

## Prevalencia de hipogammaglobulinemia persistente en pacientes con enfermedad autoinmune que reciben rituximab en un centro de referencia nacional en México

### Prevalence of persistent hypogammaglobulinemia in patients with autoimmune rheumatic disease who received treatment with Rituximab in a national medical center in Mexico.

Alira Fraga-Olvera,<sup>1</sup> Miguel Ángel Saavedra-Salinas,<sup>2</sup> Jesus Quetzalcoatl Beltrán-Mendoza,<sup>3</sup> Elizabeth Mendieta-Flores<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Alergia e inmunología Clínica.

<sup>2</sup> Servicio de Reumatología.

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza, Ciudad de México.

<sup>3</sup> Centro de Investigación y Estudios Avanzados, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México.

Recibido: 29-06-2022

Aceptado: 31-01-2023

Publicado: 19/04/2023

DOI: 10.29262/ram.v69i4.1142

#### Correspondencia

Elizabeth Mendieta Flores

dra.mendiet@gmail.com

Alira Fraga Olvera

dra.alirafraga@gmail.com

#### ORCID

Alira Fraga Olvera

0000-0003-0192-0805

Miguel Ángel Saavedra Salinas

0000-0003-0687-9944

Jesús Quetzalcoatl Beltrán Mendoza

0000-0002-0023-1787

Elizabeth Mendieta Flores

0000-0001-7570-7471

#### Resumen

**Objetivo:** Determinar la prevalencia de hipogammaglobulinemia persistente en pacientes con enfermedades reumatológicas autoinmunes que reciben rituximab.

**Métodos:** Estudio transversal, retrospectivo y unicéntrico, emprendido en pacientes con enfermedades reumatológicas autoinmunes, que acudieron a la Consulta externa del servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, Centro Médico Nacional La Raza, Ciudad de México, entre enero de 2013 y enero de 2018, para recibir tratamiento con rituximab. El análisis de los datos se efectuó con estadística descriptiva e inferencial, para la evaluación de las concentraciones séricas de inmunoglobulinas, características clínico demográficas, diagnóstico y tratamiento.

**Resultados:** Se registraron 262 pacientes con enfermedad reumatológica autoinmune que recibieron rituximab. Se identificaron 8 (6 mujeres y 2 hombres) casos con hipogammaglobulinemia persistente, con una prevalencia del 3.1% de la población total. No se identificaron factores asociados con hipogammaglobulinemia.

**Conclusiones:** Hasta el momento no se han identificado factores asociados, pronósticos o predictivos, con hipogammaglobulinemia persistente. Se requieren estudios prospectivos adicionales para conocer con mayor precisión las implicaciones de la hipogammaglobulinemia persistente en pacientes con enfermedades autoinmunes.

**Palabras clave:** Hipogammaglobulinemia persistente; enfermedad reumatológica autoinmune; inmunoglobulinas; rituximab.

#### Abstract

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

**Methods:** A transversal, retrospective and unicentric study, carried out in patients with autoimmune rheumatic diseases who were admitted to the Rheumatology service of the Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, Centro Médico Nacional La Raza, Mexico City, to receive treatment with rituximab between January 2013 and January 2018. Descriptive and inferential statistics of serum levels of immunoglobulins, clinical-demographic characteristics, diagnosis, and treatment received were performed.

**Results:** from 262 patients with autoimmune rheumatological disease who received treatment with Rituximab; We identified 8 patients with persistent hypogammaglobulinemia (6 women and 2 men), this is a prevalence of 3.1%. No associated factors with the development of hypogammaglobulinemia were identified.

**Conclusions:** Until now, no associated prognostic or predictive factors have been identified with persistent hypogammaglobulinemia. Additional prospective studies are required to understand more precisely the implications of persistent hypogammaglobulinemia in patients with autoimmune diseases.

**Key words:** Persistent hypogammaglobulinemia; Rheumatologic autoimmune disease; Immunoglobulins; Rituximab.



## INTRODUCCIÓN

La hipogammaglobulinemia secundaria, (SHG) por sus siglas en inglés *Secondary Hypogammaglobulinemia*, se caracteriza por disminución de las concentraciones de inmunoglobulina, ya sea por algún medicamento o durante el proceso de cierta enfermedad, lo que provoca una reducción en la producción o aumento de la pérdida de anticuerpos.<sup>1</sup> La hipogammaglobulinemia secundaria es distinta a la hipogammaglobulinemia primaria, esta última se origina por errores congénitos subyacentes de la inmunidad, que comprenden más de 450 enfermedades genéticas definidas (asociadas con alteración del desarrollo y la función inmune normal, con imposibilidad de generar una respuesta inmune efectiva), causadas por mutaciones monogénicas de la línea germinal, lo que origina defectos en los mecanismos de defensa, denominados errores innatos de la inmunidad (*inborn errors of immunity [IEI]*), antes designados inmunodeficiencias primarias. La distinción entre hipogammaglobulinemia primaria y secundaria puede ser difícil de establecer.<sup>1-3</sup>

En las últimas décadas se ha dispuesto de diversos productos biológicos dirigidos contra las células B, (BCTT) B-cell-targeted therapy, para el tratamiento de enfermedades linfoproliferativas y trastornos autoinmunes.<sup>1,4</sup> Dentro de estos productos se encuentra rituximab (RTX), que representa el tratamiento de primera línea en pacientes con neoplasias malignas positivas para CD20 y diversos trastornos autoinmunitarios. Rituximab es un anticuerpo IgG1 quimérico, con acción inmunosupresora contra la proteína transmembrana CD20, expresado en las células Pre-B y B maduras,<sup>5</sup> además de las células madre hematopoyéticas; las células plasmáticas no se afectan, y en la mayoría de los casos permiten la reconstitución inmune de las células B dentro de los 6-12 meses posteriores de iniciar el tratamiento.<sup>6,7</sup> Con la difusión del tratamiento de rituximab y de los regímenes de mantenimiento combinado con otros fármacos inmunosupresores y la disponibilidad de datos de seguimiento más prolongado, se ha demostrado que algunos pacientes manifiestan inmunosupresión de células B de larga duración, incluso se ha informado linfopenia de células T, que afecta predominantemente los TCD4+ y puede ser persistente en regímenes de mantenimiento.<sup>8</sup>

Desde su primera aprobación por la FDA (1997) y EMA (1998), para el tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin recidivante o refractario de células

B CD20 positivo de bajo grado o folicular, rituximab se ha indicado en diferentes padecimientos, incluidas otras neoplasias hematológicas malignas (leucemia linfocítica) y diferentes trastornos autoinmunes: artritis reumatoide, púrpura trombocitopénica, granulomatosis con poliangeítis (o enfermedad de Wegener), granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (o síndrome de Churg-Strauss), poliangeítis microscópica, pénfigo vulgar, entre otras indicaciones. De esta forma, rituximab puede prescribirse en dos grupos diferentes de padecimientos: 1) enfermedades neurológicas desmielinizantes (esclerosis múltiple) y 2) trastornos autoinmunes (lupus eritematoso sistémico y esclerosis sistémica). Incluso se ha indicado en pacientes con alteraciones hematológicas y dermatológicas, y en sujetos con cáncer.<sup>9</sup>

La inmunosupresión inducida por medicamentos puede ser perjudicial en pacientes con inmunodeficiencias subyacentes no reconocidas (errores innatos de la inmunidad), incluso funcionar como acelerador respecto de las manifestaciones clínicas. En consecuencia, el tratamiento de la autoinmunidad y de las neoplasias malignas con terapias inmunosupresoras, sin el reconocimiento de desórdenes por inmunodeficiencias primarias subyacentes, supone un alto riesgo de complicaciones en estos casos.<sup>10</sup> Entre los efectos secundarios de rituximab se ha informado: neutropenia tardía e hipogammaglobulinemia con predominio de IgM e IgG, lo que resulta en mayor riesgo de infecciones graves. En 2012, Van Vollenhoven y sus colaboradores emprendieron un estudio de la seguridad de rituximab, e informaron un aumento en las tasas de infecciones de vías aéreas altas, nasofaringitis, sinusitis, bronquitis, aparato gastrointestinal o de la vía urinaria, con índice general de infecciones graves de 3.94 por cada 100 pacientes al año (3.26/100 pacientes-año, con seguimiento mayor de 5 años). Y en general, el 22.4% de los pacientes que recibieron rituximab disminuyeron sus concentraciones de IgM y 3.5% reportaron concentraciones bajas de IgG por más de 6 meses, después del primer ciclo de tratamiento.<sup>11</sup>

Existen reportes de pacientes con hipogammaglobulinemia persistente detectada durante el seguimiento a 7 y 10 años. Tal es el caso de dos pacientes que recibieron rituximab después del trasplante de células madre hematopoyéticas,<sup>12</sup> por lo que no quedó claro si se trata de hipogammaglobulinemia secundaria o algún error innato de la inmunidad que ha

pasado inadvertido, con inicio de las manifestaciones posterior a la terapia con anti-CD20. Solo en 1 paciente se informó la ausencia de una variante patogénica que provoca hipogammaglobulinemia.

Pese a los estudios de eficacia y seguridad en todo el mundo, existe escasa información acerca del efecto de rituximab en las concentraciones de inmunoglobulinas en la población latina, incluido México.

Con base en lo anterior, el objetivo de este estudio fue: determinar la prevalencia de hipogammaglobulinemia persistente en pacientes con enfermedades reumatológicas autoinmunes que reciben rituximab.

## MÉTODOS

Estudio descriptivo, observacional y retrospectivo, emprendido en pacientes con diagnóstico de enfermedad autoinmune, que acudieron a la Consulta externa del servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, Centro Médico Nacional La Raza, Ciudad de México, entre el 1 de enero de 2013 y el 1 de enero de 2018, para recibir tratamiento con rituximab. La dosis, indicación y periodo de tratamiento se estableció según los criterios de cada médico, siguiendo las recomendaciones de las guías de práctica clínica para cada enfermedad autoinmune.

**Criterios de inclusión:** pacientes con diagnóstico de enfermedad autoinmune, de acuerdo con los criterios del *American College of Rheumatology* (ACR) y la *ACR/European League against Rheumatism* (EULAR), que recibieron al menos 1 dosis de 1000 mg de rituximab, ya sea como primera dosis o subsecuente, y que tuvieron al menos una concentración sérica basal de IgG, IgM e IgA previa a la administración de la primera dosis de rituximab y dos o más mediciones de inmunoglobulinas posterior a la administración del fármaco, con un intervalo de 6 meses cada una. De los expedientes clínicos de cada paciente se obtuvo la información clínico-demográfica: edad, género, coexistencia enfermedades concomitantes, evolución clínica, y diagnóstico de enfermedades autoinmunes por el que requirieron la aplicación de rituximab; tiempo de evolución de la enfermedad reumatológica hasta la primera administración del fármaco y tratamientos previos. Se determinaron las concentraciones séricas de IgG, IgM e IgA en diferentes tiempos, como parte del seguimiento clínico de rutina indicado por el reumatólogo.

**Criterios de exclusión:** pacientes con concentraciones séricas de IgG menores de 600 mg/dL previa

a la administración de rituximab; quienes durante la administración del fármaco tuvieron reacción adversa grave y requirieron la suspensión definitiva del medicamento, y los que no contaran con la medición sérica de IgA, IgG e IgM antes de la última administración del tratamiento, y al menos dos determinaciones de inmunoglobulinas posteriores al tratamiento, con un mínimo seis meses de diferencia entre ambas mediciones.

Se definió hipogammaglobulinemia cuando las concentraciones séricas de IgG fueron menores de 600 mg/dL, e hipogammaglobulinemia persistente cuando las concentraciones se mantuvieron por debajo de este valor, luego de 6 meses de recibir rituximab. Este punto de corte se eligió con base en los rangos de diferentes estudios previamente publicados.<sup>11,13</sup>

Se consideraron los valores de inmunoglobulinas con registros más cercanos y previos a la administración de la primera dosis de rituximab, y los valores de las concentraciones de inmunoglobulinas posteriores a la administración de la última dosis, con al menos 6 meses de intervalo entre ambos.

Después de identificar a los pacientes con hipogammaglobulinemia persistente, se registraron de forma individual las características clínico-demográficas: edad, género, diagnóstico previo, tiempo de evolución de la enfermedad, tratamiento con los diferentes fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) prescritos de forma concomitante con rituximab, inicio del tratamiento, última dosis aplicada, cantidad de dosis administradas y determinación de las concentraciones séricas de inmunoglobulinas en diferentes momentos, con la finalidad de evaluar la relación entre los factores de riesgo y la aparición de hipogammaglobulinemia persistente.

## Análisis estadístico

Para el análisis de los datos se utilizó estadística descriptiva. La prevalencia de la enfermedad se estimó en porcentaje, con un intervalo de confianza del 95% (IC95%). Para evaluar la normalidad de las variables se implementó la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Los resultados de las variables con distribución normal se presentaron con promedios y desviación estándar, y las variables con distribución anormal mediante medianas, con rangos intercuantiles (IQ).

Las diferencias entre los pacientes que manifestaron o no hipogammaglobulinemia, además de las variables

cualitativas, se analizaron mediante tablas de contingencia 2 x 2, utilizando la  $\chi^2$  o prueba de Fisher, según fuera el caso; mientras que las variables cuantitativas se analizaron con la t de Student o U de Mann-Whitney, de acuerdo con la distribución de los datos para comparar las características basales y de los pacientes con hipogammaglobulinemia persistente.

Se consideró estadísticamente significativo el valor de  $p \leq 0.05$ . Todos los datos se procesaron con el programa IBM SPSS Statistics.

## RESULTADOS

Se registraron 369 pacientes a quienes se les administró al menos una dosis de rituximab en el periodo de estudio (2013 a 2018). En total, 262 (71%) pacientes se incluyeron en el estudio y el resto se excluyeron (29%) por no cumplir con los criterios previamente descritos, destacando 8 casos con concentraciones de inmunoglobulinas por debajo del punto de corte (IgG < 600 mg/dL) previo a la administración de rituximab. **Figura 1**

### Características clínico-demográficas de la población

Del total de pacientes, 216 (82.4%) fueron mujeres y 46 (17.6%) hombres. La media de edad fue de  $47.84 \pm 12.84$  años. El diagnóstico más frecuentemente identificado fue artritis reumatoide (n = 114; 43.3%), seguido de lupus eritematoso sistémico (n = 62; 24%) y dermatomiositis (n = 23; 8.8%). Al agrupar a los pacientes según su diagnóstico se encontraron menos de 10 casos con: enfermedad mixta de tejido conectivo (n = 5; 1.9%), artritis juvenil idiopática (n =

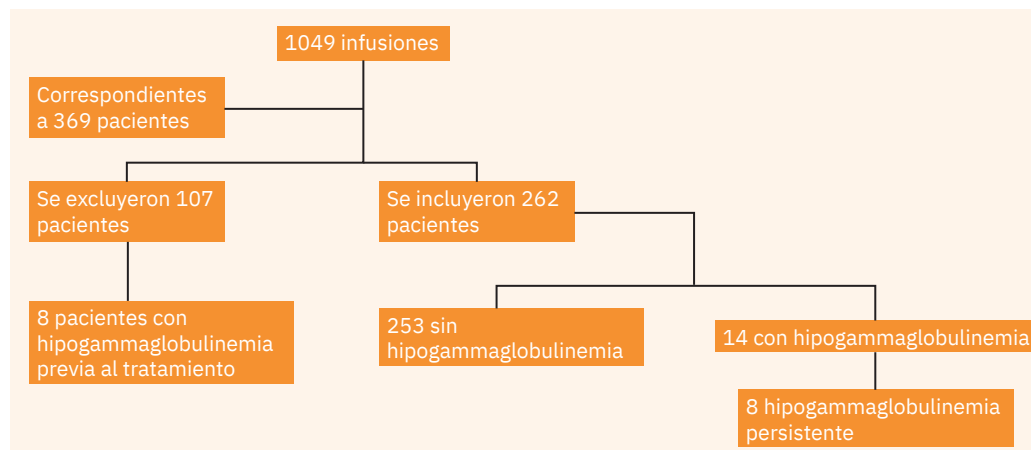
3; 1.14%), pénfigo (n = 2; 0.76%), síndrome de CREST (n = 2; 0.76%), síndrome de Sjögren (n = 1; 0.03%), enfermedad pulmonar intersticial difusa autoinmune (n = 1; 0.03%), espondilitis anquilosante (n = 1; 0.03%), policondritis autoinmune (n = 1; 0.03%) y policondritis recidivante (n = 1; 0.03%). **Cuadro 1**

El 50.8% (n = 133) de los pacientes tuvo alguna enfermedad concomitante, entre las más frecuentes: hipertensión arterial sistémica (20.6%), hipotiroidismo (9.2%) y diabetes tipo 2 (8.01%).

Respecto al tiempo de evolución de cada enfermedad al iniciar el tratamiento con rituximab, se observó que la mediana de años al momento del diagnóstico de la primera administración del fármaco fue de 12.87 años, con un rango de 49 años entre el menor (1 año) y el máximo tiempo de evolución (50 años).

La mediana de infusiones de rituximab administradas fue de 2, pero la distribución global de infusiones administradas fue asimétrica, 97 pacientes (37%) recibieron una sola dosis en los últimos 5 años y 51 (19.4%) más de 5 infusiones. La mayor cantidad de infusiones administradas en un mismo paciente fue de 14.

Durante el periodo de tratamiento con rituximab se observó que en 26 (9.9%) casos se indicó como protocolo de primera elección, es decir, no recibían ningún tratamiento inmunosupresor al momento de aplicar la primera infusión del fármaco. Los 236 (90.1%) pacientes restantes recibían uno o más fármacos inmunomoduladores. Para efectuar el análisis estadístico se distribuyeron estos pacientes en dos grupos independientes, según la cantidad de fármacos asociados prescritos al momento de la administración de la primera infusión de rituximab. En el primer grupo, 121



**Figura 1.** Algoritmo metodológico del estudio.

<b>Cuadro 1. Características clínico-demográficas basales de la población de estudio</b>				
<b>Variables</b>	<b>General n (%)</b>	<b>Pacientes con hipogammaglobulinemia persistente n (%)</b>	<b>Pacientes sin hipogammaglobulinemia n (%)</b>	<b>p<sup>3</sup></b>
Población	262 (100%)	8 (3.1%)	254 (96.9%)	
Edad (años ± DS)	47.84 ± 12.84	46.88 ± 14.63	47.85 ± 12.81	0.833
Hombre	46 (17.6%)	2 (0.8%)	44 (16.8%)	0.633
Mujer	216 (82.4%)	6 (2.3%)	210 (80.2%)	
<b>Diagnóstico</b>				<b>0.280</b>
Artritis reumatoide	115 (43.9%)	2 (25%)	113 (44.5%)	0.274
Lupus eritematoso sistémico	62 (24%)	3 (37.5%)	59 (23.2%)	0.620
Dermatomiositis	23 (8.8%)	1 (12.5%)	22 (8.7%)	0.706
Vasculitis	22 (8.4%)	1 (12.5%)	21 (8.3%)	0.671
Esclerosis sistémica progresiva	13 (5%)	-	13 (5.1%)	0.512
RHUPUS	10 (3.8%)	-	10 (3.9%)	0.567
Otras enfermedades autoinmunes <sup>1</sup>	17 (6.5%)	1 (12.5%)	16 (6.3%)	0.090
Tiempo desde el diagnóstico (años ± DS)	12.87 ± 9.56	14.67 ± 7.81	12.86 ± 9.11	0.649
<b>Comorbilidades</b>	<b>133 (50.8%)</b>	<b>5 (62.5%)</b>	<b>128 (50.4%)</b>	<b>0.723</b>
Diabetes mellitus	21 (8.0%)	1 (12.5%)	20 (7.9%)	0.492
Hipertensión arterial	54 (20.6%)	3 (37.5%)	51 (20.1%)	0.368
Dislipidemia	12 (4.6%)	2 (25%)	10 (3.9%)	0.046
Hipotiroidismo	24 (9.2%)	2 (25%)	22 (8.7%)	0.160
Enfermedades cardiovasculares	14 (5.3%)	2 (25%)	12 (4.7%)	0.062
Enfermedad infecciosa	10 (3.8%)	-	10 (3.9%)	1.000
Otras comorbilidades	39 (14.9%)	1 (12.5%)	38 (15%)	1.000
<b>Tratamiento</b>				
Rituximab como tratamiento de primera elección	26 (9.9%)	-	26 (10.2%)	1.000
Posología del tratamiento previo	236 (90.1%)	8 (100%)	228 (89.8%)	1.000
Monoterapia	121 (46.2%)	5 (62.5%)	116 (45.7%)	0.504
Combinación de fármacos	115 (43.9%)	3 (37.5%)	112 (44.1%)	
Corticosteroide	97 (37%)	1 (12.5%)	96 (37.8%)	0.265
Azatioprina	43 (16.4%)	1 (12.5%)	42 (16.5%)	1.000
Leflunomida	48 (18.3%)	2 (25%)	46 (18.1%)	0.641
Metotrexata	72 (27.5%)	3 (37.5%)	69 (27.2%)	0.688
Micofenolato	33 (12.6%)	1 (12.5%)	32 (12.6%)	1.000
Sulfasalazina	30 (11.5%)	0	30 (11.8%)	0.602
Ciclofosfamida	33 (12.6%)	1 (12.5%)	32 (12.6%)	1.000

Cloroquina	33 (12.6%)	2 (25%)	31 (12.2%)	0.266
Dosis de rituximab	2 ± 2.0	3 ± 1.63	2.9 ± 2.2	0.981
Concentración de IgG previa al tratamiento con rituximab <sup>2</sup>	1452.15 ± 550.28	1006.5 ± 276.01	1467.45 ± 551.24	0.020
Concentración de IgG al tratamiento con rituximab <sup>2</sup>	1276.79 ± 497.11	466.38 ± 118.95	1302.3 ± 482.82	0.000

<sup>1</sup> Otros diagnósticos incluyen: enfermedad mixta de tejido conectivo (n = 5), artritis juvenil idiopática (n = 3) pénfigo (n = 2), síndrome de CREST (n = 2), síndrome de Sjögren (n = 1), enfermedad pulmonar intersticial difusa autoinmune (n = 1), espondilitis anquilosante (n = 1), policondritis autoinmune (n = 1) y policondritis recidivante (n = 1).

<sup>2</sup> Datos de 241 de 262 pacientes con concentraciones séricas de IgG reportados antes de recibir la primera infusión de rituximab.

<sup>3</sup> Significación estadística, con valor de p < 0.05.

(46.2%) pacientes recibieron previamente algún tratamiento inmunosupresor en monoterapia, mientras que el segundo grupo, conformado por 115 pacientes (43.9%), recibieron la combinación de dos o más fármacos inmunosupresores.

El tratamiento con corticosteroide fue el más prescrito en todos los pacientes estudiados (n = 97; 37%); de éstos, 30 lo recibían en monoterapia y 67 con dos o más medicamentos tipo FARME. En contraste, observamos que Sulfasalazina fue el fármaco menos prescrito (n = 30; 11.5%), indicado en monoterapia en 9 casos y los 21 restantes lo recibieron asociado con otro fármaco inmunosupresor. Las características clínico-demográficas de la población se enlistan en el **Cuadro 1**.

### Concentraciones de IgG y prevalencia de hipogammaglobulinemia posterior a la administración de rituximab

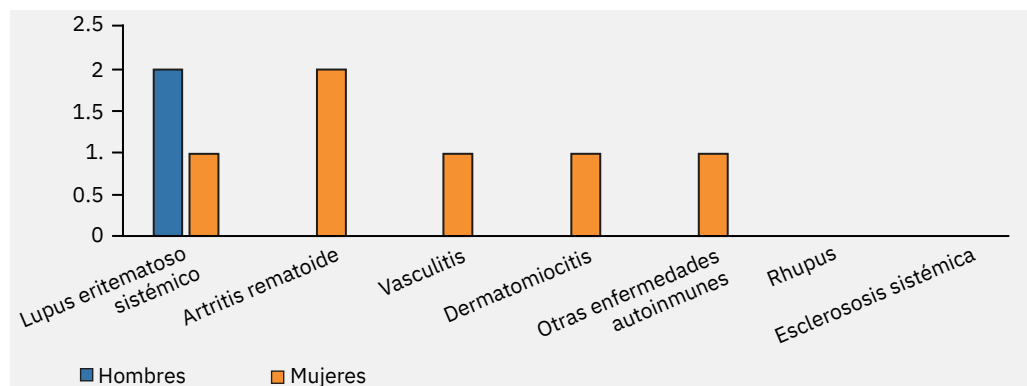
Al evaluar las concentraciones séricas de inmunoglobulinas se observó que solo 241 (91.9%) pacientes registraban los valores previos a la primera infusión de rituximab; sin embargo, todos contaban con las concentraciones de inmunoglobulinas séricas previas a la

última infusión, y este valor se encontraba por arriba del punto de corte establecido como criterio de inclusión. La media de IgG basal de la población de estudio fue de 1452.15 ± 550.28 mg/dL (límites mínimo y máximo de 657 y 5490 mg/dL, respectivamente) y las concentraciones de IgG posteriores a la administración de rituximab de 1276.79 ± 497.11 mg/dL (valores mínimo y máximo de 320 y 3810 mg/dL, respectivamente). **Figura 2**

Con lo anterior se estableció que después de la administración de rituximab hubo una reducción media de las concentraciones de IgG de 191.14 ± 388.30 mg/dL, con una diferencia estadísticamente significativa (p = 0.0001).

### Pacientes que manifestaron hipogammaglobulinemia persistente

En 13 (4.9%) de los 262 pacientes evaluados las concentraciones de IgG disminuyeron por debajo de ≤ 600 mg/dL, en algún momento, posterior a la administración de rituximab, lo suficiente para establecer el diagnóstico de hipogammaglobulinemia. De estos pacientes se identificaron 8 (3.1%) casos con cifras de IgG que se mantuvieron por debajo de 600 mg/dL, en al



**Figura 2.** Concentraciones de IgG basal y posteriores al tratamiento con rituximab.

menos dos registros consecutivos, con más de 6 meses de diferencia entre sí. Estos 8 pacientes fueron diagnosticados con hipogammaglobulinemia persistente.

El **Cuadro 2** muestra la comparación de las características clínico-demográficas de los pacientes con y sin ningún grado de hipogammaglobulinemia, con la finalidad de evaluar la relación de estos factores y la evolución a esta alteración inmunológica deplelada.

Seis de los 8 pacientes diagnosticados con hipogammaglobulinemia persistente fueron mujeres y 2 hombres (relación hombre-mujer 1:4); el promedio de edad fue de  $46.88 \pm 14.63$  años.

Al evaluar el tiempo de evolución de la enfermedad hasta la administración de la primera dosis de rituximab, se observó que la alteración autoinmune más frecuentemente fue la artritis reumatoide y en el grupo de pacientes con hipogammaglobulinemia persistente, la enfermedad más común fue lupus eritematoso sistémico ( $n = 3$ ; 37.5%); seguida de artritis reumatoide ( $n = 2$ ; 25%), vasculitis, dermatomiositis, y en el grupo de misceláneo se registró 1 paciente de cada diagnóstico, respectivamente ( $n = 1$ ; 12.5%); en este último grupo, el caso identificado tuvo diagnóstico específico de pénfigo ( $p = 0.280$ )

El tiempo transcurrido desde el diagnóstico de enfermedad autoinmune hasta la primera infusión de rituximab mostró una media general de  $12.87 \pm 9.56$ , y en el grupo de pacientes con hipogammaglobulinemia persistente fue de  $14.67 \pm 7.81$  años ( $p = 0.649$ ).

Luego de evaluar si existía otro tipo de enfermedad concomitante a la autoinmune relacionada con la alteración inmunológica objetivo de nuestro estudio, se encontró que 5 de los 8 pacientes con hipogammaglobulinemia persistente (62.5%) padecían alguna de las enfermedades concomitantes no autoinmunes estudiadas, principalmente hipertensión arterial ( $n = 3$ ), seguida de alguna enfermedad cardiovascular, hipotiroidismo o dislipidemia ( $n = 2$  en cada caso) y diabetes tipo 2 ( $n = 1$ ). Considerando el género, la edad y el diagnóstico de base, no se registraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que evolucionaron a hipogammaglobulinemia persistente respecto de los que fueron parte del estudio. Por tanto, no se estableció ninguna relación entre hipogammaglobulinemia persistente y estas variables ( $p = 0.280$ ); sin embargo, al analizar las diferentes enfermedades concomitantes de forma individual, se observó una diferencia estadísticamente significativa

en los pacientes con diagnóstico de dislipidemia comparada con quienes manifestaron o no hipogammaglobulinemia; no obstante, al realizar el estudio estadístico de intensidad de asociación, ésta fue baja ( $p = 0.046 / \varphi 0.173$ ).

Al evaluar las características posológicas de rituximab y los tratamientos previos en pacientes que evolucionaron a hipogammaglobulinemia persistente, se observó que en ninguno de los casos rituximab fue el tratamiento de primera línea (todos recibían algún fármaco modificador de la enfermedad autoinmune). El 62.5% ( $n = 5$ ) de los pacientes recibió monoterapia y el resto la combinación de dos o más fármacos ( $n = 3$ ; 37.5%). La monoterapia o la combinación de fármacos fueron los protocolos más prescritos (monoterapia  $n = 2$ ; tratamiento combinado  $n = 1$ ), seguido de leflunomida (monoterapia  $n=1$ , asociado  $n=1$ ) y cloroquina (asociado  $n=2$ ), y azatioprina y micofenolato, ambos prescritos en monoterapia, respectivamente ( $n = 1$ ), seguido de la combinación de ciclofosfamida con coritcosteroide ( $n = 1$ ). No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre quienes tuvieron hipogammaglobulinemia y el resto de la población de estudio ( $p = 1.000$ ).

La media de infusiones para cada paciente fue de  $2.98 \pm 2.195$ . La cantidad de infusiones hasta el momento en que se diagnosticó la hipogammaglobulinemia persistente fue de 2 ciclos, donde dos pacientes la padecieron desde el primer ciclo de tratamiento, 1 paciente en el segundo, 3 en el cuarto y solo 1 después de recibir el quinto ciclo de rituximab. Se registró un paciente sin información de ciclos recibidos.

De acuerdo con estas variables, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes que evolucionaron o no a hipogammaglobulinemia persistente. **Cuadro 2**

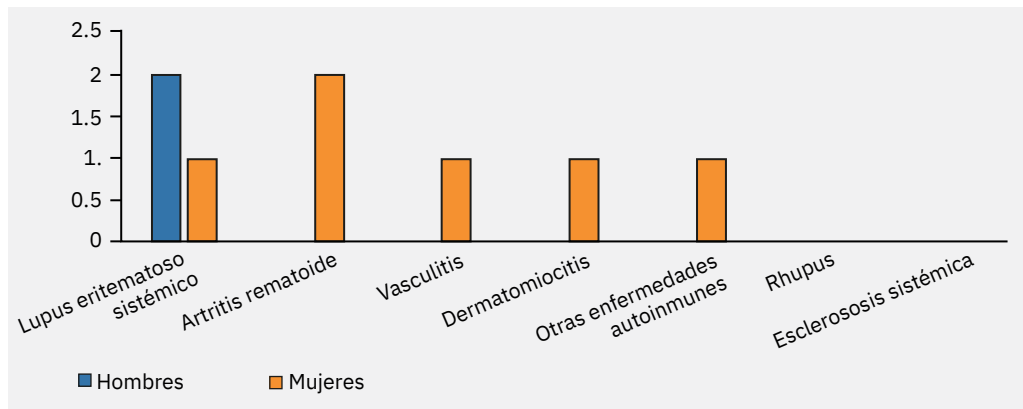
Las concentraciones de inmunoglobulinas en pacientes con hipogammaglobulinemia persistente mostraron un valor medio basal de  $1006.5 \pm 208.5$  mg/dL, y durante el seguimiento (luego de la administración de rituximab) se registró un valor medio, posterior a la última administración, de 466.37 mg/dL (valores mínimo y máximo de IgG post-tratamiento de 320 y 593 mg/dL, respectivamente).

De forma paralela evaluamos las concentraciones de otras inmunoglobulinas en la población total de estudio y encontramos que 7 (2.70%) casos tuvieron una cuantificación sérica de IgA por debajo de 70 mg/

**Cuadro 2. Pacientes con hipogammaglobulinemia persistente relacionada con rituximab**

	1	2	3	4	5	6	7	8
Género	Mujer	Mujer	Hombre	Mujer	Mujer	Mujer	Hombre	Mujer
Edad (años)	46	34	30	68	64	45	32	56
Diagnóstico	Vasculitis	Diabetes tipo 2	Lupus eritematoso sistémico	Lupus eritematoso sistémico	Artritis reumatoide	Pénfigo	Lupus eritematoso sistémico	Artritis reumatoide
Comorbilidades	Hipertensión arterial Diabetes tipo 2	Sin enfermedad concomitante	Sin enfermedad concomitante	Hipotiroidismo	Hipertensión arterial	Hipotiroidismo	Hipertensión arterial Diabetes tipo 2	Sin enfermedad concomitante
Tratamiento	No	No	No	No	No	No	No	No
Rituximab como primera elección	No	No	No	No	No	No	No	No
Posología del Tratamiento previo	Tratamiento combinado Prednisona Ciclofosfamida	Monoterapia	Tratamiento combinado Cloroquina Metotrexato	Monoterapia Leflunomida	Tratamiento combinado Prednisona Metotrexato	Monoterapia Prednisona	monoterapia Metotrexato	Monoterapia Leflunomida
Dosis de rituximab	1	4	2	5	4	4	1	1
Inicio del tratamiento con rituximab	2017	2013	2010	2012	2009	2015	2017	2017
Ultima dosis de rituximab	2017	2017	2014	2017	2015	2017	2017	2017
IgG previa al tratamiento con rituximab (mg/dL)	1400	827	657	901	1010	1030	1440	807
IgG después del tratamiento con rituximab (mg/dL)	320	547	432	368	322	576	593	573
Disminución de IgG (mg/dL)	1060	280	225	533	688	454	847	234





**Figura 3.** Pacientes con evolución a hipogammaglobulinemia persistente por diagnóstico de base y género.

dL, y 35 (13.3%) casos con IgM por debajo de 40 mg/dL. Por su parte, en 1 de los 8 (12.5%) pacientes que evolucionaron a hipogammaglobulinemia persistente se diagnosticó panhipogammaglobulinemia, en otro se informaron concentraciones de IgA por debajo del punto de corte, y dos más (25%) se asociaron con hipogammaglobulinemia IgM.

## DISCUSIÓN

Ante la necesidad de nuevas alternativas terapéuticas dirigidas contra células blanco específicas, así como al auge de tratamientos biológicos inmunosupresores en monoterapia o combinados para diversas enfermedades (crónicas, alérgicas, oncológicas o autoinmunes) y su extensa prescripción alrededor del mundo, se requirió llevar a cabo estudios en varios países (muy pocos en América Latina y puntualmente México) para determinar la seguridad o realizar el seguimiento de casos con énfasis en complicaciones durante el periodo de tratamiento de estos fármacos.<sup>14,15</sup>

Desde hace algunos años se ha informado la hipogammaglobulinemia como uno de los efectos adversos de rituximab, que se espera sea transitoria (de 6, 9, incluso 12 meses), según la bibliografía consultada, y pueda revertirse al suspender el fármaco.

La información reciente de la prevalencia de hipogammaglobulinemia en pacientes que reciben rituximab se ha obtenido a partir de estudios retrospectivos, en los que se evaluaron pacientes adultos con diagnóstico de linfoma, o en grupos delimitados con algún tipo de enfermedad autoinmune, particularmente en quienes padecen artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico o vasculitis asociada con ANCA.<sup>16,17</sup> La prevalencia de hipogammaglobulinemia persistente

reportada en los estudios varía del 3.5 al 30.5%.<sup>11,16-18</sup>

En nuestro estudio consideramos como punto de corte el valor de IgG de 600 mg/dL y encontramos que la prevalencia de hipogammaglobulinemia persistente en pacientes que recibieron rituximab por alguna enfermedad reumatológica autoinmune fue menor a la reportada en otros ensayos. Esta diferencia puede deberse a diversos factores epigenéticos: tipo enfermedad, edad de los pacientes, raza, características ambientales o, bien, factores propios del tipo de estudio o población. Es evidente que la enfermedad de base representa el componente con mayor investigación de la asociación con hipogammaglobulinemia, considerando que los pacientes incluidos en este estudio tenían diagnóstico de alguna enfermedad autoinmune con manifestación sistémica, donde el más frecuente fue artritis reumatoide o lupus revertirse sistémico, mientras que otros estudios han incluido pacientes con linfomas, en quienes existe mayor posibilidad de complicaciones inmunológicas, con disminución de las concentraciones séricas de IgG, comparados con quienes sufren enfermedades no malignas. Casulo y sus colaboradores<sup>19</sup> emprendieron un estudio retrospectivo en 2014, y evaluaron la hipogammaglobulinemia en pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin que recibieron rituximab y encontraron que el 38.5% manifestaron hipogammaglobulinemia *de novo*, mientras que el 72% de los pacientes con concentraciones de IgG basales bajas tuvieron exacerbación de la misma, con lo que se estableció el diagnóstico de hipogammaglobulinemia progresiva.<sup>19</sup>

Por su parte, Van Vollenhoven y su grupo<sup>11</sup> informaron una prevalencia de hipogammaglobulinemia IgG del 3.5% en pacientes con enfermedades au-

toinmunes, lo que refleja una mayor probabilidad de complicaciones inmunológicas por la prescripción de rituximab en sujetos con linfoma *versus* quienes tienen diagnóstico de otro tipo de enfermedades no malignas, autoinmunes específicamente. Otro posible factor asociado con la hipogammaglobulinemia es la edad, pues existe evidencia que la prevalencia de hipogammaglobulinemia asociada con rituximab tiende a ser mayor en la población pediátrica, porque poseen menor cantidad de linfocitos B, o las diferencias significativas en los tratamientos previos que se emplean en la población infantil *versus* adulta.<sup>19,20</sup> Otro factor que puede explicar la disminución en susceptibilidad de hipogammaglobulinemia en nuestra población de estudio es el carácter epigenético; al evaluar el factor racial, la mayor parte los ensayos incluyen pacientes caucásicos, seguido probablemente de la población afroamericana y en menor porcentaje la hispana, sin considerar además los factores socioeconómicos y demográficos propios del centro médico, ya que nuestro estudio se llevó a cabo en pacientes hispanos, mientras que en los estudios previos el porcentaje de este grupo racial no supera el 15% y no evaluaron de manera sistemática ninguna relación entre ambos factores.<sup>14,21</sup>

Kaplan y sus colaboradores<sup>22</sup> reportaron una incidencia de hipogammaglobulinemia persistente similar a la de este estudio. En su investigación evaluaron a 211 pacientes con linfoma no Hodgkin y, comparado con nuestro centro médico, incluyeron sujetos con hipogammaglobulinemia antes de la terapia con rituximab, por lo que quizá tomaron en cuenta pacientes con algún tipo de trastorno innato de la inmunidad, por ejemplo: inmunodeficiencia común variable. La terapia de reemplazo con gammaglobulina intravenosa se indicó en el 81% de la población afectada y todos los pacientes cursaron con hipogammaglobulinemia sintomática (infección de vías respiratorias superiores e inferiores y un caso de endocarditis bacteriana).<sup>22</sup>

En nuestro estudio no identificamos factores asociados con hipogammaglobulinemia persistente, por lo que consideramos que los mecanismos que provocan esta alteración en pacientes con enfermedades autoinmunes parecen ser multifactoriales; incluso algunos autores sugieren que resultan de la actividad, en conjunto, de la enfermedad al inicio del tratamiento o con las primeras dosis, además del proceso inflamatorio relacionado con la enfermedad, el consumo de

corticosteroide u otros inmunomoduladores, entre otros factores; mientras que la hipogammaglobulinemia que aparece de forma tardía puede originarse por la depleción prolongada de las células B, persistencia en el arresto de la diferenciación y apoptosis de la línea celular B, asociada o no con alteraciones en la homeostasis de los linfocitos T, al bloqueo en el cambio de células B naive con linfocitos B de memoria, dificultades en la reconstitución de las células B o, bien, tratarse de pacientes con algún fenotipo de inmunodeficiencia humoral primaria o desregulación inmune latente que se expresó luego de recibir el tratamiento; sin embargo, en la mayor parte de los estudios multivariados no se ha identificado ningún factor de riesgo estadísticamente significativo.<sup>22,23</sup>

Al estudiar la hipogammaglobulinemia asociada con la administración de rituximab, algunos autores describieron una escala de severidad con base en las concentraciones séricas de IgG: 1) hipogammaglobulinemia leve cuando las concentraciones varían de 500-590 mg/dL, 2) hipogammaglobulinemia moderada con valores de 300-490 mg/dL y 3) hipogammaglobulinemia grave cuando aparecen valores por debajo de 300 mg/dL.<sup>17,18</sup>

Con base en esta clasificación, 4 de los 8 pacientes identificados en nuestro estudio se diagnosticaron con hipogammaglobulinemia leve y el resto moderada, con concentraciones séricas de 320-432 mg/dL. Ninguno de los pacientes con hipogammaglobulinemia persistente tuvo valores por debajo de 300 mg/d; sin embargo, se observaron dos casos que iniciaron el tratamiento de reemplazo con gammaglobulina intravenosa por antecedente de diarrea crónica sin aislamiento de microorganismos, sin infecciones de vías respiratorias reportadas en el expediente clínico.

El fenotipo de pacientes con hipogammaglobulinemia que reciben rituximab es variable; algunos estudios informan hipogammaglobulinemia transitoria durante el tratamiento, con posterior recuperación, incluso hipogammaglobulinemia persistente después de suspender el fármaco, con diferentes manifestaciones y repercusión clínica. Estos hallazgos sugieren evaluar si los pacientes manifiestan alguna inmunodeficiencia secundaria debido al efecto depletor de linfocitos B o, bien, se trata de pacientes con algún error innato de la inmunidad que pasa inadvertido y se expresó luego de haber recibido el tratamiento, y por tanto requerirá un procedimiento más detallado

de estudio.

Dentro de las limitaciones de este estudio se encuentran: 1) se trata de un ensayo observacional, retrospectivo, efectuado solo en una institución médica, y únicamente en pacientes adultos diagnosticados con enfermedades reumatológicas autoinmunes, descartando las alteraciones neurológicas, hematológicas y linfoproliferativas. 2) El sesgo de selección es posible, porque no se obtuvo información completa de algunos expedientes, lo que supone una subestimación de la verdadera prevalencia; sin embargo, intentamos minimizar este sesgo al utilizar criterios de inclusión bien definidos. Por la naturaleza observacional y retrospectiva del estudio, solo fue posible establecer la prevalencia de hipogammaglobulinemia y no se llevó a cabo el análisis estadístico que refleje la causalidad.

Aunque no evaluamos si la hipogammaglobulinemia persistente fue resultado de un efecto directo de la terapia con anti-CD20 de forma exclusiva respecto a la capacidad funcional de los linfocitos B para producir las diferentes inmunoglobulinas o, bien, si rituximab representa un factor que estimula la aparición clínica y de laboratorio de algún error innato de la inmunidad inadvertido o no diagnosticado, es importante incluir a estos pacientes en un protocolo de escrutinio inmunológico diagnóstico mayor, con la finalidad de analizar la etiología secundaria o primaria de la hipogammaglobulinemia persistente y establecer el diagnóstico certero, y evaluar si rituximab contribuye con el mecanismo de acción de desenmascarar un defecto inmunológico intrínseco previo y así emitir recomendaciones precisas, acordes con las guías internacionales existentes.<sup>1,10</sup>

Se requieren estudios prospectivos de seguimiento para conocer con mayor precisión la etiología primaria o secundaria, además de las implicaciones clínicas de la hipogammaglobulinemia en la evolución de la enfermedad y el incremento del riesgo de infecciones oportunistas graves, resultado de esta disminución en la función del sistema inmune, en vista de establecer estrategias diagnósticas y terapéuticas precisas que permitan identificar a los pacientes que requieran tratamiento de reemplazo con inmunoglobulina humana y de esta forma disminuir el riesgo de infecciones graves o potencialmente mortales. Hasta el momento no existe un consenso ampliamente aceptado ni guías nacionales o internacionales de la terapia de reem-

plazo con inmunoglobulinas en pacientes que reciben rituximab.

## CONCLUSIONES

La prevalencia de hipogammaglobulinemia persistente en pacientes con diversas enfermedades autoinmunes que reciben rituximab es más baja que la reportada en la bibliografía mundial; sin embargo, su manifestación debe alertar a los médicos para establecer un protocolo de tratamiento y llevar a cabo el seguimiento multidisciplinario. Hasta el momento no se han identificado factores asociados, pronósticos o predictivos, con hipogammaglobulinemia persistente. Se requieren estudios prospectivos adicionales para conocer con mayor precisión las implicaciones de la hipogammaglobulinemia persistente en pacientes con enfermedades autoinmunes.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## REFERENCIAS

- Otani I, Lehman H, Jongco A. Practical guidance for the diagnosis and management of secondary hypogammaglobulinemia: A Work Group Report of the AAAAI Primary Immunodeficiency and Altered Immune Response Committees. *J Allergy Clin Immunol* 2022; 149: 1525-60. doi: 10.1016/j.jaci.2022.01.025
- Velásquez-Ortiz MG, O'Farril-Romanillos PM, Berrón-Ruiz L. Conceptos generales de las inmunodeficiencias humorales. *Rev Alerg Mex* 2020; 67 (2): 142-164. doi: 10.29262/ram.v67i2.763
- Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. The ever-increasing array of novel inborn errors of immunity: an interim update by the IUIS committee. *J Clin Immunol* 2021; 41 (3):666-679. doi: 10.1007/s10875-021-00980-1
- Leandro MJ. Infections related to biologics: agents targeting B cells. *Infect Dis Clin North Am* 2020; 34: 161-178. doi: 10.1016/j.idc.2020.02.013
- Pavlasova G, Mraz M. The regulation and function of CD20: an 'enigma' of B-cell biology and targeted therapy. *Haematologica* 2020; 105: 1494-1506. doi: 10.3324/haematol.2019.243543
- Kridin K, Ahmed AR. Post-rituximab immunoglobulin M (IgM) hypogammaglobulinemia. *Autoimmun Rev* 2020; 19: 102466. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102466
- Tuano SK, Seth N, Chinen J. Secondary immunodeficiencies: An overview. *Annals Allergy Asthma Immunol* 2021; 127 (6):

- 617-626. doi: 10.1016/j.anai.2021.08.413
8. Ohigashi H. Sustained CD4 and CD8 lymphopenia after rituximab maintenance therapy following bendamustine and rituximab combination therapy for lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2015; 56 (11): 3216-8. doi: 10.3109/10428194.2015.1026818
  9. Delate T, Hansen ML, Gutierrez AC, et al. Indications for rituximab use in an integrated health care delivery system. *J Manag Care Spec Pharm* 2020; 26: 832-838. doi: 10.18553/jmcp.2020.26.7.832
  10. Kaplan B, Bonagura V. Secondary Hypogammaglobulinemia An Increasingly Recognized Complication of Treatment with Immunomodulators and After Solid Organ Trasplantation. *Immunol Allerfy Clin N Am* 2019; 39: 31-47. doi: 10.1016/j.iac.2018.08.005
  11. Van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham III CO, Keystone EC, et al. Long-term safety of Rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1496-1502 doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201956
  12. Luterbacher F, Bernard F, Baleyrier F, Ranza E, et al. Case Report: Persistent hypogammaglobulinemia More Than 10 Years After Rituximab Given Post-HSCT. *Front Immunol* 2021; 12: 773853. doi: 10.3389/fimmu.2021.773853
  13. Christou EAA, Giardino G, Worth A, Ladomenou F. Risk factors predisposing to the development of hypogammaglobulinemia and infections post-Rituximab. *Int Rev Immunol* 2017; 36: 1-8. Doi: 10.1080/08830185.2017.1346092
  14. Khojah AM, Miller ML, Klein-Gitelman MS, et al. Rituximab-associated Hypogammaglobulinemia in pediatric patients with autoimmune diseases. *Pediatr Rheumatol Online J* 2019; 17 (1): 61. doi: 10.1186/s12969-019-0365-y
  15. Fernández-Romero DS, Torre MG, Larrauri BJ, Malbran E, et al. Rituximab e hipogammaglobulinemia. *Medicina (Buenos Aires); Medicina (Buenos Aires)*; 75; 5; 10-2015; 319-323.
  16. 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. *Rheumatol* 2014; 53 (10): 1818-24. doi: 10.1093/rheumatology/keu194
  17. Boleto G, Avouac J, Wipff J, 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): 149-154. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.02.010
  18. Marco H, Smith RM, Jones RB, Guerry MJ, et al. The effect of Rituximab therapy on immunoglobulin levels in patients with multisystem autoimmune disease. *BMC Musculoskelet Disord* 2014; 25 (15): 178. doi: 10.1186/1471-2474-15-178
  19. Casulo C, Maragulia J, Zelenetz AD. Incidence of hypogammaglobulinemia in patients receiving Rituximab and the use of intravenous immunoglobulin for recurrent infections. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013; 13 (2): 106-111. doi: 10.1016/j.clml.2012.11.011
  20. Cortazar FB, Pendergraft WF, Wenger J, Owens CT, et al. Effect of Continuous B Cell Depletion With Rituximab on Pathogenic Autoantibodies and Total IgG Levels in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69 (5): 1045-1053. doi: 10.1002/art.40032
  21. Olfat M, Silverman ED, Levy DM. Rituximab therapy has a rapid and durable response for refractory cytopenia in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2015; 24 (9): 966-72. doi: 10.1177/0961203315578764
  22. Kaplan B, Kopyltsova Y, Khokhar A, Lam F, et al. Rituximab and immune deficiency: case series and review of the literature. *J. Allergy Clin. Immunol* 2014; 2 (5): 594-600. doi: 10.1016/j.jaip.2014.06.003
  23. Sacco KA, Abraham RS. Consequences of B-cell-depleting therapy: hypogammaglobulinemia and impaired B-cell reconstitution. *Immunother* 2018; 10 (8): 713-728. doi: 10.2217/imt-2017-0178