizados en el momento de recibir la primera dosis de rituximab, incluyendo los siguientes: metotrexato, sulfasalazina, azatioprina, micofenolato, tacrolimus.</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Dicotómica</p>	<p>Presente Ausente</p>

<p>Fármacos biológicos o dirigidos modificadores de la enfermedad (FARMEb)</p>	<p>Grupo de medicamentos utilizados en el tratamiento de enfermedades reumatológicas; son obtenidos mediante biología molecular y están dirigidos contra alguna diana específica del sistema inmune.</p>	<p>Medicamentos utilizados en el momento de recibir la primera dosis de rituximab o previo a ello, incluyendo los siguientes: bloqueadores de TNF alfa (etanercept, adalimumab, infliximab y certolizumab), anti-IL6 (tocilizumab) e inhibidor de la coestimulación (abatacept).</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Dicotómica</p>	<p>Presente Ausente</p>
<p>Glucocorticoides</p>	<p>Fármacos derivados del cortisol con actividad antiinflamatoria e inmunosupresora.</p>	<p>Medicamentos utilizados en el momento de recibir la primera dosis de rituximab, incluyendo los siguientes: prednisona, deflazacort.</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Dicotómica</p>	<p>Presente Ausente</p>

<p>Edad.</p>	<p>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.</p>	<p>Tiempo transcurrido desde la fecha de nacimiento hasta el momento de la administración de la 1ra dosis del rituximab en el estudio.</p>	<p>Cuantitativa.</p>	<p>Ordinal.</p>	<p>Número de años.</p>
<p>Sexo.</p>	<p>Son las características biológicas y fisiológicas que definen al hombre y a la mujer.</p>	<p>Asignación biológica dada a cada individuo al momento de su nacimiento.</p>	<p>Cualitativa.</p>	<p>Dicotómica.</p>	<p>Mujer u hombre.</p>

### **XIII. ASPECTOS ÉTICOS.**

En la realización de este protocolo de investigación se respetaron 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 tiene un diseño, que emplea técnicas y métodos de investigación documental retroactivo (obtención de datos clínicos registrados en el expediente médico de los pacientes) sin la intervención del paciente, se considera un estudio sin riesgo con base en el Art. 17 del Reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud.

Así mismo, en concordancia con lo dispuesto en la Ley General de Salud (Reforma DOF 02-04-2014) en su artículo 41 bis, el protocolo se someterá a juicio del comité de ética e investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social para su aprobación o realización de las recomendaciones de carácter ético que correspondan.

Los procedimientos estuvieron de acuerdo con las normas éticas, con el objetivo de respetar los principios contenidos en los códigos de ética y las normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica.

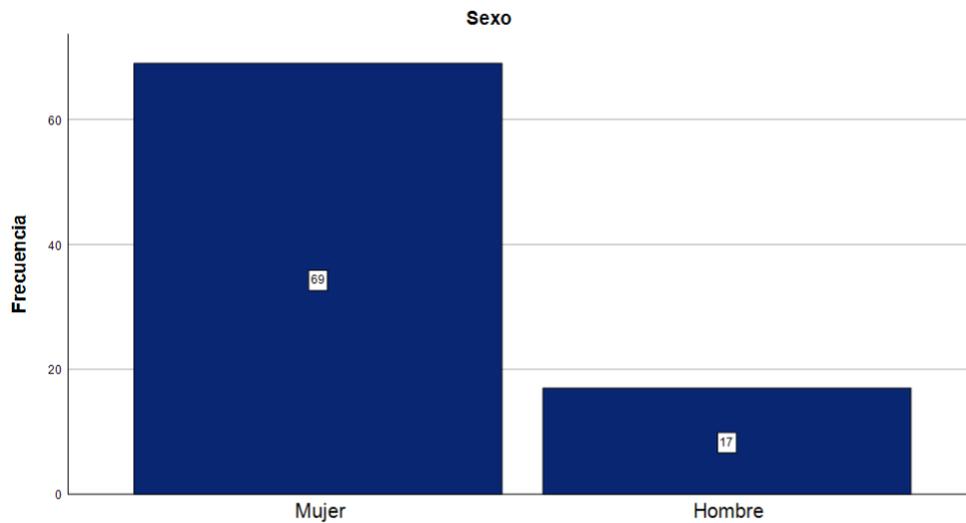
## **XIV. RESULTADOS**

### **10.1 Características basales**

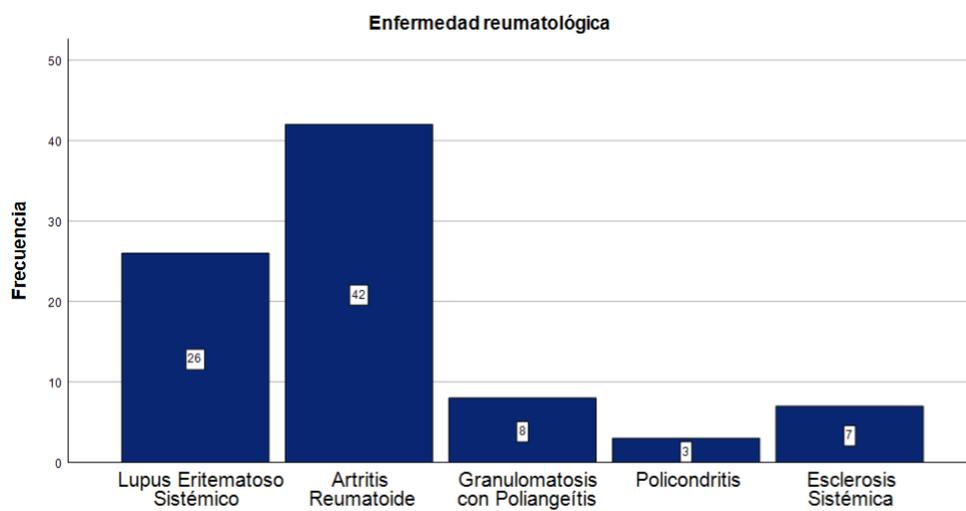
De los 95 pacientes que se había calculado inicialmente para el tamaño de la muestra, únicamente se pudieron incluir 86 debido a falta de datos de laboratorio o de información clínica en el expediente electrónico. La muestra incluyó 86 pacientes: 80.2% eran mujeres (n= 69) y 19.8% hombres (n=17); la enfermedad reumatológica más frecuente fue artritis reumatoide en 48.8% (n=42), seguida de lupus eritematoso sistémico en 30.2% (n=26); las otras enfermedades incluidas fueron granulomatosis con poliangeítis (9.5%, n=8), esclerosis sistémica (8.1%, n=7) y policondritis recidivante (3.5%, n=3). **Tabla 1, gráficas 1 y 2.**

**Tabla 1.** Características demográficas, tratamiento previo/concomitante, niveles basales de inmunoglobulinas.

<b>Características</b>	<b>N=86</b>
Edad, años, mediana (mínimo – máximo)	46 (17 – 73)
Sexo, n (%) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hombres</li> <li>• Mujeres</li> </ul>	17 (19.8) 69 (80.2)
Enfermedad reumatológica, n (%) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lupus eritematoso sistémico</li> <li>• Artritis reumatoide</li> <li>• Granulomatosis con poliangeitis</li> <li>• Esclerosis sistémica</li> <li>• Policondritis recidivante</li> </ul>	26 (30.2) 42 (48.8) 8 (9.3) 7 (8.1) 3 (3.5)
Tratamiento concomitante con FARME sintético, n (%) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sí</li> <li>• No</li> </ul>	76 (88.4) 26 (30.2)
Tratamiento previo con FARME biológico <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sí</li> <li>• No</li> </ul>	5 (5.8) 81 (94.2)
Tratamiento concomitante con glucocorticoide <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sí</li> <li>• No</li> </ul>	60 (69.8) 26 (30.2)
Aplicación previa de rituximab <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sí</li> <li>• No</li> </ul>	58 (67.4) 28 (32.6)
Niveles séricos basales de IgG, mg/dl, mediana (mínimo - máximo)	1129.5 (204 – 2820)
Niveles séricos basales de IgM, mg/dl, mediana (mínimo - máximo)	83 (16 – 1251)

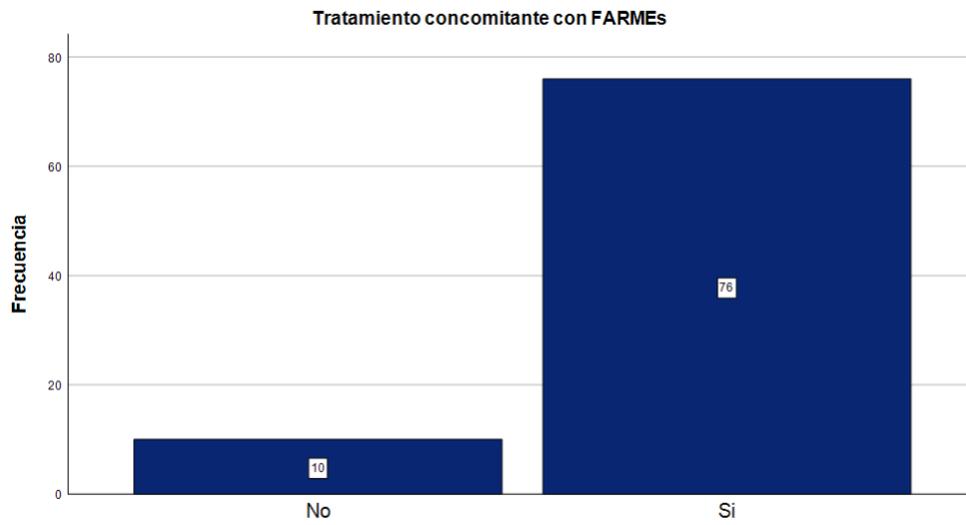


**Gráfica 1.** Sexo

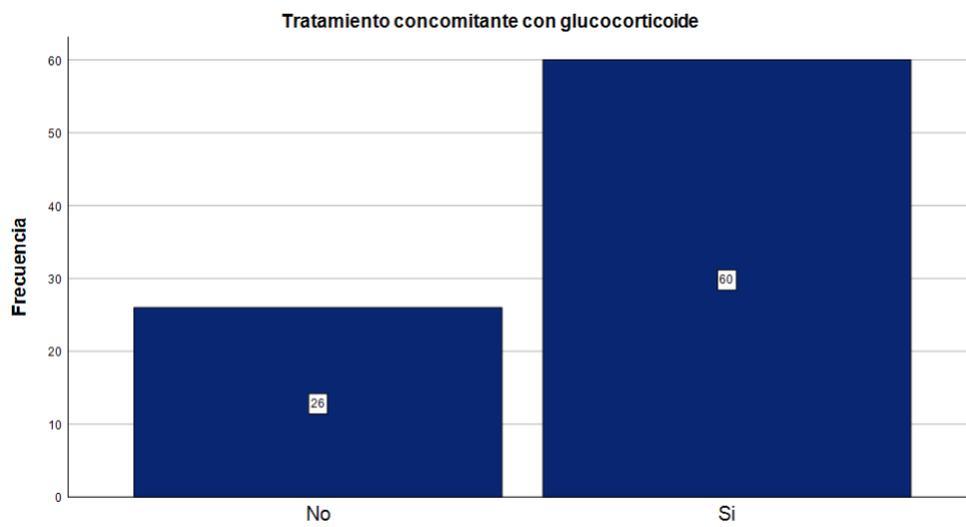


**Gráfica 2.** Enfermedad reumatológica

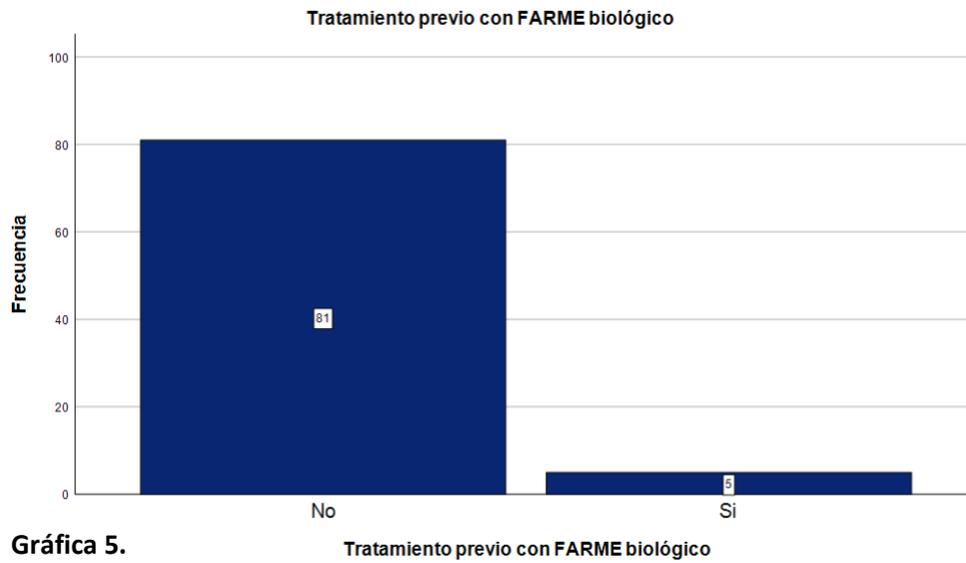
Del total de pacientes, 76 se encontraban bajo tratamiento concomitante con FARME sintético (88.4%) y 60 con glucocorticoide (69.8%), mientras que 5 pacientes habían recibido previamente algún FARME biológico (5.8%). **Tabla 1, gráficas 3, 4 y 5.**



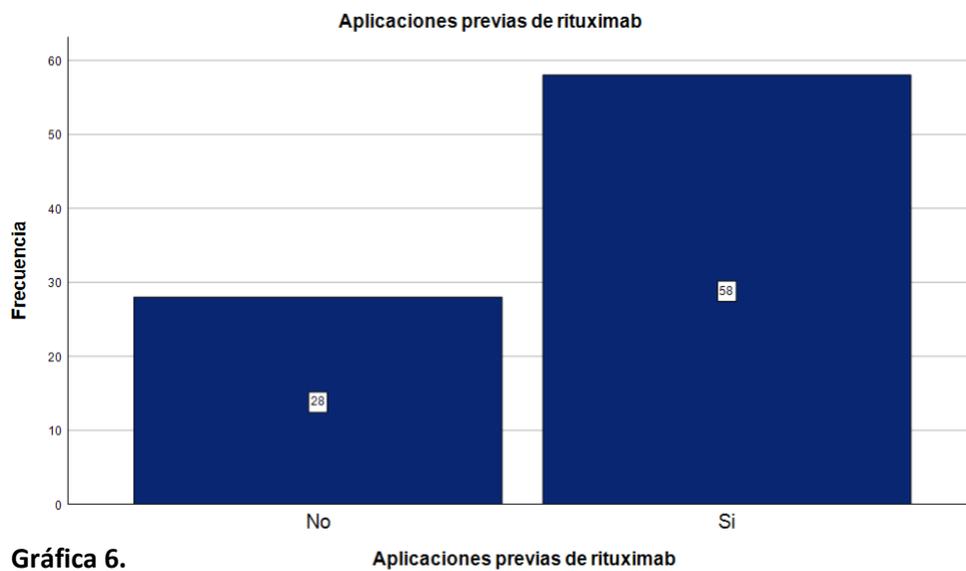
**Gráfica 3.** Tratamiento concomitante con FARMES



**Gráfica 4.** Tratamiento concomitante con glucocorticoide



Como se observa en la tabla 1 y la gráfica 6, el 67.4% (n=58) habían recibido rituximab con anterioridad como tratamiento de la enfermedad reumatológica.

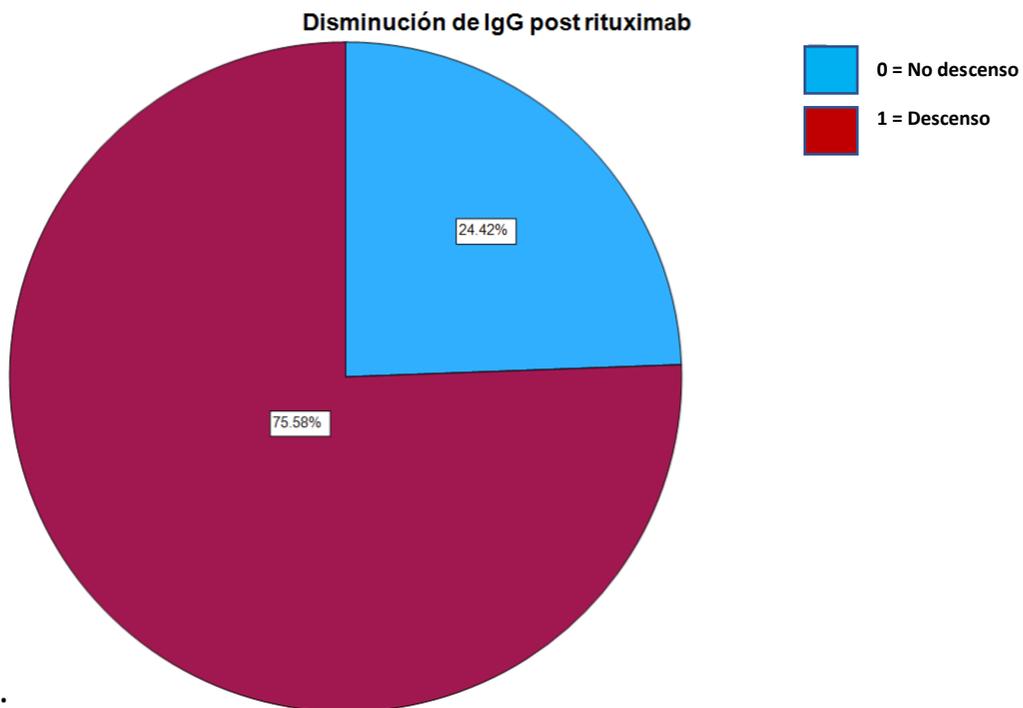


En el estado basal, la mediana de los niveles de IgG sérica fue de 1129.5 mg/dl (mínima 204, máxima 2820), mientras que para IgM la mediana fue de 83 mg/dl (mínimo 16, máximo 1251). **Tabla 1.**

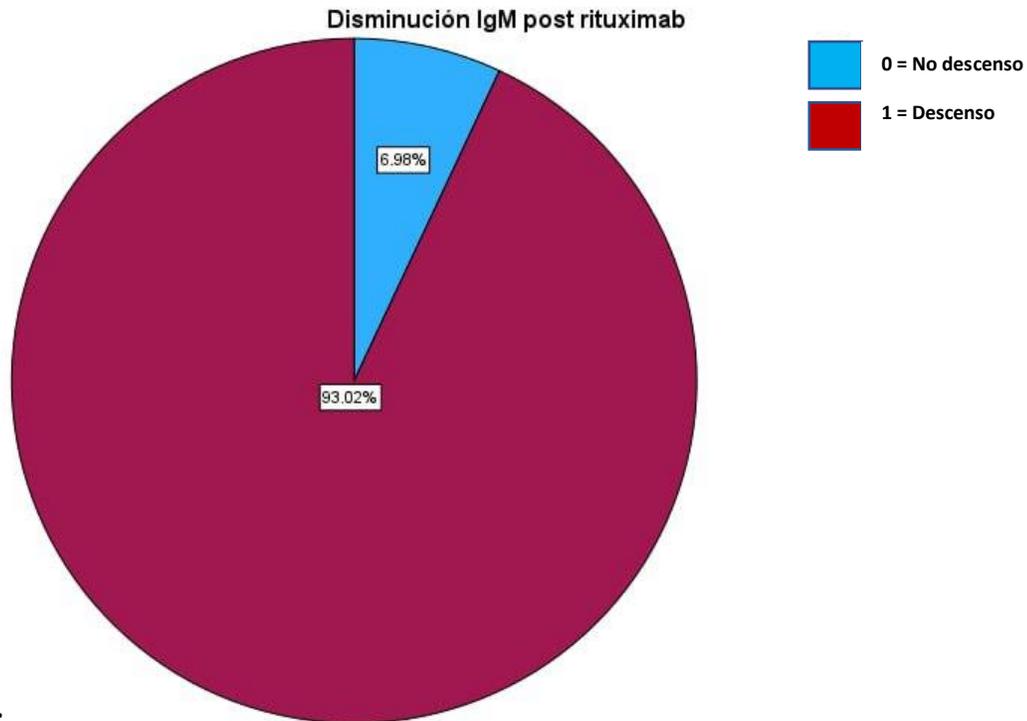
## 10.2 Efecto en los niveles de inmunoglobulinas séricas

En total 65 pacientes (75.6%) presentaron disminución de los niveles séricos de IgG después de la aplicación de rituximab, mientras que 21 pacientes (24.4%) no presentaron esta disminución. **Gráfica 7.** Por su parte, los niveles séricos de IgM disminuyeron en 80 de los 86 pacientes (93%), mientras que en 6 de ellos (7%) no tuvieron una disminución.

### Gráfica 8.



Gráfica 7.



**Gráfica 8.**

Para comprobar si el cambio en los niveles de inmunoglobulinas séricas no era debido al azar se utilizó la prueba de rangos con signo de Wilcoxon; se obtuvo una mediana de 996.5 mg/dl ( $p < 0.001$ ) para IgG y 23 mg/dl ( $p < 0.001$ ) para IgM. Después del uso de rituximab, la diferencia de la disminución de la mediana fue de 294.5 mg/dl para IgG y 23 mg/dl para IgM, con un valor de  $p < 0.001$  que es estadísticamente significativo para ambas **Tabla 2.**

<b>Tabla 2.</b> Descenso en los niveles de inmunoglobulinas séricas después de rituximab.					
	N (%)	Pre rituximab, mediana	Post rituximab, mediana	Diferencia	p
IgG	65(75.6)	1129.5 (204 – 2820)	996.5 (177 – 2222)	133	<0.001
IgM	80(93)	83 (16 – 1251)	60 (7-321)	23	<0.001

### 10.3 Factores asociados al descenso de inmunoglobulinas

Para comprobar si el descenso de las inmunoglobulinas estaba relacionado a factores propios del paciente (sexo, enfermedad reumatológica) o a los tratamientos utilizados (uso concomitante de FARME sintético, uso concomitante de glucocorticoide, uso previo de FARME biológico, uso previo de rituximab), se utilizó prueba de chi cuadrada, sin embargo, no fue estadísticamente significativo para ninguna variables. **Tablas 3 y 4.**

Variable	Chi-cuadrado	GL	p-valor
Sexo	1.838	1	0.175
Enfermedad reumatológica	1.520	4	0.823
Uso concomitante de FARME sintético	0.120	1	0.729
Uso concomitante de glucocorticoide,	0.036	1	0.849
Uso previo de FARME biológico	3.642	1	0.056
Uso previo de rituximab	0.388	1	0.596

Variable	Chi-cuadrado	GL	p-valor
Sexo	0.039	1	0.843
Enfermedad reumatológica	2.277	4	0.685
Uso concomitante de FARME sintético	0.849	1	0.357
Uso concomitante de glucocorticoide,	0.563	1	0.453
Uso previo de FARME biológico	0.398	1	0.528
Uso previo de rituximab	0.742	1	0.389

## **XV. DISCUSIÓN**

En este estudio se describimos el comportamiento en los niveles de inmunoglobulinas séricas posterior al uso de rituximab; de acuerdo a los resultados la mayoría de los pacientes cursaron con un descenso de IgG e IgM en el periodo de 6-8 meses tras la aplicación del medicamento. También se evaluó la diferencia en la mediana de las inmunoglobulinas en el estado basal y después de la aplicación del anti CD20 mediante la prueba de Wilcoxon y se obtuvo un resultado estadísticamente significativo, por tanto, podemos concluir que el descenso observado en los niveles séricos no es debido al azar.

Al comparar estos resultados con lo reportado por Casulo et al <sup>[13]</sup> en enfermedades hematológicas, encontramos que hay un mayor descenso de dichos niveles en las enfermedades reumatológicas; sin embargo, hay que tener en consideración que la mayoría de los pacientes incluidos tenían artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico; también debemos tomar en cuenta que en este trabajo utilizamos medianas mientras que en la mayoría de los estudios reportan porcentajes.

En este estudio no se logró identificar algún factor (clínico o relacionado al tratamiento) asociado al descenso de los niveles de inmunoglobulinas séricas por lo que no podemos establecer su causa; también es de considerar que no se evaluó la actividad de la enfermedad y se desconoce si esta puede tener impacto en el cambio de estos niveles séricos.

Entre las debilidades del estudio, la principal es que no se alcanzó el tamaño de la muestra calculado inicialmente, esto debido a pérdida de datos en el expediente clínico, lo cual le resta poder estadístico, sin embargo, se logró incluir el 90% del tamaño estipulado. Un factor confusor es que no se tomaron en cuenta las situaciones que pudieran alterar los niveles séricos de inmunoglobulinas, como infecciones o actividad de la enfermedad, por lo que esto representa una debilidad.

Entre las fortalezas se encuentra la amplia gama de enfermedades reumatológicas analizadas siendo hasta el momento el único estudio realizado en la población de este hospital que evalúa el comportamiento de las inmunoglobulinas séricas tras la aplicación de rituximab.

## **XVI. CONCLUSIONES**

En pacientes con enfermedades reumatológicas (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, granulomatosis con poliangeítis, esclerosis sistémica y policondritis recidivante) que reciben tratamiento con rituximab con esquema de 2 g los niveles séricos de IgG e IgM disminuyen en el 75.6% y 93% de los casos, respectivamente, con una disminución de la mediana de 133 mg/dl para IgG y 23 mg/dl para IgM.

A pesar de que la tendencia es que exista un descenso, hay una minoría en el que incrementan los niveles séricos, sin embargo, se desconocen qué factores están implicados en estos cambios y cuál es el impacto que tiene en la respuesta al tratamiento.

Este estudio representa un punto de partida para ahondar en dudas que de aquí surgen; en primera instancia determinar las características que llevan a los pacientes a mayor descenso de los niveles de inmunoglobulinas; en segundo lugar si esto se relaciona con la actividad de la enfermedad y por consecuencia en la respuesta al tratamiento; pudiendo entender mejor estos factores en un futuro tendremos mas herramientas para lograr perfilar a los mejores candidatos a recibir terapia con rituximab.

## **XVII. REFERENCIAS.**

1. Berghen N, Vulsteke JB, Westhovens R, Lenaerts J, De Langhe E. Rituximab in systemic autoimmune rheumatic diseases: indications and practical use. Vol. 74, *Acta Clinica Belgica: International Journal of Clinical and Laboratory Medicine*. Taylor and Francis Ltd.; 2019. p. 272–9.
2. Rosman Z, Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G. Biologic therapy for autoimmune diseases: An update. Vol. 11, *BMC Medicine*. 2013.
3. Pescovitz MD. Rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody: History and mechanism of action. Vol. 6, *American Journal of Transplantation*. 2006. p. 859–66.
4. Leandro M, Isenberg DA. Rituximab – The first twenty years. Vol. 30, *Lupus*. SAGE Publications Ltd; 2021. p. 371–7.
5. Lafyatis R, Kissin E, York M, Farina G, Viger K, Fritzler MJ, et al. B cell depletion with rituximab in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2009 Feb;60(2):578–83.
6. Leroux G, Costedoat-Chalumeau N, Brihaye B, Cohen-Bittan J, Amoura Z, Haroche J, et al. Treatment of relapsing polychondritis with rituximab: A retrospective study of nine patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2009 May 15;61(5):577–82.
7. Stolyar L, Lahita RG, Panush RS. Rituximab use as induction therapy for lupus nephritis: a systematic review. *Lupus*. 2020 Jul 1;29(8):892–912.
8. Alberici F, Jayne DRW. Impact of rituximab trials on the treatment of ANCA-associated vasculitis. Vol. 29, *Nephrology Dialysis Transplantation*. Oxford University Press; 2014. p. 1151–9.

9. Furuta S, Nakagomi D, Kobayashi Y, Hiraguri M, Sugiyama T, Amano K, et al. Effect of reduced-dose vs high-dose glucocorticoids added to rituximab on remission induction in anca-associated vasculitis: A randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2021 Jun 1;325(21):2178–87.
10. Edwards JCW, Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes. *Rheumatology* [Internet]. 2001;40:205–2011. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/40/2/205/1783827>
11. Edwards JCW, Szczepanski S, Szechinski S, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with rheumatic arthritis. *N Engl J Med* [Internet]. 2004;350(25). Available from: [www.nejm.org](http://www.nejm.org)
12. Sacco KA, Abraham RS. Consequences of B-cell-depleting therapy: Hypogammaglobulinemia and impaired B-cell reconstitution. Vol. 10, *Immunotherapy*. Future Medicine Ltd.; 2018. p. 713–28.
13. 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 Apr;13(2):106–11.
14. Padoan R, Felicetti M, Gatto M, Polito P, Doria A, Schiavon F. Rituximab associated hypogammaglobulinaemia in ANCA associated vasculitis and connective tissue diseases a longitudinal observational study. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(124):S188–94.
15. De La Torre I, Leandro MJ, Edwards JCW, Cambridge G. Baseline serum immunoglobulin levels in patients with rheumatoid arthritis: relationships with clinical parameters and with B-cell dynamics following rituximab. Vol. 30, *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2012.

16. 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. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2013;72:1496–502. Available from: <http://ard.bmj.com/>
17. Aguiar R, Araújo 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 Feb 1;69(2):257–62.
18. 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 Jun 1;69(6):857–66.
19. 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 Feb 1;57:60–5.
20. Tieu J, Smith RM, Gopaluni S, Kumararatne DS, McClure M, Manson A, et al. Rituximab Associated Hypogammaglobulinemia in Autoimmune Disease. *Front Immunol*. 2021 May 12;12.
21. Md Yusof MY, Vital EM, McElvenny DM, Hensor EMA, Das S, Dass S, et al. Predicting Severe Infection and Effects of Hypogammaglobulinemia During Therapy With Rituximab in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis and Rheumatology*. 2019 Nov 1;71(11):1812–23.
22. 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.

## **XVIII. ANEXOS**

### **18.1 Recursos humanos.**

RECURSOS HUMANOS	CANTIDAD
Médico adscrito y residente del servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI.	2

### **18.2 Recursos materiales.**

RECURSOS MATERIALES	CANTIDAD.
Expedientes clínicos del servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI.	600
Computadora personal	1
Anexos	1

### **18.3 Financiamiento.**

Propias de la unidad y de los investigadores.

#### **18.4 Factibilidad.**

Disponíamos de una base de datos y acceso a expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide, esclerosis sistémica, vasculitis, lupus eritematoso sistémico y policondritis recidivante; tiempo y disponibilidad de los médicos involucrados.