



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

**TESIS DOCTORAL**

**EL RITUXIMAB COMO TRATAMIENTO EN  
LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES**

**Helena Marco Rusiñol**

*Mayo 2017*



# EL RITUXIMAB COMO TRATAMIENTO EN LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES

**Tesis presentada por:**

Helena Marco Rusiñol

Programa de Doctorado en Medicina  
Departamento de Medicina – Facultad de Medicina  
Universidad Autónoma de Barcelona

Dr. David Jayne

*Director de la tesis*

Dr. Jose A Ballarin Castan

*Director de la tesis*

Dra. Montserrat M Diaz Encarnación

*Directora de la tesis*

Dr. Salvador Benito Valles

*Tutor de la tesis*

***Helena Marco Rusiñol***

***Doctoranda***

***Barcelona, Mayo 2017***



***A mi padre por estar siempre allí***



# AGRADECIMIENTOS

---

Al mirar hacia atrás de una cosa estoy segura, no hubiera llegado hasta aquí sin la ayuda de muchas personas especiales en mi vida que han iluminado mi camino. A todos ellos quiero agradecerles por la persona que hoy soy y transmitirles lo afortunada que me siento de tenerlos en mi vida. Quiero expresar mi más sentido reconocimiento a todos ellos y en especial a:

A mis padres Tomás y Mercè, a mi hermano y mi cuñada David y Rocio, por ser un ejemplo para mí y darme su apoyo incondicional en todos los momentos de mi vida. A Adrià y Biel por dar alegría a mi vida.

A Miquel por ayudarme y animarme siempre a perseguir mis sueños.

A mis buenas amigas, Montse y Alba por estar conmigo, incluso cuando es difícil.

Al Dr Jose Ballarín y la Dra Montse Díaz por compartir conmigo su amor por esta profesión, enseñarme a ser mejor médico y persona e introducirme en el mundo de la investigación.

Al Dr David Jayne por acogerme en su equipo haciéndome sentir como en casa y guiarme en el mundo de las enfermedades autoinmunes.

A todos los médicos, enfermeras, secretarias y biólogos del departamento de *Vasculitis and Lupus Service, Addenbrooke's Hospital* por su ayuda. En especial a la Dra Rona M Smith por su apoyo inestimable, que con paciencia me ha enseñado y ayudado en mi trabajo.



Al Dr Ignasi J. Gich por hacer de la estadística algo comprensible y hasta divertida en ocasiones.

A mis compañeros de la Fundación Puigvert con los que he recorrido el inicio de este viaje. Y mis compañeras del Hospital Germans Trias i Pujol en especial Maru Navarro, Fredzzia Graterol, Ioana Bancu, Maribel Troya, Mónica Perez, Laura Cañas y Rosa Rincón por su apoyo y compañerismo.

# ÍNDICE

---

1.- ABREVIATURAS Y ANGLICISMOS .....	13
2.- PRESENTACIÓN .....	15
3.- INTRODUCCIÓN .....	17
<b>3.1.- Rituximab .....</b>	<b>19</b>
3.1.1- Células B .....	19
3.1.2- AntígenoCD-20 .....	20
3.1.3- Mecanismo de acción del RTX .....	21
3.1.4.- Indicaciones terapéuticas del RTX .....	22
3.1.5.- Pauta de tratamiento del RTX .....	24
3.1.6.- Consideraciones previas a la administración del RTX .....	25
3.1.7.- Seguridad y efectos adversos del RTX .....	26
3.1.8.- Infecciones en los pacientes en tratamiento con RTX .....	28
3.1.8.1.- Mecanismos para el desarrollo de infección .....	28
3.1.8.2.- Incidencia de las infecciones .....	29
3.1.8.3.- Características de las infecciones .....	30
<b>3.2.- Otros tratamiento inmunosupresores/immunomoduladores .....</b>	<b>31</b>
3.2.1.- Corticoesteroides .....	31
3.2.2.- Ciclofosfamida .....	31
3.2.3.- Azatioprina .....	32
3.2.4.- Micofenolato sódico y micofenolato de mofetil .....	32
3.2.5.- Metrotexate .....	32
3.2.6.- Inmunoglobulina endovenosa .....	33
3.2.7.- Hidroxicloroquina .....	33
3.2.8.- Plasmaféresis .....	33
3.2.9.- Inhibidores de la calcineurina .....	34
3.2.10.- Leflunomida .....	34
3.2.11.- Inhibidores del TNF: Infliximab, Etanercept y Adalimumab - .....	35

3.2.12.- Abatacept	35
3.2.13.-Gusperimus (desoxispergualina)	36
3.2.14.- Dapsona	36
3.2.15.- Sirolimus	36
3.2.16.- Anticuerpos policlonales	37
3.2.17.- Colchicina	37
3.2.18.- Sales de oro	37
<b>3.3.- Enfermedades autoinmunes multisistémicas</b>	<b>38</b>
3.3.1.- Descripción	38
3.3.2.- Vasculitis	39
3.3.2.1.- Concepto de vasculitis	39
3.3.2.2.- Clasificación	39
3.3.2.3.- Aspectos generales de las vasculitis	42
3.3.2.4.- Vasculitis predominantemente de grandes vasos	43
3.3.2.5.- Vasculitis predominantemente de vaso mediano	44
3.3.2.6.- Vasculitis predominantemente de vaso pequeño	46
A.- Vasculitis asociadas a ANCA	46
B.- Vasculitis asociadas con el depósito de inmunocomplejos	54
3.3.2.7.- Vasculitis que incluyen vasos de diferente tamaño	60
3.3.3.- Lupus eritematoso sistémico	63
3.3.4.- Policondritis recidivante	77
3.3.5.- Miopatías inflamatorias	78
3.3.6.- Enfermedades autoinmunes neurológicas	80
<b>3.4.- Inmunoglobulinas</b>	<b>83</b>
3.4.1.- Definición	83
3.4.2.- Estructura de la inmunoglobulina	83
3.4.3.- Formación de las inmunoglobulinas	85
3.4.4.- Función de las inmunoglobulinas	85
3.4.5.-Clases de inmunoglobulinas	86

3.4.6.- Hipogammaglobulinemia .....	88
3.4.6.1.- Hipogammaglobulinemias primarias .....	88
3.4.6.2.- Hipogammaglobulinemias secundarias y asociación con el RTX .....	91
4.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....	93
5.- MATERIAL Y MÉTODOS .....	97
<b>5.1.- Diseño</b> .....	99
<b>5.2.- Población de estudio</b> .....	99
<b>5.3.- Recogida y tratamiento de los datos</b> .....	99
<b>5.4.- Variables del estudio</b> .....	100
<b>5.5.- Definiciones</b> .....	101
<b>5.6.- Análisis estadístico</b> .....	106
6.- RESULTADOS .....	109
<b>6.1.- Características de los pacientes</b> .....	111
<b>6.2.- Respuesta al tratamiento</b> .....	114
<b>6.3.- Hipogammaglobulinemia</b> .....	115
6.3.1.- Frecuencia y severidad de los niveles bajos de inmunoglobulinas .....	115
6.3.2.- Niveles de inmunoglobulinas durante el seguimiento tras la administración de la primera dosis de RTX .....	119
6.3.3.- Factores de riesgo para el desarrollo de hipogammaglobulinemia tras el tratamiento con la primera dosis de RTX .....	121
6.3.4.- Efecto de la dosis de RTX en los niveles de inmunoglobulinas tras el tratamiento con la primera infusión de RTX .....	125
6.3.5.- Hipogammaglobulinemia severa .....	129
6.3.6.- Necesidad de inmunoglobulinas endovenosa como reposición .....	129
<b>6.4.- Infecciones severas tras el tratamiento con la primera infusión de RTX</b> ----	130
6.4.1.- Incidencia de las infecciones severas .....	130
6.4.2.- Localización y etiología de las infecciones severas .....	130
6.4.3.- Factores de riesgo para las infecciones severas .....	132
6.4.4.- Tiempo a la primera infección severa .....	136

6.4.5.-Efecto de la dosis de RTX en las infecciones severas	
durante el seguimiento -----	136
6.4.6.- Niveles de inmunoglobulinas e infecciones severas -----	137
<b>6.5.- Infecciones leves/moderadas tras el tratamiento</b>	
<b>con la primera infusión de RTX -----</b>	<b>139</b>
6.5.1.-Incidencia de las infecciones leves/moderadas -----	140
6.5.2.- Localización y etiología de las infecciones leves/moderadas -----	140
6.5.3.- Factores de riesgo para las infecciones leves/moderadas -----	141
6.5.4.- Tiempo a la primera infección leves/moderadas -----	144
6.5.5.-Efecto de la dosis de RTX en las infecciones leves/moderadas	
durante el seguimiento -----	145
6.5.6.- Niveles de inmunoglobulinas e infecciones leves/moderadas -----	146
<b>6.6.- Mortalidad -----</b>	<b>147</b>
7.- DISCUSIÓN -----	149
8.- CONCLUSIONES -----	161
9.- BIBLIOGRAFIA -----	165
10.- ANEXOS -----	195
11.- PUBLICACIONES DERIVADAS DE LA TESIS -----	219

# 1.- ABREVIATURAS Y ANGLICISMOS

---

AINE	Antiinflamatorio no esteroideo
ANA	Anticuerpos antinucleares
ANCA	Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos
ANCA-MPO	ANCA contra las proteínas mieloperoxidasa
ANCA-PR3	ANCA contra las proteínas proteinasa 3
AR	Artritis reumatoide
BILAG	British Isles Lupus Assessment Group
C-ANCA	Patrón citoplasmático ANCA
CMV	Citomegalovirus
DEI	Disease Extent Index
ECLAM	European Consensus Lupus Activity Measure
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
ERA-EDTA	European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association
EULAR	European League Against Rheumatism
FDA	Food and Drug Administration
FEV1	Volumen Espiratorio Máximo en el primer segundo
FIM	Factor inhibidor de la migración
FVC	Capacidad Vital Forzada
GPA	Granulomatosis con poliangeítis (Wegener)
Grumbling	Discomfort
HR	Hazard Ratio
IC	Intervalo de confianza
Ig	Inmunoglobulina
IgA	Inmunoglobulina A
IgG	Inmunoglobulina G
IgM	Inmunoglobulina IgM

IL	Interleuquina
IF	Inmunofluorescencia
IFI	Inmunofluorescencia indirecta
IS/IM	Inmunosupresor/Inmunomodulador
ISN/RPS	International Society of Nephrology/Renal Pathology Society
LES	Lupus eritematoso sistémico
LMP	Leucoencefalopatía multifocal progresiva
LNH	Linfoma no-Hodgkin
ME	Microscopio electrónico
MO	Microscopia óptica
NK	Células NK o natural killer o asesina natural
PAM	Poliangeítis microscópica
PAN	Poliarteritis nodosa
P-ANCA	Patrón perinuclear ANCA
RMN	Resonancia magnética
RTX	Rituximab
SAF	Síndrome antifosfolipídico
Screening	Cribado
SLAM	Systemic Lupus Activity Measure
SLEDAI	Systemic Lupus Activity Measure
TAC	Tomografía axial computarizada
TBC	Tuberculosis
TNF	Factor de necrosis tumoral
TR	Trasplante renal
TRS	Tratamiento renal sustitutivo
VHB	Virus hepatitis B
VIH	Virusde la inmunodeficiencia humana
VSP	Vasculitis sistémica primaria

## 2.- PRESENTACIÓN

---

En este estudio intentaremos dar respuesta a algunas de las preguntas que nos hacemos cuando prescribimos RTX a un paciente. Centrándonos en dos aspectos muy importantes y que actualmente están en discusión, el estudio de la hipogammaglobulinemia y las infecciones severas y leves/moderadas en una cohorte de pacientes con enfermedad autoinmune multisistémica en tratamiento con RTX.

Inicialmente haremos un repaso al RTX, el fármaco que han recibido nuestros pacientes y en el que nos centraremos para estudiar su posible relación con la hipogammaglobulinemia y las infecciones. Dado que presentamos pacientes con diferentes enfermedades autoinmunes multisistémicas recidivantes/ refractarias haremos un repaso por todas las enfermedades autoinmunes incluidas en el estudio y de todos los tratamientos inmunosupresores/ inmunomoduladores usados en algún momento (previamente o posteriormente a la administración de la primera dosis de RTX) en los pacientes de nuestro estudio.

Tras la presentación de nuestros resultados discutiremos la evidencia científica que los avala y la importancia que podría tener en la morbi-mortalidad de nuestros pacientes el conocimiento de los factores de riesgo para desarrollar infecciones con la finalidad de minimizarlos.





### **3.- INTRODUCCIÓN**

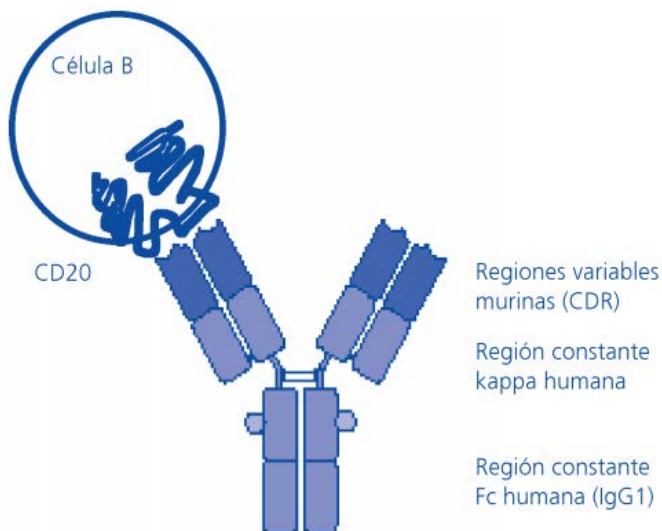
---



### **3.1.- RITUXIMAB (RTX):**

El RTX es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano, obtenido por ingeniería genética, que se une de forma específica a la molécula CD-20 humana. Es una inmunoglobulina (Ig) glucosilada constituida por las regiones constantes de las Ig de clase G y subclase 1 (IgG1) humanas y las secuencias de la región variable de las cadenas ligeras y pesadas murinas. Este anticuerpo se produce a partir de un cultivo en suspensión de células de mamífero (células de ovario de hámster chino) y se purifica mediante cromatografía de afinidad y de intercambio iónico, y procedimientos específicos de inactivación y de eliminación de virus (1,2). Figura 1.

**Figura 1:** Representación esquemática de CD20 y del anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20. Tomado de G. Fernández Fresnedo, et al. Rituximab en el tratamiento de las enfermedades glomerulares. NefroPlus 2009;2:24-33.



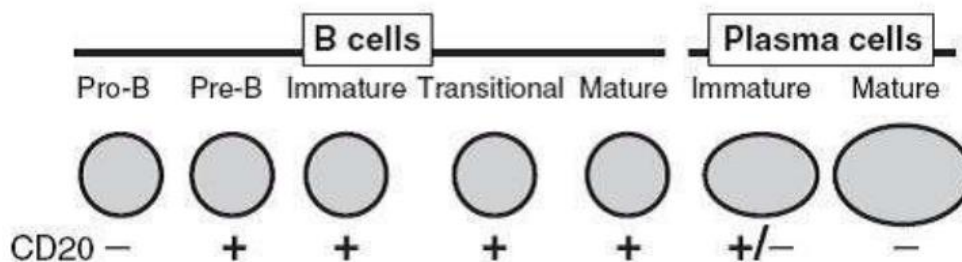
#### **3.1.1- CÉLULAS B:**

Las células B se generan a partir de las células madre de la médula ósea, donde maduran desde el estadio de célula pro-B hasta el de célula B inmadura, pasando por el de célula pre-B. Tras la maduración y la selección en la médula ósea, las células B maduras salen a la circulación sanguínea como células vírgenes que, después del encuentro con el antígeno para el que son específicas, se activan y migran al compartimento perifolicular del centro

germinal donde estas células B sufren un nuevo proceso de selección periférica y maduración para convertirse en células B de memoria o en células plasmáticas productoras de anticuerpos de alta afinidad. Las principales funciones de la célula B son: formación de autoanticuerpos, producción de citoquinas, presentación de antígenos y regulación de las funciones de las células T directamente o a través de macrófagos.

La expresión del CD-20 incluye desde el estadio de célula pre-B a la célula B de memoria. Además, el CD-20 se expresa en más del 90% de las células B del linfoma no hodgkiniano, pero no se detecta en las células madres, proB o plasmáticas. Así, la depleción de células B mediada por RTX mantiene la capacidad regenerativa al no afectar a los precursores y preserva la inmunidad humoral al mantener intactas las células plasmáticas (3). Figura 2

**Figura 2:** Expresión del antígeno CD20 en las etapas de maduración de las células B. Tomado de Sabathi R, et al. B-cell-targeted therapy for systemic lupus erythematosus. Drugs 2006;66(15):1933-48.



### **3.1.2- ANTÍGENO CD-20:**

El receptor de superficie CD20 es una fosfoproteína cuya función es poco conocida, carece de ligandos naturales conocidos y está presente en la superficie de las células B (3). Posee 4 dominios transmembrana con terminaciones tanto carboxi como aminotermiales, localizadas en el citoplasma y con un segmento extracelular de aproximadamente 43 residuos aminoácidos terminales. La región extracelular de la proteína presenta 2 grupos de determinantes antigénicos, que son reconocidos por el RTX (4).

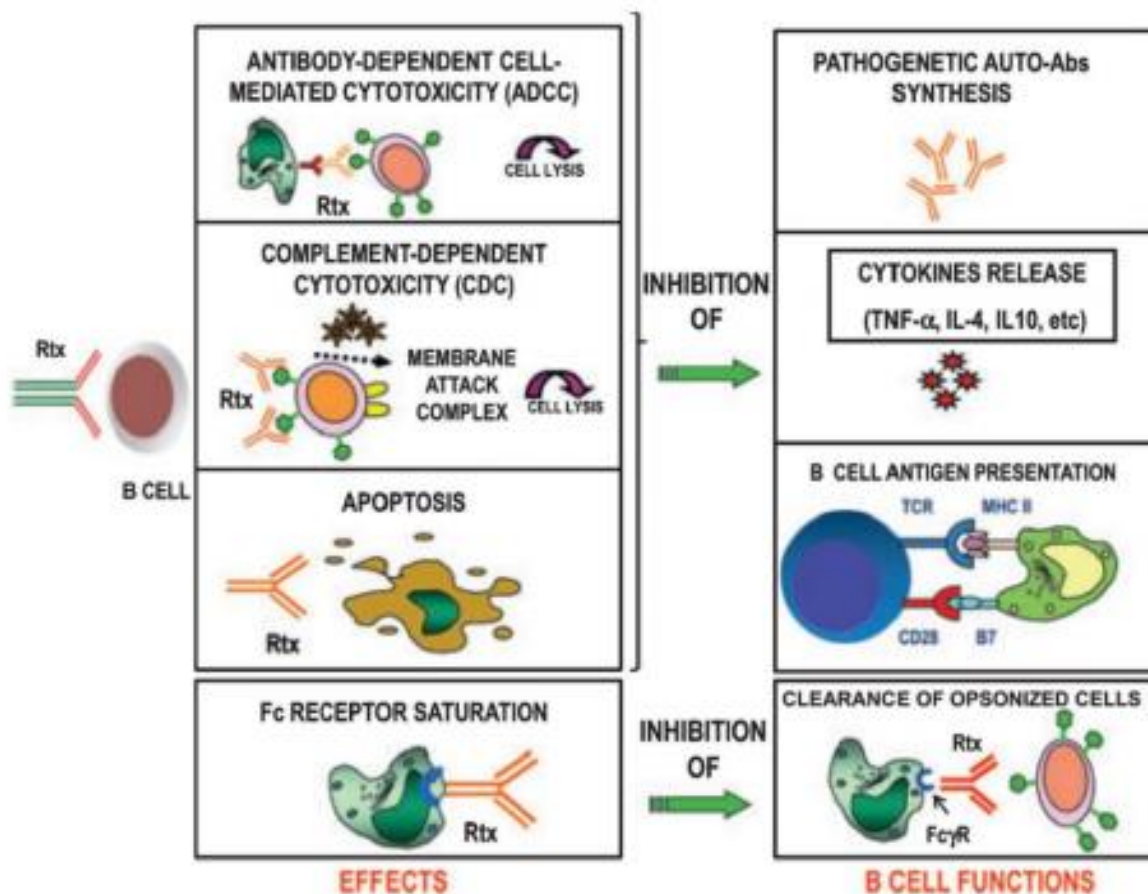
El antígeno CD20 es una diana ideal y muy efectiva, ya que puede aparecer en la superficie celular en una concentración de unas 250000 moléculas/célula, lo que permite una gran

acumulación de anticuerpos monoclonales en la membrana plasmática. Como consecuencia de la unión del anticuerpo con el antígeno, se produce la muerte de las células B.

### 3.1.3- MECANISMO DE ACCIÓN DEL RTX:

El RTX produce la destrucción de células B por diversos mecanismos (5) que se describen en la figura 3.

**Figura 3:** Mecanismos de acción del RTX. Tomado de Perosa F, et al. CD-20 depleting therapy in autoimmune disease: from basic research to the clinic. Intern Med 2010;267(3):260-77.



### Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos

En este proceso las células efectoras del sistema inmune, en especial células natural killer (NK), aunque también monocitos y granulocitos, son activadas al unirse a la región Fc del

RTX; y liberan gránulos citotóxicos que destruyen las células que están recubiertas por el RTX.

#### Citotoxicidad dependiente del complemento

Ocurre a partir de la activación del sistema del complemento sérico una vez que el RTX se une a las células B. En este proceso interviene una región de la porción constante de la IgG, que tiene gran capacidad para activar el complemento. Este es el principal mecanismo por el que se eliminan las células B en la sangre periférica.

#### Apoptosis

Se trata de una forma de autodestrucción celular mediada por la propia célula. La integridad del citoesqueleto se pierde, la membrana sufre invaginaciones y expone en su cara externa moléculas de fosfatidilserina. Finalmente, al ser fagocitados los restos apoptóticos, no se promueve la respuesta inflamatoria.

#### **3.1.4.- INDICACIONES TERAPÉUTICAS DEL RTX:**

El RTX fue aprobado por la FDA para el tratamiento del linfoma de células B en el 1997 (6), para el tratamiento de la artritis reumatoide en el 2006 (7–9) y para las vasculitis de pequeño vaso asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) en el 2011 (10,11).

#### Linfoma de Células B:

- Está indicado en combinación con quimioterapia en el tratamiento de pacientes con linfoma no-Hodgkin (LNH) folicular estadio III-IV que no hayan sido tratados previamente.
- Está indicado para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con LNH folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción.

- Está indicado en monoterapia en el tratamiento de pacientes con LNH folicular estadio III-IV que son quimiorresistentes o están en su segunda o posterior recidiva tras la quimioterapia.

- Está indicado en combinación con quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona) en el tratamiento de pacientes con LNH difuso de células B grandes CD20 positivas.

#### Leucemia linfática crónica:

Está indicado en combinación con quimioterapia en el tratamiento de pacientes con leucemia linfática crónica, que no hayan sido tratados previamente o que estén en recidiva o refractarios a un tratamiento previo.

#### Artritis reumatoide (AR):

Esta indicado, en combinación con metotrexato, en pacientes adultos para el tratamiento de AR activa grave en pacientes que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, incluyendo uno o más tratamientos con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF)

#### Vasculitis de pequeño vaso asociadas a ANCA (Granulomatosis con poliangéitis y poliangéitis microscópica):

Está indicado, en combinación con glucocorticoides, para la inducción de la remisión en pacientes adultos con granulomatosis con poliangéitis (Wegener) (GPA) y con poliangéitis microscópica (PAM) (10,11).

Las vasculitis de pequeño vaso asociadas a ANCA son enfermedades que pueden presentar recidivas tras el tratamiento de inducción por lo que está indicada la realización de un tratamiento de mantenimiento. El RTX ha sido utilizado como tratamiento de mantenimiento con buenos resultados (12–18) y se ha realizado un estudio comparando su efecto con la azatioprina objetivándose un descenso de las recidivas en la GPA (19).



### Otras enfermedades autoinmunes:

A pesar de no estar aprobado por la FDA el RTX es utilizado como tratamiento de uso compasivo en otras enfermedades autoinmunes. En las enfermedades autoinmunes las células B ocupan un papel central, bien a través de su papel como presentadoras de antígenos o bien mediante su papel coestimulador. La producción patológica de anticuerpos es la característica de numerosas enfermedades sistémicas por lo que el RTX ha comenzado a emplearse en una gran variedad de estas patologías como el lupus eritematoso sistémico (LES), vasculitis como la arteritis de takayasu, poliarteritis nodosa (PAN) o las vasculitis de pequeño vaso asociadas a inmunocomplejos, las miopatías inflamatorias, la policondritis recidivante o enfermedades autoinmunes neurológicas, tal y como veremos más adelante.

#### **3.1.5.- PAUTA DE TRATAMIENTO DEL RTX:**

La dosis de RTX establecida en el LNH es de 375 mg/m<sup>2</sup> intravenosa, semanal durante 4 semanas. La dosis establecida en la AR es de 2 infusiones de 1000 mg, separados en un intervalo de 2 semanas.

La vida media es de 20 días, aunque se registran niveles hasta 6 meses después de la administración. La depleción de células B es máxima a las 2 semanas de la última infusión; y la recuperación es variable, entre los 6 y 12 meses después del tratamiento (7,20,21).

No se ha encontrado una relación clara entre la depleción de los linfocitos B circulantes medida por citometría de flujo convencional y la respuesta o la recaída de los síntomas, y sí que parece haber relación entre la persistencia de linfocitos B en sangre periférica a las 2 semanas de la administración y la ausencia de respuesta clínica cuando se utiliza citometría de flujo de alta sensibilidad (22,23).

Previa a la administración del RTX se debe administrar premedicación consistente en un antipirético y un antihistamínico. La administración de otros tratamientos depende de cada patología en concreto.

### **3.1.6.- CONSIDERACIONES PREVIAS A LA ADMINISTRACIÓN DE RTX:**

Previo a la administración del RTX es importante realizar una historia clínica y exploración física detallada, así como, exploraciones complementarias concretas para minimizar el riesgo de efectos adversos. En la anamnesis se debe profundizar en la presencia de alergias, el uso de tratamientos IS recibidos previamente, la presencia de enfermedad cardiovascular o cáncer, la presencia de infecciones activas y crónicas, probable contacto con pacientes con tuberculosis y el calendario de vacunación del paciente.

Es conveniente realizar un screening de tuberculosis (TBC) (aunque con el RTX no existe evidencia de mayor frecuencia de TBC); y del virus hepatitis B (VHB) dado que se han descrito casos de reactivación (24). La depleción de células B puede limitar la respuesta a vacunas, por lo que se considera apropiado vacunar a los pacientes frente al neumococo, gripe y VHB en caso de que no estén inmunizados, un mes antes de iniciar la terapia con RTX (25).

El RTX actúa específicamente sobre el antígeno CD20 que se expresa en las células B, pero no en las células plasmáticas, por lo que inicialmente se pensaba que no causaba hipogammaglobulinemia tal y como se vio en los primeros estudios, fase I y fase II, usado como único agente en el linfoma B no Hodgkin (LNH) (26). Sin embargo, en los últimos años y en plazos de seguimiento más prolongados, se han informado casos de hipogammaglobulinemia secundarias a su uso en distintas enfermedades (7,27–35). Basándose en estos artículos se recomienda realizar niveles basales de inmunoglobulinas.

El uso de RTX está contraindicado en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad cardíaca grave no controlada.

El tratamiento con Trimetropin-sulfametoxazol no se ha utilizado como profilaxis en el tratamiento con RTX, aunque en las últimas revisiones de infecciones por *Pneumocystis* en las enfermedades autoinmunes como las vasculitis asociadas a ANCA se recomienda su uso en la fase de inducción, sobre todo en los pacientes con afectación pulmonar y dosis elevadas de prednisona (36,37).

### **3.1.7.- SEGURIDAD Y EFECTOS ADVERSOS DEL RTX:**

La mayor evidencia de la seguridad del RTX procede de los pacientes tratados por neoplasias hematológicas en primer lugar y posteriormente en la AR. Aunque en los últimos años ha aumentado la evidencia en otras enfermedades autoinmunes como la vasculitis o el lupus (38).

En este apartado haremos referencia a las reacciones relacionadas con la perfusión, los trastornos cardiacos y los trastornos hematológicos. Las infecciones se explicarán en el siguiente punto.

#### **Reacciones relacionadas con la perfusión:**

Los efectos adversos más frecuentes son las reacciones infusionales. Ocurren en torno al 30-35%, generalmente en la primera infusión y suelen ser de carácter leve-moderado. Generalmente se trata de un síndrome pseudogripal (fiebre, escalofríos, náuseas, cefalea) que ocurre en las primeras horas de la infusión y suelen ceder al disminuir el ritmo de infusión. Menos frecuentemente, pueden aparecer episodios de hipotensión, broncoespasmo, prurito o rash (21).

En 31 pacientes con LES refractario o recidivante que recibieron tratamiento con RTX en la Unidad de Vasculitis y Lupus en el Hospital de Addenbrooke en Cambridge entre 2002 y 2008. Las reacciones leves-moderadas fueron frecuentes, 20 episodios ocurrieron en 14 pacientes (45%). Trece fueron inmediatas, siendo el más común la disnea. Siete fueron reacciones retardadas como síndromes gripales. Siete pacientes (23%) tuvieron reacciones adversas graves, sólo tres fueron inmediatas (38) (Tabla 1). En los 65 pacientes con vasculitis asociadas a ANCA en 4 centros del Reino Unido el RTX fue bien tolerado sin objetivarse ninguna reacción adversa grave debido a la infusión (39).

**Tabla 1:** Reacciones adversas graves del RTX. Tomado de Catapano, et al. Long-term efficacy and safety of rituximab in refractory and relapsing systemic lupus erythematosus. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(11):3586–3592.

Patient	RTX course	Reaction time	Symptoms	Intervention with glucocorticoids	Subsequent RTX
3	I	2 weeks later	Pericarditis	P, 20 mg/day	No
8	I	48 h later	Serum sickness reaction	IV MP, 1500 mg	No
20	I	During infusion	Throat swelling, rash and tachycardia	None	Yes (no complications)
23	I	48 h later	Breathlessness, polymyalgia	None	Yes (no complications)
25	III	During infusion	Wide spread rash	None	No
6	III	During infusion	Anaphylaxis	P, 30 mg/day	No
2	V	1 week later	Pyrexia and polyarthralgia	None	No

Serum sickness reaction was characterized by polyarthritits and vasculitic rash; anaphylactic reactions were characterized by lip swelling, tachycardia, chest pain, headache and hypertension.

IV MP, intravenous methyl prednisolone; P, prednisolone.

### Trastornos cardiacos:

Los trastornos cardiacos se han descrito en el tratamiento con RTX en el LNH y la AR. En el estudio que incluyó 31 pacientes con LES refractario o recidivante que recibieron tratamiento con RTX en la Unidad de Vasculitis y Lupus en el Hospital de Addenbrookes en Cambridge no se describió ningún trastorno cardiaco (a excepción de una pericarditis dos semanas tras la administración de RTX) (38). En el estudio multicéntrico de pacientes con vasculitis asociadas a ANCA en 4 centros del Reino Unido se describió una intervención de una válvula aórtica a los 8 meses de la administración del RTX sin poder atribuirse como efecto secundario del RTX (39).

### Trastornos hematológicos:

La neutropenia tardía se define como un recuento de neutrófilos  $\leq 1.0 \times 10^9/L$ . Puede ocurrir desde 1 mes hasta 1 año posterior al tratamiento con RTX. Suele recuperarse de forma espontánea y su diagnóstico es de exclusión, tras descartar el resto de causas. El tratamiento con factor estimulador de las colonias de granulocitos humanos es necesario cuando la neutropenia es severa, especialmente cuando existe un riesgo elevado de infecciones. Su incidencia depende de la patología de base, se objetivó en 8% de los pacientes tratados con RTX por linfoma (40). En un estudio del registro de la Sociedad

francesa de Reumatología que incluyó 2624 pacientes (1975 con AR y 649 con otras enfermedades autoinmunes) se objetivó neutropenia tardía en 40 pacientes (1,5%) (41).

Otros efectos adversos son la producción de anticuerpos antiquméricos (20-50%), trombocitopenia (9%) o la asociación con daño intersticial pulmonar agudo (42).

### **3.1.8.- INFECCIONES EN LOS PACIENTES EN TRATAMIENTO CON RTX:**

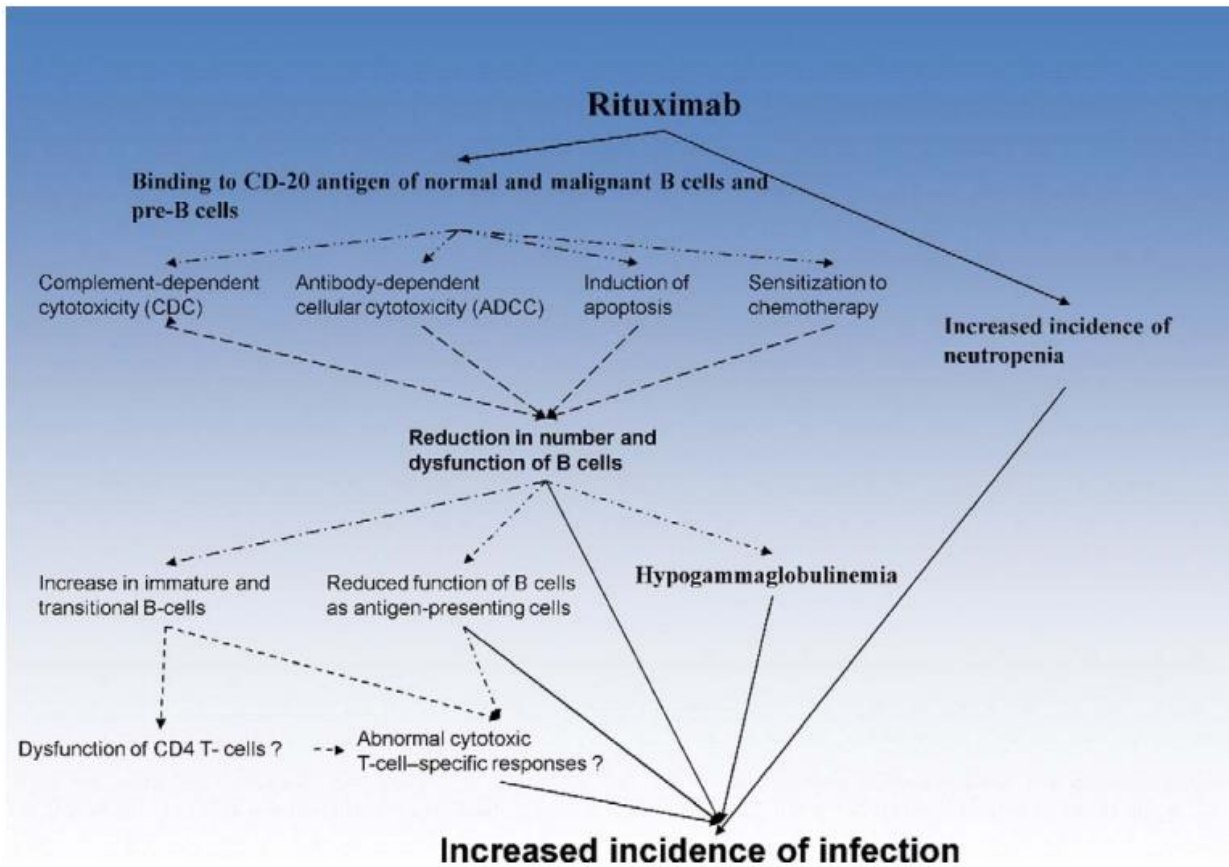
Las infecciones son una casusa importante de mortalidad en los pacientes con enfermedad autoinmune multisistémica, ha sido reportada como la primera causa de muerte sobretodo en el primer año tras la primera infusión de RTX (17,36,43-45).

#### **3.1.8.1.- Mecanismos para el desarrollo de infección:**

El RTX causa una depleción de las células B. Esta depleción añadida a otros mecanismos como las citopenias, la neutropenia tardía, la hipogammaglobulinemia y el efecto regulador de las células B sobre la función de las células T se cree que podrían contribuir al desarrollo de infecciones en los pacientes en tratamiento con RTX (46). Figura 4

Las causas hematológicas han sido explicadas anteriormente. La relación de la hipogammaglobulinemia con las infecciones está por aclarar con artículos publicados en los dos sentidos en el LNH (26,47), la AR (24,35) y enfermedades autoinmunes multisistémicas (48,49). Aunque sí que destacan casos publicados con pacientes con hipogammaglobulinemia severa y persistente con infecciones recurrentes que requirieron tratamiento con Ig endovenosas como tratamiento de reposición (50,51).

**Figura 4:** Mecanismos de acción del RTX relacionados con el desarrollo de infecciones. Tomado de Kelesidis T, et al. Does rituximab increase the incidence of infectious complications? A narrative review. Int J Infect Dis 2011;15(1):e2-16



### **3.1.8.2.- Incidencia de las infecciones:**

En los ensayos clínicos de enfermedades hematológicas, AR y LES se comparó el riesgo de desarrollar infecciones con el uso del RTX añadido al tratamiento estándar versus el tratamiento estándar con placebo sin objetivarse un aumento en el ratio de infección, incluyéndose las infecciones oportunistas (9,52–55). Aunque sí que existen estudios que objetivaron una mayor ratio de infección al añadir el RTX (56). El ratio de infección descrito en los ensayos clínicos realizados en vasculitis ANCA positivas con el RTX fue equivalente a los descritos con la ciclofosfamida (49,57).

La incidencia de las infecciones en las enfermedades multisistémicas en tratamiento con RTX variaron según la patología de base tal y como demostró el estudio del registro nacional alemán (43). En el estudio publicado del registro español de enfermedades

autoinmunes multisistémicas, se evidenció un ratio de infección severa global de 11,25 por 100 pacientes-año (58).

### **3.1.8.3.- Características de las infecciones:**

Las infecciones leves/moderadas fueron las más frecuentes en los pacientes en tratamiento con RTX (10,43,56,59). Las infecciones severas y moderadas fueron predominantemente bacterianas con una menor incidencia para los virus y los hongos (52,56,58). La mayoría se localizaron en el sistema respiratorio (52,58,60,61). El ratio de infección disminuyó tras el primer año de la administración del RTX (43,62).

Las infecciones en los pacientes en tratamiento con RTX son multifactoriales. La edad, comorbilidades como la afectación pulmonar, el tratamiento concomitante con prednisona son factores que se han relacionado con un mayor riesgo de infección (37).

El tratamiento inmunosupresor confiere un aumento del riesgo de las enfermedades oportunistas, aunque el riesgo se sigue manteniendo bajo (63). Aunque la reactivación del VHB y la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) son enfermedades infrecuentes es importante recordarlas siempre dado la severidad de su cuadro.

Reactivación VHB: El VHB puede reactivarse en pacientes que están recibiendo tratamiento IS y causar una hepatitis aguda con un fallo hepático fulminante, con un elevado ratio de mortalidad (64). Es mandatorio realizar un screening para HBsAg, anti-HBs y anti-HBc previo a iniciar el tratamiento y valorar la necesidad de tratamiento antiviral previo al inicio del tratamiento con RTX (65).

Leucoencefalopatía multifocal progresiva: Es una enfermedad oportunista rara del sistema nervioso central causada por la reactivación del virus JC. Su diagnóstico se basa en la aparición de síntomas neurológicos subagudos como alteración de la marcha con deterioro cognitivo, confirmando su diagnóstico mediante una RM (resonancia magnética) y/biopsia cerebral. Inicialmente se describieron casos en pacientes hematológicos tratados con RTX, pero también se han reportado pacientes con LES. En los pacientes con

enfermedades autoinmunes sin enfermedades concomitantes como cáncer o VIH su incidencia se cree que es de 0,2 por 100.000 (37).

## **3.2.- OTROS TRATAMIENTOS INMUNOSUPRESORES/**

### **INMUNOMODULADORES (IS/IM):**

Revisaremos los diferentes fármacos usados en algún momento (previamente o posteriormente a la administración de la primera dosis de RTX) en los pacientes de nuestro estudio.

#### **3.2.1.- CORTICOESTEROIDES:**

Es un fármaco muy utilizado en las enfermedades autoinmunes multisistémicas. El efecto antiinflamatorio se produce mediante la reducción de la expresión de las citoquinas inflamatorias y también puede inducir apoptosis en las células inmunes (66). Su mecanismo de acción incluye varios efectos: inducción de la linfopenia, reducción de la diferenciación y proliferación de los linfocitos, sobre todo los linfocitos T, reducción de las linfocinas como la interleuquina (IL) IL-1, IL-2, TNF y FIM (factor inhibidor de la migración), alteración de la función de los macrófagos y del procesamiento y presentación de antígenos (67). Dentro de los efectos secundarios cabe destacar la obesidad, hipertensión arterial, diabetes, psicosis esteroidea, glaucoma, osteoporosis, necrosis ósea de la cabeza del fémur, cataratas, ulcus gastroduodenal, perforaciones, miopatía esteroidea, infecciones incluyendo las oportunistas, distribución anormal de la grasa, insuficiencia suprarrenal, alteraciones menstruales, retraso en la cicatrización, acné e hirsutismo (66).

#### **3.2.2.- CICLOFOSFAMIDA:**

Es una mostaza nitrogenada que actúa sobre el DNA inhibiendo la proliferación celular. Su efecto es mayor sobre los linfocitos B que los T, siendo un agente excelente para enfermedades mediadas por anticuerpos (68). Sus efectos secundarios incluyen la supresión de la médula ósea con el riesgo de infecciones incluyendo las oportunistas,



toxicidad a nivel de vejiga, alopecia, riesgo de neoplasias e infertilidad en función de la dosis, náuseas, vómitos, anorexia y decoloración de la piel y uñas (66).

### **3.2.3.- AZATIOPRINA:**

Es un inhibidor de la síntesis de purinas y su acción pasa por su metabolización a 6-mercaptopurina y actúa predominantemente en las células T (69), en el procesamiento y presentación del antígeno, así como en la proliferación y diferenciación de las células inmunocompetentes (70). Los principales efectos secundarios tóxicos son hematológicos (leucopenia, trombocitopenia) que son reversibles con la disminución o supresión de la droga, hepáticos (aumento de transaminasas), infecciosas, gastrointestinales (náuseas, vómitos y anorexia) (66).

### **3.2.4.- MICOFENOLATO SÓDICO Y MICOFENOLATO DE MOFETIL:**

Presenta una potente acción inmunosupresora, actúa bloqueando la síntesis de las purinas en los linfocitos T y B activados y selectivamente inhibe su proliferación dejando intactas el resto de las líneas celulares (71). Se utiliza como tratamiento de inducción y de mantenimiento de enfermedades autoinmunes (72,73). Los principales efectos secundarios son digestivos, hematológicos e infecciosos.

### **3.2.5.- METROTEXATE:**

Posee cuatro mecanismos de acción: agente antifolato, disminuye la acumulación de agentes tóxicos como las poliaminas, disminuye la concentración intracelular de glutatión y aumenta los niveles extracelulares de adenosina; todo lo anterior produce una inhibición de la proliferación celular del sistema inmunológico y una actividad antiinflamatoria potente (74). A dosis bajas se utiliza como IS en enfermedades autoinmunes y reumáticas. La toxicidad principal incluye hepatotoxicidad, cirrosis, nefrotoxicidad, citopenia, úlceras orales y neumonitis intersticial (75).

### **3.2.6.- INMUNOGLOBULINA ENDOVENOSA:**

Las Ig actúan como inmunorreguladoras, aunque los mecanismos de acción no son del todo conocidos. Se cree que su mecanismo de acción se basa en los anticuerpos anti-idiotipos (frente al marcador antigénico de la región variable de las Ig). Estos anticuerpos anti-idiotipos están presentes en los preparados comerciales de Ig y actúan de tres maneras: neutralizando los anticuerpos, aumentando la producción de linfocinas y disminuyendo la producción de anticuerpos (76). Los efectos adversos se pueden dividir en tres grupos: 1.- Reacciones no anafilácticas que son las más frecuentes y se presentan hasta en el 4% de los pacientes. Al iniciar la infusión puede aparecer cefalea, lumbalgia, náuseas y vómitos. Al finalizar la infusión pueden aparecer fiebre, cefalea, taquicardia y hiper o hipotensión. 2.- Reacciones anafilácticas que son poco frecuentes y se relacionan con la presencia de agregados de Ig que activan el complemento. 3.- Transmisión de agentes infecciosos, raramente en el momento actual. (77)

### **3.2.7.- HIDROXICLOROQUINA:**

Es un antipalúdico de síntesis que también se utiliza para reducir la inflamación en el tratamiento de la AR y del LES. Su uso requiere controles oftalmológicos periódicos, dada la posibilidad de toxicidad retiniana.

### **3.2.8.- PLASMAFÉRESIS:**

La aféresis puede definirse, como una modalidad terapéutica que consiste en la extracción de un volumen determinado de plasma con el fin de eliminar aquellos patógenos considerados responsables de una enfermedad o bien sus manifestaciones clínicas. El recambio plasmático masivo, es una modalidad terapéutica que ha conseguido tres tipos de resultados favorables (78): 1.- Modular la respuesta inmune y disminuir aquellos componentes responsables de la enfermedad, anticuerpos, inmunocomplejos, paraproteínas, etc. 2.- Reemplazamiento de factores deficitarios de plasma, con plasma fresco. 3.- Otros efectos sobre el sistema inmune mejorando la depleción de fibrinógeno, citoquinas y complemento mejorando la actuación del sistema retículo endotelial.

### **3.2.9.- INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA:**

Las propiedades inmunosupresoras del tacrolimus y la ciclosporina son similares, a pesar de que sus estructuras moleculares son notablemente diferentes (el tacrolimus es un macrólido aislado del hongo *Streptomyces tsukabaensis* y la ciclosporina es un polipéptido cíclico de 11 aminoácidos extraído del hongo *Tolipocladium inflatum*).

La **ciclosporina** inhibe la respuesta inmune dependiente de los linfocitos T. Su modo de acción es la inhibición de forma potente de la activación de los linfocitos T y la producción de mediadores celulares, en especial las IL-2 y IL-4 por inducción de los linfocitos T helper (CD4) (79).

El **tacrolimus** muestra una acción inmunosupresora similar pero más potente que la de la ciclosporina inhibiendo la respuesta inmune tanto humoral como celular, en concreto y de forma selectiva actúa sobre las células T a través de su interacción con una inmunofilina citoplasmática específica (FKBP-12) (80).

Debido a la gran variabilidad intra e interindividual de la farmacocinética de estos fármacos y a su estrecho margen terapéutico, es preciso monitorizar las concentraciones en sangre para ajustar la posología.

Los principales efectos secundarios son: nefrotoxicidad dependiente de dosis, alteraciones gastrointestinales, elevación enzimas hepáticas, aumento de neoplasias y infecciones. Con la ciclosporina es más frecuente la hipertensión arterial y la dislipemia y con el tacrolimus el temblor, parestesias y aumento de la glucemia.

### **3.2.10.- LEFLUNOMIDA:**

Es un inmunomodulador que actúa a nivel enzimático en la síntesis de novo de bases pirimidínicas, fundamentales para la activación de linfocitos. A nivel hepático se convierte en su metabolito activo y se une a la albúmina y otras proteínas plasmáticas en un 100%, de ahí que su vida media alcance los 15 días. Los efectos secundarios más importantes son

hepatotoxicidad y alteraciones gastrointestinales. Otros efectos pueden ser diarrea, náuseas e hipertensión (81).

### **3.2.11.- INHIBIDORES DEL TNF: Infliximab, Etanercept y Adalimumab.**

Son anticuerpos monoclonales tipo IgG obtenidos por tecnología del DNA recombinante. Su mecanismo de acción consiste en antagonizar el efecto biológico del TNF alpha como citoquina fundamental que interviene en el proceso inflamatorio.

Se clasifican en:

**Infliximab:** primer anticuerpo monoclonal quimérico de ratón.

**Etanercept:** proteína humana compuesta por el receptor p75 del TNF y la porción Fc de la IgG1 humana

**Adalimumab:** al igual que infliximab, es un anticuerpo monoclonal pero en este caso totalmente humanizado

Los efectos adversos más frecuentes son la reacción local en el punto de inyección. En el caso de Infliximab, las reacciones debido a la infusión (dolor de cabeza, náuseas, urticaria y anafilaxia) que se minimizan con la premedicación. Otros efectos adversos importantes son el riesgo de infección incluyendo las oportunistas, descompensación de la insuficiencia cardiaca, linfomas y enfermedades desmielinizantes (82).

### **3.2.12.- ABATACEPT:**

Es una proteína de fusión formada por el dominio extracelular CTLA-4 humano y el fragmento Fc de la IgG1 humana. Se une de forma competitiva y con gran afinidad a CD80 y CD86 de las células presentadoras de antígeno, evitando que estas se unan a CD28 en el linfocito T, y así interfiriendo en su activación. Por este mecanismo de acción es capaz de disminuir la activación de las células T y de inhibir la producción de citoquinas, tales como el TNF-alfa y la IL-6 (83).

Los efectos secundarios más frecuentes son la cefalea, HTA, molestias gastrointestinales a parte de la relación con las infecciones.

### **3.2.13.-GUSPERIMUS (DESOXISPERGUALINA):**

Es un análogo sintético de spergualin, un compuesto aislado a partir de cultivos del *Bacillus laterosporus*. In vitro produce inhibición de la diferenciación de las células T a células citotóxicas e inhibe la maduración de las células B. También disminuye la expresión del receptor de la IL-2 y ocasionalmente disminuye la producción de IL-2 e IL-1 (84).

Como efectos adversos se relaciona con infecciones, alteraciones gastrointestinales y hematológicas transitorias, y parestesias periorales leves y temporales.

### **3.2.14.- DAPSONA:**

Es parte del grupo de las sulfamidas, químicos sintéticos que fueron los pioneros de la terapia antibiótica. En 1937, tras describirse el efecto antibiótico se publicaron sus efectos antiinflamatorios en experimentos murinos. Se sabe que la función antimicrobiana de la dapsona se debe a un efecto bacteriostático que inhibe la síntesis de ácido fólico; no obstante, el efecto antiinflamatorio aún se encuentra en estudio (85) .

Los efectos secundarios más frecuentes son la hemólisis, metahemoglobinemia y agranulocitosis sobre todo cuando se asocia a otros agentes en la profilaxis de la malaria. Se pueden producir reacciones de hipersensibilidad cutánea. Más infrecuentes son las náuseas, vómitos, anorexia, dolor de cabeza, hepatitis y psicosis (85).

### **3.2.15.- SIROLIMUS:**

Es un antibiótico macrólido producido por *Streptomyces hygroscopicus*, un actinomiceto. El sirolimus impide la progresión del ciclo celular en las células T y bloquea los receptores de la IL-2 y la señal de transducción mediada por el factor de crecimiento (86).

Los efectos secundarios más frecuentes son las infecciones, trombocitopenia, anemia o leucopenia, hipocalcemia, hipofosfatemia, hiperlipidemia, hiperglucemia, cefalea, hipertensión, molestias gastrointestinales y erupciones.

### **3.2.16: ANTICUERPOS POLICLONALES:**

Consisten en fracciones de gammaglobulinas del suero obtenidas de animales inmunizados con linfocitos humanos, timocitos o linfoblastos cultivados. La fracción IgG contiene anticuerpos específicos para los antígenos de superficie de las células T. Su mecanismo de acción es variado y está relacionado con los distintos tipos empleados. Como efectos adversos se citan la fiebre, escalofríos, reacción anafiláctica e infecciones víricas. A largo plazo puede aparecer erupción cutánea y trombocitopenia en relación probablemente con anticuerpos antiplaquetarios inducidos (87).

### **3.2.17.- COLCHICINA:**

Es un alcaloide derivado de varias especies de *Colchicum autumnale* (azafrán de otoño, azafrán de la pradera). Su mecanismo de acción no es del todo conocido, inhibe la migración de los granulocitos hacia el área inflamada, esto reduce la liberación de ácido láctico y enzimas proinflamatorias que ocurre durante la fagocitosis. Puede también interferir en la formación de quininas y leucotrienos (88). Los efectos secundarios más frecuentes son los gastrointestinales, neuritis periférica con el tratamiento prolongado, discrasias sanguíneas, alopecia, hipertensión y nefrotoxicidad.

### **3.2.18.- SALES DE ORO:**

El aurotiomalato sódico es una sal de oro que inhibe la actividad de diferentes subtipos de células del sistema inmune aunque no se conoce con exactitud su mecanismo de acción. Como efectos adversos se conoce la toxicidad mucocutánea. Las complicaciones hematológicas son raras, siendo la más frecuente la trombopenia. Se ha relacionado con afectación renal y hepática. Son frecuentes las alteraciones del sentido del gusto y

reacciones postinyección caracterizadas por debilidad, náuseas, mareos, vómitos, sudoración y enrojecimiento facial (89).

### **3.3.- ENFERMEDADES AUTOINMUNES MULTISISTÉMICAS:**

Revisaremos las diferentes enfermedades autoinmunes multisistémicas que presentan los pacientes de nuestro estudio.

#### **3.3.1.- DESCRIPCIÓN:**

Las enfermedades autoinmunes multisistémicas conforman un amplio grupo de entidades de variada expresión clínica y que pueden afectar a cualquier órgano. En general son poco frecuentes y suelen afectar a la población joven. La etiología no se conoce pero se cree que un agente ambiental puede alterar al sistema inmune, el cual no reconoce los antígenos como propios y los ataca en individuos genéticamente predispuestos. Las enfermedades autoinmunes multisistémicas suelen ser un reto para los médicos involucrados en ellas e incluyen un grupo integrado por diferentes especialistas como internistas, nefrólogos, reumatólogos, dermatólogos, cardiólogos y neurólogos. Es importante el conocimiento de estas enfermedades para poder sospecharlas en una fase temprana pudiendo así realizar un correcto diagnóstico y un rápido tratamiento mejorando su pronóstico.

Los pacientes con enfermedad autoinmune multisistémica presentan un mayor riesgo de infecciones por los propios defectos del sistema inmune y el riesgo de infección aumenta más cuando se utilizan agentes IS para tratar la enfermedad (90). La disfunción del sistema inmune innato y adaptativo conduce a un mayor riesgo de infección en algunos de los pacientes con enfermedad autoinmune multisistémica. El tratamiento con IS como glucocorticoides, micofenolato, azatioprina, ciclofosfamida, RTX y belimumab entre otros son factores conocidos que aumentan más el riesgo de infección en nuestros pacientes (90). Esto nos ayuda a dar una explicación del porque las infecciones son una causa muy importante de morbilidad y mortalidad en estos pacientes y la importancia de conocer todos los factores relacionados para poder minimizarlos al máximo.

### **3.3.2.- VASCULITIS:**

#### **3.3.2.1.- Concepto de vasculitis:**

El término de vasculitis hace referencia a un amplio grupo de enfermedades clínicamente heterogéneas con un sustrato histológico común; la presencia de un infiltrado inflamatorio en el espesor de la pared de los vasos sanguíneos. La inflamación del vaso puede originar estenosis, obstrucción, aneurismas o rotura produciéndose daño en los tejidos. La inflamación puede ser primaria o secundaria a otro proceso. Puede afectar vasos de cualquier calibre. Las características clínicas dependen del tamaño del vaso involucrado, la severidad de la afectación y la localización de los vasos afectados.

#### **3.3.2.2.- Clasificación:**

La clasificación de las vasculitis es dificultosa debido a que, junto a entidades clinicopatológicas bien definidas, existen numerosas formas de solapamiento y no es excepcional la existencia de casos que no encajan adecuadamente en ninguna de las categorías admitidas. Así cuadros clínicos e histológicos similares pueden corresponder a causas distintas, conllevar a pronósticos diferentes y requerir una aproximación terapéutica distinta.

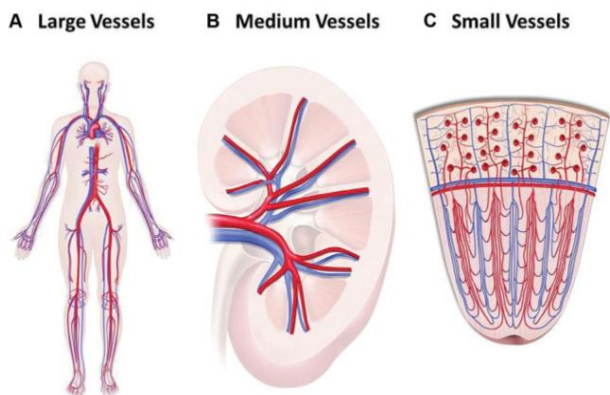
Existen diferentes clasificaciones que se han ido modificando durante estos años y algunas se han adaptado para la edad pediátrica. Merece la pena mencionar la clasificación publicada en 1952 por Zeek que representó el primer intento de sistematizar las vasculitis (91). En 1978 Fauci realizó una nueva clasificación que intentó tener en cuenta aspectos clinicopatológicos e implicaciones terapéuticas (92). En 1990 el American Collage of Rheumatology, elaboró unos criterios de clasificación, referidos sólo a siete enfermedades vasculíticas (93). Posteriormente, se propuso una nueva clasificación basada tanto en el calibre de los vasos como en la existencia o no de un proceso de base que fue modificada para la edad pediátrica (94). En 1993 un grupo de expertos reunidos en Chapel Hill consensuaron una clasificación de la vasculitis para adultos con la intención de realizar una referencia unificadora a nivel internacional, definieron cada término y establecieron



un sistema estandarizado de nomenclatura y unos marcadores clínicos e histológicos para cada grupo (95). En 1997 Savage propuso una clasificación donde combinó el tamaño del vaso con la ausencia o presencia de granulomatosis para clasificar la vasculitis en la infancia (96). En el 2005 se realizó una conferencia en Viena para consensuar la primera clasificación específica para la edad pediátrica por parte de la Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica (97) que fue validado en el consenso de Ankara del 2008 con el soporte de la Liga Europea de Reumatología y Pediatric Rheumatology International Trials Organization (98).

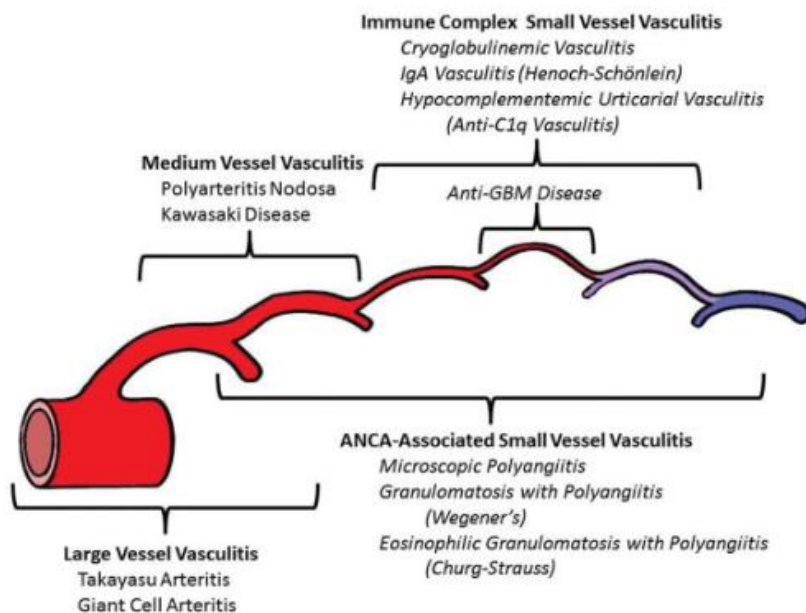
La última revisión, y la que utilizaremos, fue en el 2012 por la Conferencia Internacional de Chapel Hill que se basa en la diferenciación según el tamaño del vaso afectado (figura 5) y la presencia de ANCA (99). Además, se realizan cambios en la nomenclatura, entre los cambios propuestos se sugiere el uso de granulomatosis eosinofílica con poliangeítis en lugar de Síndrome de Churg Strauss y la formal adopción del termino ANCA-asociados a vasculitis para los 3 procesos poliangeítis microscópica (PAM), granulomatosis con poliangeítis (GPA) y granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (EGPA). La categorización según el tamaño y el vaso afectado se encuentra detallada en la figura 6.

**Figura 5:** Clasificación de Chapel Hill según el tamaño de los vasos. Tomado de Jennete JC, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65(1):1-11



Tipos de vasos definidos como grandes vasos (A), vasos medianos (B) y vasos pequeños (C) en la nomenclatura de la conferencia de Chapel Hill. El riñón es usado como ejemplo de los vasos de mediano y pequeño tamaño. Los grandes vasos son la aorta y sus ramas principales y sus venas análogas. Los vasos de mediano tamaño son principalmente arterias viscerales y venas en sus iniciales ramas. Los vasos de pequeño tamaño son arterias intraparenquimatosas, arteriolas, capilares, vénulas y venas.

**Figura 6:** Distribución de la afectación de los vasos según gran tamaño, mediano o pequeño. Tomado de Jennete JC, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65(1): 1-11



El diagrama muestra aorta, arterias de gran tamaño, arterias de mediano tamaño, arterias de pequeño tamaño/arteriolas, capilares, vénulas y venas. Existe un importante solapamiento con respecto a la afectación arterial y que a pesar de que predominantemente puedan afectar un tamaño vascular esto no descarta otra afectación. Anti-GBM: anti-membrana basal glomerular. ANCA: anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos.

### **3.3.2.3.- Aspectos generales de las vasculitis:**

El tipo de cambios patológicos, la localización de la lesión, el tamaño del vaso y la extensión del daño vascular determina la expresión clínica de la enfermedad y la severidad de la misma.

Síntomas como fiebre, fatiga, pérdida de peso y dolor con elevación de los parámetros de inflamación en la analítica pueden ser los síntomas iniciales indicando una inflamación sistémica. Posteriormente es preciso una evaluación de todos los órganos que pueden verse afectados requiriendo una anamnesis y exploración física dirigida y detallada. En la anamnesis siempre se debe preguntar por la historia familiar, infecciones recientes y exposición a drogas. La exploración física debe incluir: 1.- Toma de la presión arterial en ambas extremidades, 2.- Palpación de pulsos periféricos y auscultación en busca de soplos de la arteria carótida, axilares, aorta y renal 3.- Exploración detallada de la piel en busca de nódulos, púrpura, úlceras, microinfartos o livedo reticularis. 4.- También es importante la exploración neurológica por la posible afectación en algunas vasculitis.

La analítica debe incorporar hemograma completo, parámetros de inflamación, evaluación de los enzimas hepáticos, urea, creatinina e ionograma. Es importante la evaluación de la orina con estudio de proteinuria y del sedimento para estudiar la afectación renal. Posteriormente la realización de estudio inmunológico como anticuerpos antinucleares (ANA), ANCA o complemento entre otros, las pruebas radiológicas o la necesidad de diagnóstico histológico debe valorarse individualmente según la sospecha clínica.

El esquema de tratamiento de las vasculitis hoy en día se subdivide en una primera fase de *inducción de la respuesta*, que tiene como objetivo la remisión precoz del brote y dura normalmente de tres a seis meses. La segunda, o de *mantenimiento de la respuesta*, tiene como objetivo evitar el desarrollo de brotes durante la evolución y mantener la mejoría conseguida en la fase de inducción.

### **3.3.2.4.- Vasculitis predominantemente de grandes vasos:**

Incluye la **arteritis de Takayasu** y **arteritis de células gigantes**. La definición incluida en el consenso de Chapel Hill se encuentra adjunta en la tabla 2

**Tabla 2:** Definición de la vasculitis de grandes vasos según el consenso de Chapel Hill. Tomado de Jennete JC, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum 2013; 65:1-11.

CHCC2012 name	CHCC2012 definition
<b>Large vessel vasculitis (LVV)</b>	Vasculitis affecting large arteries more often than other vasculitides. Large arteries are the aorta and its major branches. Any size artery may be affected.
<b>Takayasu arteritis (TAK)</b>	Arteritis, often granulomatous, predominantly affecting the aorta and/or its major branches. Onset usually in patients younger than 50 years.
<b>Giant cell arteritis (GCA)</b>	Arteritis, often granulomatous, usually affecting the aorta and/or its major branches, with a predilection for the branches of the carotid and vertebral arteries. Often involves the temporal artery. Onset usually in patients older than 50 years and often associated with polymyalgia rheumatica.

Nos centraremos únicamente en la **arteritis de Takayasu** ya que en nuestro estudio no se incluye ningún paciente con arteritis de células gigantes.

#### Definición y epidemiología

Afecta a la aorta y sus ramas principales. La afectación más común es la arteria aorta, arteria renal, arteria subclavia y arterias carótidas (100). La distribución de la enfermedad es mundial con mayor prevalencia en asiáticos y mejicanos. La incidencia en Europa es de 1-3 casos por millón de habitantes, suele ser una enfermedad que afecta a personas menores de 40 años. Es más común en las mujeres que hombres (100,101).

#### Clínica

El diagnóstico temprano es un reto ya que la clínica suele ser inespecífica: hipertensión, cefalea, mareos, dolor abdominal, claudicación de las extremidades, fiebre y pérdida de

peso. Otros indicadores son las mialgias, artralgias, sudoración y dolor de espalda. El síntoma más frecuente es la hipertensión arterial, seguida por la desaparición de pulsos distales y la presencia de soplos. También se pueden presentar manifestaciones cardiacas como cardiomiopatía, insuficiencia cardiaca o valvulopatía (100,101).

#### Pruebas complementarias

Una vez la enfermedad es sospechada las técnicas de imagen ayudan a realizar el diagnóstico. La prueba referente es la angiografía, pero al ser una técnica invasiva unido a que no puede detectar signos de inflamación agudos se suele realizar el angioTAC (Tomografía axial computarizada) o la resonancia magnética (RMN) que son menos invasivos y pueden detectar cambios de diámetro del vaso y engrosamientos de la pared del vaso (101).

#### Tratamiento

No hay estudios aleatorizados en el tratamiento y existe poca evidencia para respaldar el tratamiento. La primera línea de tratamiento de inducción suelen ser dosis elevadas de prednisona combinado con otro IS como la ciclofosfamida, los Anti-TNF o el tocilizumab. Seguido por un tratamiento de mantenimiento de dosis bajas de prednisona unido a otro tratamiento IS, habitualmente metrotexate. Otras posibilidades pueden ser el micofenolato, la azatioprina o el RTX (102,103). El tratamiento favorece un mejor control y previene la recurrencia de la estenosis. La angioplastia, cuando está indicada, es eficiente en el tratamiento del Takayasu y aumenta la supervivencia (101).

#### **3.3.2.5.- Vasculitis predominantemente de vaso mediano:**

Incluye la **poliarteritis nodosa (PAN)** y la **enfermedad de Kawasaki**. La definición incluida en el consenso de Chapel Hill se encuentra adjunta en la tabla 3.

**Tabla 3:** Definición de la vasculitis de vaso mediano según el consenso de Chapel Hill. Tomado de Jennete JC, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum 2013; 65:1-11.

<b>Medium vessel vasculitis (MVV)</b>	Vasculitis predominantly affecting medium arteries defined as the main visceral arteries and their branches. Any size artery may be affected. Inflammatory aneurysms and stenoses are common.
<b>Polyarteritis nodosa (PAN)</b>	Necrotizing arteritis of medium or small arteries without glomerulonephritis or vasculitis in arterioles, capillaries, or venules, and not associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA).
<b>Kawasaki disease (KD)</b>	Arteritis associated with the mucocutaneous lymph node syndrome and predominantly affecting medium and small arteries. Coronary arteries are often involved. Aorta and large arteries may be involved. Usually occurs in infants and young children.

Nos centraremos únicamente en la **PAN** ya que en nuestro estudio no se incluye ningún paciente con enfermedad de Kawasaki.

### **Poliarteritis nodosa:**

#### Definición y epidemiología

Es predominantemente una enfermedad de vaso de mediano tamaño. La incidencia actual es de 0 a 1,6 casos por millón de habitantes. Afecta más frecuentemente a hombres que mujeres. La media de edad suele ser de 50 años. En adultos la PAN se suele asociar con VHB observándose un descenso de la enfermedad con la vacunación (104).

#### Clínica

La PAN incluye desde formas benignas únicamente cutáneas a formas multisistémicas. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son: clínica constitucional, erupción cutánea, artralgias, mialgias, mononeuritis múltiple, afectación gastrointestinal (isquemia, infarto, hemorragia o perforación), afectación cardíaca (enfermedad isquémica), afectación renal (proteinuria, hematuria o deterioro de la función renal), hipertensión y dolor testicular (104).

### Pruebas complementarias

La analítica suele reflejar la afectación sistémica con parámetros de inflamación elevados. Los ANCA suelen ser negativos. El diagnóstico se realiza por biopsia o arteriografía. La biopsia revela necrosis fibrinoide envolviendo las arterias de mediano tamaño, con abundantes neutrófilos y rotura de lámina elástica interna. Los cambios angiográficos incluyen microaneurismas, oclusión o estenosis (104). La biopsia renal no suele ayudar en el diagnóstico y comporta un riesgo importante de sangrado al poder existir afectación en los vasos de mediano tamaño.

### Tratamiento

El tratamiento actual de la PAN se basa en corticoides para tratar las formas sin afectación de órganos principales añadiendo ciclofosfamida cuando hay afectación de órganos principales como tratamiento de inducción. Posteriormente se recomienda azatioprina o metrotexate con dosis bajas de corticoides como tratamiento de mantenimiento. El uso coadyuvante de la plasmaféresis en los casos resistentes también debe tenerse en cuenta (105). Existen casos reportados tratados con infliximab o rituximab con éxito (106).

#### **3.3.2.6.- Vasculitis predominantemente de vaso pequeño:**

Se dividen en dos grupos: **A.- Vasculitis asociadas a ANCA** que incluye poliangeítis microscópica (PAM), granulomatosis con poliangeítis (GPA) y granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (EGPA) y **B.- Vasculitis asociadas con el depósito de inmunocomplejos** que incluye enfermedad por anticuerpos antimembrana basal glomerular, crioglobulinemia, púrpura de Schönlein-Henoch y vasculitis urticariforme hipocomplementémica.

#### **A.- Vasculitis asociadas a ANCA**

Incluye la PAM, GPA y EGPA que son enfermedades raras. La GPA es más frecuente en el norte de Europa y en Estados Unidos mientras la PAM es más frecuente en el Sur de Europa, Asia y el Pacífico (107). En Europa la incidencia anual de la GPA se estima de 5-10

casos por millón de habitantes y de la PAM de 2-11 casos por millón de habitantes. Son enfermedades típicamente descritas en los adultos con un pico en la 5ª y 7ª década de la vida (107).

La definición incluida en el consenso de Chapel Hill para las vasculitis asociadas a ANCA se encuentra adjunta en la tabla 4.

**Tabla 4:** Definición de las vasculitis de vaso pequeño asociadas a ANCA según el consenso de Chapel Hill. Tomado de Jennete JC, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65:1-11

Small vessel vasculitis (SVV)	Vasculitis predominantly affecting small vessels, defined as small intraparenchymal arteries, arterioles, capillaries, and venules. Medium arteries and veins may be affected.
ANCA-associated vasculitis (AAV)	Necrotizing vasculitis, with few or no immune deposits, predominantly affecting small vessels (i.e., capillaries, venules, arterioles, and small arteries), associated with myeloperoxidase (MPO) ANCA or proteinase 3 (PR3) ANCA. Not all patients have ANCA. Add a prefix indicating ANCA reactivity, e.g., MPO-ANCA, PR3-ANCA, ANCA-negative.
Microscopic polyangiitis (MPA)	Necrotizing vasculitis, with few or no immune deposits, predominantly affecting small vessels (i.e., capillaries, venules, or arterioles). Necrotizing arteritis involving small and medium arteries may be present. Necrotizing glomerulonephritis is very common. Pulmonary capillaritis often occurs. Granulomatous inflammation is absent.
Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) (GPA)	Necrotizing granulomatous inflammation usually involving the upper and lower respiratory tract, and necrotizing vasculitis affecting predominantly small to medium vessels (e.g., capillaries, venules, arterioles, arteries and veins). Necrotizing glomerulonephritis is common.
Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA)	Eosinophil-rich and necrotizing granulomatous inflammation often involving the respiratory tract, and necrotizing vasculitis predominantly affecting small to medium vessels, and associated with asthma and eosinophilia. ANCA is more frequent when glomerulonephritis is present.



## A1.- ANCA

Los ANCA son un grupo de autoanticuerpos, principalmente de tipo IgG, dirigidos contra antígenos que se encuentran presentes en el citoplasma de los granulocitos neutrófilos. La determinación se realiza inicialmente por inmunofluorescencia indirecta (IFI) con la que se pueden observar dos tipos de patrones el citoplasmático (C-ANCA) o el perinuclear (P-ANCA) (108), y siempre debe ser complementado con el estudio de ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) con dos patrones, PR3-ANCA que se correlaciona con el patrón C-ANCA por IFI y el patrón MPO-ANCA que se correlaciona con el patrón P-ANCA por IFI (109). La sensibilidad y especificidad diagnóstica de estos anticuerpos para estas enfermedades es alta, relacionándose fundamentalmente los p-ANCA con especificidad PR3 con la GPA y la especificidad MPO con la PAM y los c-ANCA (110).

La positividad de ambos en un mismo paciente puede ocurrir raramente y suelen asociarse con un peor pronóstico. También se debe tener en cuenta que en un 8-15% de los pacientes con vasculitis de pequeño vaso los ANCA pueden ser negativos, por lo que es importante no excluir el diagnóstico de esta enfermedad sólo por la negatividad de este marcador (111). La cuantificación de los ANCA se recomienda como monitorización del seguimiento de la actividad de la enfermedad.

## A2.- Granulomatosis con poliangeítis (GPA)

Los pacientes frecuentemente presentan afectación de: Vías respiratorias superiores (rinorrea, secreción nasal hemorrágica o purulenta, dolor en los senos, úlceras nasales, pérdida auditiva conductiva o sensorial y otorrea) (112). Tracto respiratorio inferior (tos, disnea, dolor pleural, y hemoptisis) (113). Artralgias de forma frecuente y artritis de forma infrecuente y que suele ser poliarticular, simétrica y no deformante. Alteraciones oculares (conjuntivitis, ulceración corneal, epiescleritis, escleritis, neuropatía óptica, obstrucción del conducto nasolacrimal, proptosis, diplopía, vasculitis retiniana y uveítis) (114). Sistema nervioso periférico (mononeuritis múltiple o polineuritis simétrica) y raramente del sistema nervioso central (nervios craneales, masas de origen vasculítico, accidentes

cerebrovasculares) (115). Afectación cardíaca (pericarditis, miocarditis, arteritis coronaria, infarto agudo de miocardio, endocarditis, valvulitis o alteración del sistema de conducción) (116). Alteraciones cutáneas (púrpura palpable, úlceras, vesículas, pápulas, lesiones hemorrágicas, nódulos subcutáneos, livedo reticularis y necrosis digital). De forma infrecuente también se puede afectar el tracto gastrointestinal, y el tracto genitourinario inferior entre otros (117,118).

#### A3.- Poliangeítis microscópica (PAM)

Aunque ambas enfermedades se han estudiado conjuntamente y en los estudios publicados se incluyen ambas entidades, existen diferencias entre ellas que se deben tener en cuenta de cara a ajustar el tratamiento en cada paciente. La PAM suele afectar a menor número de órganos, no suelen afectarse las vías respiratorias superiores, no suelen existir granulomas en las biopsias y tiene menos porcentaje de recidivas (118).

#### A4.- Pruebas de laboratorio

En las pruebas de laboratorio igual que en las vasculitis previamente reportadas se suele observar aumento de los parámetros de inflamación. El compromiso renal viene dado característicamente por proteinuria no nefrótica, anormalidades del sedimento urinario y insuficiencia renal aguda. La función renal inicial ha demostrado ser un buen predictor pronóstico (118).

#### A5.- Pruebas de imagen

La radiografía de tórax puede poner de manifiesto la presencia de nódulos pulmonares, cavitados o no, infiltrados, hemorragia pulmonar, nódulos solitarios, condensación lobar, derrame pleural u otras alteraciones. La sensibilidad de la TAC es mucho mayor que la de la radiografía simple. Estas pueden mostrar nódulos, áreas pulmonares “en vidrio deslustrado”, consolidación del espacio aéreo, masas, engrosamiento de la pared traqueal y bronquial, así como adenopatías hiliares y mediastínicas. La presencia de nódulos cavitados, masas y áreas en “vidrio deslustrado”, probablemente representan actividad

inflamatoria de la enfermedad, mientras que la existencia de bronquiectasias e imágenes lineales septales o no septales, representan cambios fibróticos crónicos (113). La broncoscopia puede mostrar alteraciones traqueobronquiales en forma de inflamación vasculítica, ulceraciones, estenosis, hemorragias y lesiones pseudotumorales. El lavado broncoalveolar ayuda a excluir procesos infecciosos sobreañadidos (113).

La TAC y la RM de la cabeza y cuello son de gran utilidad para delimitar las lesiones cerebrales, meníngeas, de partes blandas y la posible afectación ósea, sobre todo en las lesiones del tracto respiratorio superior, senos paranasales y zonas orbitarias. La gammagrafía con leucocitos marcados puede mostrar captación en las zonas de actividad inflamatoria pulmonar, renal, intestinal, meníngea, esplénica y nasal (118).

#### A6.- Anatomía patológica

En las vasculitis de pequeño vaso es importante la realización de una biopsia siempre que esto sea posible. En el estudio histológico la lesión anatomopatológica característica incluye típicamente necrosis y vasculitis que afecta vasos de pequeño calibre predominantemente (pudiéndose afectar vasos de mediano calibre). En la GPA se pueden observar cambios granulomatosos (117).

Se debe tener en cuenta la posibilidad de biopsia nasofaríngea ya que suelen ser menos invasiva, aunque las biopsias de senos nasales y paranasales tienen un escaso rendimiento. La biopsia cutánea revela una vasculitis leucocitoclástica, sin depósitos (o con escasos depósitos) de complemento e Ig en la inmunofluorescencia (IF) (119). La biopsia pulmonar se ha realizado en ausencia de otra clínica; la biopsia transbronquial tiene muy mala rentabilidad por lo que es necesario realizar toracoscopia para conseguir una muestra adecuada lo que es invasivo y se intenta evitar siempre que sea posible (120). Otra opción puede ser la biopsia del nervio safeno o muscular si hubiera clínica compatible.

La biopsia renal es importante realizarla siempre que sea posible para confirmar el diagnóstico y como valor pronóstico de la afectación renal. La lesión histológica en

microscopía óptica (MO) muestra característicamente una glomerulonefritis necrotizante con reacción extracapilar con IF negativa para Ig y complemento, patrón paucimune. Al microscopio electrónico (ME) se observa edema subendotelial, microtrombos y degranulación de los neutrófilos (121).

En el 2010, un grupo internacional de patólogos desarrollaron una nueva clasificación histopatológica para glomerulonefritis asociadas a ANCA validada en 100 pacientes (122). En esta nueva clasificación se propuso un nuevo e intuitivo esquema en cuatro categorías: *clase focal* ( $\geq 50\%$  de los glomérulos normales), *clase extracapilar* ( $\geq 50\%$  de glomérulos con semilunas celulares), *clase esclerótica* ( $\geq 50\%$  de glomérulos esclerosados) y *clase mixta* ( $< 50\%$  normal,  $< 50\%$  semilunas celulares,  $< 50\%$  esclerosados). La clase histológica se correlacionó con el pronóstico renal a 1 y 5 años. La clase focal presentó mejor pronóstico y la clase esclerótica presentó peor supervivencia renal a 1 y 5 años. El pronóstico de la clase extracapilar y de la mixta se situó entre la focal y la esclerótica. Posteriormente se ha corroborado la supervivencia de la clase focal y esclerótica, pero la supervivencia de la clase extracapilar y de la mixta varía dependiendo del estudio revisado (123–127).

#### A7.- Tratamiento

En el 2016 se publicaron unas guías por parte de European League Against Rheumatism (EULAR) y European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) para el manejo de las vasculitis asociadas a ANCA (128) que se basan en 15 recomendaciones que quedan detalladas en la tabla 5.

**Tabla 5:** Recomendaciones para el manejo de las vasculitis asociadas a ANCA. Tomado de M. Yates, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. Ann Rheum Dis 2016;75(9):1583-94

Statement	Level of evidence	Grade of recommendation
1. We recommend that patients with AAV are managed in close collaboration with, or at, centres of expertise.	3	C
2. A positive biopsy is strongly supportive of a diagnosis of vasculitis and we recommend biopsies to assist in establishing a new diagnosis and for further evaluation for patients suspected of having relapsing vasculitis.	3	C
3. For remission-induction of new-onset organ-threatening or life-threatening AAV we recommend treatment with a combination of glucocorticoids and either cyclophosphamide OR rituximab.	1 for GPA/MPA, 3 for EGPA	A for GPA/MPA, C for EGPA
4. For remission-induction of non-organ-threatening AAV we recommend treatment with a combination of glucocorticoids and either methotrexate or mycophenolate mofetil*.	1B	B for MTX, C for MMF
5. For a major relapse of organ-threatening or life-threatening disease in AAV we recommend treatment as per new disease with a combination of glucocorticoids and either cyclophosphamide OR rituximab.	1 for GPA/MPA, 3 for EGPA and CYC, 4 for EGPA and RTX	A for GPA/MPA, C for EGPA and CYC, C for EGPA and RTX
6. (i) Plasma exchange should be considered for patients with AAV and a serum creatine level of $\geq 500$ $\mu\text{mol/L}$ (5.7 mg/dL) due to rapidly progressive glomerulonephritis in the setting of new or relapsing disease.	1B	B
6. (ii) Plasma exchange can also be considered for the treatment of severe diffuse alveolar haemorrhage.	3	C
7. For remission-maintenance of AAV we recommend treatment with a combination of low-dose glucocorticoids and either azathioprine, rituximab, methotrexate or mycophenolate mofetil*.	1B for GPA/MPA 3 for EGPA and AZA	A for GPA/MPA, C for EGPA and AZA
8. We recommend that remission-maintenance therapy for AAV be continued for at least 24 months following induction of sustained remission.	4	D
9. For patients with AAV refractory to remission-induction therapy we recommend switching from cyclophosphamide to rituximab or from rituximab to cyclophosphamide. These patients should be managed in close conjunction with, or referred to, an expert centre for further evaluation and potential enrolment in clinical trials.	3	C
10. We recommend that structured clinical assessment rather than ANCA testing should inform decisions on changes in treatment for AAV.	4	D
11. We recommend the investigation of persistent unexplained haematuria in patients with prior exposure to cyclophosphamide.	2B	C
12. Hypoimmunoglobulinaemia has been noted after treatment with rituximab. We recommend testing of serum immunoglobulin levels prior to each course of rituximab and in patients with recurrent infection.	3	C
13. We recommend periodic assessment of cardiovascular risk for patients with AAV.	2B	B
14. We recommend that patients with AAV should be given a clear verbal explanation of the nature of their disease, the treatment options, the side effects of treatment, and the short-term and long-term prognoses.	3	C
15. We recommend that following the remission-induction phase of treatment, patients with AAV be assessed for the extent and ongoing impact of comorbidities associated with their diagnosis. Patients should then be advised where they might find the necessary therapies or support for these conditions.	4	D

The drugs are listed in order of the strength of vote (see text). AAV: ANCA-associated vasculitis; ANCA: antineutrophil cytoplasmic antibody; AZA: azathioprine; CYC: cyclophosphamide; EGPA: eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; GPA: granulomatosis with polyangiitis; MMF: mycophenolate mofetil; MPA: microscopic polyangiitis; MTX: methotrexate; RTX: rituximab.

Revisaremos diferentes estudios publicados recientemente que se basan en: reducción en la exposición de la ciclofosfamida, la eficacia de la plasmaféresis en disminuir la morbilidad, estrategias en el tratamiento de mantenimiento y establecer nuevas terapias.

El estudio CYCAZAREM (CYClophosphamide or AZAthioprine for REMission) reclutó 144 pacientes y comparó como tratamiento de inducción: 3-6 meses de ciclofosfamida vs 12 meses de ciclofosfamida que era la pauta previamente estándar. En ambos grupos se realizó el tratamiento de mantenimiento con azatioprina. No se observaron diferencias

en cuanto los porcentajes de remisión lo que marcó una validación para la pauta posterior de cambio de la ciclofosfamida a azatioprina a los 3-6 meses (129). Los pulsos de ciclofosfamida endovenosos (CYCLOPS, CYCLOphosphamide Oral versus PulSed) posteriormente mostraron ser igual de efectivo que la dosis vía oral, pero con una reducción de la dosis acumulada de ciclofosfamida y menos efectos adversos (130). Basados en estos estudios, el tratamiento de inducción incluye prednisona y ciclofosfamida (normalmente 6-10 dosis endovenosas ajustada siempre al peso y la función renal). Además, el tratamiento con el RTX se ha explorado como alternativa a la ciclofosfamida para inducir la remisión; la eficacia de este tratamiento se ha estudiado en el RITUXVAS y un estudio multicéntrico de Estados Unidos (RAVE) que mostraron que el RTX no es inferior a la ciclofosfamida para inducir la remisión (10,11). Estos estudios permitieron la aprobación para el uso del RTX en las vasculitis asociadas a ANCA en Estados Unidos y Europa.

Es importante mencionar dos estudios más que evalúan el micofenolato de mofetil y el metrotexate como alternativas a la ciclofosfamida. El estudio NORAM (Non-Renal Alternative treatment with Methotrexate) que demostró que la remisión en casos no severos de GPA y PAM fue similar a los 6 meses entre metrotexate oral y ciclofosfamida aunque las recidivas fueron más frecuentes en el grupo que recibió metrotexate (131). El estudio MYCYC (MYCophenolate mofetil versus CYCLOphosphamide) que evaluó el tratamiento con micofenolato durante 6 meses como agente para inducir la remisión, pendiente de publicarse los resultados.

Referente al tratamiento de mantenimiento se ha realizado el estudio IMPROVE, que objetivó que el tratamiento con el micofenolato no era superior a la azatioprina (132). Se recomienda el tratamiento con azatioprina como tratamiento de mantenimiento y usar el micofenolato cuando no se pueda usar la azatioprina. El RTX también está siendo estudiado como tratamiento de mantenimiento; En el estudio francés MAINRISTAN, el RTX se asoció a menos recidivas que la azatioprina (19). Están pendientes los resultados del estudio RITAZAREM (133).

Otros estudios actualmente en marcha evalúan el abatacept y el alemtuzumab. Y el estudio PEXIVAS que es un estudio en marcha que compara 4 combinaciones de reducción de la prednisona con o sin plasmaféresis en adultos (134).

#### A8.- Granulomatosis eosinofílica con poliangéitis (GEPA)

La GEPA, previamente conocida como síndrome de Churg-Strauss, es una vasculitis sistémica de vasos pequeños a medianos, caracterizada por asma, infiltrados pulmonares transitorios, e hipereosinofilia. Puede afectar a múltiples órganos y los pacientes a menudo tienen antecedentes atópicos. La aparición de la enfermedad está a menudo asociada con el empeoramiento del asma. La alergia y la angitis son los sellos distintivos de la misma (118).

Los hallazgos en las radiografías torácicas (infiltrados, neumonitis) son muy comunes. Las biopsias de tejido muestran eosinofilia, vasculitis necrotizante de vasos pequeños a medianos y, a menudo, una cierta inflamación granulomatosa (118).

El tratamiento es parecido al de las PG y PAM y también se incluye en las recomendaciones del EULAR-ERA/EDTA del 2016 (128).

#### **B.- Vasculitis asociadas con el depósito de inmunocomplejos**

Incluye la enfermedad por anticuerpos anti-membrana basal glomerular, crioglobulinemia mixta esencial, púrpura de Schönlein-Henoch y la vasculitis urticariforme hipocomplementémica.

La definición incluida en el consenso de Chapel Hill se encuentra adjunta en la tabla 6. En este apartado únicamente abarcaremos la crioglobulinemia mixta esencial, púrpura de Schönlein-Henoch y la vasculitis urticariforme hipocomplementémica que son las incluidas en el estudio.

**Tabla 6:** Definición de las vasculitis de vaso pequeño asociadas con el depósito de inmunocomplejos según el consenso de Chapel Hill. Tomado de Jennete JC, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1-11.

Immune complex vasculitis	Vasculitis with moderate to marked vessel wall deposits of immunoglobulin and/or complement components predominantly affecting small vessels (i.e., capillaries, venules, arterioles, and small arteries). Glomerulonephritis is frequent.
Anti-glomerular basement membrane (anti-GBM) disease	Vasculitis affecting glomerular capillaries, pulmonary capillaries, or both, with GBM deposition of anti-GBM autoantibodies. Lung involvement causes pulmonary hemorrhage, and renal involvement causes glomerulonephritis with necrosis and crescents.
Cryoglobulinemic vasculitis (CV)	Vasculitis with cryoglobulin immune deposits affecting small vessels (predominantly capillaries, venules, or arterioles) and associated with serum cryoglobulins. Skin, glomeruli, and peripheral nerves are often involved.
IgA vasculitis (Henoch-Schönlein) (IgAV)	Vasculitis, with IgA1-dominant immune deposits, affecting small vessels (predominantly capillaries, venules, or arterioles). Often involves skin and gastrointestinal tract, and frequently causes arthritis. Glomerulonephritis indistinguishable from IgA nephropathy may occur.
Hypocomplementemic urticarial vasculitis (HUV) (anti-C1q vasculitis)	Vasculitis accompanied by urticaria and hypocomplementemia affecting small vessels (i.e., capillaries, venules, or arterioles), and associated with anti-C1q antibodies. Glomerulonephritis, arthritis, obstructive pulmonary disease, and ocular inflammation are common.

#### B1.- Crioglobulinemia mixta esencial:

##### Definición y epidemiología

Las crioglobulinas son Ig presentes en el suero con la propiedad de precipitar de forma reversible por debajo de los 37 °C. En función del tipo de Ig que constituyen el crioprecipitado, se clasifican en: Tipo I (monoclonal aislada, IgG o IgM), Tipo II (mixta, IgG policlonal e IgM monoclonal) y Tipo III (mixta, IgG e IgM policlonales). Las dos últimas se engloban bajo el término crioglobulinemias mixtas y son a las que nos referiremos en este apartado, constituyen entre el 75 y el 95% de todas ellas, y en su mayoría están relacionadas con una infección crónica por el virus de la hepatitis C (135).



Tiene cierta predilección por las mujeres, entre la quinta y sexta década de la vida. Su incidencia estimada es de 1 caso por 100.000 individuos por año y geográficamente tiene una mayor incidencia en el sureste europeo (136).

### Clínica

Las afectaciones más frecuentes son: 1.- Cutáneas: púrpura recurrente palpable. 2.- Musculoesqueléticas en forma de artralgias y mialgias. 3.- Neurológica pudiendo aparecer una polineuropatía sensorial y/o motora o una mononeuritis múltiple. 4.- Hepáticas con elevación de los niveles séricos de transaminasas, hepatomegalia o esplenomegalia. 5.- Renales pudiendo presentar alteración de la función renal, microhematuria y proteinuria con presencia, en la mayoría de los casos, de una glomerulonefritis membranoproliferativa en la biopsia renal. Otras afectaciones posibles pero menos frecuentes pueden ser la pulmonar, sistema linfático u ocular (137).

### Pruebas complementarias

Pueden presentar citopenias, las cifras del complemento suelen estar disminuidas con un factor reumatoide muy elevado. Pueden detectarse ANA, anti-músculo liso, anti-mitocondriales y anti-ENA (137).

Para la determinación de crioglobulinas, las muestras de sangre deben obtenerse con una jeringuilla precalentada a 37°C, sin anticoagulantes para procesar suero y no plasma, a fin de evitar la precipitación de otras crioproteínas como el criofibrinógeno.

Posteriormente dependiendo del órgano afecto se deben valorar más exploraciones complementarias como la biopsia cutánea, hepática o renal.

### Tratamiento

Los pacientes que presentan una afectación rápidamente progresiva, amenazante para los órganos o potencialmente mortal deben recibir tratamiento IS incluyendo RTX, o ciclofosfamida si este no es posible, combinado con glucocorticoides (138). En

algunos casos se debe valorar la necesidad de añadir plasmaféresis. En el caso de que exista una causa subyacente se debe iniciar tratamiento para la causa específica; por ejemplo en pacientes con VHC, una vez controlada la enfermedad se deberá iniciar tratamiento específico para el VHC (139). En los pacientes con VHB o VIH no se debe iniciar tratamiento con RTX sin tratar previamente la enfermedad subyacente.

## B2.- Púrpura de Schönlein-Henoch:

### Definición y epidemiología

La púrpura de Schönlein-Henoch es la forma más común de vasculitis sistémica en niños. Es una vasculitis sistémica con un componente cutáneo prominente, cuyo hallazgo histológico característico es el depósito de IgA. Es principalmente una enfermedad infantil que se produce entre los 3 y los 15 años. En adultos es una enfermedad rara. La incidencia anual se estima en 20 casos por 100.000 niños menores de 17 años con un pico de incidencia a los 4 y 6 años (140). Hay una variedad de infecciones y desencadenantes químicos, incluso factores inmunológicos, genéticos o ambientales que parecen tener un papel importante, la causa subyacente es desconocida.

### Clínica

Las 4 manifestaciones clínicas centrales de la enfermedad son la púrpura, las artralgias, el dolor abdominal y la afectación renal. Las manifestaciones son similares entre los adultos y los niños, aunque en los adultos suele tener peor pronóstico y la progresión de la afectación renal es más frecuente (140). El inicio es generalmente agudo y se acompaña de manifestaciones no específicas como malestar general o fiebre no elevada. El compromiso cutáneo se presenta con lesiones de púrpura palpable en áreas de presión, especialmente alrededor de los maléolos, superficie dorsal de las piernas y nalgas. El compromiso abdominal suele presentarse como dolor abdominal y rectorragias. El compromiso renal suele presentarse con presencia de hematuria usualmente microscópica y proteinuria leve y de forma más infrecuente pueden presentar síndrome nefrótico, síndrome nefrítico agudo, hipertensión y fracaso renal agudo. La afectación

articular está involucrada en el 50-80% de los casos. Otras posibles afectaciones incluyen el pulmón, el escroto o el sistema nervioso (140).

### Pruebas complementarias

El hallazgo característico es la vasculitis leucocitoclástica con depósito de IgA. La biopsia cutánea de las lesiones purpúricas demuestra la afectación de pequeño vaso en la dermis papilar, principalmente de las vénulas postcapilares. El tipo celular predominante en el infiltrado inflamatorio son los neutrófilos y los monocitos. La IF muestra el depósito de IgA, C3 y fibrina en la pared vascular (140).

La biopsia renal para el diagnóstico de nefropatía IgA y valoración de la lesión histológica, se realiza en los pacientes con proteinuria elevada o insuficiencia renal, donde los hallazgos patognomónicos se observan en la IF, que demuestra los depósitos granulares de IgA, aislados o más frecuentemente acompañados de C3, IgG y fibrina, y más rara vez de IgM en el mesangio y, en menor grado, en la pared del capilar glomerular. El grupo de trabajo de la Nefropatía IgA, en colaboración con la Sociedad de Patología Renal, en 2009 alcanzaron un consenso que culminó con la clasificación Oxford de la nefropatía IgA que es la utilizada actualmente (141).

### Tratamiento

En la mayoría de los casos solo está indicado tratamiento sintomático; hidratación, reposo y analgesia. Los corticoides son efectivos en la resolución del dolor abdominal y la artritis. En los pacientes con dolor abdominal severo, artritis o lesiones cutáneas refractarias se puede utilizar prednisona oral o metilprednisolona precisando añadir tratamiento con ciclofosfamida cuando la afectación es grave (142).

Para la afectación renal según las recomendaciones del 2012 de las Guías KDIGO (143,144), que se basan en los datos obtenidos en adultos con nefropatía IgA, recomiendan tratar a los pacientes con proteinuria superior a 0,5-1 g/día con IECA o ARA-II durante un periodo de 3 a 6 meses y ante fracaso del tratamiento valorar administrar

corticoides (nivel de evidencia 2D). Los casos leves, definidos por normotensión, función renal normal, proteinuria menor a 0,5 g/día, y ausencia de datos de cronicidad en la biopsia, no requieren tratamiento, tan sólo revisiones periódicas con vigilancia por la posibilidad de progresión. La nefropatía moderada-grave definida por proteinuria persistente superior a 0,5-1 g/día, hipertensión arterial, síndrome nefrítico o nefrótico, con función renal normal o ligeramente disminuida y menos del 50% de semilunas o lesiones esclerosantes en la biopsia renal, se debe tratar con IECA o ARA-II y valorar prednisona vía oral. Las formas graves definidas por insuficiencia renal aguda y semilunas en más del 50% de los glomérulos, requieren un tratamiento IS agresivo. Recomiendan que se traten de la misma forma que la nefropatía IgA rápidamente progresiva (nivel de evidencia 2D) con prednisona y ciclofosfamida.

Otras opciones terapéuticas cuando no se consigue el control de la enfermedad son la plasmaféresis, asociación de corticoides con azatioprina y múltiples combinaciones como corticoides, ciclofosfamida, y dipiridamol o corticoides, ciclofosfamida, heparina/warfarina y dipiridamol. Existen casos descritos de uso con RTX en pacientes con púrpura refractaria al tratamiento y afectación renal (145,146).

### B3.- Vasculitis urticariforme hipocomplementémica:

#### Definición y epidemiología

Se caracteriza por urticaria e hipocomplementemia (C1q disminuido), y suele estar asociada a autoanticuerpos circulantes anti-C1q. Su prevalencia es desconocida pero en la literatura se han descrito menos de 200 casos. Las mujeres están afectadas con mayor frecuencia que los hombres. Se presenta con más frecuencia durante la cuarta década de vida, pero también se ha descrito su aparición en la infancia. Parece que tanto los factores genéticos como los ambientales juegan un papel en su etiología, y se considera que los autoanticuerpos anti-C1q están implicados en la patogénesis de la enfermedad. Se puede asociar con otras enfermedades autoinmunes como LES, síndrome de Sjögren e infecciones como VHB, mononucleosis, coxsackie o enfermedad de Lyme (147).

## Clínica

Los pacientes presentan erupciones generalizadas de urticaria en tronco, extremidades y cara, que a menudo están asociadas con picor o dolor y que persisten durante más de 24 horas, con hiperpigmentación tras su resolución. El angiodema es común y puede también ser una forma de presentación. Las manifestaciones extracutáneas incluyen clínica constitucional, afectación musculoesquelética, ocular, pulmonar, gastrointestinal y renal (147,148).

## Pruebas complementarias

En la analítica suele destacar hipocomplementemia (C1q disminuido con o sin niveles descendidos de C3 y C4), y suele estar asociada a autoanticuerpos circulantes anti-C1q . La biopsia de la piel es la prueba de elección para el diagnóstico y se debe valorar la necesidad de biopsia si existe afectación de otros órganos como el riñón (147,148).

## Tratamiento

Los antihistamínicos para las lesiones cutáneas suelen ser inefectivos. Como primera línea de tratamiento estarían la prednisona, la hidroxicloroquina y la colchicina (148). En los pacientes con recidivas o refracteriedad al tratamiento se ha utilizado la prednisona asociado con azatioprina, micofenolato o ciclofosfamida. Sin embargo, en estas formas el tratamiento con RTX parece ser más efectivo (147)

### **3.3.2.7.- Vasculitis que incluyen vasos de diferente tamaño:**

Incluye el síndrome de Cogan y el Behçet. Nosotros nos centraremos en la **enfermedad de Behçet** que es la que se incluye en este estudio. La definición incluida en el consenso de Chapel Hill se encuentra adjunta en la tabla 7.

**Tabla 7:** Definición de las vasculitis que incluyen vasos de diferente tamaño según el consenso de Chapel Hill. Tomado de Jennete JC et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65:1-11.

<b>Variable vessel vasculitis (VVV)</b>	Vasculitis with no predominant type of vessel involved that can affect vessels of any size (small, medium, and large) and type (arteries, veins, and capillaries).
Behçet's disease (BD)	Vasculitis occurring in patients with Behçet's disease that can affect arteries or veins. Behçet's disease is characterized by recurrent oral and/or genital aphthous ulcers accompanied by cutaneous, ocular, articular, gastrointestinal, and/or central nervous system inflammatory lesions. Small vessel vasculitis, thromboangiitis, thrombosis, arteritis, and arterial aneurysms may occur.
Cogan's syndrome (CS)	Vasculitis occurring in patients with Cogan's syndrome. Cogan's syndrome characterized by ocular inflammatory lesions, including interstitial keratitis, uveitis, and episcleritis, and inner ear disease, including sensorineural hearing loss and vestibular dysfunction. Vasculitic manifestations may include arteritis (affecting small, medium, or large arteries), aortitis, aortic aneurysms, and aortic and mitral valvulitis.

### Definición y epidemiología

La enfermedad de Behçet es una vasculitis que afecta a vasos arteriales y venosos de todos los tamaños. Es más común (y muchas veces más grave) a lo largo de la Ruta de la Seda, que se extiende desde el este de Asia hasta el Mediterráneo. Es más común en Turquía con una prevalencia de 8 a 42 casos por 10.000 habitantes, mientras que en Estados Unidos y Europa es menor, entre 0,07 y 3 casos por 10.000 habitantes al año. Estudios recientes han evidenciado una base genética que con factores ambientales podrían ser claves para su etiología (149,150).

### Clínica

La característica clínica común en los pacientes es la presencia de aftas orales recurrentes. El resto de manifestaciones clínicas son variables entre los distintos pacientes y poblaciones. Las úlceras urogenitales, las lesiones cutáneas (nódulos, eritema nodoso, púrpura palpable, pioderma gangrenoso, eritema multiforme entre otras), la artritis y las

lesiones oculares son frecuentes. La enfermedad vascular se presenta hasta en un tercio de pacientes, la enfermedad venosa es más frecuente que la arterial, siendo la trombosis venosa un rasgo temprano. La afectación neurológica se produce en menos del 10% de los pacientes y suele aparecer a los 5-6 años del inicio de la enfermedad. La afectación pulmonar y la cardíaca no son muy frecuentes. La afectación renal es poco frecuente, se han publicado asociaciones con glomerulonefritis (nefropatía IgA y glomerulonefritis extracapilar), amiloidosis secundaria, afectación vascular (predominantemente aneurismas de la arteria renal) y raramente, se ha descrito la asociación con afectación túbulo intersticial (151).

### Pruebas complementarias

No hay pruebas de laboratorio patognomónicas. Los parámetros de inflamación se encuentran elevados pero son inespecíficos. El examen histológico del tejido afectado en los pacientes revela una vasculitis, aunque este hallazgo no se puede demostrar en todas las lesiones. La lesión clásica es una perivasculitis leucocitoclástica obliterante necrotizante y una trombosis venosa con infiltración linfocitaria en los capilares, venas y arterias de todos los tamaños. La infiltración de los neutrófilos y los linfocitos T-CD4+ están presentes alrededor de los vasa vasorum y la zona perivascular (151).

### Tratamiento

El manejo se basa en las recomendaciones de la Liga Europea Contra el Reumatismo 2008 (152). Las úlceras urogenitales pueden tratarse tópicamente con corticoides, se puede añadir colchicina al tratamiento y en los casos sin mejoría se puede valorar añadir prednisona, azatioprina, anti-TNF o talidomida. Las manifestaciones cutáneas suelen responder a la colchicina pudiéndose añadir prednisona u otros IS si es necesario. Para la afectación ocular el tratamiento depende de la severidad de las lesiones desde tratamiento corticoideo tópico a tratamiento sistémico o la necesidad de añadir otro tratamiento IS como azatioprina, ciclofosfamida, anti-TNF o RTX (153). En el resto de afectaciones también se debe individualizar el tratamiento desde prednisona a la

necesidad de añadir tratamiento IS en formas resistentes o recidivantes con casos publicados con respuesta al RTX (154).

### **3.3.3.- LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO:**

#### **Definición y epidemiología**

El LES es una enfermedad inflamatoria crónica de naturaleza autoinmune, de etiología desconocida en la que hay daño celular y tisular por autoanticuerpos y que cursa con un amplio espectro de manifestaciones clínicas. La enfermedad es multisistémica, aunque al principio pueda afectarse sólo un órgano. La mayoría de pacientes siguen una evolución crónica y presentan brotes o exacerbaciones de la enfermedad, intercalados con períodos de inactividad.

Afecta predominantemente a mujeres en edad fértil. Es habitual su debut entre la segunda y cuarta décadas de la vida, aunque se puede ver a cualquier edad. La prevalencia en Europa se sitúa entre 18–30 casos por 100.000 habitantes al año Aparece en todas las razas, si bien la enfermedad parece ser más severa y frecuente en ciertas etnias, como la negra, o en personas de origen hispano (155,156).

La causa exacta no se conoce, aunque parece ser que tiene un origen multifactorial: Factores genéticos, hormonales, inmunológicos y ambientales (156–159).

#### **Clínica**

Las manifestaciones más frecuentes constituyen una combinación de síntomas constitucionales, junto a la afección cutánea, musculoesquelética, hematológica y serológica. No es infrecuente que predomine la afectación de un órgano, especialmente el riñón o el sistema nervioso central.

#### **Síntomas generales**

Incluye la astenia, la fiebre y la pérdida de peso, entre otros (156).



### Manifestaciones musculoesqueléticas

Los síntomas articulares aparecen en un 90-95% de los pacientes a lo largo de la enfermedad, y son a menudo la manifestación más temprana. La artritis típica tiende a ser migratoria y simétrica. Sólo unas pocas articulaciones se ven afectadas, especialmente las pequeñas articulaciones como las de las manos. Se caracteriza, además, por no ser erosiva y ser raramente deformante (160).

### Manifestaciones cutáneas

La mayoría de los pacientes presentan lesiones cutáneas que pueden clasificarse como inespecíficas o específicas del lupus. Dentro de las específicas nos encontramos la siguiente clasificación (agudas, subagudas o crónicas) (156):

Agudas: la lesión más frecuente y característica es la erupción en alas de mariposa. Se define como un eritema sobre el dorso nasal y las mejillas y aparece tras la exposición solar. Otras lesiones incluyen la erupción generalizada o lesiones bullosas.

Subagudas: se presenta de forma eruptiva, con brotes desencadenados frecuentemente por la exposición al sol. Las lesiones aparecen en forma de máculas o pápulas eritematosas, discretamente escamosas, con tendencia al crecimiento periférico. Afectan a cara, cuello, escote, espalda, zona de extensión de brazos y antebrazos, así como dorso de manos. Estas lesiones evolucionan a la curación con hipopigmentación transitoria pero no dejan restos cicatriciales.

Crónicas: se caracteriza por lesiones localizadas preferentemente en cara, de curso crónico y persistente que dejan cicatriz.

Muchos pacientes pueden desarrollar aftas orales y/o nasales (hasta 25-45%) que habitualmente son indoloras. La pérdida de cabello, como alopecia areata o difusa, también es frecuente (156).

### Manifestaciones hematológicas

Las tres series hemáticas pueden verse afectadas durante el curso de la enfermedad. La leucopenia, y más concretamente la linfopenia, suelen asociarse a actividad de la enfermedad, aunque hay que tener en cuenta que ciertos fármacos pueden producirla (161). La anemia de proceso crónico es la más frecuente, si bien la más característica es la anemia hemolítica autoinmune, mediada por anticuerpos de tipo IgG que dan lugar a un test de Coombs positivo, puede presentarse con fiebre, astenia y dolor abdominal (162). La trombopenia autoinmune (mediada por anticuerpos antiplaquetas) puede aparecer de forma aislada, o asociada a otras manifestaciones de la enfermedad (163). Cuando se asocia a anemia hemolítica recibe el nombre de síndrome de Evans. El alargamiento del tiempo de tromboplastina parcial sugiere la presencia de anticuerpos antifosfolípido.

### Manifestaciones neuropsiquiátricas

La incidencia de este tipo de manifestaciones es del 10-80% y es la manifestación peor comprendida, a pesar de ser frecuente y causar una importante morbimortalidad en el lupus (164).

Se han identificado y clasificado 19 manifestaciones neuropsiquiátricas:

- Cefalea: la más frecuente, de características migrañosas o inespecíficas, si bien es controvertida su relación con actividad lúpica.
- Alteraciones del ánimo (ansiedad y depresión).
- Disfunción cognitiva: relacionada con la presencia de lesiones isquémicas cerebrales y anticuerpos antifosfolípido.
- Síndrome orgánico cerebral agudo lúpico, donde se incluyen los cuadros psicóticos, excluidos los asociados a corticoides.
- Enfermedad cerebrovascular.
- Otras manifestaciones menos frecuentes: estados confusionales agudos, convulsiones, parkinsonismos, síndrome desmielinizante, corea, meningitis aséptica, mielopatía, mono o polineuropatía de nervios craneales o periféricos, neuritis óptica, polirradiculoneuritis aguda tipo Guillain-Barré, plexopatía, disautonomía y miastenia gravis.

## Manifestaciones renales

La afectación renal está presente en el 60-80% de pacientes con LES y determina el pronóstico de los pacientes con LES siendo el predictor más fuerte de la morbimortalidad global. La afectación renal se debe estudiar en todos los pacientes con LES, se debe evaluar: proteinuria, sedimento urinario y función renal.

La nefritis lúpica se debe clasificar según los datos de la biopsia renal. Los datos clínicos y analíticos habituales no pueden predecir los hallazgos histológicos en un alto porcentaje de los casos.

Clasificación de la nefritis lúpica: Debido a la marcada diversidad histopatológica de la nefritis lúpica, desde el principio surgió la necesidad de clasificar morfológicamente las lesiones histológicas y obtener así una información estructurada que se pudiera correlacionar con la clínica y pudiera ser utilizada para la toma de decisiones terapéuticas y como predictor pronóstico, actualmente se utiliza la clasificación por la *International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS)* de 2003 (165). En ella se diferencian seis clases según el estudio con MO, IF y ME (tabla 8). De forma complementaria hay que indicar los grados de actividad y cronicidad, cuantificados según los parámetros expuestos en la tabla 9. También hay que resaltar que las lesiones renales en la nefropatía lúpica no son estáticas y puede haber transiciones entre las distintas clases, bien de forma espontánea o bien tras el tratamiento. Por otro lado, puede existir un cierto solapamiento entre ellas en cualquier momento de la evolución.

**Tabla 8:** Clasificación de la nefropatía lúpica según ISN/RPS (2003). Tomado de Ruiz-Irastorza G, et al. Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica Documento de consenso del Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas de la Sociedad Española de Medicina Interna y de la Sociedad Española de Nefrología. Nefrología 2012; 32(Suppl.1):1-35.

---

**Clase I. Nefritis lúpica mesangial mínima:** glomérulos normales con microscopia óptica, pero mínimos depósitos mesangiales en inmunofluorescencia

---

**Clase II. Nefritis lúpica proliferativa mesangial:** hiper celularidad y expansión mesangial leve, en la microscopia óptica, con depósitos mesangiales en la inmunofluorescencia; puede haber depósitos subepiteliales o subendoteliales en inmunofluorescencia o en microscopia electrónica

---

**Clase III. Nefritis lúpica focal:** lesiones en <50% de los glomérulos con lesiones de tipo endocapilar o extracapilar, con depósitos subendoteliales, con o sin afectación del mesangio. Pueden existir lesiones activas (A) o crónicas (C), por lo que se subdividen en:

- Clase III (A): lesiones activas (nefritis lúpica proliferativa focal)
  - Clase III (A/C): lesiones activas y crónicas (nefritis lúpica proliferativa focal y esclerosante)
  - Clase III (C): lesiones crónicas inactivas con cicatrices (nefritis lúpica esclerosante focal)
- 

**Clase IV. Nefritis lúpica difusa:** lesiones en  $\geq 50\%$  de los glomérulos, con depósitos difusos subendoteliales, con o sin alteraciones mesangiales. Pueden tener lesiones A o C. Además, las lesiones pueden ser segmentarias (S: cuando  $\geq 50\%$  de los glomérulos afectados tienen menos de la mitad del ovillo con lesiones) o globales (G: cuando  $\geq 50\%$  de los glomérulos afectados tienen más de la mitad del ovillo con lesiones)

En esta clase se incluyen los depósitos «en asas de alambre». Se subdivide en:

- Clase IV-S (A): lesiones segmentarias activas (nefritis lúpica proliferativa segmentaria difusa)
  - Clase IV-G (A): lesiones globales activas (nefritis lúpica proliferativa global difusa)
  - Clase IV-S (A/C): lesiones segmentarias activas y crónicas (nefritis lúpica esclerosante y proliferativa segmentaria difusa)
  - Clase IV-G (A/C): lesiones globales activas y crónicas (nefritis lúpica esclerosante y proliferativa global difusa)
  - Clase IV-S (C): lesiones segmentarias crónicas (nefritis lúpica esclerosante segmentaria difusa)
  - Clase IV-G (C): lesiones globales crónicas (nefritis lúpica esclerosante global difusa)
- 

**Clase V. Nefritis lúpica membranosa:** engrosamiento de la membrana basal glomerular con depósitos inmunes de forma global o segmentaria en la vertiente subepitelial de la membrana basal; se puede asociar con expansión mesangial. Puede aparecer en combinación con las clases III o IV. También puede tener un avanzado grado de esclerosis. Muy similar a las formas idiopáticas en las fases iniciales

---

**Clase VI. Nefritis lúpica esclerosada:** con afectación de más del 90% de los glomérulos, sin actividad residual

---

**Tabla 9:** Lesiones activas o crónicas de la nefritis lúpica. Tomado de: Ruiz-Irastorza G, et al. Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica Documento de consenso del Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas de la Sociedad Española de Medicina Interna y de la Sociedad Española de Nefrología. Nefrología 2012; 32(Suppl.1): 1-35.

**Lesiones activas<sup>a</sup>**

- **Glomerulares**
    1. Hiper celularidad endocapilar con o sin infiltración leucocitaria y disminución de luces capilares
    2. Cariorrexis y necrosis fibrinoide
    3. Semilunas celulares
    4. Trombos hialinos (agregados intraluminales inmunes) y «asas de alambre» (depósitos subendoteliales en microscopia óptica)
    5. Infiltración leucocitaria glomerular o rotura de la membrana basal glomerular
  - **Túbulo-intersticiales**
    1. Infiltración células mononucleares
- 

**Lesiones crónicas<sup>b</sup>**

- **Glomerulares**
    1. Esclerosis glomerular (segmentaria o global)
    2. Semilunas celulares
  - **Túbulo-intersticiales**
    1. Fibrosis intersticial
    2. Atrofia tubular
- 

<sup>a</sup> Actividad: cada variable se puntúa de 0 a 3+. La necrosis fibrinoide y las semilunas pueden alcanzar 6 puntos cada una de ellas. Máxima puntuación: 24.

<sup>b</sup> Cronicidad: cada variable se puntúa de 0 a 3+. Máxima puntuación: 12.

---

### Manifestaciones cardíacas

La pericarditis es la lesión más frecuente, hasta un 40%. Cursa con dolor precordial, con o sin roce pericárdico, y puede llegar a ocasionar taponamiento cardíaco. El miocardio también puede verse afectado en forma de miocarditis de forma poco frecuente, caracterizada por taquicardia, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomegalia sin derrame pericárdico o elevación de las enzimas cardíacas (166).

La enfermedad coronaria es muy prevalente en estos pacientes, probablemente con una patogenia multifactorial (aterosclerosis, corticoides, vasculitis, trombosis, nefritis). Es una causa importante de mortalidad (166).

### Manifestaciones pulmonares

Las alteraciones a nivel pulmonar y pleural son frecuentes. La neumonitis lúpica cursa con disnea acompañada de tos, hemoptisis o fiebre. El pulmón encogido ("shrinking lung") es poco frecuente, aunque se desconoce su patogenia, se ha sugerido la existencia de una disfunción diafragmática como su posible causa. El síndrome de hipoxemia aguda reversible cursa como una insuficiencia respiratoria aguda, con radiología normal. La hemorragia pulmonar y la hipertensión pulmonar son poco frecuentes. La fibrosis pulmonar aparece de forma insidiosa, a lo largo de meses (167).

La pleuritis es muy frecuente uni o bilateral. El líquido pleural suele ser un exudado de predominio linfocitario, con cifra de glucosa normal (167).

### Manifestaciones gastrointestinales

Los síntomas digestivos más comunes son: aftas, náuseas, diarrea, dolor abdominal y malestar inespecífico, en ocasiones debidos a los tratamientos instaurados. La complicación más grave es la vasculitis intestinal. Otros cuadros gastrointestinales son la pseudo-obstrucción intestinal y la pancreatitis aguda (168).

### Manifestaciones oftalmológicas

Aproximadamente en un 8% de los casos puede desarrollarse vasculitis de la arteria central de la retina, suele aparecer en fases iniciales de la enfermedad. La enfermedad oclusiva retiniana es una complicación grave que puede conducir a la ceguera transitoria o permanente. Otras posibles afectaciones son: conjuntivitis, episcleritis, síndrome seco, uveítis, cuerpos citoides (exudados blancos) en el examen del fondo de ojo o neuritis óptica (169).

### Manifestaciones vasculares

La trombosis es la complicación vascular más importante en los enfermos lúpicos; puede afectar a diversos territorios y estar asociada a diversos factores como el síndrome antifosfolípido (SAF), vasculitis, aterosclerosis e hipertensión arterial.

### **Diagnóstico**

#### Generalidades

El diagnóstico de LES debe realizarse en base a la historia clínica con una anamnesis y exploración física dirigida, y a la realización de estudios de autoinmunidad y de otras pruebas analíticas o de imagen, dependiendo de los órganos que se sospeche puedan estar afectados. Ninguna prueba, por si misma, es diagnóstica de lupus. Individuos con autoanticuerpos positivos, incluso de alta especificidad como anti-DNA, pueden estar sanos o bien presentar otras enfermedades diferentes al LES (170).

#### Pruebas complementarias:

- Hemograma con fórmula, parámetros de inflamación, pruebas de coagulación.
- Bioquímica con función renal, perfil hepático, muscular, lipídico, glucemia.
- Orina con sedimento (hematíes, leucocitos y cilindros) y cuantificación del cociente proteína/Creatinina.
- Anticuerpos: ANAs, anti-DNA, anti-Sm, anti-Ro, anti-La, anti-RNP, anticardiolipina IgG-IgM, factor reumatoide y anticoagulante lúpico.

- Niveles de complemento: C3, C4 y CH50.
- Test de Coombs, si sospecha de hemólisis
- Proteinograma e Ig.
- Rx de tórax y ECG.

Pruebas complementarias para descartar afectación de órgano, en función de la sintomatología y/o evolución clínica:

- Ecocardiograma basal para valoración de afección valvular y cálculo de la presión arterial pulmonar
- Pruebas de función respiratoria que incluyan difusión del monóxido de carbono si hay sospecha de afección pulmonar
- Valorar biopsia renal, hepática o biopsia cutánea si es preciso
- Perfil tiroideo
- Anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado y radiografía simple de manos en pacientes que presenten artritis simétrica, aditiva, de pequeñas articulaciones
- RMN cerebral y electroencefalograma (ocasionalmente punción lumbar y estudio de líquido cefalorraquídeo) en pacientes con manifestaciones del sistema nervioso central
- Electroneurograma o electromiograma cuando se sospeche afectación del sistema nervioso periférico o muscular
- Determinación de vitamina D y densitometría ósea

Criterios de clasificación

Los criterios actuales de clasificación empleados en el LES fueron elaborados por el Colegio Americano de Reumatología en 1982 y revisados en 1997 (171). Para poder clasificar el LES es necesaria la presencia, en algún momento durante el curso evolutivo de la enfermedad, de cuatro o más de estos criterios.

**CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE LES (Colegio Americano de Reumatología, 1997)**

- Eritema facial: eritema fijo, plano o elevado sobre eminencias malares.
- Lupus discoide: lesiones cutáneas eritematosas, con cambios en la pigmentación y cicatrices residuales
- Fotosensibilidad: exantemas causados por exposición a luz UV
- Úlceras orales: en cavidad oral o nasofaríngea, observadas por un facultativo.
- Artritis: no erosiva, que afecte a dos o más articulaciones periféricas con dolor, inflamación o derrame articular

- Serositis: pleuritis o pericarditis (ECG), o roce o evidencia de derrame pericárdico.
- Alteración renal: proteinuria > 0,5 g/dL o > 3+ o cilindros celulares o hemáticos.
- Alteración del sistema nervioso central: convulsiones o psicosis, sin otra causa neurológica
- Alteración hematológica: anemia hemolítica; leucopenia (< 4.000/mm<sup>3</sup>) o linfopenia (<1.500/mm<sup>3</sup>) en 2 o más ocasiones o trombocitopenia (< 100.000/mm<sup>3</sup>), en ausencia de fármacos que las produzcan
- Alteración inmunológica: anticuerpos anti-DNAn, anti-Sm y/o anticuerpos antifosfolipídicos.
- Anticuerpos antinucleares: título elevado de anticuerpos ANAs por IFI o ensayo equivalente en algún momento de la evolución, en ausencia de fármacos que los induzcan

### **Índices de actividad y daño**

Durante los últimos años, varios índices de actividad han sido validados y se han comenzado a utilizar. Los más empleados son:

BILAG (British Isles Lupus Assessment Group Scale) (172)

SLAM (Systemic Lupus Activity Measure) (173)

SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) (174)

ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measure) (175).

Han sido elaborados para describir la presencia o ausencia de actividad lúpica valorada tanto a través de una medida de afectación general como de una medida de afectación de cada uno de los órganos más relevantes. En la práctica clínica, estos índices de actividad permiten cuantificar las variaciones de actividad de la enfermedad en un mismo paciente y evaluar la respuesta al tratamiento.

El único índice de daño aceptado de forma unánime es el *Systemic Lupus International Collaborating Clinics Group* (176). Este índice mide el daño orgánico irreversible acumulado, resultado tanto de la propia enfermedad, de sus complicaciones o de los fármacos empleados para su tratamiento.



## Tratamiento

### Consideraciones generales

El tratamiento del LES consiste en aliviar los síntomas, disminuir los efectos secundarios relacionados con la terapia y prevenir y tratar las recaídas. No se puede establecer una pauta general de tratamiento, debe ser flexible y adaptarse en cada momento a la situación clínica del paciente, con el que debemos consensuar y valorar beneficios y riesgos. Debemos considerar el brote lúpico cuando hay un aumento de la actividad de la enfermedad, medible, en uno o más órganos, incluyendo síntomas, signos clínicos y/o determinaciones de laboratorio de nueva aparición o empeoramiento respecto a previas, y que valoradas en su conjunto hagan considerar cambios en el tratamiento (177).

### Medidas terapéuticas generales

Aunque la afectación de cada órgano requiere un tratamiento específico, existen unas recomendaciones generales aplicables a la gran mayoría de los pacientes con LES (177):

- Ejercicio aeróbico moderado.
- Evitar sobrepeso (peso ideal).
- Seguir una dieta equilibrada, rica en frutas y verduras frescas, pescados y evitar las grasas saturadas.
- Prohibición del consumo de tabaco.
- Evitar estrés. Apoyo psicológico, si es necesario.
- Prevención o tratamiento de la osteoporosis en tratamientos esteroideos crónicos:  
Vitamina D + Calcio ± Bifosfonatos
- Consultar con ginecólogo para tratamiento anticonceptivo. El tratamiento hormonal sustitutivo y el uso de anticonceptivos orales debe hacerse con precaución y contraindicarlos si hay historia de trombosis o SAF asociado.
- Embarazo programado (preferiblemente tras periodos prologados de inactividad o si el control de la enfermedad se realiza sin necesidad de fármacos contraindicados en gestación).

### Tratamiento según órgano afecto

#### Síntomas generales

La astenia, la anorexia, la pérdida de peso y la fiebre generalmente se asocian a otras manifestaciones de la enfermedad. Si no es así, su tratamiento incluye antiinflamatorio no esteroide (AINE), esteroides a dosis bajas y antipalúdicos.

#### Manifestaciones cutáneo-mucosas

Las lesiones agudas, como el eritema malar, el exantema en lugares de exposición y las úlceras orales deben tratarse con antipalúdicos, corticoides a dosis bajas y corticoides tópicos. En ocasiones, las lesiones cutáneas, especialmente las subagudas y discoides, pueden ser resistentes a estos tratamientos, en cuyo caso, se puede aumentar la dosis de corticoides o cambiar el antipalúdico. Si el paciente no responde se puede usar azatioprina, dapsona o talidomida (178).

#### Artralgias-artritis

El tratamiento incluye AINE, antipalúdicos y/o esteroides a dosis bajas. Si la artritis es severa y predomina en el cuadro clínico, se puede tratar con metotrexato, leflunomida, azatioprina u otros fármacos como el RTX (179).

#### Manifestaciones hematológicas

La leucopenia, una vez excluida toxicidad farmacológica, suele indicar actividad del LES y responde a su tratamiento. La linfopenia aislada no precisa tratamiento. La anemia hemolítica es una manifestación grave del LES y se trata con dosis altas de corticoides, y a veces IS, fundamentalmente ciclofosfamida. Cuando la trombopenia es por actividad, si las cifras son mayores de 20.000-30.000 plaquetas/mm<sup>3</sup> no suele requerir tratamiento o suele responder a un aumento variable de la dosis de esteroides. Si las cifras son inferiores o aparecen signos de sangrado, se deben administrar esteroides a dosis altas junto a gammaglobulinas y/o transfusión de plaquetas. Si al bajar los corticoides la cifra de plaquetas baja, se puede asociar azatioprina, ciclofosfamida oral o intravenosa, Ig endovenosas o RTX en los casos resistentes de trombocitopenia (179).

### Manifestaciones neuropsiquiátricas

Las manifestaciones neuropsiquiátricas de actividad lúpica leve, como la cefalea, la depresión o cuadros leves, se pueden tratar con tratamiento sintomático y a veces aumento de la dosis de esteroides.

Las manifestaciones neurológicas más severas que pueden comprometer la vida del paciente se deben tratar agresivamente con dosis altas de esteroides y/o con ciclofosfamida en bolos, además de tratamiento sintomático con anticomiciales, antipsicóticos, antidepresivos, ansiolíticos y/o tratamiento psicológico. Si el paciente no responde, se pueden asociar Ig y/o plasmaféresis. También existen casos descritos que se han tratado con RTX (56,177). Para mantener la remisión se puede emplear ciclofosfamida o azatioprina.

Las manifestaciones focales como accidentes cerebrovasculares o accidentes isquémicos transitorios asociados o no a anticuerpos antifosfolípidos deben tratarse con antiagregación o anticoagulación.

### Nefropatía lúpica

Se recomienda que los pacientes con nefritis lúpica, proteinuria y/o hipertensión arterial reciban fármacos bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

El tratamiento de las clases histológicas más graves de nefropatía lúpica (clases III y IV) y de la clase V se divide en dos fases. La primera, o de inducción de la respuesta, tiene como objetivo la remisión precoz del brote renal y evitar la evolución a la cronicidad. La segunda, o de mantenimiento de la respuesta, tiene como objetivo evitar el desarrollo de brotes renales durante la evolución y mantener la mejoría conseguida en la fase de inducción.

El número y el tipo de fármacos empleados, su dosis y su duración se deben decidir en función de las manifestaciones clínicas del paciente, de la afectación renal (proteinuria,

microhematuria y función renal), de las características histológicas observadas en la biopsia renal y de la evolución hacia una respuesta completa o parcial (180,181).

*Clase I:* Dado que el diagnóstico es únicamente histológico y no se acompaña de alteraciones clínicas ni analíticas, no se debería administrar tratamiento IS. El tratamiento de estos pacientes debería ser guiado por sus manifestaciones extrarrenales.

*Clase II:* El tratamiento no estaría indicado inicialmente por la afectación renal y debería ser guiado por las manifestaciones extrarrenales. En aquellos pacientes que presenten proteinuria significativa (la mayoría en rango nefrótico), sedimento activo, hipertensión arterial o deterioro de la función renal se propone el tratamiento con glucocorticoides.

*Clase III/IV:* El tratamiento de inducción se basa en esteroides asociados a IS. En las formas severas, se recomienda empezar por dosis elevadas de prednisona pudiendo añadir varios IS, pero la elección se hace principalmente con dos de ellos: Micofenolato o ciclofosfamida. Tanto la ciclofosfamida como el micofenolato cuentan con evidencia científica suficiente como para ser considerados de primera línea (72). El tratamiento de mantenimiento se basa en el uso de prednisona oral a dosis bajas asociado bien a micofenolato a dosis más bajas que las utilizadas en el periodo inicial o azatioprina. Aunque el fármaco tradicional ha sido la azatioprina, la realización de varios ensayos clínicos (MAINTAIN, ALMS) ha demostrado la superioridad del micofenolato (73,182).

*Clase V:* Existen pocos estudios que hayan analizado cuál es el tratamiento más adecuado de la clase membranosa y, por tanto, el nivel de evidencia es, en general, bajo. En los pacientes con función renal normal o proteinuria no nefrótica se recomienda únicamente seguir las recomendaciones y tratamiento no IS y realizar tratamiento IS sólo si es requerido por las manifestaciones extrarrenales. En los pacientes con síndrome nefrótico o deterioro de la función renal se recomienda valorar tratamiento de inducción con prednisona asociado con micofenolato, azatioprina, ciclosporina o tacrolimus. Si no existe respuesta con esto se puede valorar tratamiento con ciclofosfamida o RTX. El tratamiento de mantenimiento se debe realizar con dosis bajas de prednisona asociado con

micofenolato, azatioprina o anticalcinúricos. En los pacientes que la clase V se encuentra asociada a la clase III/IV se debe realizar el mismo tratamiento que en las clases III/IV.

*Pacientes resistentes o no respondedores:* La resistencia al tratamiento se define como la ausencia de respuesta total o parcial de la afección renal tras haber completado la fase de inducción. Puede observarse resistencia renal asociada a persistencia de signos de actividad extrarrenal o en ausencia de los mismos. En pacientes no respondedores, se debería descartar la presencia de otra enfermedad y asegurar el adecuado cumplimiento terapéutico y asegurar el cumplimiento de las indicaciones generales. Se recomienda el cambio de esquema terapéutico si no hay datos de respuesta antes de completar los seis meses de tratamiento de inducción. Los enfermos con criterios de resistencia a ciclofosfamida o micofenolato deben ser tratados con el esquema terapéutico de inducción alternativo (micofenolato o ciclofosfamida, respectivamente). En caso de resistencia a los regímenes de inducción de eficacia contrastada (ciclofosfamida y micofenolato), se sugiere valorar el uso de tratamientos alternativos como RTX, belimumab, anticalcinúricos, Ig, o utilizar estrategias basadas en combinación de fármacos.

Rituximab: Existe evidencia acumulada en estudios prospectivos que evidencian un beneficio al tratamiento con RTX al combinarlo con micofenolato sin un aumento de toxicidad (183). Pero actualmente tras la realización del estudio LUNAR sin objetivarse un beneficio a un año de evolución, el RTX se recomienda sólo para los casos resistentes (53).

#### Manifestaciones pleuro-pulmonares

La pleuritis y el derrame pleural son manifestaciones de actividad de la enfermedad. En los casos leves los AINE pueden ser suficientes, aunque lo más frecuente es que precisen aumento de dosis de esteroides. La asociación de antipalúdicos y/o colchicina pueden evitar las recaídas.

La neumonitis lúpica y la hemorragia pulmonar precisan dosis altas de esteroides junto con bolos de ciclofosfamida intravenosa, Ig o plasmaféresis y también se ha usado el RTX con éxito (56).

#### Manifestaciones cardiovasculares

Para la pericarditis son válidas las consideraciones mencionadas para la pleuritis. En la miocarditis ha sido utilizado el tratamiento con RTX con mejoría de la clínica (56).

Raramente se produce taponamiento cardíaco que precise drenaje.

### **3.3.4.- POLICONDRITIS RECIDIVANTE:**

#### **Definición y epidemiología**

La policondritis recidivante es una enfermedad multisistémica rara, caracterizada por inflamación episódica y progresiva de estructuras cartilaginosas como el cartílago elástico del oído y la nariz, el cartílago hialino de las articulaciones periféricas, el fibrocartílago de los sitios axiales y el cartílago del árbol traqueobronquial, así como otras estructuras ricas en proteoglucanos, como los ojos, el corazón, los vasos sanguíneos y el oído medio. La incidencia anual es de 3,5 casos por millón/año con una edad promedio al momento del diagnóstico de 47 años y una relación mujeres/varones de 1/3 (184,185).

#### **Clínica**

Las manifestaciones clínicas varían desde la condritis nasal y del pabellón auricular intermitente, hasta ocasionales complicaciones orgánicas y potencialmente mortales.

Algunas de las características distintivas de la policondritis recidivante son la inflamación con dolor unilateral o bilateral del oído externo, sensibilidad, hinchazón, eritema y decoloración, limitados a la porción cartilaginosa del pabellón auricular y sin compromiso del lóbulo. El colapso del pabellón auricular y la inflamación de las estructuras vestibulares provoca hipoacusia conductiva o neurosensorial. Otras complicaciones asociadas incluyen náuseas, vómitos, tinnitus, vértigo y ataxia. En más del 50% de los pacientes se manifiesta, en algún estadio de la enfermedad, la condritis nasal, el cartílago nasal puede resultar

gravemente dañado, originando una deformidad de la nariz en silla de montar. Algunos pacientes desarrollan afectaciones laringotraqueales potencialmente graves que cursan con ronquera, afonía, estridor y sibilancias, disnea, o incluso con el colapso de las vías aéreas. La mayoría de los pacientes desarrollan dolor articular siendo con frecuencia la primera forma de presentación. Las manifestaciones cardiovasculares (25-50%) incluyen vasculitis cutánea de vasos grandes, afectación aneurismática y enfermedad de las válvulas aórtica o mitral. Las afecciones oculares descritas son la proptosis, la conjuntivitis, la queratitis ulcerosa, la epiescleritis/escleritis, la uveítis periférica y el edema periorbital. Las manifestaciones cutáneas que pueden preceder a la condritis incluyen la aftosis, los nódulos, la púrpura, y las pápulas (35%), siendo la erupción urticaria de configuración anular una manifestación cutánea inicial característica (185).

### **Exploraciones complementarias**

Entre los hallazgos se han descrito autoanticuerpos circulantes contra el colágeno tipo II en, así como anticuerpos contra el colágeno tipo IX y XI (185).

### **Tratamiento**

El tratamiento es principalmente sintomático y no se ha descrito un protocolo terapéutico estándar debido a la excepcionalidad de la enfermedad. En los casos menos graves, se puede proporcionar AINES, dapsona y colchicina. En los casos graves con afectación orgánica, se requieren corticosteroides (184,185). Alternativamente, puede administrarse metotrexato, ciclosporina. Los agentes anti-TNF han sido efectivos en algunos casos refractarios. También hay casos reportados con buena evolución de casos refractarios con tratamiento con RTX (186).

### **3.3.5.- MIOPATÍAS INFLAMATORIAS:**

#### **Definición y epidemiología**

Las miopatías inflamatorias constituyen un grupo de enfermedades que se caracterizan por afectar preferentemente a la musculatura estriada y por su naturaleza inflamatoria. El

término dermatomiositis se aplica cuando la polimiositis se asocia a erupción cutánea característica. Un tercio de los casos se relacionan con diversas patologías reumáticas autoinmunes y un décimo con neoplasias. La incidencia de síndrome paraneoplásico es mayor en hombres, especialmente en aquellos con dermatomiositis (187).

En cuanto a su frecuencia, pueden considerarse dentro del grupo de enfermedades raras debido a su baja incidencia. Su incidencia anual media de 2 a 8 casos nuevos por millón de habitantes-año (187).

### **Clínica**

La dermatomiositis y la polimiositis son trastornos multisistémicos con una amplia variedad de hallazgos clínicos. Los pacientes con enfermedad severa pueden presentar fiebre, pérdida de peso, fenómeno de Raynaud y una poliartritis inflamatoria no erosiva (188).

Las manifestaciones musculares se caracterizan por la debilidad muscular, la distribución de la debilidad suele ser simétrica y proximal (188).

Las manifestaciones cutáneas están presentes en la dermatomiositis pudiendo presentar prurito severo y quemazón. Las “pápulas de Gottron” son placas eritematosas, a veces descamativas que se producen de forma simétrica en la cara extensora de las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas sobre todo, aunque también pueden aparecer en codos y rodillas. La “erupción en heliotropo” es una erupción violácea en los párpados superiores que a menudo se acompaña de edema del párpado. El “signo del chal” es una lesión difusa, eritematosa, no sobreelevada que se distribuye en la parte anterior del cuello y tórax y en los hombros. La eritrodermia es un eritema generalizado (188).

Otras posibles manifestaciones son las pulmonares en forma de enfermedad pulmonar intersticial, manifestaciones digestivas como la afectación esofágica y manifestaciones cardíacas como la miocarditis (188).



### **Pruebas complementarias**

Las pruebas más importantes para establecer o confirmar el diagnóstico se basan en las mediciones de niveles séricos de enzimas musculares, electromiografía y biopsia muscular. La enzima más sensible es la creatinquinasa, la más específica la aldolasa, aunque también están elevados los valores de transaminasas y lactato deshidrogenasa (188).

### **Tratamiento**

El tratamiento de las miopatías inflamatorias se basa en la administración de glucocorticoides e IS, sin olvidar la terapia física o de rehabilitación, incluso en la fase aguda. Una tercera parte de los pacientes responde al tratamiento único con glucocorticoides, pero la mayoría precisa de la adición de un IS. Entre éstos, azatioprina, metotrexato, antagonistas de la calcineurina, ciclofosfamida, micofenolato, Ig intravenosas (189). Las terapias biológicas, como etanercept, infliximab o RTX, han mostrado eficacia en algunos casos clínicos o estudios observacionales con pocos pacientes (190).

### **3.3.6.- ENFERMEDADES AUTOINMUNES NEUROLÓGICAS:**

En nuestro estudio se incluyen pacientes con **neuromielitis óptica y síndrome de Susac**.

#### **Neuromielitis óptica:**

##### **Definición y epidemiología**

La neuromielitis óptica (o síndrome de Devic) es una enfermedad desmielinizante, autoinmune e inflamatoria crónica del sistema nervioso caracterizada por afectar severamente la médula espinal y a los nervios ópticos de forma monofásica o en brotes y remisiones, siendo una causa de discapacidad en jóvenes y adultos. Ha sido publicada en todos los continentes y razas. La prevalencia estimada es de 0,3-4,4 por 100.000 habitantes-año (191,192).

## Clínica

Esta enfermedad se presenta clínicamente con neuritis óptica y mielitis transversa aguda en forma polifásica (de recaída), siendo menos frecuente el curso monofásico. Generalmente la neuritis óptica precede a la mielitis transversa aguda en meses o años. La neuritis óptica se caracteriza por pérdida de la agudeza visual, dolor a la movilización ocular y discromatopsia en uno o ambos ojos. Generalmente es unilateral y luego rápidamente se afecta el contralateral. En tanto la mielitis transversa aguda se presenta con para o tetraplejía, nivel sensitivo y alteración de esfínteres (193).

## Exploraciones complementarias

Destaca la presencia de anti-AQP4. La RM de médula espinal realizada en los primeros días a semanas posterior al ataque agudo de mielitis se caracteriza por presentar edema y captación de contraste. El estudio del líquido cefalorraquídeo durante un episodio agudo puede mostrar pleocitosis con predominio de polimorfonucleares (neutrófilos y eosinófilos) de 50 a 1.000 células/mm<sup>3</sup> (193).

## Tratamiento

El tratamiento comprende 2 instancias: el tratamiento agudo de los brotes y el tratamiento IS destinado a reducir la frecuencia de brotes y la progresión de la discapacidad.

Como tratamiento agudo, la intervención inicial más difundida es la administración de metilprednisolona. En aquellos casos en los que no se observe mejoría clínica significativa con esta intervención, la plasmaféresis puede ser ofrecida. La eficacia de la gammaglobulina intravenosa es controvertida pero ha mostrado beneficios en los casos resistentes. En casos resistentes se ha administrado también ciclofosfamida y tocilizumab.

Respecto al tratamiento orientado a reducir la frecuencia de brotes, una revisión reciente se extiende acerca de 6 terapias sobre las cuales la evidencia indica efectividad; estos fármacos son azatioprina, RTX, micofenolato, metotrexato, mitoxantrone y corticoides

orales (194). El estudio sobre el RTX demostró que este tratamiento era útil; 6/8 pacientes se mantenían sin brotes tras un año de tratamiento. Diferentes casos publicados retrospectivos han confirmado estos resultados (195,196).

### **Susac síndrome:**

#### Definición y epidemiología

Es un trastorno raro caracterizado por la tríada siguiente: disfunción del sistema nervioso central, oclusiones de ramas arteriales retinianas e hipoacusia neurosensorial. Es debido, presumiblemente, a oclusiones de microvasos en el sistema nervioso central, la retina y el oído interno, por causas autoinmunes. La prevalencia es desconocida, pero hasta la fecha se han registrado más de 300 casos en todo el mundo. Las mujeres jóvenes (de 20 a 40 años) son las más afectadas (197).

#### Clínica

Se caracteriza por disfunción del sistema nervioso central, oclusiones de ramas arteriales retinianas e hipoacusia neurosensorial. No obstante, es raro encontrar los tres componentes a la vez en la presentación inicial de la enfermedad. La encefalopatía se caracteriza por pérdida de memoria, confusión, desorientación, trastornos de comportamiento, cambios de personalidad y psicosis. Los signos focales del sistema nervioso central incluyen ataxia, deficiencias motoras y sensoriales, disartria y disfunción oculomotora. La afectación óptica comprende escotoma y distorsión visual. También se pueden producir oclusiones de ramas arteriales retinianas en la periferia y no provocar déficits clínicos. La pérdida de audición, normalmente en las frecuencias de bajas a medias, puede estar asociada a acufenos y vértigo. Ocasionalmente se pueden observar mialgias, artralgias y afectación cutánea (198).

#### Exploraciones complementarias

Estudios de RM que muestren lesiones características circunscritas a las fibras centrales del cuerpo calloso (lesiones con aspecto de bola de nieve). A menudo se observan lesiones

periventriculares y afectación del cerebelo, el tronco encefálico y los núcleos profundos de sustancia gris. Los resultados de las angiografías retinianas con fluoresceína revelan oclusiones de ramas arteriales retinianas y pérdidas de fluoresceína. Los análisis de audiometría ponen de manifiesto hipoacusia neurosensorial unilateral o bilateral. Los análisis del líquido cefalorraquídeo muestran a menudo pleocitosis leve y aumento proteico moderado, mientras que son infrecuentes las bandas oligoclonales. El impacto del diagnóstico mediante autoanticuerpos es actualmente objeto de investigación (198).

### Tratamiento

El tratamiento empírico consta de terapia IS multimodal agresiva en el periodo agudo, con altas dosis de corticosteroides, ciclofosfamida, metotrexato, azatioprina y/o micofenolato, e Ig intravenosas. Después del periodo agudo, el tratamiento se continúa con una lenta reducción de los corticosteroides. En casos resistentes al tratamiento pueden resultar útiles fármacos alternativos como RTX, etanercept o ciclosporina (199,200).

## **3.4.- INMUNOGLOBULINAS (Ig):**

### **3.4.1.- DEFINICIÓN:**

Son moléculas de glucoproteínas especializadas (tetrapéptidos) que son producidas por células plasmáticas que tienen la capacidad de reaccionar específicamente con el antígeno. Las Ig poseen dos regiones funcionales diferentes, una que reconoce al antígeno, que es muy variable, y la otra que tiene una función efectora, que es constante, tiene la capacidad de fijar el complemento, obrar como opsonina, facilitar el paso de anticuerpo a través de membranas. Los anticuerpos representan entre un 10 y 20% de las proteínas totales del plasma (201).

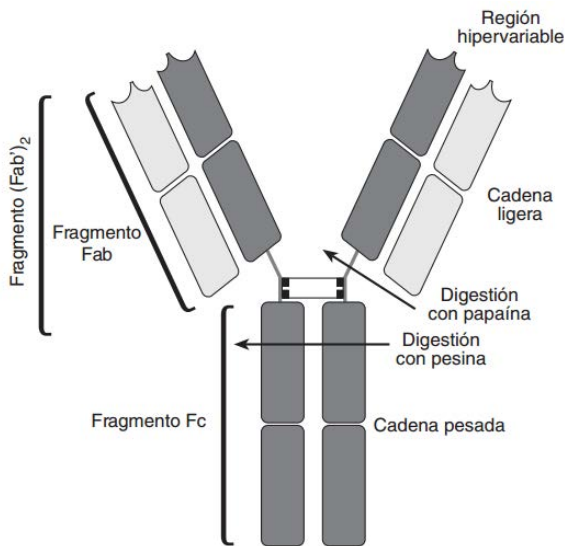
### **3.4.2.- ESTRUCTURA DE LA INMUNOGLOBULINA:**

La estructura básica de las Ig se encuentra esquematizada en la figura 7; consta de dos cadenas pesadas idénticas entre sí, con un peso molecular de 50 a 70 KD llamadas

cadenas alfa ( $\alpha$ ), y dos cadenas ligeras, de igual manera idénticas entre sí, de peso molecular bajo, de aproximadamente 22 KD, llamadas cadenas kappa o lambda ( $\kappa$  y  $\lambda$ ), estas cadenas se unen entre sí, por puentes disulfuro y otros tipos de uniones no covalentes, como las fuerzas electrostáticas, fuerzas de van der Waals y fuerzas hidrofóbicas.

A su vez, cada Ig tiene tres fragmentos: uno denominado Fc que determina la actividad biológica, contiene el alotipo y determina la clase y subclase de cadena pesada y dos denominados cada uno de ellos Fab, que contiene el idiotipo y es donde se une al antígeno (202).

**Figura 7:** Estructura general de las inmunoglobulinas. Tomado de D. Ramos-Bello, et al. Cincuentenario del descubrimiento de la estructura química de los anticuerpos. Reumatol Clin 2009;5(6):280-4.



La región Fab es la parte variable de la molécula en la que reside su capacidad de reconocimiento del alérgeno específico; la región Fc es la parte donde reside el dominio C3 para su unión a los receptores de la membrana celular.

### Parte variable y constante de las cadenas ligeras y pesadas:

Estructuralmente, las cadenas ligeras poseen dos partes: una corresponde al extremo carboxílico que diferencia las cadenas ligeras en dos tipos  $\kappa$  y  $\lambda$ , y constituye la parte

constante de las cadenas ligeras. La otra corresponde al extremo amínico, constituye la parte variable de las cadenas ligeras y corresponde a la zona de interacción con el antígeno.

También las cadenas pesadas poseen una parte variable y otra constante. El tercio del extremo amínico de estas cadenas se caracteriza por ser estructuralmente muy variable, por lo que se conoce como parte variable de las cadenas pesadas. La estructura de este dominio, al igual que en las cadenas ligeras, depende del tipo de antígeno que reconoce, dado que este extremo participa en la unión de la Ig con el antígeno. Por el contrario, los dos tercios del extremo carboxílico de todas las cadenas pesadas de un mismo tipo de Ig poseen una estructura idéntica. Esta parte constante es diferente según la clase de Ig que consideremos, determinando la existencia de cinco tipos de cadenas pesadas:  $\gamma$ ,  $\alpha$ ,  $\mu$ ,  $\delta$  y  $\epsilon$  que definen a su vez las cinco clases de inmunoglobulinas: IgG, IgA, IgM, IgD e IgE respectivamente (202).

### **3.4.3.- FORMACIÓN DE LAS INMUNOGLOBULINAS:**

Los linfocitos B, al reconocer un determinado antígeno mediante las Ig de superficie, se activan, proliferan y diferencian hasta células plasmáticas que poseen la propiedad de sintetizar y secretar Ig en grandes cantidades. La síntesis de Ig, se efectúa en los ribosomas de las células plasmáticas, donde tiene lugar la traducción de RNA mensajero correspondiente a las cuatro cadenas peptídicas. Posteriormente se producirá el proceso de la glicosilación de dichas cadenas y la secreción de las mismas (201,202).

### **3.4.4.- FUNCIÓN DE LAS INMUNOGLOBULINAS:**

- Neutralización del antígeno: Mediada por anticuerpos de cualquier isotipo frente a cualquier antígeno, pero especialmente las toxinas, virus y bacterias.
- Precipitación: Llevado a cabo por todas las clases de anticuerpos. Tanto anticuerpos como antígenos deben estar en medio líquido y van a formar redes que se denominan complejos inmunes y al alcanzar un determinado peso molecular precipitan.

- Aglutinación: Lo lleva a cabo la IgM (pentámero) y en menor medida la IgG (monómero) frente a moléculas particuladas tales como eritrocitos y bacterias en suspensión.
- Activación del complemento por la vía clásica (IgG, IgM).
- Opsonización (IgG): Proceso en el que la IgG se une y recubre una partícula. El anticuerpo unido actúa como potenciador de la eficiencia del proceso de fagocitosis.
- Citotoxicidad celular dependiente del anticuerpo (IgG, IgE, IgA). Proceso realizado por los neutrófilos, macrófagos, y células NK que tienen el receptor de IgG tipo III (CD16); y los eosinófilos que poseen el receptor de IgE e IgA.
- Hipersensibilidad inmediata (IgE): Proceso realizado por los mastocitos y basófilos que tienen el receptor de IgE tipo I (alta afinidad).
- Inmunidad en mucosas (IgA): La IgA es la única Ig que puede transportarse a través de las barreras mucosas del organismo.
- Inmunidad fetal (IgG): La IgG es capaz de atravesar la barrera feto-placentaria y dar protección al feto. Se mantiene en la sangre del recién nacido hasta varios meses después del parto.
- Inmunidad neonatal (IgG): La IgG es secretada junto con la leche materna, que después es absorbida a nivel de la mucosa intestinal hacia la sangre del recién nacido.
- Autoinhibición de la respuesta inmunitaria (IgG): Cuando hay entrecruzamiento de varios receptores de Fc por inmunocomplejos, conduce a la inhibición del linfocito B.

### **3.4.5.- CLASES DE INMUNOGLOBULINAS:**

#### **Inmunoglobulina G**

Distribución: Es la Ig principal del suero humano y representa el 70-75% del reservorio total de Igs. Se halla distribuida uniformemente entre los espacios intra y extravasculares.

Difunde muy bien por membranas: atraviesa barrera feto-placentaria y es la principal Ig de las secreciones internas (203).

Propiedades del Fc: Fija el complemento por la vía clásica (no la IgG4). Atraviesa la barrera feto-placentaria y proporciona inmunidad pasiva al feto. Se une a proteína A estafilocócica, monocitos, macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, plaquetas, linfocitos B, linfocitos T.

Otras propiedades: Es la Ig de mayor vida media (20 días), a excepción de la IgG3 (7 días). Es la predominante en las respuestas secundarias. Es la única que puede funcionar como antitoxina.

#### Subclases:

*IgG1 (60%):* la más frecuente, la más típica y la de mayor vida media.

*IgG2 (23%):* la que peor pasa la barrera feto placentaria.

*IgG3 (7%):* la más pesada, la de menor vida media, no se une a la proteína A de estafilococo, es el FC3-Nef contra la C3 convertasa (la estabiliza).

*IgG4 (4%):* única que no activa el complemento por la vía clásica (sí por la vía alternativa), no se une a macrófagos, monocitos, pero sí a mastocitos y basófilos.

#### Inmunoglobulina M:

Localización: Representa alrededor del 10% del reservorio total de Igs y el 7,5% de las Igs séricas. Su localización es sobre todo intravascular (80%) por su elevado peso molecular (970000). Primera Ig en ser secretada y alcanzar valores de adulto en el niño. Principal Ig en la respuesta primaria (203).

Estructura: Tiene cinco dominios en las cadenas pesadas. Es bastante flexible en la región bisagra (CH2-CH3), lo que la permite unirse a los antígenos con gran eficacia y activar el complemento. Presencia de una cadena J de 130 aminoácidos y rica en cisteína, que hace de puente entre los péptidos C del extremo C-terminal (18 aminoácidos) durante la



polimerización. Tiene una forma pentamérica con 5 subunidades unidas por enlaces cruzados entre los dominios CH2 y CH3 adyacentes y la posible localización de la cadena J.

Otras propiedades: Por ser pentamérica presenta una gran eficacia para fijar el complemento por la vía clásica, alta afinidad por los antígenos con múltiples determinantes antigénicos y puede funcionar como receptor de células B (BCR)

### **Inmunoglobulina A:**

Distribución: Es la predominante en las secreciones externas: leche, saliva, secreción traqueobronquial, bilis, lágrimas, tubo digestivo, flujo vaginal, sudor. Suele aparecer en forma dimérica. En suero representa el 15% y suele estar en forma monomérica (203).

Estructura: Las cadenas pesadas tienen cuatro dominios. Los dímeros de IgA tiene forma de doble Y, y se hallan unidos por los extremos Fc

Propiedades: Aumenta notablemente su producción en la respuesta secundaria. Estimula el complemento por la vía alternativa. Protege las superficies externas (impide la fijación de microorganismos). Vida media de 6 días.

### **Subclases:**

*IgA1:* suele aparecer en sangre de forma monomérica.

*IgA2:* suele aparecer en las secreciones, en forma dimérica, con una cadena J y otra S.

### **3.4.6.- HIPOGAMMAGLOBULINEMIA:**

La hipogammaglobulinemia se divide en primaria o secundaria. Previo al diagnóstico de primaria deben descartarse causas de secundarismos (204,205).

#### **3.4.6.1.-Hipogammaglobulinemias primarias:**

Se caracterizan por la presencia de infecciones recurrentes y paradójicamente, por la presencia de enfermedades autoinmunes. Se suelen diagnosticar a partir de los 7-9 meses

de vida, a excepción de la inmunodeficiencia común variable. En la siguiente tabla se describen los síndromes incluidos en las hipogammaglobulinemias primarias (tabla 10). Las más frecuentes son la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia, deficiencia selectiva de inmunoglobulinas y la inmunodeficiencia común variable. En esta revisión únicamente detallaremos la inmunodeficiencia común variable (205).

### **Inmunodeficiencia común variable:**

Es una enfermedad rara, aunque es la inmunodeficiencia primaria sintomática más frecuente en adultos. Su incidencia en Europa y América es entre 1:10.000 y 1:50.000. No se ha definido un patrón de herencia claro. Suele ser diagnosticada en la tercera o cuarta década de la vida (206).

### **Diagnóstico**

El diagnóstico incluye según la definición publicada por European Society of Immunodeficiencies: 1.- Hipogammaglobulinemia con niveles disminuidos de IgG (al menos 2 desviaciones estándar por debajo de los valores de referencia para su edad). 2.- Respuesta deficiente a las vacunas. 3.- Exclusión de otras causas. Esta clasificación está en revisión y existe una nueva propuesta en 2003 que enfatiza criterios clínicos como las infecciones recurrentes, criterios de laboratorio y criterios histológicos ayudando posteriormente a discernir que pacientes pueden beneficiarse de tratamiento con Ig (207).

### **Clínica**

La clínica normalmente incluye: 1.- Infecciones recurrentes que suelen ser principalmente de origen respiratorio, aunque también pueden ser urinarias y gastrointestinales. Las infecciones más frecuentes suelen ser las bacterianas. 2.- Un 20% de pacientes pueden presentar enfermedades autoinmunes. 3.- También pueden presentar infecciones granulomatosas, diarrea crónica y neoplasias hematológicas (206).

## Tratamiento

El tratamiento de estos pacientes se realiza mediante Ig subcutáneas/endovenosas como reposición mejorando con esto la calidad de vida y la supervivencia de estos pacientes.

Tratamiento antibiótico para las infecciones (207).

**Tabla 10:** Clasificación de las inmunodeficiencias primarias. Tomado de Yong PFK, et al. Hypogammaglobulinaemia. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2008;28(4):691–713.

The International Union of Immunological Societies classification of predominantly antibody deficiencies	
Disease	Genetic Defects
<b>Severe reduction in all serum Ig isotypes with profoundly decreased or absent B cells</b>	
<i>BTK</i> deficiency	<i>BTK/BTK</i>
$\mu$ Heavy chain deficiency	<i>IGHM/<math>\mu</math> heavy chain</i>
$\lambda 5$ Deficiency	<i>CD179B/<math>\lambda 5</math></i>
Ig $\alpha$ deficiency	<i>CD79A/Ig<math>\alpha</math></i>
Ig $\beta$ deficiency	<i>CD79B/Ig<math>\beta</math></i>
BLNK deficiency	<i>BLNK/BLNK</i>
Thymoma with immunodeficiency	Unknown
Myelodysplasia	Monosomy 7, trisomy 8, and dyskeratosis congenita have been reported
<b>Severe reduction in serum IgG and IgA with normal, low, or very low numbers of B cells</b>	
Common variable immunodeficiency disorders	<i>TNFRSF13B/TACI</i> <i>TNFRSF13C/BAFFR</i> <i>MSH5/Msh5</i>
ICOS deficiency	<i>ICOS/ICOS</i>
CD19 deficiency	<i>CD19/CD19</i>
X-linked lymphoproliferative syndrome	<i>SH2D1A/SAP</i> <i>XIAP/XIAP</i>
<b>Severe reduction in serum IgG and IgA with normal/elevated IgM and normal numbers of B cells</b>	
CD40L deficiency	<i>TNFRSF5/CD154</i>
CD40 deficiency	<i>TNFRSF5/CD40</i>
Activation-induced cytidine deaminase deficiency	<i>AICDA/AID</i>
Uracil-DNA glycosylase deficiency	<i>UNG/UNG</i>
<b>Isotype or light chain deficiencies with normal numbers of B cells</b>	
Ig heavy chain deletions	Deletion at chromosome 14q32
$\kappa$ Chain deficiency	Mutation in $\kappa$ constant gene
Isolated IgG subclass deficiency	Unknown
IgA deficiency associated with IgG subclass deficiency	Unknown
Selective IgA deficiency	Unknown
Specific antibody deficiency with normal Ig concentrations and normal numbers of B cells	Unknown
Transient hypogammaglobulinemia of infancy with normal numbers of B cells	Unknown

### 3.4.6.1.-Hipogammaglobulinemias secundarias y asociación con el RTX:

La hipogammaglobulinemia secundaria es un cuadro secundario a diferentes causas como el síndrome nefrótico, enteropatías pierde proteínas, el uso de ciertos fármacos, trasplante de órganos y neoplasias hematológicas (sobretudo leucemia linfocítica crónica). Como hemos visto anteriormente, en las inmunodeficiencias primarias existe un riesgo aumentado de infecciones. En la hipogammaglobulinemia de causa secundaria, que suele ser transitoria y/o parcial actualmente sigue siendo controvertido su relación con las infecciones (203).

Los fármacos que se han relacionado con la hipogammaglobulinemia secundaria se encuentran enumerados en la tabla 11.

**Tabla 11:** Fármacos relacionados con la hipogammaglobulinemia secundaria. Tomado de Furst DE. Serum Immunoglobulins and Risk of Infection: How Low Can You Go? Semin Arthritis Rheum 2009;39(1):18–29.

Disease-modifying antirheumatic drugs
● Sulfasalazine
● Gold
● D-penicillamine
● Cyclosporine A
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs
● Fenclofenac
● Ibuprofen
● Salicylic acid
Systemic corticosteroids
● Prednisolone
Anticonvulsants/tranquilizers
● Carbamazepine
● Valproic acid
● Phenytoin
● Oxcarbazepine
● Chlorpromazine
CLL therapy
● Rituximab
● Alemtuzumab
Others
● Chloroquine
● Captopril
● Thyroxine
● Androgen replacement therapy

### Relación del RTX con la hipogammaglobulinemia

Como ya hemos visto anteriormente, a pesar de que inicialmente el RTX no se había relacionado con la hipogammaglobulinemia (26), posteriormente se han descrito casos en distintas enfermedades como el LNH, la AR o las enfermedades autoinmunes (27–35). Su relación directa con el RTX continua siendo controvertida y con resultados dispares en la literatura.

En las enfermedades autoinmunes multisistémicas el desarrollo de hipogammaglobulinemia tras el tratamiento con RTX se cree que es de origen multifactorial. Entre las diferentes hipótesis para su desarrollo destacan las siguientes: La depleción continua de las células B provoca un retraso en el restablecimiento de las células B añadiéndose un defecto en los subtipos de células B de memoria, principalmente en las células CD27+/IgD, similar al patrón objetivado en la inmunodeficiencia común variable, lo que conlleva un patrón anormal en la expresión de Ig (30,208). También se ha encontrado un polimorfismo genético FCGR3A-158V/F relacionado con la hipogammaglobulinemia (209). En pacientes con PGA recientemente se ha publicado una relación entre la inversión del ratio CD4/CD8 posterior a la administración del RTX con la hipogammaglobulinemia (210). Como hemos visto anteriormente los pacientes con inmunodeficiencia común variable presentan frecuentemente una asociación con las enfermedades autoinmunes por lo que se debe descartar esta asociación en nuestros pacientes.

La relación del RTX y de su dosis y los factores de riesgo asociados a la hipogammaglobulinemia en las enfermedades autoinmunes multisistémicas aún están por dilucidar. Al igual que el efecto del RTX en la inmunidad humoral y el riesgo de infección subyacente.

## **4.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

---



### **Hipótesis:**

La hipogammaglobulinemia ha sido descrita en pacientes en tratamiento con RTX, y dado que es conocida la relación de la hipogammaglobulinemia con las infecciones nos proponemos investigar la presencia de hipogammaglobulinemia en una cohorte de pacientes con enfermedad autoinmune multisistémica que han recibido tratamiento con RTX y su posible relación con las infecciones severas y leves/moderadas.

### **Objetivos:**

- Determinar la prevalencia de la hipogammaglobulinemia basal y después del tratamiento con RTX.
- Valorar la evolución de los niveles de las inmunoglobulinas en función del tiempo tras el tratamiento con RTX.
- Estudiar los factores de riesgo para el desarrollo de hipogammaglobulinemia.
- Estudiar la prevalencia, localización y etiología de las infecciones severas y las leves/moderadas tras el tratamiento con RTX.
- Estudiar los factores de riesgo, entre ellos la hipogammaglobulinemia, para la presencia de infecciones severas y leves/moderadas.





## 5.- MATERIAL Y MÉTODOS

---



## **5.1 DISEÑO**

Estudio observacional descriptivo con carácter retrospectivo.

## **5.2.- POBLACIÓN DE ESTUDIO:**

Se seleccionaron todos los pacientes con enfermedad autoinmune multisistémica que iniciaron tratamiento con RTX entre los años 2002 y 2010, en el Hospital de Addenbroke (Cambridge, United Kingdom). El Hospital de Addenbroke sirve como hospital terciario de referencia y sigue aproximadamente a 1000 pacientes con vasculitis y LES. Siete pacientes incluidos en el estudio participaron en un estudio controlado randomizado (RITUXVAS) (10).

Los pacientes fueron excluidos si presentaban menos de seis meses de seguimiento, a no ser que murieran en los primeros seis meses.

De acuerdo con United Kingdom National Health Service Research Ethics Committee guidelines, el consentimiento firmado y la aprobación del comité ético no fue necesaria porque el trabajo es retrospectivo y todas las decisiones fueron tomadas previas a la evaluación.

Previo a la administración del RTX todos los pacientes habían realizado un screening de TBC y del VHB. En todos los pacientes se revisó el calendario de vacunación, si no estaban inmunizados y era posible se realizaba la vacunación frente al neumococo, gripe y VHB un mes antes del inicio de la terapia.

## **5.3.- RECOGIDA Y TRATAMIENTO DE LOS DATOS:**

La recogida de datos proviene de dos fuentes principales: 1) historia clínica y bases de datos preexistentes y 2) entrevistas a los pacientes sobre la presencia de infecciones severas y leves/moderadas.

Las entrevistas a los pacientes se realizaron de forma presencial el día que el paciente acudía a visita programada a consultas externas.

Los datos se registraron en una base de datos en formato electrónico tipo Excel. Las variables clínicas y de laboratorio han sido recogidas de forma mensual, cuando ha faltado un valor (por ejemplo, porque el paciente no ha acudido al hospital ese mes) se ha usado el método del último valor transferido (last value carried forward) hasta el final de seguimiento individual del paciente. La mediana de tiempo entre las visitas médicas fue de 3 meses, con una mediana de 14 visitas por paciente (1-55).

Finalmente, los datos se importaron al programa estadístico IBM-SPSS para su análisis estadístico.

#### **5.4.- VARIABLES DEL ESTUDIO:**

Para realizar el estudio se recogen las siguientes variables:

##### **Características basales, previa a la administración de la primera infusión de RTX:**

- Fecha de nacimiento
- Sexo (hombre/mujer)
- Relacionadas con las características de la enfermedad: Diagnóstico de la enfermedad / duración previa de la enfermedad / tratamientos previos utilizados / comorbilidades

##### **Características al tiempo de la primera infusión con el RTX:**

- Indicación para el tratamiento con RTX
- Otros tratamientos IS/IM administrados
- Datos analíticos como: leucocitos, Ig, creatinina y proteinuria
- Necesidad de hemodiálisis

##### **Seguimiento de los pacientes, características tras el tratamiento con la primera infusión de RTX:**

En cada visita médica (3-6 meses) se han recogido datos como la actividad de la enfermedad, el tratamiento, aparición de efectos adversos y datos analíticos: niveles de

Ig, creatinina, leucocitos y proteinuria. Se han recogido las subpoblaciones linfocitarias de las células B por citometría de flujo a los 6 meses de la administración de la primera dosis de RTX.

## **5.5.- DEFINICIONES:**

### **Dosis de RTX:**

#### **Pautas de tratamiento:**

El tratamiento de inducción con el RTX consistió en dos pautas de tratamiento: 1.- 1000 mg repetidos a las dos semanas o 2.- 375 mg/m<sup>2</sup>/semana durante 4 semanas consecutivas. Se administraron estas dosis en inducción o en el momento de la recidiva. El tratamiento de mantenimiento se administró en intervalos de 6 meses.

La superficie corporal se calculó usando la fórmula Mosteller (211).

#### **Cálculo de la dosis de RTX:**

En todos los pacientes se ha calculado la dosis total en gamos de RTX recibida (n=181).

En los pacientes que se disponía de la superficie corporal (n=153), se ha calculado la dosis total de RTX ajustada al área de superficie corporal y al tiempo de seguimiento. Esto es necesario ya que la dosis de RTX administrada varía entre los pacientes así como el tiempo de seguimiento, añadiendo que en 66 pacientes se administró la dosis de RTX dependiendo de la superficie corporal.

#### **Premedicación a la administración del RTX:**

En cada administración de RTX, todos los pacientes recibieron premedicación con hidrocortisona 100 mg endovenosos, clorfeniramina 10 mg endovenosos y paracetamol 1 gramo vía oral.

### **Actividad de la enfermedad:**

#### **Disease Extent Index (DEI score)**

Para calcular el grado de actividad de las vasculitis asociada a ANCA se ha utilizado el Disease Extent Index (DEI score) (212). El índice se encuentra desglosado en el anexo 1.

Según los resultados del DEI, la nota clínica del médico en cada visita y la dosis de tratamiento IS/IM, en cada visita se ha valorado la actividad de la enfermedad como:

- Remisión completa: DEI <2 y dosis de esteroides  $\leq 10$  mg/día.
- Remisión parcial: disminución mayor del 50% de DEI previo.
- Progresión de la enfermedad: fallo del tratamiento.
- Recidiva: Aumento del índice DEI y aumento del tratamiento IS/IM.

Para el resto de vasculitis se ha utilizado también el DEI que está parcialmente validado para algunas de ellas como la crioglobulinemia (213), las notas clínicas y la dosis de IS/IM para valorar la actividad en cada visita médica.

#### **British Isles Lupus Assessment Group (BILAG)**

Para calcular el grado de actividad del LES se ha utilizado el BILAG. El índice se encuentra desglosado en el anexo 1.

El índice fue propuesto y publicado en 1988 (214), fue desarrollado con la finalidad de valorar la necesidad de tratamiento por parte del clínico. Fue revisado en 2004 donde se añadieron y modificaron ítems hasta un total de 97 y evaluándose un total de 9 órganos (172). Se debe responder teniendo en cuenta la presencia de actividad atribuida al LES en las últimas 4 semanas y compararlo con las visitas previas, proporcionando una visión sobre la evolución del paciente.

Según los resultados del BILAG, la nota clínica del médico en cada visita y la dosis de tratamiento IS/IM se ha valorado la actividad de la enfermedad como:

- Remisión: ausencia de BILAG A, B y C.
- Remisión parcial: ausencia de BILAG A y B.
- Progresión de la enfermedad: fallo del tratamiento.
- Recidiva: incremento de la actividad que requiere un aumento en la IS/IM.

Valoración de la actividad de la enfermedad:

En el estudio se ha valorado la actividad de la enfermedad y el tratamiento IS/IM a cada visita médica y con estos resultados se ha valorado:

- **Respuesta al tratamiento a los 6 meses** tras la primera infusión del RTX: Se ha valorado la actividad a los 6 meses y se ha dividido la población según si han alcanzado la *remisión completa*, la *remisión parcial* o han presentado un *fallo del tratamiento*.
- **Respuesta al tratamiento durante el seguimiento** tras la primera infusión del RTX: Se ha valorado la actividad de la enfermedad durante todo el seguimiento y se ha clasificado la población como: 1.- *Remisión*: Se han mantenido en remisión durante todo el seguimiento. 2.- *Enfermedad recidivante*: Han presentado recidivas (definida como recurrencia o nueva clínica de la enfermedad atribuible a actividad de la misma) durante el seguimiento. 3.- *Discomfort (grumbling)*: Ha persistido un nivel bajo de actividad que suele responder a un modesto aumento de la dosis de prednisona (215).
- Como valoraciones indirectas de la actividad de la enfermedad tras la primera infusión del RTX se ha valorado: 1.- Administración de fármacos IS/IM en cada visita médica 2.- Necesidad de administrar metilprednisolona. 3.- Necesidad de una dosis de prednisona >15 mg/día en algún momento del seguimiento.



### **Niveles de inmunoglobulinas:**

Los niveles de Ig se han medido por nefelometría y se ha definido la hipogammaglobulinemia de la siguiente manera:

La hipogammaglobulinemia IgG fue definida por niveles en suero  $<6$  g/L (rango normal 6-13 g/L) por al menos tres meses consecutivos en algún momento del seguimiento, y posteriormente clasificada como *leve* (5-5,9 g/L), *moderada* (3-4,9 g/L) y *severa* ( $<3$  g/L).

La hipogammaglobulinemia IgM fue definida por niveles en suero  $<0,4$  g/L (rango normal 0,4-2,2 g/L). El límite inferior que se ha evaluado de IgM fue 0,3 g/L, los valores inferiores a 0,3 g/L se recogieron como  $<0,3$  g/L.

La hipogammaglobulinemia IgA fue definida por niveles en suero  $<0,8$  g/L (rango normal 0,8-3,7 g/L).

### **Leucopenia:**

Se ha definido leucopenia cuando la cifra de leucocitos fue  $<4000/\text{mm}^3$  en cualquier momento del seguimiento.

### **Proteinuria:**

La proteinuria se ha evaluado con la recogida de orina de 24 horas. Se ha definido:

Microalbuminuria: albuminuria entre 30-300 mg/día

Proteinuria: proteinuria  $>300$  mg/día

Proteinuria de rango nefrótico: proteinuria  $\geq 3$  g/día

Los pacientes se dividieron en dos grupos según la proteinuria fue  $\geq$  o  $< 3$  g/día.

### **Afectación pulmonar:**

Las enfermedades multisistémicas pueden afectar al pulmón y esto suele condicionar una mayor morbi-mortalidad. La afectación pulmonar puede diferir dependiendo de cada enfermedad como ya hemos visto anteriormente. Para su valoración se ha realizado en todos los pacientes una anamnesis y exploración física dirigida y según cada caso se ha realizado radiografía de tórax, tomografía, gasometría arterial, toracocentesis, broncoscopia y/o ecocardiograma. Se ha definido como la presencia de una o más de las siguientes alteraciones: derrame pleural, nódulos cavitados, infiltrados pulmonares o hemorragia pulmonar atribuibles a actividad de la enfermedad.

### **Enfermedad pulmonar o lesión parenquimatosa pulmonar:**

Como hemos visto las enfermedades multisistémicas pueden afectar al pulmón pudiendo desarrollar posteriormente enfermedad pulmonar o lesión parenquimatosa pulmonar crónica condicionando una mayor morbi-mortalidad. Delante de la sospecha clínica se han realizado pruebas complementarias como radiografía de tórax, tomografía, ecocardiograma, gasometría y pruebas de función respiratoria. En las pruebas de imagen se pueden objetivar cambios fibróticos crónicos o bronquiectasias, en el ecocardiograma se puede objetivar la presencia de hipertensión pulmonar y en las pruebas de función respiratoria se evalúa la afectación de los pacientes como leve, moderada o severa usando el cálculo del FVC y FEV1. El FEV1 se define como el volumen máximo espirado en el primer segundo de una espiración forzada y el FVC se define como la capacidad forzada.

Con todo esto se ha definido enfermedad pulmonar o lesión parenquimatosa pulmonar cuando existían las alteraciones descritas en las pruebas de imagen, ecocardiograma, gasometría arterial condicionando una afectación moderada/severa (FVC, FEV1 o ambos disminuido >59%) en la espirometría.

### **Afectación renal:**

Las enfermedades multisistémicas pueden afectar al riñón y esto suele condicionar una mayor morbi-mortalidad. En todos los pacientes se ha realizado una anamnesis y exploración física dirigida, analítica con función renal, sedimento de orina y valoración de

la proteinuria en 24 horas. Se ha definido como la presencia de alteraciones en el sedimento (hematuria, leucocituria), presencia de albuminuria o proteinuria y elevación de la creatinina (rango normal 35-125  $\mu\text{mol/L}$ ). No se ha considerado necesaria la biopsia renal para que el paciente quede incluido como afectación renal.

#### **Efecto adverso:**

Se ha definido efecto adverso como la presencia de un problema médico inesperado que sucedió durante el tratamiento con el RTX. La causa de los efectos adversos no fue necesariamente el medicamento; ellos pueden ser leves, moderados o graves.

#### **Infecciones:**

La infección se ha definido como severa cuando requirió hospitalización y/o antibióticos endovenosos. Y la infección se ha definido como leve/moderada cuando puede ser tratada en domicilio con o sin necesidad de administrar antibióticos vía oral.

La profilaxis con trimethoprim/ sulphamethoxazol no se utilizó de forma rutinaria en los pacientes que recibieron RTX, pero sí en los que recibieron ciclofosfamida.

#### **Sesiones repetidas de plasmaféresis:**

Se han definido las sesiones repetidas de plasmaféresis cuando el tiempo de tratamiento con plasmaféresis fue superior al 10% del total de seguimiento. Estos pacientes fueron excluidos del subestudio de la hipogammaglobulinemia (n=4).

En los pacientes incluidos en el estudio pero que habían recibido plasmaféresis en un tiempo  $\leq 10\%$  se excluyeron los valores de Ig del mes que recibió la plasmaféresis y del siguiente (n=15).

#### **5.5.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

El análisis estadístico se ha realizado con el IBM-SPSS versión 22.0 para Windows y con GraphPad Prism versión 5.01 para Windows.

Los resultados se han expresado como números de casos y proporciones para las variables categóricas y medianas y rangos para las variables continuas. El rango se ha expresado como mínimo y máximo, a excepción de las representaciones gráficas donde se ha representado el primer y tercer percentil.

Para comparar el número de pacientes con hipogammaglobulinemia en diferentes puntos del seguimiento se ha utilizado el test de McNemar, comparando el número de pacientes en el momento basal con los diferentes puntos de seguimiento.

Para comparar los niveles de Ig en función del tiempo tras el tratamiento con la primera infusión de RTX se ha utilizado el test de Friedman incluyéndose el nivel basal, 6, 12, 18 y 24 meses.

Para estudiar las asociaciones entre variables categóricas se han realizado tablas de contingencia y se ha aplicado la prueba Chi-Cuadrado o Razón de Verosimilitud según el número de categorías evaluadas.

Para valorar si existen diferencias en las variables cuantitativas entre dos grupos de pacientes se ha utilizado la prueba U de Mann-Whitney.

Con el fin de estudiar los probables factores asociados que determinen un riesgo para la presencia de hipogammaglobulinemia, infecciones severas e infecciones leves/moderadas se ha realizado un análisis bivariante y multivariante, mediante un modelo de regresión de riesgos proporcionales (regresión de Cox). En el análisis bivariante se han incluido todas las variables incluyendo posteriormente en el multivariante las que fueron estadísticamente significativas y/o clínicamente relevantes. Los coeficientes han sido expresados como Hazard Ratio (HR) con un intervalo de confianza (IC) del 95%.

La evaluación del tiempo hasta la primera infección, severa y leve/moderada, se ha evaluado con técnicas de supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier y la comparación entre grupos se ha realizado con el log-Rank test.

Se han empleado gráficas para expresar las variables y todas se han truncado a los 60 meses de seguimiento puesto que posteriormente el número de pacientes a evaluar es muy pequeño.

Todos los valores p son considerados significativos cuando son  $<0,05$ .

## 6.- RESULTADOS

---



## **6.1.- CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES:**

Ciento noventa y uno pacientes recibieron tratamiento con RTX entre 2002 y 2010. Diez pacientes fueron excluidos por presentar menos de seis meses de seguimiento. Ciento ochenta y uno pacientes fueron incluidos en el estudio y sus **características basales** se encuentran descritas en la tabla 12. Fueron pacientes jóvenes con una mediana de edad de 47,7 años, la mayoría mujeres (65,6%) y con un diagnóstico principal de vasculitis (55,2%) con una enfermedad refractaria/recidivante (96,1%) previa al tratamiento con la primera infusión de RTX y con necesidad previa de gran cantidad de IS.

**Tabla 12:** Características basales de los pacientes, previo a la administración de la primera infusión del RTX

Mediana edad (años) al primer RTX	47,7 (13,3-81,6)
Masculino (%)	55 (30,4%)
Diagnóstico	
Vasculitis ANCA positivas	100 (55,2%)
GPA	75 (41,4%)
PAM	15 (8,3%)
GEPA	10 (5,5%)
LES	43 (23,7%)
Púrpura de Schonlein-Henoch	5 (2,7%)
Enfermedad de Behcet	4 (2,2%)
Otras*	29 (16,1%)
Enfermedad recidivante/refractaria	174 (96,1%)
Nuevo diagnóstico	7 (3,9%)
Mediana de la duración previa de la enfermedad (meses)	48 (0-396)
Ciclofosfamida previa n=180	122 (67,78%)
Dosis acumulada ciclofosfamida (g) n= 175	7,4 (0-90)
> 30 g ciclofosfamida	23 (13,5%)
Tratamientos previos (n=180):	
Micofenolato	126 (70%)
Azatioprina	110 (61,1%)
Metrotexate	46 (25,5%)
Inmunoglobulina endovenosa	42 (23,3%)
Hidroxicloroquina	37 (20,5%)
Plasmaféresis	29 (16,1%)
Anti-TNF (factor de necrosis tumoral)	27 (15%)
Alemtuzumab	21 (11,7%)
Otros IS/IM **	61 (33,9%)



Mediana del número previos de IS/IM (excluyendo esteroides) n=180	3 (0-11)
Co-morbilidades	
Enfermedad pulmonar o lesión parenquimatosa pulmonar	41/178 (23%)
Afectación pulmonar	70/168 (41,7%)
Afectación renal	71/170 (41,8%)
Trasplante renal	1/71 (1,4%)
Tratamiento renal sustitutivo	4/71 (5,6%)
Diabetes Mellitus	17/178 (9,5%)
Urinario	
Sonda vesical permanente	3/178 (1,7%)
Conducto ileal	2/178 (1,1%)
Prótesis (válvula metálica)	2/178 (1,1%)
Historia de cáncer	8/178 (4,5%)
Infecciones recurrentes previas al RTX	
Pulmón	7/178 (3,9%)
Piel	4/178 (2,2%)
Oído/nariz/tráquea	4/178 (2,2%)
Urinarias	3/178 (1,7%)

Los datos son representados para los 181 pacientes, a menos que este especificado. Los resultados son expresados como mediana y rangos (mínimo-máximo) o números y proporciones entre paréntesis. \*Otras: Enfermedades autoinmunes neurológicas (n=7), crioglobulinemia (n=4), Vasculitis urticariforme hipocomplementémica (n=3), PAN (n=2), policondritis recidivante (n=2), miopatías inflamatorias (n=2), enfermedad de Takayasu (n=1), enfermedades autoinmunes inclasificadas (n=8). \*\* Otros IS/IM incluye: ciclosporina (n=15), gusperimus (n=13), tacrolimus (n=11), dapsona (n=4), leflunomida (n=4), sirolimus (n=3), anticuerpos policlonales (n=2), colchicina (n=2), oro (n=2), abatacept (n=1), otros (n=4).

GPA: Poliangeítis granulomatosa. PAM: Poliangeítis microscópica. GEPA: Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis. LES: Lupus eritematoso sistémico. RTX: rituximab. Ig: inmunoglobulinas. IS/IM: inmunosupresores/inmunomoduladores

Hay cuatro pacientes con presencia de banda monoclonal de significado incierto diagnosticada previa al tratamiento con RTX (un paciente con banda monoclonal IgA, dos con banda monoclonal IgM y uno con banda monoclonal IgG).

Las características de los pacientes **al tiempo de la primera infusión de RTX** se describen en la tabla 13. La indicación del tratamiento con RTX en la mayoría de los pacientes fue por actividad de la enfermedad (71,8%). Al momento de la administración de la primera dosis de RTX, el 62,4% de los pacientes estaban recibiendo otros agentes IS. De los 48

pacientes que recibieron tratamiento con ciclofosfamida; siete estaban incluidos en un estudio randomizado de vasculitis de pequeño de vaso (RITUXVAS) (10) y recibieron dos dosis de ciclofosfamida acuerdo con el protocolo del estudio.

**Tabla 13:** Características de los pacientes en el momento de la administración de la primera infusión de RTX

Indicación para el tratamiento con RTX:	
Actividad de la enfermedad	130 (71,8%)
Consolidación de la remisión	51 (28,2%)
Ciclofosfamida	48 (23,8%)
Otros agentes (IS/IM)	
Micofenolato	28 (23,8%)
Azatioprina	8 (4,4%)
Metotrexate	8 (4,4%)
Otros IS/IM *	10 (5,5%)
Dosis mediana de prednisona (n=179)	12,5 (0-60)
Prednisona >15mg/día (n=172)	62 (36,1%)
Metilprednisolona	19 (10,5%).
Leucocitos <4000/mm <sup>3</sup> (n=171)	6 (3,5%)
Hipogammaglobulinemia basal (n=136)	
IgG<6 g/L	18 (13,2%)
IgM<0,4 g/L	14 (10,3%)
IgA<0,8 g/L	14 (10,3%)
Tratamiento renal sustitutivo	7 (3,9%)
Mediana de creatinina (μmol/l) (n=168)	79 (36-741)
Proteinuria ≥3 g/día	12 (6,5%)

Los datos son representados para los 181 pacientes, a menos que este especificado. Los resultados son expresados como mediana y rangos (mínimo-máximo) o números y proporciones entre paréntesis. Todos los datos son reportados en el momento de la primera infusión de RTX. \* Otros IS/IM incluye: tacrolimus (n=2), ciclosporina (n=1), dapsona (n=1), leflunomida (n=1), sirolimus (n=1), otros (n=4).

RTX: rituximab. Ig: inmunoglobulinas. IS/IM: inmunosupresores/inmunomoduladores

**Tras el tratamiento con la primera infusión de RTX** se evaluaron variables clínicas y de laboratorio a partir de los 6 meses de seguimiento como el tratamiento IS utilizado incluyendo la dosis de prednisona cuando esta fue >15 mg/día, la depleción de las células B a los 6 meses, la necesidad de técnicas sustitutivas renales o trasplante renal y los leucocitos <4000/mm<sup>3</sup> durante el seguimiento. Los datos se describen en la tabla 14. La mediana de seguimiento fue de 43 meses. Un paciente fue diagnosticado de banda

monoclonal IgG de significado incierto en el mes 39 de seguimiento tras la administración de la primera infusión de RTX.

La mediana de la dosis de RTX fue de 6 g. Cinco pacientes no completaron el tratamiento de inducción con RTX. 154/181 pacientes (85,1%) recibieron tratamiento con nuevas dosis de RTX durante el seguimiento, como tratamiento de las recidivas o como tratamiento de mantenimiento de la remisión.

**Tabla 14:** Características de los pacientes tras el tratamiento con la primera infusión de RTX

Tratamiento IS:	
Prednisona >15 mg/d	79/176 (44,9%)
Metilprednisolona	41/180 (22,8%)
Ciclofosfamida	31 (17,1%)
Dosis de RTX	
Dosis total (g) n=181	6 (1-20,2)
Dosis/superficie corporal n=153	3,2 (0,7-10,4)
Dosis/superficie corporal/años n=153	1,1 (0,1-3,2)
Depleción células B a los 6 meses	108/135 (80%)
Leucocitos <4000/mm <sup>3</sup>	59 (32,6%)
Proteinuria ≥3 g/día	19 (10,5%)
Mediana de seguimiento (meses)	43 (2-100)
<i>Faltan datos clínicos o de laboratorio en 5 pacientes</i>	
Técnicas sustitutivas renal o trasplante renal durante el seguimiento	10 (5,5%)
Muerte	13/180 (7,2%)

Los datos son representados para los 181 pacientes, a menos que este especificado. Los resultados son expresados como mediana y rangos (mínimo-máximo) o números y proporciones entre paréntesis. Todos los datos son reportados posterior al tratamiento con la primera infusión de RTX.

RTX: Rituximab. IS: inmunosupresión

## **6.2.- RESPUESTA AL TRATAMIENTO:**

El RTX fue una terapia efectiva. **A los 6 meses del tratamiento con la primera infusión de RTX** 155/175 pacientes (88,6%) alcanzaron la remisión completa o parcial. La remisión completa fue alcanzada en 118 pacientes (67,4%) y 37 (21,1%) la remisión parcial. 20 (11,4%) de los pacientes fueron considerados fallos de tratamiento. Los resultados a los 6 meses del tratamiento de la primera infusión de RTX, según las diferentes enfermedades, se encuentran desglosados en la tabla 15.

**Tabla 15:** Respuesta al tratamiento con RTX a los 6 meses de la primera administración del RTX

	Remisión		Fallo del tratamiento
	Completa	Parcial	
Vasculitis asociada a ANCA (n=97)	73 (75,3%)	17 (17,5%)	7 (7,2%)
Lupus eritematoso sistémico (n=42)	32 (76,2%)	5 (11,9%)	5(11,9%)
Enfermedad autoinmune neurológica (n=6)	2 (33,3%)	4 (66,7%)	0
Púrpura de Schonleïn-Henoch (n=5)	1 (20%)	2 (40%)	2 (40%)
Crioglobulinemia (n=4)	2 (50%)	2 (50%)	0
Enfermead de Behçet (n=3)	1 (33,3%)	2 (66,7%)	0
Vasculitis urticariforme hipocomplementémica (n=3)	1 (33,3%)	1 (33,3%)	1
Poliarteritis nodosa (n=2)	1 (50%)	1 (50%)	0
Policondritis recidivante (n=2)	1 (50%)	0	1 (50%)
Miopatias inflamatorias (n=2)	0	1 (50%)	1 (50%)
Takayasu (n=1)	0	1 (100%)	0
Enfermedades autoinmunes inclasificables (n=8)	3 (37,5%)	2 (25%)	3 (37,5%)

Los resultados son expresados como números y proporciones entre paréntesis. Todos los datos son reportados a los 6 meses desde el momento de la primera infusión del RTX.

**Durante el seguimiento tras la primera infusión de RTX** 67/181 pacientes (37%) no presentaron ninguna recidiva, 102/181 pacientes (56,4%) presentaron recidivas durante el seguimiento y 12/181 pacientes (6,6%) presentaron discomfort (grumbling).

### **6.3.- HIPOGAMMAGLOBULINEMIA:**

Para realizar el estudio de la hipogammaglobulinemia tras el tratamiento con RTX se excluyeron 4 pacientes que recibieron plasmaféresis de forma repetida y 5 pacientes que presentaban una banda monoclonal de significado incierto. Incluyéndose para el estudio 172 pacientes.

#### **6.3.1.- Frecuencia y severidad de los niveles bajos de inmunoglobulinas**

**Al momento de** la primera dosis de RTX hay datos sobre las Ig en 131 pacientes. 13% de los pacientes presentaron hipogammaglobulinemia IgG, 9,9% hipogammaglobulinemia

IgM y 9,9% hipogammaglobulinemia IgA (tabla 16). De los 17 pacientes con IgG basal <6 g/L, en 13 (76,5%) las cifras descendieron tras el tratamiento con RTX. De los 114 pacientes que presentaron IgG basal  $\geq$  6 g/L, 26 (22,8%) desarrollaron hipogammaglobulinemia IgG tras el tratamiento con RTX.

**Tras el tratamiento con la primera infusión de RTX**, 34,9% de los pacientes presentaron hipogammaglobulinemia IgG, el 51,7% presentaron hipogammaglobulinemia IgM y 22,7% presentaron hipogammaglobulinemia IgA (tabla 16).

**Tabla 16:** Frecuencia y severidad de los niveles bajos de inmunoglobulinas

	IgG				IgM <0,4g/L	IgA <0,8g/L
	<6g/L	LEVE	MODERADA	SEVERA		
		5-5,9g/L	3-4,9g/L	< 3g/L		
<b>Hipogammaglobulinemia Basal</b>	17 (13%)	6 (4,6%)	9 (6,9%)	2 (1,5%)	13 (9,9%)	13 (9,9%)
<b>Hipogammaglobulinemia</b>	60 (34,9%)	18 (10,5%)	35 (20,3%)	7 (4,1%)	89 (51,7%)	39 (22,7%)

Hipogammaglobulinemia basal (n = 131): número y porcentaje de pacientes en paréntesis con niveles bajos de inmunoglobulinas al momento de la primera dosis de RTX.

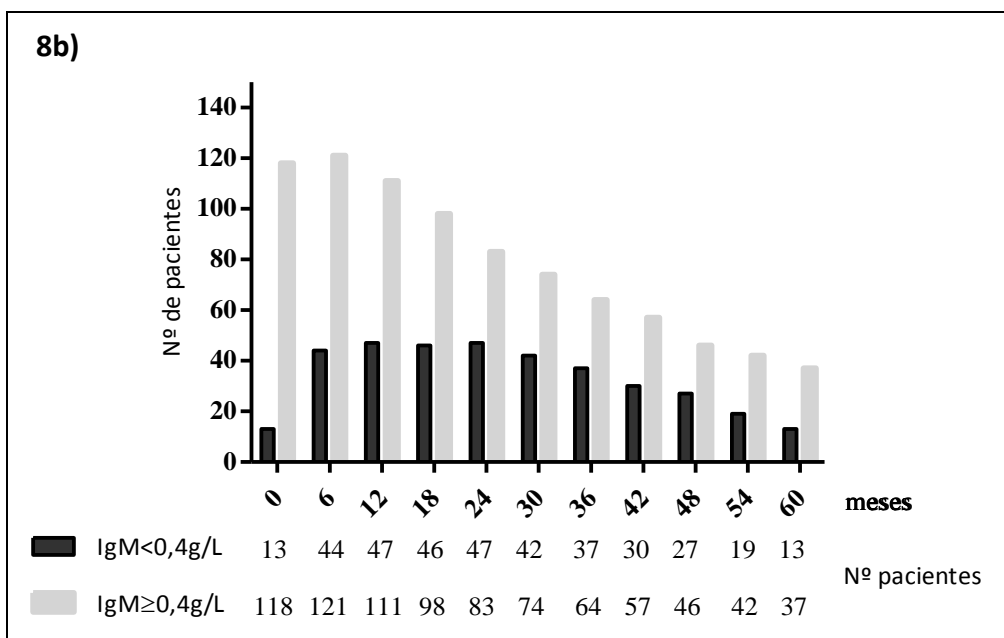
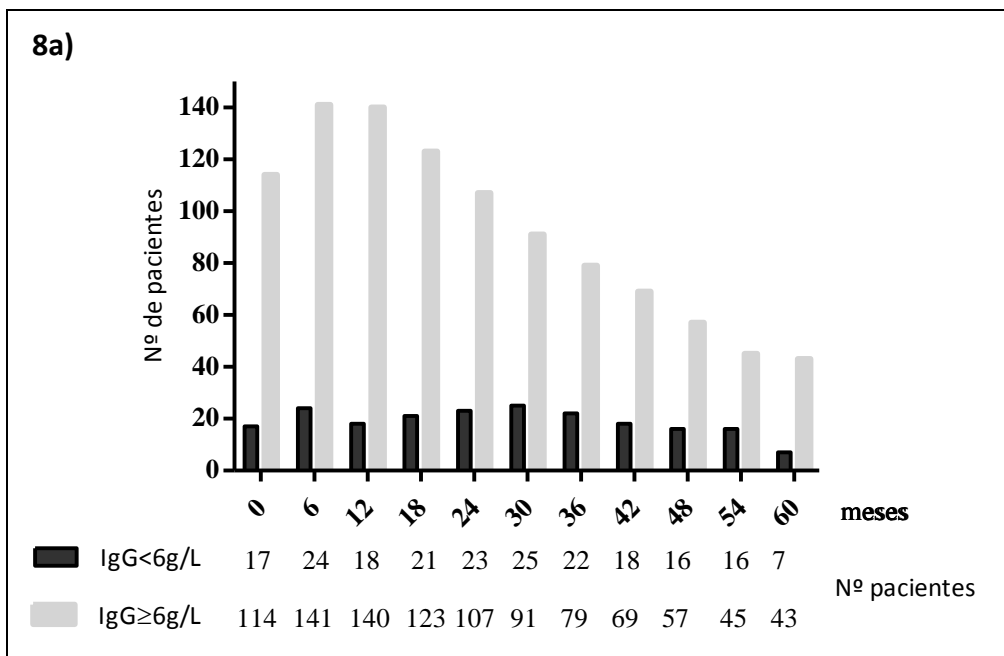
Hipogammaglobulinemia (n = 172): número y porcentaje de pacientes en paréntesis, de los pacientes con niveles bajos de inmunoglobulinas tras el tratamiento con la primera infusión de RTX.

**Número de pacientes con hipogammaglobulinemia durante el seguimiento tras el tratamiento con la primera infusión de RTX:**

El número de pacientes con hipogammaglobulinemia IgG, IgM e IgA en función del tiempo de seguimiento se encuentra representado en la figura 8a, 8b y 8c respectivamente. La proporción de pacientes con hipogammaglobulinemia IgG no aumentó de forma estadísticamente significativa durante todo el seguimiento, a excepción de cuando se comparó el momento basal con los 30 meses tras el tratamiento con RTX. La proporción de pacientes con hipogammaglobulinemia IgA tampoco aumentó de forma estadísticamente significativa durante todo el seguimiento a excepción de cuando se comparó el momento basal con los 42 y 48 meses tras el tratamiento con la primera infusión de RTX. Al contrario que la proporción de pacientes con hipogammaglobulinemia IgM que aumentó de forma estadísticamente significativa durante todo el seguimiento

tras el tratamiento con la primera infusión de RTX. Los pacientes evaluados en cada periodo de tiempo y el valor p se encuentran desglosados en el **anexo 2**.

**Figura 8:** Número de pacientes afectados de hipogammaglobulinemia IgG, IgM e IgA en función del tiempo de seguimiento tras la administración de la primera infusión de RTX



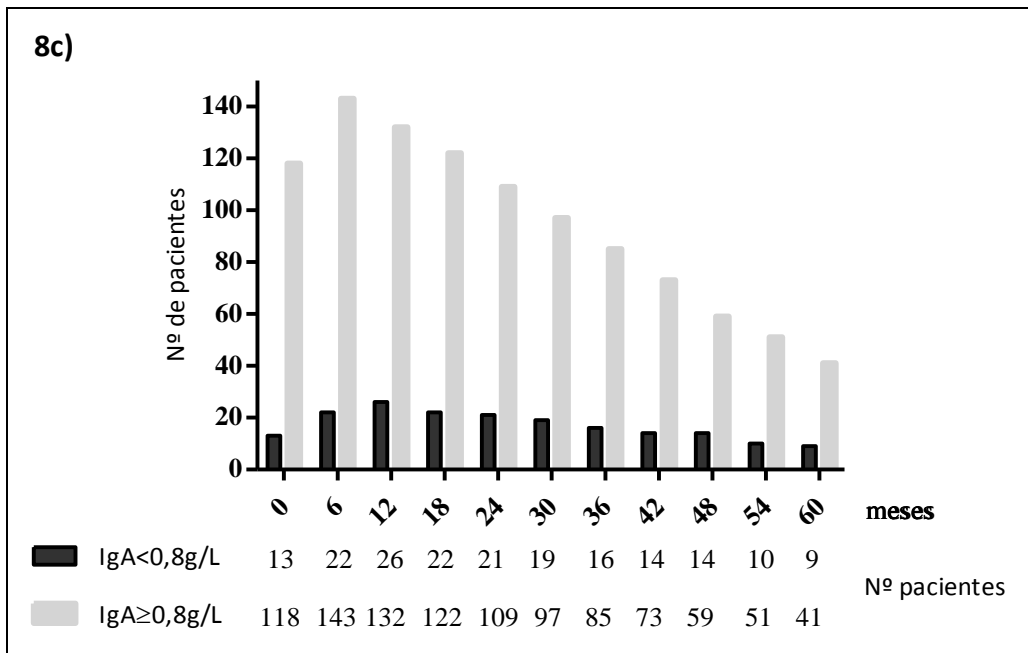


Figura 8a) El número de pacientes con IgG < 6 g/L y IgG ≥ 6 g/L en función del tiempo tras la administración de la primera dosis de RTX.

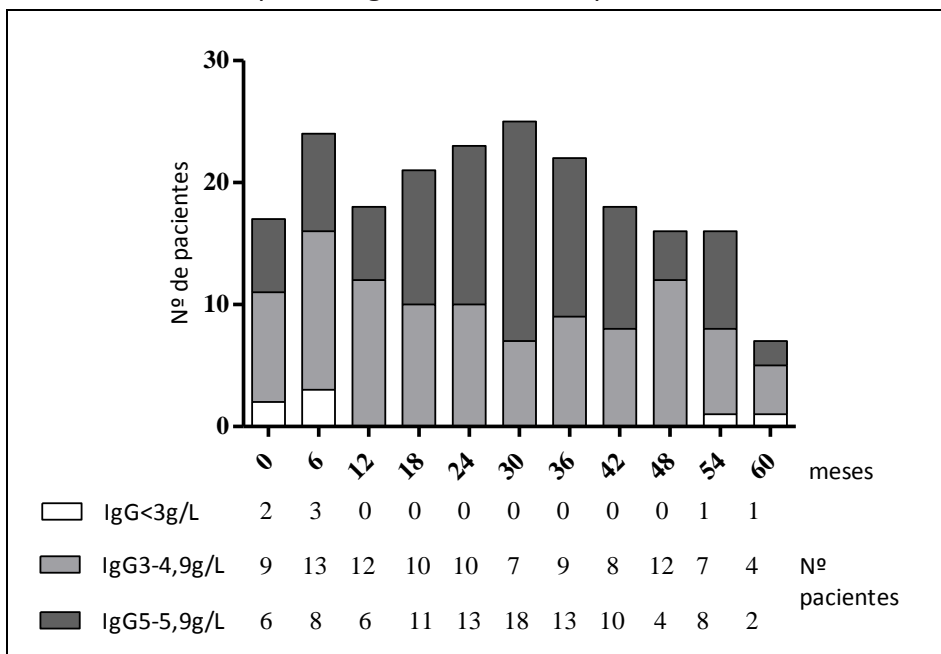
Figura 8b) El número de pacientes con IgM < 0,4 g/L y IgM ≥ 0,4 g/L en función del tiempo tras la administración de la primera dosis de RTX.

Figura 8c) El número de pacientes con IgA < 0,8 g/L y IgA ≥ 0,8 g/L en función del tiempo tras la administración de la primera dosis de RTX.

Nº pacientes: Número de pacientes en cada momento del seguimiento

El número de pacientes con hipogammaglobulinemia IgG en función de la severidad de ésta (leve, moderada y severa) tras el tratamiento con la primera dosis de RTX se representa en la figura 9.

**Figura 9:** Número de pacientes afectados de hipogammaglobulinemia IgG según la severidad en función del tiempo de seguimiento tras la primera infusión de RTX



El número de pacientes con IgG < 3 g/L, IgG 3-4,9 g/L y IgG 5-5,9 g/L en función del tiempo tras la administración de la primera dosis de RTX.

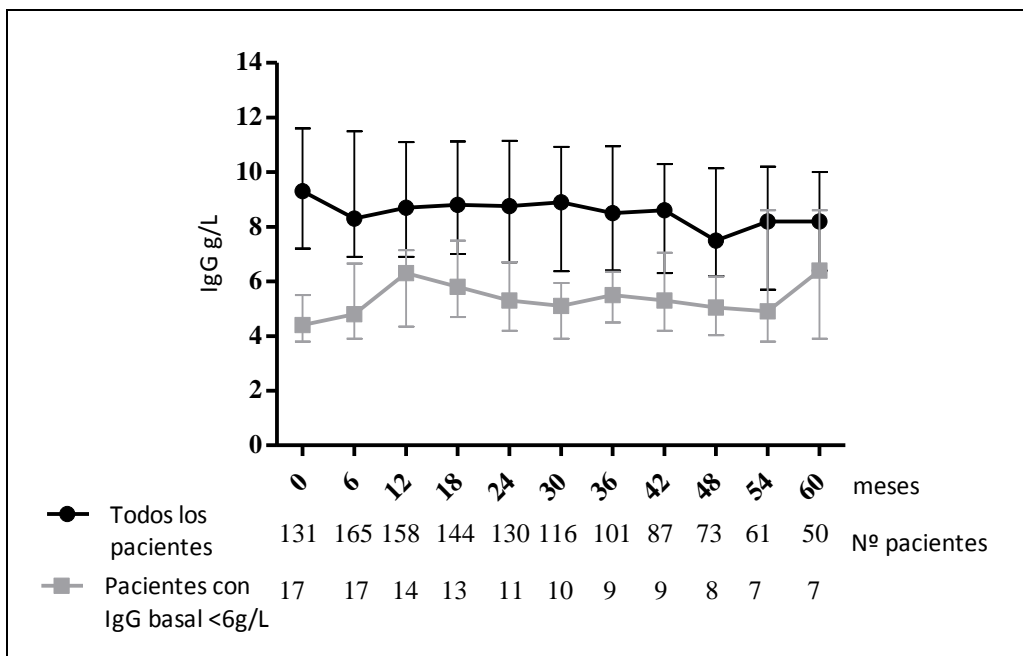
Nº pacientes: Número de pacientes en cada momento del seguimiento

### **6.3.2- Niveles de inmunoglobulinas durante el seguimiento tras la administración de la primera dosis de RTX:**

Los niveles de IgG tras el tratamiento con la primera dosis de RTX, disminuyeron de forma estadísticamente significativa a partir de los 24 meses de seguimiento incluyéndose en ese momento 96 pacientes ( $p=0,031$ ), aunque con la mediana siempre superior al límite inferior de la normalidad. Los datos se representan en la figura 10. Al realizar un subanálisis de los 17 pacientes con hipogammaglobulinemia basal se objetivó un primer aumento estadísticamente significativo ( $p=0,039$ ) en los primeros 12 meses que desapareció posteriormente. La mediana y el rango (mínimo-máximo) de los valores se encuentran desglosados en el **anexo 3**.



**Figura 10:** Mediana de los niveles de IgG en función del tiempo tras el tratamiento con la primera infusión de RTX

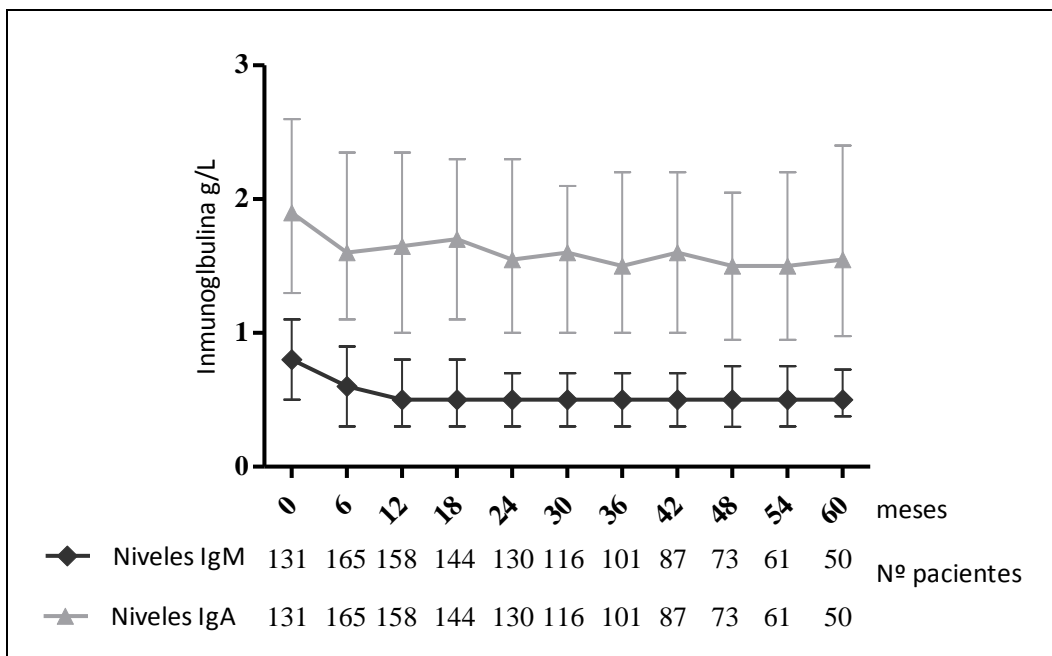


Se representa la mediana, primer y tercer percentil de los valores de IgG cada 6 meses hasta los 60 meses de todos los pacientes y de los pacientes con IgG basal <6 g/L.

Nº pacientes: Número de pacientes en cada momento del seguimiento

**Los niveles de IgM** tras el tratamiento con la primera dosis de RTX, disminuyeron en función del tiempo de forma estadísticamente significativa durante todo el seguimiento ( $p < 0,001$ ), aunque con la mediana siempre superior al límite inferior de la normalidad, se representa en la figura 11. **Los niveles de IgA** tras el tratamiento con la primera infusión de RTX, disminuyeron en función del tiempo de forma estadísticamente significativa a partir de los 12 meses ( $p < 0,001$ ), aunque también con la mediana siempre superior al límite inferior de la normalidad, representado en la figura 11. La mediana y el rango (mínimo-máximo) se encuentran desglosados en el **anexo 3**.

**Figura 11:** Mediana de los niveles de IgM e IgA en función del tiempo tras el tratamiento con la primera dosis de RTX



Se representa la mediana, primer y tercer percentil de los valores de IgM e IgA cada 6 meses hasta los 60 meses.

Nº pacientes: Número de pacientes en cada momento del seguimiento

### **6.3.3.- Factores de riesgo para el desarrollo de hipogammaglobulinemia tras el tratamiento con la primera dosis de RTX:**

Se ha estudiado la población según la presencia de hipogammaglobulinemia IgG, IgM e IgA como queda descrito en la tabla 17. El porcentaje de pacientes que recibió ciclofosfamida previa al tratamiento con RTX fue mayor en los pacientes con hipogammaglobulinemia IgM e IgA. El porcentaje de pacientes con una dosis de prednisona vía oral >15mg/día y el uso de metilprednisolona al tiempo de la administración de la primera dosis de RTX fue mayor en los pacientes con hipogammaglobulinemia IgG y IgM. La mediana de creatinina fue más elevada entre los pacientes con hipogammaglobulinemia IgG y IgM y la proteinuria  $\geq 3$  g/día fue más frecuente en los pacientes con hipogammaglobulinemia IgG. No fueron diferentes la edad, el sexo, el diagnóstico, el tiempo previo de enfermedad ni el número de IS incluyendo los esteroides.

**Tabla 17:** Comparación de los pacientes según la presencia de hipogammaglobulinemia

	IgG≥6g/L n=112	IgG<6g/L n=60	Valor p	IgM≥0,4g/L n=83	IgM<0,4g/L n=89	Valor p	IgA≥0,8g/L n=133	IgA<0,8g/L n=39	Valor p
<b>Características basales:</b>									
Mediana edad (años)	46 (14-78)	51(13-82)	0,503	46 (14-78)	50 (13-82)	0,172	47 (14-82)	50 (13-80)	0,952
Masculino (%)	36(32,1%)	18(30%)	0,864	21(25,3%)	33(37,1%)	0,103	39(29,3%)	15(38,5%)	0,328
Diagnóstico			0,292			0,363			0,247
VSP	63(56,3%)	37(61,7%)		45(54,2%)	55(61,8%)		73(54,9%)	27(69,2%)	
LES	30(26,8%)	10(16,7%)		19(22,9%)	21(23,6%)		34(25,6%)	6(15,4%)	
Otras	19(17%)	13(21,7%)		19(22,9%)	13(14,6%)		26(19,5%)	6(15,4%)	
Tiempo previo de enfermedad (meses)	58(0-360)	45(0-396)	0,142	48 (0-396)	60(0-372)	0,320	48(0-396)	60(6-372)	0,832
Ciclofosfamida previa	75(67,6%) n=111	44(73,3%)	0,489	49(59,8%) n=82	70(78,7%)	<b>0,008</b>	85(64,4%) n=132	34(87,2%)	<b>0,006</b>
Tratamientos previos									
Micofenolato	78(70,3%)	42(70%)	1,000	54(65,9%)	66(74,2%)	0,247	88(66,7%)	32(82,1%)	0,075
Azatioprina	69(62,2%) n=111	35(58,3%)	0,627	47(57,3%) n=82	57(64%)	0,434	78(59,1%) n=132	26(66,7%)	0,458
Nº previo de IS/IM (mediana), excluyendo esteroides	3 (0-8)	3 (0-11)	0,408	3 (0-8)	3 (0-11)	0,532	3 (0-11)	4 (1-8)	0,206
<b>Al tiempo de la primera infusión de RTX:</b>									
Indicación del RTX:			0,859			1,000			1,000
Actividad	79(70,5%)	43(72,9%)		59(72%)	63(70,8%)		94(71,2%)	28(71,8%)	
Consolidación	33(29,5%)	16(27,1%) n=59		23(28%) n=82	26(29,2%)		38(28,8%)	11(28,2%)	
Ciclofosfamida	24(21,4%)	21(35%)	0,069	17(20,5%)	28(31,5%)	0,119	35(26,3%)	10(25,6%)	1,000
Dosis de prednisona >15mg/día	36(33%) n=109	31(52,5%) n=59	<b>0,020</b>	26(31,7%) n=82	41(47,7%) n=86	<b>0,041</b>	51(39,2%) n=130	16(42,1%) n=38	0,851
Metilprednisolona	9(8%)	16(26,7%)	<b>0,002</b>	8/83(9,6%)	17(19,1%)	<b>0,087</b>	18(13,5%)	7(17,9%)	0,605
IgG basal <6 g/L	1(1,1%)	16(38,1%)	<b>&lt;0,001</b>						
IgM basal<0,4 g/L				1(1,5%) n=65	12(18,2%) n=66	<b>0,002</b>			
IgA basal <0,8 g/L							0	13(52%) n=25	<b>&lt;0,001</b>
Mediana de creatinina (µmol/l)	76(36-380)	92(41-740)	<b>0,034</b>	74(36-741)	87(41-513)	<b>0,025</b>	78(36-745)	99 (41-513)	0,057
Proteinuria ≥3 g/día	1(0,9%)	11(18,3%)	<b>&lt;0,001</b>	6(7,2%)	6(6,7%)	1,000	10(7,5%)	2(5,1%)	1,000
<b>Tras el tratamiento con la primera infusión RTX:</b>									
Actividad de la enfermedad a los 6 meses									
Remisión	74(69,2%)	40(67,8%)	0,807	54(67,5%)	60(69,8%)	0,654	87(68%)	27(71,1%)	0,311
Remisión parcial	22(20,6%)	11(18,6%)		15(18,8%)	18(20,9%)		24(18,8%)	9(23,7%)	
Fallo del tratamiento	11(10,3%)	8(13,6%)		11(13,8%)	8(9,3%)		17(13,3%)	2(5,3%)	

	n=197	n=59		n=80	n=86		n=128	n=38	
Actividad enfermedad durante el seguimiento									
Remisión	44(39,3%)	22(36,7%)	0,771	34(41%)	32(36%)	0,316	49(36,8%)	17(43,6%)	0,731
Recidivas	60(53,6%)	35(58,3%)		46(55,4%)	49(55,1%)		75(56,4%)	20(51,3%)	
Discomfort (Grumbling)	8(7,1%)	3(5%)		3(3,6%)	8(9%)		9(6,8%)	2(5,1%)	
Tratamiento IS:									
Prednisona >15 mg/d	46(42,6%)	29(48,3%)	0,637	35(44,3%)	40(44,9%)	1,000	57(44,2%)	18(46,2%)	0,856
Metilprednisolona	22(20,4%)	17(28,3%)	0,257	22(27,8%)	17(19,1%)	0,203	32(24,8%)	7(17,9%)	0,516
Ciclofosfamida	18(16,6%)	11(18,3%)	0,831	14(17,7%)	15(16,9%)	1,000	24(18,6%)	5(12,8%)	0,627
	n=108			n=79			n=129		
Dosis rituximab (g)	6 (2-20,2)	6(1-17,5)	0,990	6 (2-16)	6 (1-20,2)	0,131	6(1-17,6)	6 (3-20,2)	0,462
Proteinuria ≥3g/día	4(3,6%)	15(25%)	<0,001	10(12%)	9(10,1%)	0,809	16(12%)	3(7,7%)	0,570
Depleción células B a los 6 meses	64(76,2%) n=84	38(88,4%) n=43	0,156	43(72,9%) n=59	59(86,8%) n=68	0,072	74(77,1%) n=96	28(90,3%) n=31	0,126
Seguimiento (meses)	41 (2-92)	45(10-100)	0,072	41 (2-92)	45 (10-100)	0,283	44 (2-100)	39(13-98)	0,958
TRS o TR	5(4,5%)	3(5%)	1,000	3(1,7%)	5(5,6%)	0,721	7(5,3%)	1(2,6%)	0,685
Muerte	8(7,2%)	5(8,3%)	0,771	5(9%)	8(6,1%)	0,570	12(9,1%)	1(2,6%)	0,302

Los datos son representados para los 172 pacientes, a menos que este especificado. Los resultados son expresados como mediana y rangos (mínimo-máximo) o números y proporciones.

RTX: Rituximab. IS/IM: inmunosupresor/inmunomodulador. Ig: inmunoglobulina. LES: Lupus eritematoso sistémico. VSP: Vasculitis sistémica primaria. TRS: tratamiento renal sustitutivo. TR: trasplante renal.

Con la finalidad de poder estudiar la relación y el posible riesgo para desarrollar hipogammaglobulinemia IgG, IgM e IgA durante el seguimiento tras el tratamiento con la primera dosis de RTX se ha realizado el análisis Cox bivalente y multivariante. En el estudio se han incluido todas las variables que se encuentran descritas en el **anexo 4**, visualizando en las tablas 18,19 y 20 únicamente las estadísticamente significativas.

**Para la hipogammaglobulinemia IgG.** Destacó que la proteinuria ≥3 g/día aumentó 2 veces el riesgo de desarrollar hipogammaglobulinemia IgG (HR, 2,439; 95% IC, 1,106-5,378: p=0,027) y la IgG basal <6 g/L aumentó en 12 veces el riesgo (HR, 12,614; 95% IC, 5,424-29,333: p<0,001), se describe en la tabla 18.

**Tabla 18:** Análisis bivariante/multivariante Hazard Ratio para la hipogammaglobulinemia IgG

	Hazard ratio (95% IC) Bivariante	P value	Hazard ratio (95% IC) Multivariante	p value
Creatinina basal	1,003 (1,001-1,005)	<b>0,001</b>	1,000 (0,995-1,004)	0,868
Proteinuria >3 g/día	0,238 (0,132-0,429)	<b>&lt;0,001</b>	2,439 (1,106-5,378)	<b>0,027</b>
IgG basal <6 g/L	24,380 (10,845-54,808)	<b>&lt;0,001</b>	12,614 (5,424-29,333)	<b>&lt;0,001</b>
Dosis prednisona >15 mg/día al tiempo primera infusión RTX	0,482 (0,289-0,805)	<b>0,005</b>	1,557 (0,783-3,096)	0,206
Metilprednisona al tiempo primera infusión RTX	0,318 (0,178-0,570)	<b>&lt;0,001</b>	1,498 (0,593-3,792)	0,394

Los coeficientes son expresados como Hazard Ratio (HR) con un intervalo de confianza (IC) del 95%.

RTX: Rituximab. Ig: inmunoglobulina

**Para la hipogammaglobulinemia IgM.** En el análisis bivariante destacó un aumento del riesgo con la ciclofosfamida, niveles de IgM basal <0,4 g/L, la prednisona en el momento de administrar la primera dosis de RTX y la administración de metilprednisona durante el seguimiento, tras la administración de la primera dosis de RTX. Al realizar el análisis multivariante ninguna variable presentó un aumento de riesgo estadísticamente significativo. Se describe en la tabla 19.

**Tabla 19:** Análisis bivariante/multivariante Hazard Ratio para la hipogammaglobulinemia IgM

	Hazard ratio (95% IC) Bivariante	P value	Hazard ratio (95% IC) Multivariante	p value
Ciclofosfamida previa a la primera infusión RTX	1,714 (1,031-2,849)	<b>0,038</b>	1,291 (0,638-2,612)	0,477
IgM basal <0,4 g/L	9,002 (4,600-17,610)	<b>&lt;0,001</b>	1,399 (0,542-3,611)	0,487
Dosis prednisona >15 mg/día al tiempo primera infusión RTX	1,642 (1,072-2,515)	<b>0,023</b>	1,604 (0,861-2,990)	0,137
Metilprednisona al tiempo primera infusión RTX	1,873 (1,101-3,188)	<b>0,021</b>	2,050 (0,856-4,912)	0,107
Metilprednisona durante seguimiento (tras la primera infusión RTX)	1,824 (1,053-3,160)	<b>0,032</b>	1,085 (0,546-2,153)	0,817

Los coeficientes son expresados como Hazard Ratio (HR) con un intervalo de confianza (IC) del 95%.

RTX: Rituximab. Ig: inmunoglobulina

Para la **hipogammaglobulinemia IgA**. Destacó que la IgA basal <0,8 g/L aumentó en 41 veces el riesgo (HR, 40,985; 95% IC, 14,026-119,758:  $p < 0,001$ ) de desarrollar hipogammaglobulinemia IgA durante el seguimiento tras la primera infusión de RTX. Se describe en la tabla 20.

**Tabla 20:** Análisis bivariante/multivariante Hazard Ratio para la hipogammaglobulinemia IgA

	<b>Hazard ratio (95% IC) Bivariante</b>	<b>P value</b>	<b>Hazard ratio (95% IC) Multivariante</b>	<b>p value</b>
Ciclofosfamida previo a primera infusión RTX	3,324 (1,299-8,501)	<b>0,012</b>	2,454 (0,538-11,201)	0,247
IgA basal <0,8 g/L	50,969 (17,973-144,537)	<b>&lt;0,001</b>	40,985 (14,026-119,758)	<b>&lt;0,001</b>

Los coeficientes son expresados como Hazard Ratio (HR) con un intervalo de confianza (IC) del 95%.

RTX: Rituximab. Ig: inmunoglobulina

#### **6.3.4.- Efecto de la dosis de RTX en los niveles de Ig tras el tratamiento con la primera infusión de RTX:**

La mediana de la dosis de RTX fue de 6 g. Se ha usado como valor de referencia para dividir 2 grupos. 76 pacientes (44,2%) recibieron <6 g de RTX y 96 pacientes (55,8%) recibieron  $\geq 6$  g de RTX.

En el **anexo 5** se describe la población según la dosis de RTX < o  $\geq 6$  g de RTX administrada incluyéndose los 181 pacientes. Destacó que los pacientes que recibieron  $\geq 6$  g de RTX presentaron un mayor porcentaje de diagnóstico de vasculitis sistémica primaria (VSP) o LES y una mayor carga de tratamiento IS previo al tratamiento con la primera infusión de RTX. Tras el tratamiento con RTX presentaron un mayor porcentaje de recidivas y discomfort (grumbling). El tiempo de seguimiento fue mayor en los pacientes que recibieron  $\geq 6$  g de RTX (mediana de 24,5 vs 50 meses).

**Porcentaje de pacientes con hipogammaglobulinemia en función de la dosis de RTX recibida:**

No se han encontrado diferencias en el porcentaje de pacientes con hipogammaglobulinemia IgG, IgM e IgA en función de la dosis de RTX administrada. Los resultados se muestran en la tabla 21.

**Tabla 21:** Pacientes con hipogammaglobulinemia IgG, IgM y IgA en función de la dosis de RTX administrada.

	<6 g de RTX (n=76)	≥6 g de RTX (n=96)	p
IgG <6 g/L	29 (38,2%)	31 (32,3%)	0,427
IgM <0,4g/L	17 (22,4%)	22 (22,9%)	1,000
IgA <0,8g/L	35 (46,1%)	54 (56,3%)	0,220

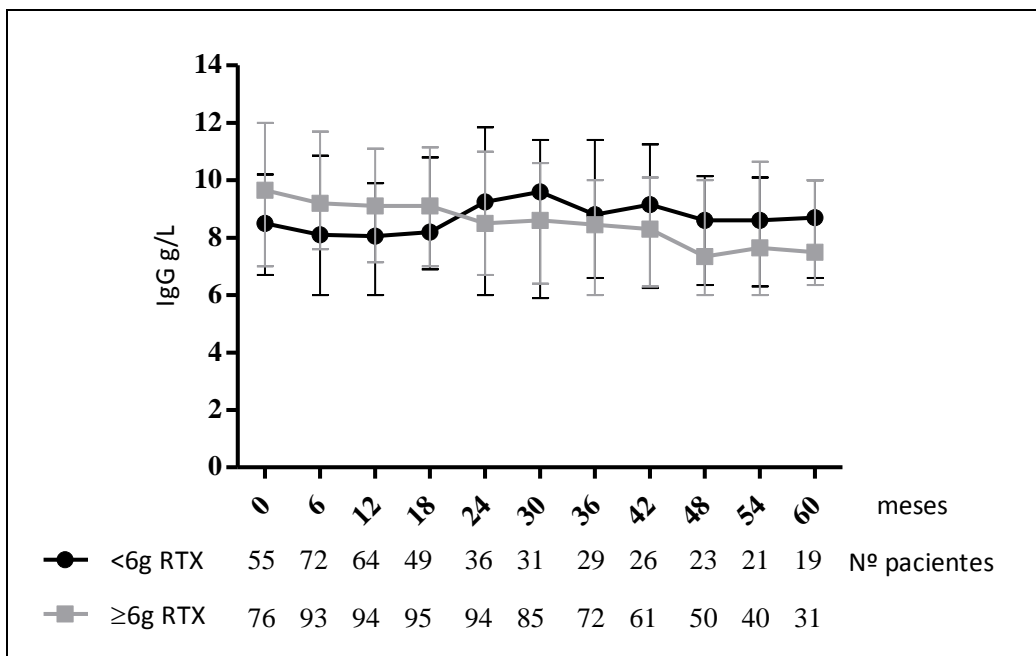
Los resultados son expresados como números y proporciones entre paréntesis.

**Niveles de Ig durante el seguimiento en función de la dosis de RTX administrada:**

**Niveles de IgG:**

Los pacientes que recibieron <6 g de RTX mantuvieron unos niveles de IgG relativamente estables durante el seguimiento sin diferencias estadísticamente significativas. Los pacientes que recibieron ≥6 g de RTX, los niveles descendieron de forma estadísticamente significativa a partir del 24º mes incluyéndose 74 pacientes (p=0,005), aunque con la mediana siempre superior al límite inferior de la normalidad en ambos grupos. La mediana de los niveles de IgG para ambos grupos está representada en la figura 12 y los datos se encuentran especificados en el **anexo 6**.

**Figura 12:** Los niveles de IgG en función del tiempo según la dosis administrada de RTX.



Se representa la mediana, primer y tercer percentil de los valores de IgG recogido cada 6 meses hasta los 60 meses dividido en 2 grupos según la dosis recibida de RTX.

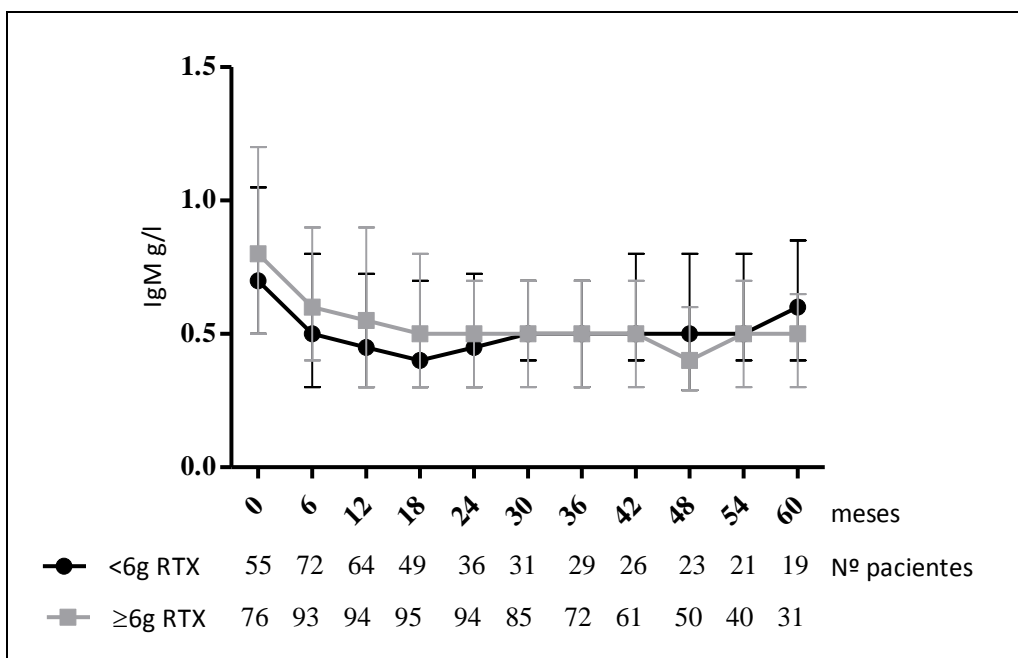
Nº pacientes: Número de pacientes en cada momento del seguimiento

### Niveles de IgM

Los niveles de IgM disminuyeron de forma estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) a partir de los 6 meses de seguimiento hasta los 60 meses en los 2 grupos. La mediana en ambos grupos se mantuvo siempre superior al límite inferior de la normalidad. La mediana de los niveles de IgM para ambos grupos está representada en la figura 13 y los datos se encuentran especificados en el **anexo 6**.



**Figura 13:** Los niveles de IgM en función del tiempo según la dosis administrada de RTX.



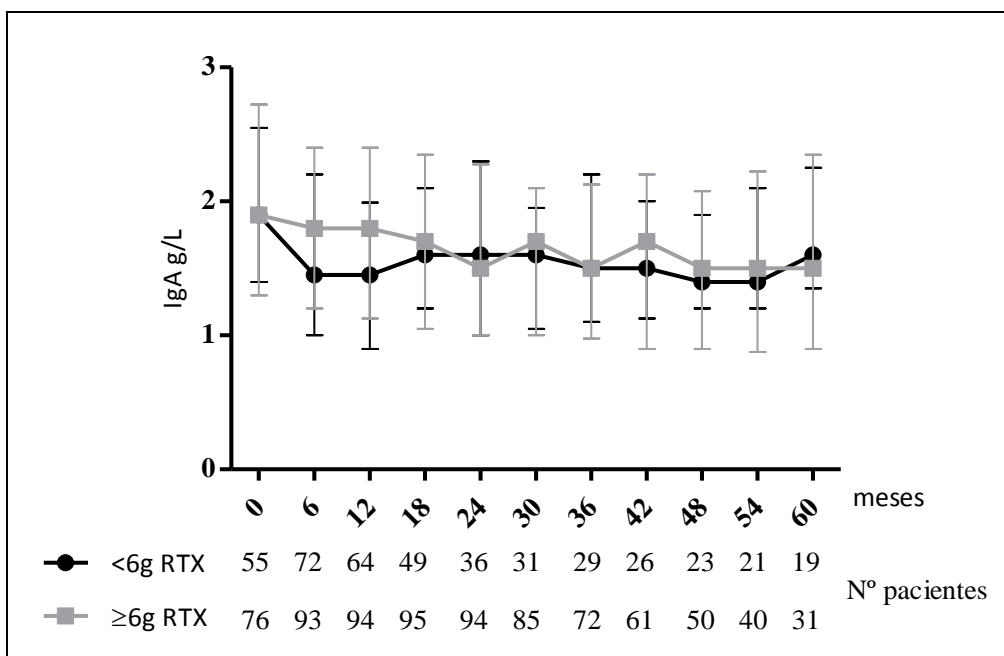
Se representa la mediana, primer y tercer percentil de los valores de IgM recogido cada 6 meses hasta los 60 meses dividido en 2 grupos según la dosis recibida de RTX.

Nº pacientes: Número de pacientes en cada momento del seguimiento

### Niveles de IgA

Los pacientes que recibieron <6 g de RTX mantuvieron unos niveles de IgA relativamente estables durante el seguimiento sin diferencias estadísticamente significativas. En los pacientes que recibieron ≥6 g de RTX, los niveles descendieron de forma estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ). La mediana en ambos grupos también se mantuvo siempre superior al límite inferior de la normalidad. La mediana de los niveles de IgA para ambos grupos está representada en la figura 14 y los datos se encuentran especificados en el **anexo 6**.

**Figura 14:** Los niveles de IgA en función del tiempo según la dosis administrada de RTX.



Se representa la mediana, primer y tercer percentil de los valores de IgA recogido cada 6 meses hasta los 60 meses dividido en 2 grupos según la dosis recibida de RTX.

Nº pacientes: Número de pacientes en cada momento del seguimiento

### **6.3.5.- Hipogammaglobulinemia severa**

7/172 pacientes (4,1%) presentaron IgG <3g/L por lo menos 3 meses consecutivos durante el seguimiento. Las características se encuentran descritas en el **anexo 7**. Dos pacientes requirieron Ig endovenosa como reposición por infecciones recurrentes, 9 y 37 meses tras el tratamiento con la primera dosis de RTX. En el **anexo 8** se encuentran descritas las medianas de Ig de los 7 pacientes.

### **6.3.6.- Necesidad de inmunoglobulinas endovenosa como reposición**

6/172 pacientes (3,5%) recibieron Ig endovenosas como reposición. La mediana de dosis de RTX fue de 5,9 g (4-11,1). La mediana de tiempo desde el RTX hasta el inicio de la reposición fue de 18,5 meses (4-37). La mediana de los niveles de IgG antes del tratamiento con RTX fue de 4,8 g/L (4,4-5,8) y los niveles de IgG previo a la reposición fueron de 3,9 g/L (3,1-4,8). Todos los pacientes presentaron infecciones de repetición a

pesar del tratamiento antibiótico profiláctico y 5/6 presentaban enfermedad pulmonar o lesión parenquimatosa pulmonar previa a la administración de la primera infusión del RTX.

#### **6.4.- INFECCIONES SEVERAS TRAS EL TRATAMIENTO CON LA PRIMERA INFUSIÓN DE RITUXIMAB:**

Se ha evaluado la presencia de infecciones en los 181 pacientes que recibieron tratamiento con RTX.

##### **6.4.1.- Incidencia de las infecciones severas:**

Se contabilizaron 180 episodios de infección severa en 73/181 pacientes (40,3%) durante todo el seguimiento. 39 pacientes presentaron infecciones en más de una localización. El ratio de infección severa fue de 24,4 por 100 pacientes-año. Durante el primer año tras la infusión de la primera dosis de RTX se objetivaron 66 infecciones (36,7%), en el segundo año 45 infecciones (25%), en el tercer año 19 infecciones (10,6%), y a partir del cuarto año 50 infecciones (27,8%).

##### **6.4.2.- Localización y etiología de las infecciones severas:**

La localización de las infecciones se describe en la tabla 22.

**Tabla 22:** Localización de las infecciones severas tras el tratamiento con la primera infusión de RTX.

	Nº pacientes (n=112*)	Episodios (n=180)
Pulmonar	39	93 (51,7%)
Urinaria	22	27 (15%)
Gastrointestinal	10	12 (6,7%)
Sepsis	8	10 (5,5%)
Abdominal	9	9 (5%)
Cutánea	6	9 (5%)
Vía central	5	5 (2,8%)
Osteomielitis/artritis séptica	4	4 (2,2%)
Otras**	8	11 (6,1%)

\*En el número de pacientes se incluyen 34 pacientes que presentan infección en más de una localización.

\*\*Otras infecciones: Mordedura de perro (n=1), mucositis (n=1), mediastinitis (n=1), blefaritis (n=1), herpes zoster oftálmico (n=2), tonsilitis (n=1), inespecíficas (n=4).

La mayoría de los episodios (51,7%) fueron respiratorios. Se reportaron siete infecciones oportunistas en seis pacientes: Tres pacientes presentaron aspergilosis pulmonar, los tres estaban diagnosticados de VSP con afectación pulmonar severa con cavitaciones. Dos presentaron infecciones por *herpes zooster*. Un paciente presentó una reactivación de *Citomegalovirus (CMV)* y una infección por *Mycobacterium avium intracellulari*. No se reportaron casos de reactivación de hepatitis B o LMP.

Los patógenos observados fueron bacterias en 166/180 (92,2%), virus en 7 (3,9%), hongos en 2 (1,1%) y de origen desconocido en 5 (2,8%). En 98/180 (54,4%) de todas las infecciones se identificó el germen causante, que se encuentran descritos en la tabla 23, subrayando que en 5 de los episodios se encontraron más de 1 patógeno. Los patógenos más comunes fueron: *S. aureus* (n=28), *E. coli* (n=17), *Enterococcus* (n=10) y *Clostridium* (n=8).

**Tabla 23:** Patógenos observados en las infecciones severas tras el tratamiento con la primera infusión de RTX

	Nº episodios (98)
<b><u>Origen bacteriano</u></b>	<b>89 (90,8%)</b>
<b><u>Gram positivos</u></b>	<b>52</b>
<i>S. Aureus</i>	28
<i>Enterococcus</i>	10
<i>Clostridium</i>	8
<i>Diphtheroide</i>	5
<i>S. pneumoniae</i>	1
<b><u>Gram negativos</u></b>	<b>36</b>
<i>E. Coli</i>	17
<i>Klebsiella</i>	5
<i>Pseudomona</i>	5
<i>Stenotrophomona</i>	2
<i>Proteus</i>	2
<i>Campylobacter</i>	2
<i>E. Cloacae</i>	1
<i>Salmonella</i>	1
<i>Ralstonia Picketti</i>	1
<i>Mycobacterium avium intracellulari</i>	1

<b>Origen vírico</b>	7 (7,1%)
Herpes	3
Rhinovirus	3
CMV	1
<b>Origen fúngico</b>	2 (2,1%)
Aspergillus	1
Candida	1

Número y porcentaje en paréntesis de los 98 episodios en los que se encuentra descrito el germen.  
CMV: citomegalovirus

#### **6.4.3.- Factores de riesgo para las infecciones severas:**

Se ha estudiado la población según la presencia de infección severa tal y como queda descrito en la tabla 24. Los pacientes que desarrollaron infecciones severas fueron pacientes con mayor enfermedad pulmonar o lesión parenquimatosa pulmonar, mayor frecuencia de infecciones recurrentes previo al tratamiento con la primera dosis de RTX y que habían recibido menos tratamiento con micofenolato previo a la primera dosis de RTX en comparación con pacientes sin infecciones severas. También se observó más frecuentemente: leucopenia, necesidad de otros tratamientos IS incluyendo la ciclofosfamida, necesidad de dosis de prednisona >15 mg/día, tras el tratamiento con la primera infusión de RTX.

**Tabla 24:** Comparación de los pacientes según la presencia de infección severa tras el tratamiento con la primera infusión de RTX.

	<b>Pacientes sin infección severa (n=108)</b>	<b>Pacientes con infección severa (n=73)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Características basales</b>			
Mediana de edad (años)	46 (16-80)	50 (13-82)	0,148
Masculino (%)	36 (33,3%)	19 (26%)	0,326
Diagnóstico			0,466
VSP	58 (53,7%)	42 (57,5%)	
LES	29 (26,9%)	14 (19,2%)	
Otras	21 (19,4%)	17 (23,3%)	
Enfermedad recidivante/refractaria	105 (97,2%)	69 (94,5%)	0,442
Nuevo diagnóstico	3 (2,8%)	4 (5,5%)	
Tiempo previo a la enfermedad (meses)	48 (0-372)	52 (0-396)	0,775
Ciclofosfamida previa	69 (63,9%)	53 (73,6%) (n=72)	0,195
Dosis acumulada ciclofosfamida (g)	6 (0-90) (n=103)	10 (0-77,5) (n=68)	0,122
Tratamientos previos			
Micofenolato	84 (77,8%)	42 (58,3%)	<b>0,008</b>

Azatioprina	70 (64,8%)	40 (55,6%)	0,217
Metotrexate	27 (25%)	19 (26,4%)	0,863
Inmunoglobulina endovenosa	21 (19,4%)	21 (29,2%)	0,152
Plasmaféresis	18 (16,7%)	11 (15,3%)	0,839
Anti-TNF (factor de necrosis tumoral)	14 (13%)	13 (18,1%)	0,397
Alemtuzumab	9 (8,3%)	12 (16,7%)	0,101
Otros IS/IM	40 (37%)	21 (29,2%) (n=72)	0,335
Nº previo de IS/IM (mediana) excluyendo esteroides	3 (0-11)	3 (0-9) (n=72)	0,871
Co-morbididades:			
Enfermedad pulmonar o lesión parenquimatosa pulmonar	15/106 (14,1%) (n=106)	26/72 (36,1%) (n=72)	<b>0,001</b>
Afectación pulmonar	35 (32,4%)	35 (47,9%)	<b>0,043</b>
Afectación renal	41 (38,7%) (n=106)	30 (44,1%) (n=68)	0,637
Transplante renal	1 (0,9%)	0	1,000
Tratamiento renal sustitutivo	2 (1,9%)	2 (2,9%)	1,000
Diabetes	5 (4,7%) (n=106)	8 (11,1%) (n=72)	0,143
Historia de cáncer	5 (4,7%) (n=106)	3 (4,2%) (n=72)	1,000
Infecciones crónicas/recurrentes	6 (4,7%) (n=107)	11 (15,1%) (n=73)	<b>0,040</b>
<b>Al tiempo de la primera infusión del RTX:</b>			
Indicación del tratamiento con RTX:			
Actividad de la enfermedad	75 (69,4%)	55 (75,3%)	0,406
Consolidación de la remisión	33 (30,6%)	18 (24,7%)	
Ciclofosfamida	25 (23,1%)	23 (31,5%)	0,232
Prednisona >15mg/día	35 (32,7%) (n=107)	34 (48,6%) (n=70)	<b>0,041</b>
Metilprednisolona	12 (11,1%)	15 (20,5%)	0,092
Leucocitos <4000/mm <sup>3</sup>	2 (2%) (n=102)	4 (5,8%) (n=69)	0,222
IgG basal <6 g/L	10 (12,3%)	7 (14%)	0,794
IgM basal <0,4 g/L	8 (9,9%)	5 (10%)	1,000
IgA basal <0,8 g/L	9 (11,1%) (n=81)	4 (8%) (n=50)	0,765
TRS	3 (2,8%)	4 (5,5%)	0,442
Mediana de creatinina (µmol/l)	78 (36/741) (n=102)	82,5 (41-674) (n=66)	0,513
Proteinuria ≥3 g/día	6 (5,6%)	6 (8,2%)	0,549
<b>Tras el tratamiento con la primera infusión de RTX:</b>			
Actividad de la enfermedad a los 6 meses:			
Remisión	75 (71,4%)	43 (61,4%)	0,270
Remisión parcial	21 (20%)	16 (22,9%)	
Fallo del tratamiento	9 (8,6%) (n=105)	11 (15,7%) (n=70)	

Actividad de la enfermedad durante el seguimiento:			0,109
Remisión	44 (40,7%)	23 (31,5%)	
Enfermedad recidivante	60 (55,6%)	42 (57,5%)	
Discomfort (grumbling)	4 (3,7%)	8 (11%)	
Depleción células B a los 6 meses	56 (75,7%) (n=74)	52 (85,2%) (n=61)	0,198
IgG hipogammaglobulinemia	34 (33,3%)	26 (37,1%)	0,628
IgG<3 g/L	5 (4,9%)	2 (2,9%)	0,702
IgG<5 g/L	23 (22,5%)	19 (27,1%)	0,588
IgM hipogammaglobulinemia	48 (47,1%)	41 (58,6%)	0,163
IgA hipogammaglobulinemia	24 (21,4%) (n=102)	15 (23,5%) (n=70)	0,853
Leucocitos <4000/mm <sup>3</sup>	25,9%	42,5%	<b>0,024</b>
Proteinuria ≥3 g/día	11 (10,2%)	8 (11%)	1,000
Tratamiento IS:			
Prednisona >15mg/día	36/105 (34,3%) (n=105)	43/71 (60,6%) (n=71)	<b>0,001</b>
Metilprednisolona	24 (22,2%)	17 (23,6%) (n=72)	0,857
Ciclofosfamida	12 (11,1%)	19 (26%)	<b>0,015</b>
Dosis de RTX			
Dosis total (g)	6 (1-20)	5,6 (2-17,5)	0,134
Dosis RTX ajustada superf corporal/años n=153	1,2 (0,1-2,3)	0,9 (0,1-3,2)	0,093
Dosis RTX ≥6 g	64/108 (59,3%)	35/73 (47,9%)	0,171
Mediana de seguimiento (meses)	39,5 (2-100)	47 (4-96)	0,222
TRS o TR	4 (3,7%)	6 (8,2%)	0,205
Muerte	9/107 (8,4%)	4 (5,5%)	0,565

Los datos son representados para los 181 pacientes, 108 en el grupo sin infecciones severas y 73 pacientes en el grupo de pacientes con infecciones severas, a menos que este especificado. Los resultados son expresados como mediana y rangos (mínimo-máximo) o números y proporciones en paréntesis.

IS/IM: inmunosupresor/inmunomodulador. VSP: Vasculitis sistémica primaria. LES: lupus eritematoso sistémico. Ig: inmunoglobulina. RTX: rituximab. TRS: tratamiento renal sustitutivo. TR: trasplante renal.

Con la finalidad de poder estudiar la relación y el posible riesgo para presentar infecciones severas se ha realizado el análisis Cox bivariante y multivariante. Se incluyeron todas las variables, visualizando en las tabla 25 únicamente las estadísticamente significativas en el bivariante. Destacó que la enfermedad pulmonar o lesión parenquimatosa pulmonar aumentó más de 2 veces el riesgo de presentar infección severa (HR, 2,569; 95% IC, 1,538-4,291: p<0,001), la metilprednisolona al momento de la primera dosis de RTX también aumentó más de 2 veces el riesgo (HR, 2,611; 95% IC, 1,432-4,763:p=0,002) y también el uso de prednisona >15 mg/día durante el seguimiento (HR, 2,462; 95% IC, 1,453-4,171: p=0,001), la persistencia de actividad tras el tratamiento con la primera dosis de RTX en

forma de discomfort (grumbling) aumentó más de 3 veces el riesgo de infección severa (HR, 3,556; 95% IC, 1,489-8,489; p=0,004). Y también se objetivó que el tratamiento con micofenolato previo a la administración de la primera dosis de RTX disminuyó el riesgo de presentar infección severa. En el **anexo 9** pueden visualizarse todas las variables.

**Tabla 25:** Análisis bivalente/multivalente Hazard Ratio para las infecciones severas.

	Hazard ratio (95% IC) Bivalente	Valor p	Hazard ratio (95% IC) Multivalente	Valor p
Co-morbilidades:				
Afectación respiratoria	1,825 (1,149-2,899)	<b>0,011</b>	1,681 (0,977-2,892)	0,088
Enfermedad pulmonar o lesión parenquimatosa pulmonar	2,527 (1,556-4,105)	<b>&lt;0,001</b>	2,569 (1,538-4,291)	<b>&lt;0,001</b>
Infecciones recurrentes	2,168 (1,136-4,137)	<b>0,019</b>	1,852 (0,917-3,740)	0,085
Tratamientos previos a primera infusión del RTX:				
Micofenolato	0,447 (0,278-0,717)	<b>0,001</b>	0,384 (0,232-0,635)	<b>&lt;0,001</b>
Tratamiento al momento primera infusión del RTX:				
Metilprednisolona	2,006 (1,135-3,547)	<b>0,017</b>	2,611 (1,432-4,763)	<b>0,002</b>
Prednisona >15 mg/día	1,930 (1,206-3,089)	<b>0,006</b>	0,939 (0,534-1,651)	0,827
Tratamiento posterior primera infusión RTX:				
Prednisona >15 mg/día	1,962 (1,218-3,161)	<b>0,006</b>	2,462 (1,453-4,171)	<b>0,001</b>
Actividad de la enfermedad durante el seguimiento (variable de referencia remisión):		<b>0,015</b>		<b>&lt;0,001</b>
Recidivas	0,845 (0,502-1,421)	0,525	0,657 (0,365-1,184)	0,162
Discomfort (grumbling)	2,632 (1,174-5,897)	<b>0,019</b>	3,556 (1,489-8,489)	<b>0,004</b>

Los coeficientes son expresados como Hazard Ratio (HR) con un intervalo de confianza (IC) del 95%.

RTX: Rituximab.

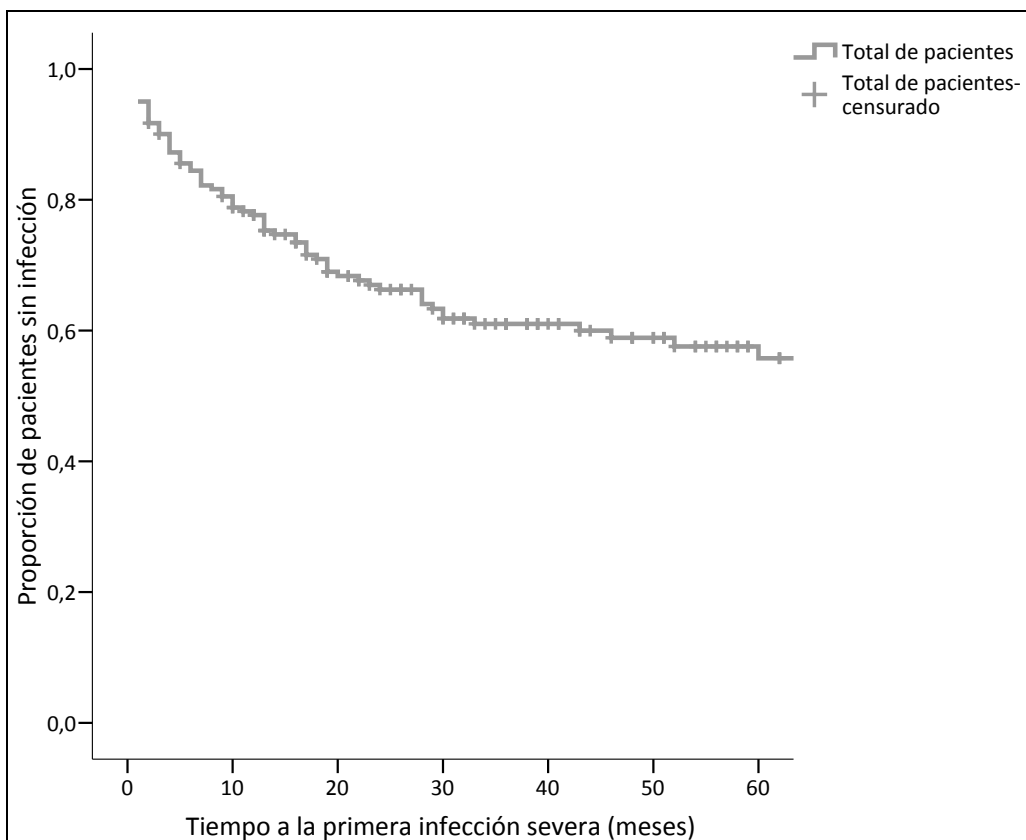
Se estudian las diferencias entre la población según la toma de micofenolato previo a la primera infusión del RTX, que se encuentra adjunta en el **anexo 10**. Destacó que los pacientes que recibieron micofenolato previo al RTX presentaron un mayor porcentaje de diagnóstico de VSP o LES, una mayor carga de tratamiento IS y una mayor duración de la enfermedad previo al tratamiento con la primera dosis de RTX. Recibieron una menor dosis de prednisona al momento de la primera infusión con el RTX y una mayor dosis de RTX en el seguimiento.



#### **6.4.4.- Tiempo a la primera infección severa:**

A los 6 meses de seguimiento el 85,6% de los pacientes no habían presentado infección severa (n=152), a los 24 meses el 67% de los pacientes no habían presentado infección severa (n=96) y a los 60 meses el 57,6% de los pacientes no habían presentado infección severa (n=32). Adicionalmente se calcula la mediana que fue de 70 meses. Figura 15

**Figura 15:** Curva de Kaplan-Meier para valorar el tiempo a la primera infección tras el tratamiento con la primera dosis de RTX (truncada a los 60 meses)



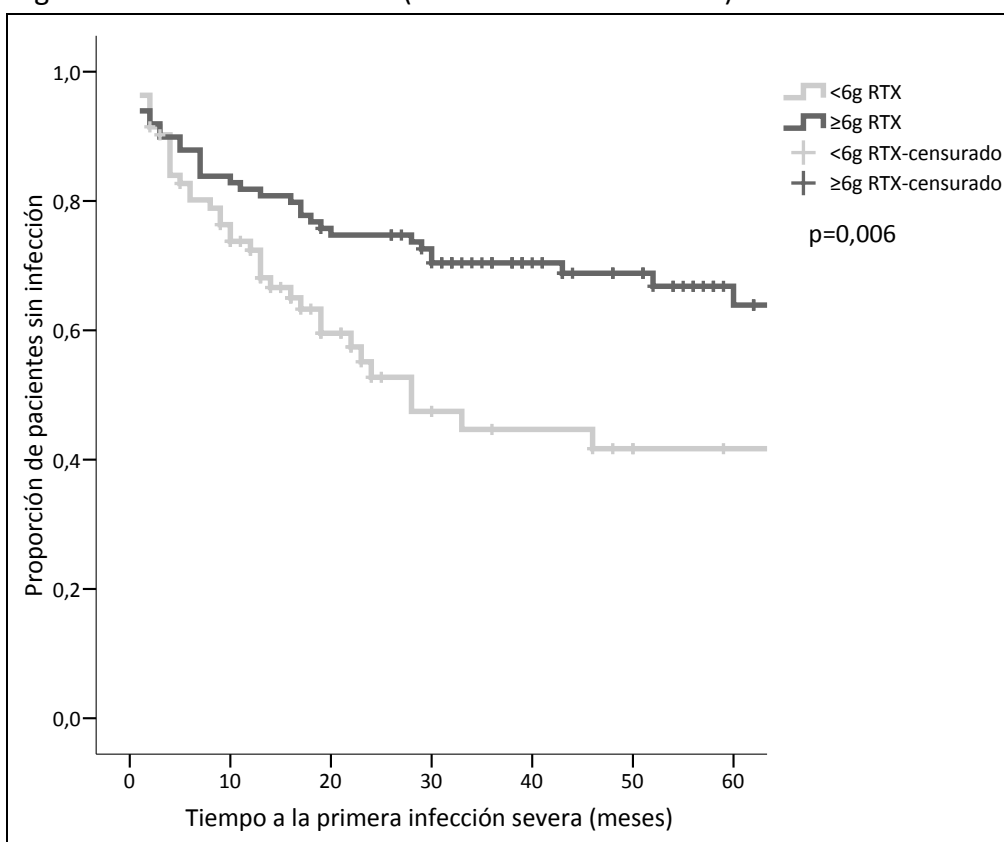
#### **6.4.5.- Efecto de la dosis de RTX en las infecciones severas durante el seguimiento:**

Al igual que cuando se evaluó el efecto de la dosis de RTX en la hipogammaglobulinemia se han usado los 6 gramos de RTX como punto de división. 82 pacientes (45,3%) recibieron <6 g de RTX y 99 pacientes (54,7%) recibieron  $\geq 6$  g de RTX.

Como ya hemos visto anteriormente (tabla 24 y anexo 9), no se encontraron diferencias entre la infección severa y la dosis recibida de RTX.

Para profundizar en el estudio, se ha comparado el tiempo a la primera infección entre los 2 grupos, se ha objetivado que en los pacientes que recibieron <6 g de RTX la mediana de tiempo hasta la infección severa fue de 28 meses (n=19) y en los pacientes que recibieron  $\geq 6$  g fue de 71 meses (n=12).  $p=0,006$  (figura 16).

**Figura 16:** Curva de Kaplan-Meier para valorar el tiempo a la primera infección severa según la dosis de RTX recibida (truncada a los 60 meses).

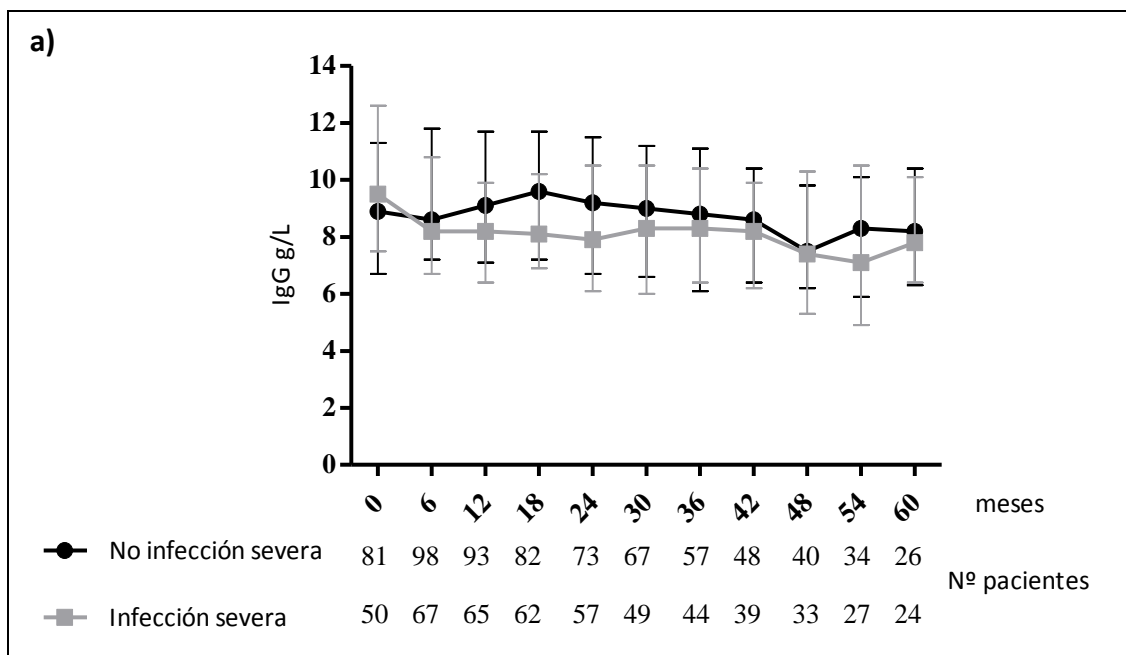


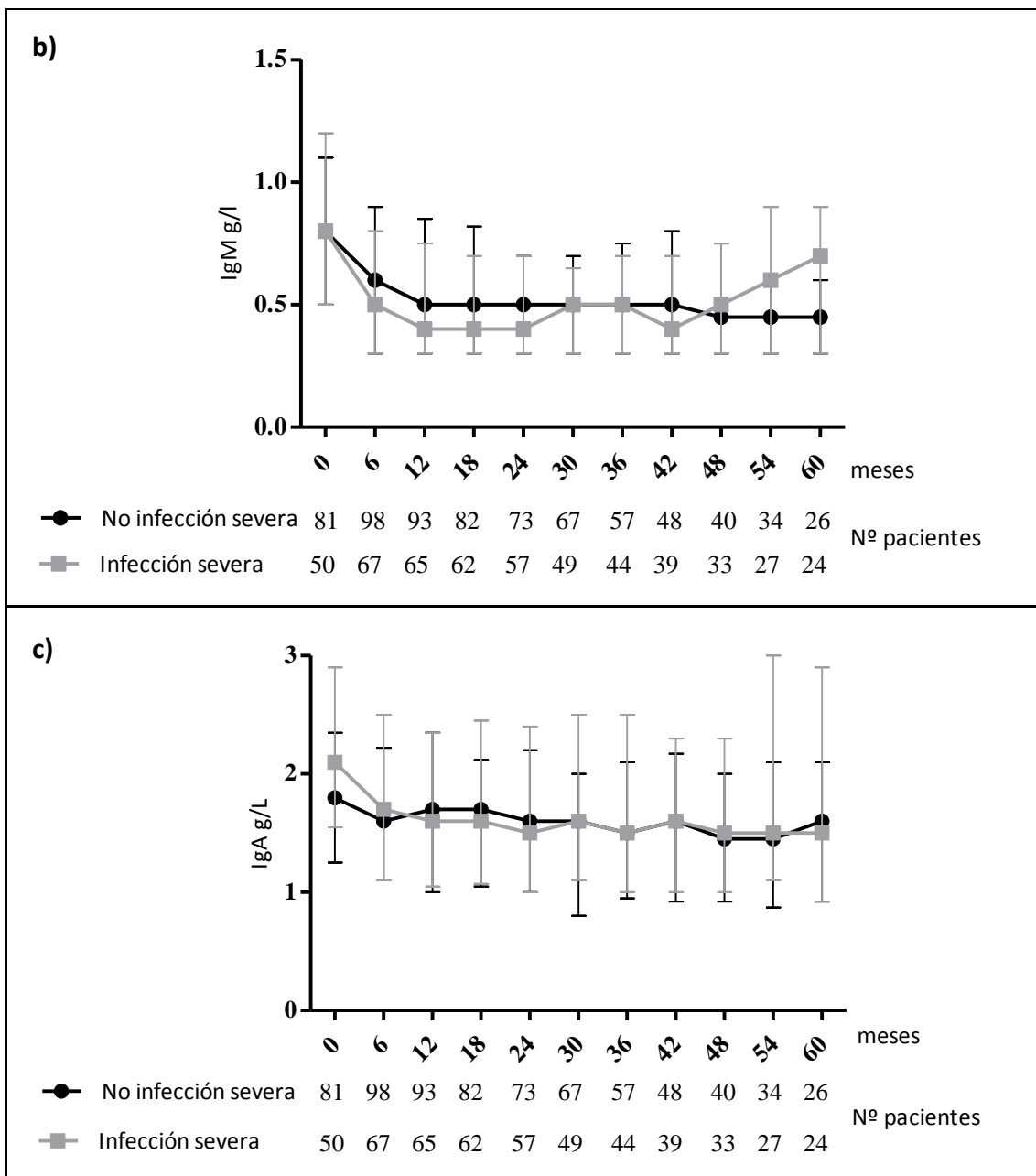
#### **6.4.6.- Niveles de inmunoglobulinas e infecciones severas:**

Tal como hemos visto anteriormente y se encuentra descrito en la tabla 24, no hubo diferencias en el porcentaje de pacientes con hipogammaglobulinemia entre los pacientes con y sin infección severa. Tampoco se encontró un mayor riesgo de presentar infección en los pacientes con hipogammaglobulinemia tal y como queda desglosado en el anexo 9.

Para completar el estudio se ha comparado la **mediana de Ig** entre ambos grupos. Los pacientes que no presentaron infección severa presentaron un aumento inicial de los niveles de IgG hasta los 18 meses con un posterior descenso que fue estadísticamente significativo a partir de los 24 meses ( $p=0,023$ ). En los pacientes que presentaron infección severa el descenso de los niveles de IgG fue estadísticamente significativo a partir de los 24 meses ( $p=0,033$ ). Los niveles de IgM disminuyeron desde los 6 meses de seguimiento de forma estadísticamente significativa en ambos grupos ( $p<0,001$ ). Los niveles de IgA también disminuyeron de forma estadísticamente significativa a partir de los 18 meses en ambos grupos ( $p=0,001$  y  $p<0,001$  respectivamente). Destacar que a pesar del descenso de los niveles de IgG, IgM e IgA, su mediana se mantuvo siempre superior al límite inferior de la normalidad. La mediana de las IgG, IgM e IgA para ambos grupos está representada en la figura 17 a, b y c respectivamente y los datos se encuentran especificados en el **anexo 11**.

**Figura 17:** Los niveles de IgG, IgM y IgA en función del tiempo según la presencia o no de infección severa.





Se representa la mediana, primer y tercer percentil de los valores de IgG (a), IgM (b) y IgA (c) en 2 grupos según la presencia o no de infección severa cada 6 meses hasta los 60 meses.

Nº pacientes: Número de pacientes en cada momento del seguimiento

## **6.5.- INFECCIONES LEVES/MODERADAS TRAS EL TRATAMIENTO CON LA PRIMERA INFUSIÓN DE RITUXIMAB:**

Igual que en las infecciones severas, se ha evaluado la presencia de infecciones leves/moderadas en los 181 pacientes que recibieron tratamiento con RTX.

### **6.5.1.- Incidencia de las infecciones leves/moderadas:**

Cuatrocientos setenta y seis infecciones leves/moderadas se contabilizaron en 131/181 pacientes (72,4%) durante el seguimiento. El ratio de infección leve/moderada fue de 67,8 por 100 pacientes-año. Durante el primer año tras la infusión de la primera dosis de RTX se objetivaron 127 infecciones (26,7%), en el segundo año 106 infecciones (22,3%), en el tercer año 82 infecciones (17,2%), y a partir del cuarto año 161 infecciones (33,8%).

### **6.5.2.- Localización y etiología de las infecciones leves/moderadas:**

La localización de las infecciones leves/moderadas se describe en la tabla 26. Un paciente presentó una infección por CMV y otro paciente una infección por aspergillus que se trataron con antibiótico vía oral.

**Tabla 26:** Localización de las infecciones leves/moderadas tras el tratamiento con la primera dosis de RTX

	Nº pacientes (n=243*)	Episodios (n=476)
Pulmonar	81	200 (42%)
Urinaria	53	111 (23,3%)
Piel	22	48 (10,1%)
Sinusitis	15	30 (6,3%)
Oído	12	17 (3,6%)
Mucositis	12	14 (2,9%)
Gastroenteritis	7	11 (2,3%)
Faringitis	8	9 (1,9%)
Oculares o del conducto nasolacrimal	6	8 (1,7%)
Resfriado	6	6 (1,3%)
Dentaria	5	5 (1,1%)
Nariz	2	3 (0,6%)
Ungueal	2	2 (0,4%)
Catéter peritoneal	2	2 (0,4%)
Otras**	10	10 (2,1%)

\*En el número de pacientes se incluyen pacientes que presentan  $\geq 1$  infección.

\*\*Otras infecciones: Absceso labial (n=2), mordedura de perro (n=1), FAVi (n=1), CMV (n=1), Fístula paratotida (n=1), tonsillitis (n=1), Flebitis (n=1), picadura de insecto (n=1), vagina (n=1). CMV: Citomegalovirus

Los patógenos observados fueron bacterias 395/476 (83%), virus 29 (6%), hongos 21 (4%) y de origen desconocido en 31 (7%). En 145 (30,4%) de todas las infecciones se identificó

el germen causante, que se encuentran descritos en la tabla 27. Los patógenos más comunes fueron: *E. coli* (n=30), *S. aureus* (n=28) y *Candida* (n=13).

**Tabla 27:** Patógenos observados en las infecciones leves/moderadas tras el tratamiento con la primera dosis de RTX

	Nº episodios (145)
<b><u>Origen bacteriano</u></b>	95 (65.5%)
<b><u>Gram negativos</u></b>	52
<i>E. Coli</i>	30
<i>Pseudomona</i>	8
<i>Klebsiella</i>	3
<i>Proteus</i>	3
<i>Serratia</i>	1
<b><u>Gram positivos</u></b>	43
<i>S. aureus</i>	28 (5)
<i>Streptococo</i>	13
<i>Viridans</i>	1
<i>Enterococo</i>	10
<i>Agalactiae</i>	2
<i>Diphtheroide</i>	1
<b><u>Origen vírico</u></b>	29 (20%)
Herpes	10
Rhinovirus	2
Influenza	2
Molluscum	1
CMV	1
<b><u>Origen fúngico</u></b>	21 (14.5%)
<i>Candida</i>	20
<i>Aspergillus</i>	1

Número y porcentaje en paréntesis de los 98 episodios en los que se encuentra descrito el germen.

CMV: citomegalovirus

### **6.5.3.- Factores de riesgo para las infecciones leves/moderadas:**

Se ha estudiado la población según la presencia de infección leve/moderada tal y como queda descrito en la tabla 28. Los pacientes que desarrollaron infecciones leves/moderadas fueron pacientes con mayor tiempo de seguimiento, más frecuentemente presentaron recidiva o discomfort (grumbling) durante el seguimiento y recibieron mayor dosis de RTX.

**Tabla 28:** Comparación de los pacientes según la presencia de infección leve/moderada tras el tratamiento con la primera dosis de RTX.

	<b>Pacientes sin infección leve/moderada (n=50)</b>	<b>Pacientes con infección leve/moderada (n=131)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Características basales</b>			
Mediana de edad (años)	50 (17-82)	47 (13-80)	0,074
Masculino (%)	18 (36%)	37 (28,2%)	0,367
Diagnóstico			0,676
VSP	25 (50%)	75 (57,3%)	
LES	13 (26%)	30 (22,9%)	
Otras	12 (24%)	26 (19,8%)	
Enfermedad recidivante/refractaria	47 (94%)	127 (96,9%)	0,397
Nuevo diagnóstico	3 (6%)	4 (3,1%)	
Tiempo previo a la enfermedad (meses)	45,5 (0-288)	53 (0-396)	0,149
Ciclofosfamida previa	33 (66%)	89 (68,3%) (n=130)	0,195
Dosis acumulada ciclofosfamida (g)	6 (0-63) (n=47)	7,6 (0-90) (n=124)	0,810
Tratamientos previos			
Micofenolato	30 (60%)	96 (73,8%)	0,101
Azatioprina	29 (58%)	81 (62,3%)	0,612
Metotrexate	11 (22%)	35 (26,9%)	0,570
Inmunoglobulinas endovenosas	6 (12%)	36 (27,7%)	<b>0,030</b>
Plasmaféresis	12 (24%)	17 (13,1%)	0,111
Anti-TNF (factor de necrosis tumoral)	7 (14%)	20 (15,4%)	1,000
Alemtuzumab	5 (10%)	16 (12,3%)	0,799
Otros IS/IM	46 (36,4%)	15 (30%) (n=130)	0,599
Nº previo de IS/IM (mediana) excluyendo esteroides	3 (0-8)	4 (0-11)	0,054
Co-morbidades:			
Enfermedad pulmonar o lesión parenquimatosa pulmonar	9/47 (19,1%)	32 (24,4%)	0,367
Afectación pulmonar	23/50 (19,1%)	47 (35,9%)	0,547
Afectación renal	19 (41,3%) (n=46)	52 (41,9%) (n=124)	1,000
Transplante renal	0	1 (0,8%)	1,000
Tratamiento renal sustitutivo	3 (6,4%)	1 (0,8%)	0,057
Diabetes	3 (6,4%) (n=47)	10 (7,6%)	1,000
Historia de cáncer	3 (6,4%) (n=47)	5 (3,8%)	0,437
Infecciones crónicas/recurrentes	3 (6,1%) (n=49)	14 (10,7%)	0,567
<b>Al tiempo de la primera infusión RTX:</b>			
Indicación del tratamiento con RTX:			
Actividad de la enfermedad	32 (64%)	98 (74,8%)	0,195
Consolidación de la remisión	18 (36%)	33 (25,2%)	

Ciclofosfamida	15 (30%)	33 (25,2%)	0,573
Prednisona >15mg/día	20 (41,7%) (n=48)	49 (38%) (n=129)	0,729
Metilprednisolona	9 (18%)	18 (13,7%)	0,589
Leucocitos <4000/mm <sup>3</sup>	2 (4,3%) (n=47)	4 (3,2%) (n=124)	0,667
IgG basal <6 g/L	7 (18,4%)	11 (11,2%)	0,271
IgM basal <0.4 g/L	11 (11,2%)	11 (11,2%)	0,271
IgA basal <0.8 g/L	8 (8,2%) (n=38)	8 (8,2%) (n=98)	0,214
Tratamiento renal sustitutivo	4 (8%)	3 (2,3%)	0,093
Mediana de creatinina (µmol/l)	76,5 (43-674) (n=44)	79 (36-741) (n=124)	0,406
Proteinuria ≥3 g/día	6 (12%)	13 (9,9%)	0,787
<b>Tras el tratamiento con la primera infusión del RTX:</b>			
Actividad de la enfermedad a los 6 meses:			
Remisión	36 (78,3%)	82 (63,6%)	0,163
Remisión parcial	6 (13%)	31 (24%)	
Fallo del tratamiento	4 (8,7%) (n=46)	16 (12,4%) (n=129)	
Actividad de la enfermedad durante el seguimiento:			
Remisión	27 (54%)	40 (30,5%)	<b>0,014</b>
Enfermedad recidivane	21 (42%)	81 (61,8%)	
Discomfort (grumbling)	2 (4%)	10/ (7,6%)	
Depleción células B a los 6 meses de la infusión del RTX	25 (78,1%) (n=32)	83 (80,6%) (n=103)	0,802
IgG hipogammaglobulinemia	16 (34%)	44 (35,2%)	1,000
IgG<3 g/L	2 (4,3%)	5 (4%)	1,000
IgG<5 g/L	12 (25,5%)	30 (24%)	0,844
IgM hipogammaglobulinemia	21 (44,7%)	68 (54,4%)	0,305
IgA hipogammaglobulinemia	9 (19,1%) (n=47)	30 (24%) (n=125)	0,547
Leucocitos <4000/mm <sup>3</sup>	13 (26%)	46 (31,5%)	0,289
Proteinuria ≥3 g/día	6 (12%)	13 (9,9%)	0,787
Tratamiento IS:			
Prednisona >15mg/día	15 (31,9%) (n=47)	64 (49,6%) (n=129)	0,041
Metilprednisolona	9 (18%)	32 (24,6%) (n=130)	0,429
Ciclofosfamida	7 (14%)	24 (18,3%)	0,659
Dosis de RTX			
Dosis total (g)	5 (2-15,5)	6 (1-20,2)	<b>0,005</b>
Dosis RTX ajustada superf corporal/años (n=153)	1,2 (0,1-2,3)	0,9 (0,1-3,2)	<b>0,037</b>
Dosis RTX ≥6 g	19 (38%)	80 (61,1%)	<b>0,007</b>
Mediana de seguimiento (meses)	26 (2-88)	50 (4-100)	<b>&lt;0,001</b>
TRS o TR	4 (8%)	6 (4,6%)	0,467
Muerte	3 (6%)	10 (7,7%) (n=130)	1,000



Los datos son representados para los 181 pacientes, 50 en el grupo sin infecciones y 131 pacientes en el grupo de pacientes con infecciones, a menos que este especificado. Los resultados son expresados como mediana y rangos (mínimo-máximo) o números y proporciones en paréntesis.

RTX: rituximab. IS/IM: inmunosupresor/inmunomodulador. Ig: inmunoglobulina. VSP: Vasculitis sistémica primaria. LES: lupus eritematoso sistémico. TRS: Terapia renal sustitutiva. TR: Trasplante renal

Con la finalidad de poder estudiar la relación y el posible riesgo existente para presentar infección leve/moderada se ha realizado el análisis Cox bivalente y multivalente. El análisis con las variables estadísticamente significativas del bivalente se muestra en la tabla 29. En el análisis bivalente se objetivó que la enfermedad pulmonar o lesión parenquimatosa pulmonar, las infecciones recurrentes y la persistencia de actividad de la enfermedad durante el seguimiento se asociaron con un riesgo mayor de presentar infección leve/moderada pero ninguna de estas variables fue estadísticamente significativa en el multivalente. En el **anexo 12** pueden visualizarse todas las variables.

**Tabla 29:** Análisis bivalente/multivalente Hazard Ratio para las infecciones leves/moderadas

	Hazard ratio (95% IC) bivalente	Valor p	Hazard ratio (95% IC) multivalente	Valor p
Co-morbilidades:				
Enfermedad pulmonar o lesión parenquimatosa pulmonar	1,545 (1,032-2,313)	<b>0,035</b>	1,438 (0,949-2,179)	0,087
Infecciones recurrentes	1,880 (1,071-3,301)	<b>0,028</b>	1,653 (0,926-2,950)	0,089
Actividad de la enfermedad durante el seguimiento (variable de referencia la remisión):		<b>0,015</b>		0,220
Recidivas	0,845 (0,502-1,421)	0,525	1,100 (0,748-1,617)	0,629
Discomfort (grumbling)	2,632 (1,174-5,897)	0,019	1,861 (0,923-3,752)	0,083

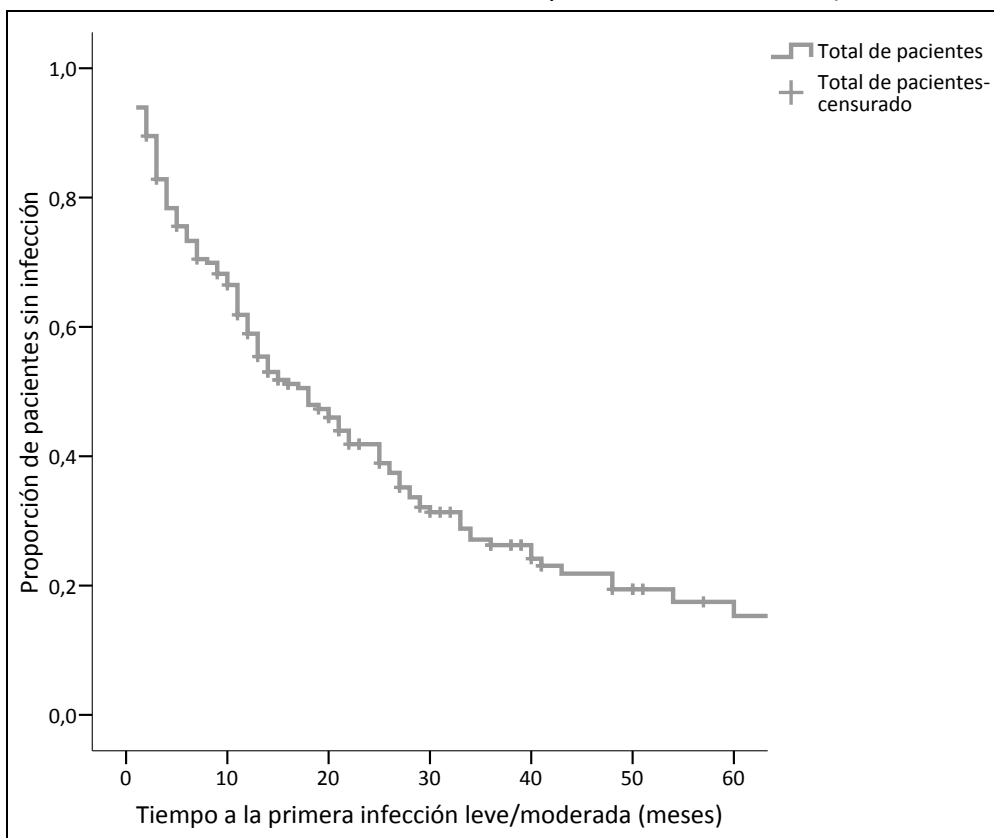
Los coeficientes son expresados como Hazard Ratio (HR) con un intervalo de confianza (CI) del 95%.

RTX: Rituximab.

#### **6.5.4.- Tiempo a la primera infección leve/moderada:**

A los 6 meses de seguimiento el 73,3% de los pacientes no habían presentado infección leve/moderada, a los 24 meses el 41,9% de los pacientes no habían presentado infección leve/moderada y a los 60 meses el 15,3% de los pacientes no habían presentado infección leve/moderada. Adicionalmente se calcula la mediana que fue de 17 meses. Figura 18.

**Figura 18:** Curva de Kaplan-Meier para valorar el tiempo a la primera infección leve/moderada tras el tratamiento con la primera dosis de RTX (truncada a los 60 meses).



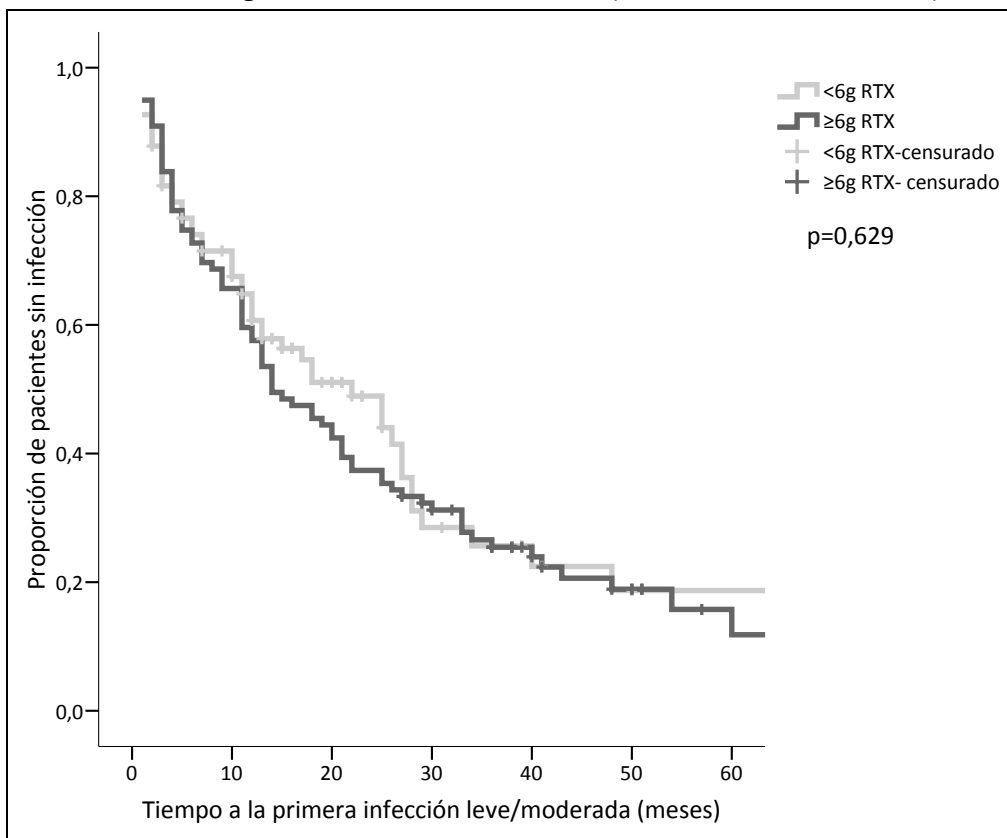
#### **6.5.5.- Efecto de la dosis de RTX en las infecciones leves/moderadas durante el seguimiento:**

Igual que cuando se evaluó el efecto de la dosis de RTX en la hipogammaglobulinemia y las infecciones severas se han usado los 6 gramos de RTX como punto de división.

Como ya hemos visto en la tabla 28, los pacientes que presentaron una infección leve/moderada tenían un mayor porcentaje de pacientes que había recibido  $\geq 6$  g de RTX ( $p=0,007$ ). Aunque en el análisis bivariante no se observó un mayor riesgo de infección leve/moderada en relación con la dosis de RTX (**anexo 12**).

Para profundizar en el estudio, se ha comparado el tiempo a la primera infección leve/moderada entre los 2 grupos (figura 19). Donde se ha objetivado que en los pacientes que recibieron  $<6$  g de RTX la mediana de tiempo hasta la infección leve/moderada fue de 18 meses ( $n=30$ ) y en los pacientes que recibieron  $\geq 6$  g fue de 14 meses ( $n=50$ ).  $p= 0,629$

**Figura 19:** Curva de Kaplan-Meier para valorar el tiempo a la primera infección leve/moderada según la dosis de RTX recibida (truncada a los 60 meses).



#### **6.5.6.- Niveles de inmunoglobulinas e infecciones leves/moderadas**

Tal como hemos visto anteriormente (tabla 28) no hubo diferencias en el porcentaje de pacientes con hipogammaglobulinemia entre los pacientes con y sin infección leve/moderada. Tampoco se encontró un mayor riesgo de presentar infección leve/moderada en los pacientes con hipogammaglobulinemia tal y como queda desglosado en el **anexo 12**.

Para completar el estudio se compararon los niveles de Ig entre ambos grupos. Los pacientes que no presentaron infección leve/moderada no presentaron cambios estadísticamente significativos en los niveles de IgG. En los pacientes que presentaron infección leve/moderada se objetivó una tendencia a un descenso de los niveles de IgG ( $p=0,059$ ). Los niveles de IgM disminuyeron desde los 6 meses de seguimiento de forma estadísticamente significativa en ambos grupos ( $p<0,001$ ). Los niveles de IgA también

disminuyeron de forma estadísticamente significativa en ambos grupos ( $p=0,006$  y  $p<0,001$  respectivamente). Destacar que a pesar del descenso de los niveles de IgG, IgM e IgA, su mediana se mantuvo siempre superior al límite inferior de la normalidad. Los datos se encuentran especificados en el **anexo 13**.

## **6.6.- Mortalidad:**

Trece pacientes murieron durante el seguimiento. De los pacientes que murieron; 6 estaban diagnosticados de vasculitis, 4 de LES y 3 con otros diagnósticos de enfermedad autoinmune. La mediana de edad a la primera dosis de RTX fue de 62 años (43-82).

Las causas de la muerte fueron:

-Respiratoria (n=2): En pacientes con diagnóstico previo de fibrosis pulmonar severa.

La muerte sucedió a los 10 y 28 meses tras la primera dosis de RTX.

-Infecciosa (n=4): Peritonitis (n=1), sepsis de origen abdominal y respiratorio (n=2), respiratoria (n=1). Uno de los pacientes presentaba brote de LES en el momento de presentar la sepsis. Dos pacientes presentaban enfermedad renal crónica.

La muerte sucedió a los 4, 15, 49 y 84 meses tras la primera dosis de RTX.

-Cardiaca (n=1): Infarto agudo de miocardio.

La muerte sucedió a los 47 meses tras la primera dosis de RTX.

-Neoplasia (n=2): Neoplasia de colon con metastasis (n=1). Neoplasia de ovario (n=1)

La muerte sucedió a los 27 y 31 meses tras la primera dosis de RTX.

-Actividad de la enfermedad (n=2): Dos pacientes con brote de actividad del LES (uno de ellos ya descrito en el apartado de causa infecciosa) y otro paciente con vasculitis.

La muerte sucedió a los 2, 3 meses tras la primera dosis de RTX.

-Desconocida (n=2).

La muerte sucedió a los 5,16 meses tras la primera dosis de RTX.



## 7.- DISCUSIÓN

---



La hipogammaglobulinemia es difícil de comparar en la literatura, dado que se utilizan diferentes puntos de corte para su definición (niveles de IgG <4-7,6 g/L) y con diferente duración de estos niveles disminuidos (desde una única determinación aislada a un mantenimiento de los niveles disminuidos de 6 meses). Nosotros hemos definido la hipogammaglobulinemia IgG con valores <6 g/L mantenidos por al menos tres meses consecutivos basándonos en los límites de referencia de nuestro laboratorio y abalado por otros estudios que lo han usado como punto de corte (18,24,216). Añadiendo posteriormente la subdivisión dependiendo de la severidad (leve, moderada o severa). La hipogammaglobulinemia IgM es la más frecuente, pero menos significativa que la IgG, por lo que la mayoría de estudios publicados hacen referencia principalmente a la IgG.

Para el estudio de la hipogammaglobulinemia es importante disponer de las Ig previas a la administración del fármaco. En nuestro estudio, la hipogammaglobulinemia basal IgG se presentó en un 13% de pacientes, cifras similares a las que han sido publicadas en el LNH (216,217) y en las enfermedades autoinmunes multisistémicas como la vasculitis (218), pero superiores a las publicadas en la AR (24,59,219). Entre las diferentes causas que pueden explicar la presencia de la hipogammaglobulinemia previa al tratamiento con RTX destacan; en las enfermedades autoinmunes se han descrito factores como la actividad de la enfermedad, la proteinuria nefrótica o el uso de diferentes IS como la prednisona o la ciclofosfamida que se han relacionado con la hipogammaglobulinemia (50,51,203,220,221) y en el LNH puede también ser debido a la misma enfermedad (216,217).

Estudiamos la frecuencia y la severidad de la hipogammaglobulinemia tras la administración de la primera dosis de RTX durante una mediana de seguimiento de 43 meses. Tras el tratamiento con la primera infusión de RTX, 34,9% de los pacientes presentaron hipogammaglobulinemia IgG (4,1% severa). Nuestros resultados son similares a los reportados en las enfermedades autoinmunes multisistémicas, en enfermedades hematológicas, en la AR y en otras enfermedades autoinmunes. En el LNH, donde hay una mayor experiencia en el uso de RTX, es donde se empezaron a detectar casos de



hipogammaglobulinemia, en pacientes en que se usaba como único agente (27), tras trasplante de médula ósea y asociado a otros quimioterápicos (28,30,208,222) o como tratamiento de mantenimiento (33,223). También se han publicado casos de hipogammaglobulinemia tras el uso de RTX para el síndrome linfoproliferativo post trasplante asociado al virus Epstein Barr (31,224). En la AR también se ha descrito, pero con una menor incidencia y con una mayor proporción de hipogammaglobulinemia IgM igual que hemos observado en nuestro estudio (24,32,35,225). En otras enfermedades autoinmunes multisistémicas como las vasculitis se han publicado diferentes estudios, entre ellos destacamos dos, en los que definieron la hipogammaglobulinemia IgG con niveles <4 g/L con una incidencia del 10% y el 4,6% (15,226).

Se estudió la evolución de la hipogammaglobulinemia en función del tiempo, observándose que el número de pacientes con hipogammaglobulinemia tras la primera infusión de RTX y durante un seguimiento de 60 meses no aumentó de forma estadísticamente significativa en la IgG e IgA (a excepción de momentos puntuales), sin embargo la hipogammaglobulinemia IgM aumentó de forma estadísticamente significativa durante todo el seguimiento.

Se estudiaron los niveles de Ig tras la primera infusión de RTX cada 6 meses hasta los 60 meses, evidenciándose un descenso en los niveles de Ig estadísticamente significativo durante el seguimiento, aunque siempre con la mediana de IgG, IgM e IgA superior al límite inferior de la normalidad. Resultados similares a los nuestros han sido publicados por otros autores (27,28,227), pero también han sido publicados resultados contrarios que evidenciaban una estabilidad en los niveles de IgG en el LNH (26) y enfermedades autoinmunes multisistémicas (39,228). En este estudio, destacamos que los pacientes con hipogammaglobulinemia basal IgG presentaron un aumento de los niveles estadísticamente significativo en los primeros 12 meses, probablemente secundario a la mejoría en la actividad de la enfermedad y el descenso de la proteinuria (203).

Se analizaron los factores de riesgo para la hipogammaglobulinemia destacando que los niveles basales disminuidos de IgG y la proteinuria  $\geq 3$  g/día fueron factores de riesgo

independientes para el desarrollo de hipogammaglobulinemia IgG durante el seguimiento, concordante con lo descrito previamente en la literatura tanto para la IgG basal (50,219,226,229), como para la proteinuria (203,230). Se ha descrito una correlación negativa débil entre la dosis de prednisona y los niveles de IgG en un estudio previo nuestro (231), aunque no hemos podido demostrar que sea un factor de riesgo independiente. No hemos encontrado relación entre la ciclofosfamida recibida previamente a la primera infusión de RTX y la hipogammaglobulinemia IgG, al contrario de lo evidenciado en otros estudios (50,51).

No se encontraron diferencias en el porcentaje de pacientes con hipogammaglobulinemia en función de la dosis de RTX administrada, similar a lo objetivado por otros autores (50,226,232). Pero sí que en los pacientes que recibieron  $\geq 6$  g de RTX, los niveles descendieron de forma estadísticamente significativa a partir del mes 24º, pero siempre con medianas superiores al límite inferior de la normalidad y sin traducirse en un aumento de los pacientes con hipogammaglobulinemia IgG. En la literatura encontramos diferentes estudios diseñados para estudiar la relación de la hipogammaglobulinemia con la dosis total de RTX administrada; Destacando en el LNH un estudio con 211 pacientes que evidenció que los pacientes que recibieron  $>1$  curso de tratamiento con RTX tenían más riesgo de hipogammaglobulinemia IgG (216), en la AR destaca un estudio de 137 pacientes en tratamiento con RTX que estudió la incidencia de hipogammaglobulinemia IgG tras cada curso de RTX evidenciando un aumento del 11,8% tras el primer curso al 22,2% tras el quinto curso de tratamiento con RTX (219).

Un 4,1% de los pacientes desarrollaron una hipogammaglobulinemia IgG severa tras la primera infusión de RTX y sólo 6 pacientes (3,5%) precisaron reposición con Ig endovenosas a lo largo del seguimiento, todos en contexto de infecciones de repetición. Cifras similares a las nuestras han sido publicadas en pacientes con vasculitis asociadas a ANCA, destacando el trabajo publicado recientemente que incluyó 239 pacientes, de los cuales 4,6% presentaron  $IgG < 4$  g/L y 2,1% necesitaron tratamiento con Ig endovenosas

como reposición (226). Aunque hay estudios publicados en vasculitis asociadas a ANCA con una mayor necesidad de reposición de Ig endovenosas del 17% y 21% (50,51).

Aunque la hipogammaglobulinemia fue frecuente en los pacientes con enfermedad autoinmune multisistémica, el número de pacientes con hipogammaglobulinemia IgG se mantuvo constante durante el seguimiento y la severa se presentó en un porcentaje pequeño de pacientes y de forma transitoria (sólo en los primeros y los últimos 6 meses). Sugiriendo que la mayoría de episodios fueron leves o transitorios y sólo una minoría fue moderada/severa y prolongada.

Las infecciones son una casusa importante de mortalidad en los pacientes con enfermedad autoinmune multisistémica, ha sido reportada como la primera causa de muerte sobretodo en el primer año tras la primera infusión de RTX (17,36,43–45). En nuestros pacientes, las infecciones representaron el 31% de la mortalidad total. Conocer el riesgo de infección asociado a un agente IS es clave para tener éxito en el tratamiento de nuestros pacientes.

La definición de infección severa suele ser la misma en los diferentes estudios de la literatura, aunque su comparación suele verse afectada por la manera de expresarla; se ha expresado como porcentaje de pacientes afectados en estudios con diferente tiempo de seguimiento y como ratio de infecciones por pacientes-año. El mejor método es desglosarlo en infecciones severas y leves/moderadas, aunque en ocasiones no se reportan, lo que dificulta su comparación. También se debe tener en cuenta, las diferencias derivadas de los ensayos clínicos con criterios restringidos para sus participantes y los estudios observacionales donde se incluyen pacientes con criterios menos estrictos y suele reflejar la actividad clínica diaria.

En este estudio, el 40,3% de los pacientes presentaron infecciones severas durante todo el seguimiento, con un ratio de 24,4 por 100 pacientes-año. En el estudio publicado del registro nacional alemán, se evidenció que el ratio de infección severa varió según las

diferentes patologías estudiadas siendo el global de todas las patologías incluidas del 5,3 por 100 pacientes-año, pero llegando a un ratio de 36,4 por 100 pacientes-año en los pacientes con miastenia gravis (43). En el estudio publicado del registro español de enfermedades autoinmunes multisistémicas, se evidenció un ratio global de infección severa de 11,25 por 100 pacientes-año (58). En el estudio publicado del registro francés para pacientes con LES se evidenció un ratio de infección severa de 6,6 por 100 pacientes-año (233). En los ensayos clínicos del LES como el LUNAR y el EXPLORER el ratio de infección severa fue de 16,6 y 13,6 por 100 pacientes-año respectivamente (53,54). En los ensayos de vasculitis asociadas a ANCA en los que usaron el RTX como tratamiento de inducción el porcentaje de pacientes con infecciones severas fue de 12% y 33% de pacientes con 18 y 24 meses de seguimiento respectivamente, la mayor proporción en el segundo estudio (RITUXVAS) se asoció posiblemente con una mayor afectación y más grave afectación renal, una mayor actividad de la enfermedad y un descenso más lento de la prednisona (49,57). En el ensayo que se usó el RTX como tratamiento de mantenimiento el porcentaje de infecciones severas fue de un 19% de pacientes con 28 meses de seguimiento (17). En los estudios observacionales de pacientes con vasculitis asociadas a ANCA la presencia de infecciones severas fue de un 11,6% a un 44% (15,39,234–237), destacando un estudio retrospectivo que evaluó 239 pacientes presentando un ratio de infección severa del 29 por 100 pacientes-año en la fase de inducción y de 8,5 por 100 pacientes año en la fase de mantenimiento (226).

En nuestra serie, la mayoría de infecciones fueron respiratorias (51,7%), similar a lo descrito anteriormente en la literatura (15,52,58,60,61,238). La mayoría de infecciones severas fueron de origen bacteriano, seguido de virus y hongos ambos con baja incidencia similar a lo descrito en la literatura (52,56,58,238). En nuestro estudio los patógenos fueron identificados en el 54,4% de las infecciones, parecido a estudios previos (58,62). Las infecciones oportunistas en nuestros pacientes no fueron frecuentes y con ratios similares a lo descrito previamente a la literatura en pacientes con vasculitis (17,36). La mayoría de infecciones fueron durante el primera año de seguimiento, también comparable a lo descrito previamente en la literatura (43,62).

Estudiamos los factores de riesgo para desarrollar infecciones severas durante el seguimiento tras la primera infusión con RTX, destacando la enfermedad pulmonar o lesión parenquimatosa pulmonar, tal y como se ha descrito previamente en la literatura (36,44), la persistencia de actividad clínica en forma de discomfort (grumbling), el uso de metilprednisolona al momento del tratamiento y el uso de prednisona en dosis >15 mg/día durante el seguimiento. La relación entre la prednisona y el riesgo de infecciones ha sido ampliamente descrita previamente; destacando un estudio publicado en la AR que relacionó una dosis >7,5 mg/día con un mayor riesgo de presentar infecciones (239) y diferentes estudios en vasculitis asociada a ANCA que describieron un mayor riesgo de infecciones severas con dosis elevadas de prednisona o su administración prolongada (240,241). El uso de micofenolato previo a la administración de RTX destacó en nuestro estudio como posible efecto protector para las infecciones severas. En la literatura el micofenolato se ha asociado con infecciones como se evidenció en el ensayo clínico que valoró el tratamiento de inducción en la nefritis lúpica comparando el micofenolato con la ciclofosfamida en el que se observó una proporción similar de infecciones (72). Estudiamos la subpoblación de pacientes que recibió tratamiento con micofenolato previo al RTX destacando el uso de una dosis menor de prednisona lo que podría explicar este efecto protector. Son necesarios más estudios para estudiar esta relación y recomendamos seguir manteniéndonos alerta aunque nuestros pacientes reciban o hayan recibido tratamiento con micofenolato.

No se ha encontrado diferencias en el porcentaje de pacientes que han desarrollado infecciones severas en función de la dosis administrada de RTX, lo mismo se ha observado en ensayos clínicos y estudios observacionales en la AR o la vasculitis asociada a ANCA (32,59,242,243). Destacando en nuestra serie, que los pacientes que recibieron  $\geq 6$  g de RTX presentaron una mediana de tiempo hasta la infección severa más prolongada al compararlos con los que recibieron una dosis menor de RTX, lo que nos reafirma la falta de relación entre las infecciones y la dosis de RTX.

La relación entre la hipogammaglobulinemia y las infecciones severas es un tema controvertido con resultados dispares en la literatura. Nosotros no hemos encontrado relación entre la hipogammaglobulinemia basal ni la observada durante el seguimiento con las infecciones severas. En las enfermedades hematológicas hay estudios que encontraron una relación entre la hipogammaglobulinemia y las infecciones severas (47,244,245), pero también se han publicado otros que no evidenciaron esta relación (26,33,246). En la AR también ha habido datos controvertidos, destacando un artículo del registro francés con 1303 pacientes que describió un mayor riesgo de infección en los pacientes con hipogammaglobulinemia basal IgG (24) y otro estudio que incluyó 3595 pacientes durante 11 años de seguimiento que no encontró cambios en el ratio de infecciones en los pacientes con hipogammaglobulinemia IgG o IgM entre antes y después de desarrollar la hipogammaglobulinemia pero sí que objetivó un ratio mayor de infección en los pacientes con hipogammaglobulinemia IgG (32). Por otro lado, otros estudios no han verificado esta asociación (35,219). En las enfermedades autoinmunes multisistémicas como las vasculitis asociadas a ANCA también hay datos a favor de esta asociación (48) y otros en contra, como el evidenciado en el ensayo clínico RAVE donde no se encontró relación entre la hipogammaglobulinemia y las infecciones (49).

En nuestro estudio, 72,4% de los pacientes presentaron infecciones leves/moderadas durante el seguimiento, con un ratio de 67,8 por 100 pacientes-año. Cifras más difíciles de comparar, ya que la mayoría de estudios se centran en las infecciones severas y porque su registro es difícil de realizar ya que no precisa de ingreso hospitalario ni consultar directamente con el médico especialista. Nosotros hemos realizado el estudio mediante la revisión de las historias clínicas y con entrevistas personalizadas a los pacientes con la finalidad de intentar incluir todas las infecciones aunque estas sean leves. El estudio publicado del registro nacional alemán (43) también evidenció que la mayoría de infecciones fueron leves/moderadas con diferentes ratios según la patología de base. Otros estudios en enfermedades multisistémicas también objetivaron una mayor frecuencia de estas infecciones (10,12,56,59).

La localización más frecuente de las infecciones leve/moderadas también fue pulmonar, con una etiología principalmente bacteriana. Al estudiar los factores de riesgo para presentar una infección leve/moderada destacaron como factores de riesgo no independientes la enfermedad pulmonar o lesión parenquimatosa pulmonar, las infecciones recurrentes anteriores al tratamiento con RTX y la persistencia de actividad clínica de la enfermedad durante el seguimiento. Aunque dentro de los pacientes afectados de infección leve/moderada había un mayor porcentaje que había recibido  $\geq 6$  g de RTX, no se observó un mayor riesgo de infección leve/moderada en relación con la dosis de RTX, por lo que creemos que este aumento del porcentaje podría justificarse por el mayor tiempo de seguimiento de los pacientes con mas dosis de RTX (mediana de 50 vs 24,5 meses respectivamente). No hemos encontrado una relación de la hipogammaglobulinemia con las infecciones leves/moderadas.

En nuestro estudio el RTX ha demostrado ser un fármaco seguro. No hemos encontrado una relación con la dosis administrada de RTX ni la hipogammaglobulinemia con las infecciones. Un 3,5% de los pacientes recibieron Ig endovenosas como reposición por hipogammaglobulinemia IgG severa/moderada e infecciones recurrentes. Es fundamental conocer los factores de riesgo que pueden aumentar la probabilidad de infecciones severas en nuestros pacientes para poder minimizarlos.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones:

Es un estudio retrospectivo unicéntrico.

No disponemos de un grupo control, al que no se hubiera administrado RTX, para poder comparar la prevalencia de hipogammaglobulinemia e infecciones entre los dos grupos.

Los pacientes presentaron un tiempo de seguimiento y recibieron una dosis de RTX diferente durante el seguimiento.

En la IgM el valor más bajo detectado fue 0,3 g/L, los valores inferiores se registraron como <0,3 g/L, lo que puede interferir en la interpretación de la mediana de esta Ig en particular.





## **8.- CONCLUSIONES**

---



- La hipogammaglobulinemia basal fue frecuente en los pacientes con enfermedad autoinmune multisistémica. En la mayoría de pacientes fue transitoria aunque un porcentaje pequeño de pacientes presentaron hipogammaglobulinemia severa y unos pocos requirieron Ig endovenosas como tratamiento de reposición.
- La hipogammaglobulinemia basal IgG y la proteinuria fueron factores de riesgo independientes para desarrollar hipogammaglobulinemia IgG durante el seguimiento.
- Las infecciones fueron la primera causa de muerte similar a lo descrito en otros estudios.
- La mayoría de infecciones fueron bacterianas del sistema respiratorio. Las infecciones oportunistas no fueron frecuentes. No hubo casos de reactivación del VHB ni LMP.
- La enfermedad pulmonar o lesión parenquimatosa pulmonar, la persistencia de actividad clínica de la enfermedad, el uso de metilprednisolona o una dosis de prednisona >15 mg/día fueron factores de riesgo independientes para desarrollar infecciones severas durante el seguimiento.
- La dosis de RTX no se relacionó ni con la hipogammaglobulinemia ni con las infecciones. Tampoco encontramos relación de la hipogammaglobulinemia con las infecciones.

Las infecciones fueron frecuentes y la primera causa de muerte. Es clave conocer los factores de riesgo para las infecciones para minimizarlas y poder estar alerta. Recomendamos valorar las Ig previas a la administración de RTX y realizar controles seriados posteriores con la finalidad de detectar de forma precoz la pequeña proporción de pacientes que puedan realizar una hipogammaglobulinemia severa y persistente requiriendo Ig endovenosas como tratamiento de reposición.



## 9.- BIBLIOGRAFIA

---



1. Reff ME, Carner K, Chambers KS, Chinn PC, Leonard JE, Raab R, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* 1994;83(2):435–45.
2. Press OW, Appelbaum F, Ledbetter JA, Martin PJ, Zarling J, Kidd P, et al. Monoclonal antibody 1F5 (anti-CD20) serotherapy of human B cell lymphomas. *Blood* 1987;69(2):584–91.
3. Eisenberg R, Looney RJ. The therapeutic potential of anti-CD20 ‘what do B-cells do?’. *Clin Immunol* 2005;117(3):207–13.
4. Pescovitz MD. Rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody: History and mechanism of action. *Am J Transplant.* 2006;6(5 I):859–66.
5. Perosa F, Prete M, Racanelli V, Dammacco F. CD20-depleting therapy in autoimmune diseases: from basic research to the clinic. *J Intern Med* 2010;267(3):260–77.
6. McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, Levy R, Czuczman MS, Williams ME, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: Half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol.* 1998;16(8):2825–33.
7. Edwards JCW, Szczepański L, Szechiński J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-Cell–Targeted Therapy with Rituximab in Patients with Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2004;350(25):2572–81.
8. 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.
9. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: Results of a phase IIb



- randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54(5):1390–400.
10. Jones RB, Tervaert JWC, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363(3):211–20.
  11. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363(3):221–32.
  12. Smith RM, Jones RB, Guerry M-J, Laurino S, Catapano F, Chaudhry A, et al. Rituximab for remission maintenance in relapsing antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012;64(11):3760–9.
  13. Cartin-Ceba R, Golbin JM, Keogh KA, Peikert T, Sánchez-Menéndez M, Ytterberg SR, et al. Rituximab for remission induction and maintenance in refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener’s): ten-year experience at a single center. *Arthritis Rheum* 2012;64(11):3770–8.
  14. Rhee EP, Laliberte KA, Niles JL. Rituximab as maintenance therapy for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(8):1394–400.
  15. Pendergraft WF, Cortazar FB, Wenger J, Murphy AP, Rhee EP, Laliberte KA, et al. Long-term maintenance therapy using rituximab-induced continuous B-cell depletion in patients with ANCA vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9(4):736–44.
  16. Roubaud-Baudron C, Pagnoux C, Méaux-Ruault N, Grasland A, Zoulim A, LE Guen J, et al. Rituximab maintenance therapy for granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *J Rheumatol* 2012;39(1):125–30.
  17. Charles P, Néel A, Tieulié N, Hot A, Pugnet G, Decaux O, et al. Rituximab for induction and maintenance treatment of ANCA-associated vasculitides: a multicentre retrospective study on 80 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53(3):532–9.

18. Alberici F, Smith RM, Jones RB, Roberts DM, Willcocks LC, Chaudhry A, et al. Long-term follow-up of patients who received repeat-dose rituximab as maintenance therapy for ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54(7):1153-60.
19. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014;371(19):1771-80.
20. Berinstein NL. Principles of maintenance therapy. *Leuk Res* 2006 Mar;30 Suppl 1:S3-10.
21. Kimby E. Tolerability and safety of rituximab (MabThera). *Cancer Treat Rev.* 2005;31(6):456-73.
22. Cambridge G, Stohl W, Leandro MJ, Migone T-S, Hilbert DM, Edwards JCW. Circulating levels of B lymphocyte stimulator in patients with rheumatoid arthritis following rituximab treatment: relationships with B cell depletion, circulating antibodies, and clinical relapse. *Arthritis* 2006;54(3):723-32.
23. Dass S, Rawstron AC, Vital EM, Henshaw K, McGonagle D, Emery P. Highly sensitive B cell analysis predicts response to rituximab therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008 Oct;58(10):2993-9.
24. Gottenberg J-E, 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.
25. Bingham CO, Looney RJ, Deodhar A, Halsey N, Greenwald M, Coddling C, et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2010;62(1):64-74.
26. Maloney DG, Grillo-López AJ, Bodkin DJ, White CA, Liles TM, Royston I, et al. IDEC-C2B8: results of a phase I multiple-dose trial in patients with relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1997 Oct;15(10):3266-74.

27. Piro LD, White CA, Grillo-López AJ, Janakiraman N, Saven A, Beck TM, et al. Extended Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) therapy for relapsed or refractory low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 1999;10(6):655–61.
28. Czuczman MS, Grillo-López AJ, White CA, Saleh M, Gordon L, LoBuglio AF, et al. Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999;17(1):268–76.
29. Nishio M, Endo T, Fujimoto K, Fujimoto K, Sato N, Sakai T, et al. Persistent panhypogammaglobulinemia with selected loss of memory B cells and impaired isotype expression after rituximab therapy for post-transplant EBV-associated autoimmune hemolytic anemia. *Eur J Haematol* 2005;75(6):527–9.
30. Irie E, Shirota Y, Suzuki C, Tajima Y, Ishizawa K, Kameoka J, et al. Severe hypogammaglobulinemia persisting for 6 years after treatment with rituximab combined chemotherapy due to arrest of B lymphocyte differentiation together with alteration of T lymphocyte homeostasis. *Int J Hematol*. 2010;91(3):501–8.
31. Imashuku S, Teramura T, Morimoto A, Naya M, Kuroda H. Prolonged hypogammaglobulinemia following rituximab treatment for post transplant Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease. *Bone Marrow Transplant* 2004;33(1):129–30.
32. Van Vollenhoven RF, Fleischmann RM, Furst DE, Lacey S, Lehane PB. Longterm safety of rituximab: Final report of the rheumatoid arthritis global clinical trial program over 11 years. *J Rheumatol*. 2015;42(10):1761–6.
33. Hicks LK, Woods a, Buckstein R, Mangel J, Pennell N, Zhang L, et al. Rituximab purging and maintenance combined with auto-SCT: long-term molecular remissions and prolonged hypogammaglobulinemia in relapsed follicular lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2009;43(9):701–8.
34. 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;69(2):257–62.
35. Popa C, Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JCW. Repeated B lymphocyte depletion with rituximab in rheumatoid arthritis over 7 yrs. *Rheumatology*. 2007;46(4):626–30.
  36. Kronbichler A, Jayne DRW, Mayer G. Frequency, risk factors and prophylaxis of infection in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Clin Invest*. 2015;45(3):346–68.
  37. Kronbichler A, Windpessl M, Pieringer H, Jayne DRW. Rituximab for immunologic renal disease: What the nephrologist needs to know. *Autoimmun Rev* 2017 Apr 13
  38. Catapano F, Chaudhry AN, Jones RB, Smith KGC, Jayne DW. Long-term efficacy and safety of rituximab in refractory and relapsing systemic lupus erythematosus. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(11):3586–92.
  39. Jones RB, Ferraro AJ, Chaudhry AN, Brogan P, Salama AD, Smith KGC, et al. A multicenter survey of rituximab therapy for refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(7):2156–68.
  40. Dunleavy K, Tay K, Wilson WH. Rituximab-associated neutropenia. *Semin Hematol* 2010 Apr;47(2):180–6.
  41. Salmon JH, Cacoub P, Combe B, Sibilia J, Fain O, Cantagrel A, et al. Late-onset neutropenia after treatment with rituximab for rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases : data from the AutoImmunity and Rituximab registry. *RMD Open* 2015;1(1):e000034.
  42. Hadjinicolaou A V., Nisar MK, Parfrey H, Chilvers ER, östör AJK. Non-infectious pulmonary toxicity of rituximab: A systematic review. *Rheumatology*. 2012;51(4):653–62.
  43. Tony H-P, Burmester G, Schulze-Koops H, Grunke M, Henes J, Kötter I, et al. Safety and clinical outcomes of rituximab therapy in patients with different autoimmune diseases: experience from a national registry (GRAID). *Arthritis Res Ther*

2011;13(3):R75.

44. Uezono S, Sato Y, Hara S, Hisanaga S, Fukudome K, Fujimoto S, et al. Outcome of ANCA-associated primary renal vasculitis in Miyazaki Prefecture. *Intern Med.* 2007;46(12):815–22.
45. Flossmann O, Berden A, de Groot K, Hagen C, Harper L, Heijl C, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(3):488–94.
46. 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.
47. Kanbayashi Y, Nomura K, Fujimoto Y, Yamashita M, Ohshiro M, Okamoto K, et al. Risk factors for infection in haematology patients treated with rituximab. *Eur J Haematol* 2009;82(1):26–30.
48. Besada E, Koldingsnes W, Nossent JC. Long-term efficacy and safety of pre-emptive maintenance therapy with rituximab in granulomatosis with polyangiitis: Results from a single centre. *Rheumatol (United Kingdom).* 2013;52(11):2041–7.
49. Specks U, Merkel P a, Seo P, Spiera R, Langford C a, Hoffman GS, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2013;369(5):417–27.
50. 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.
51. Venhoff N, Effelsberg NM, Salzer U, Warnatz K, Peter HH, Lebrecht D, et al. Impact of rituximab on immunoglobulin concentrations and B cell numbers after cyclophosphamide treatment in patients with ANCA-associated vasculitides. *PLoS One.* 2012;7(5):1–8.
52. Salliot C, Dougados M, Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of

- randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2009;68(1):25–32.
53. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum.* 2012;64(4):1215–26.
  54. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: The randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum.* 2010;62(1):222–33.
  55. Rafailidis PI, Kakisi OK, Vardakas K, Falagas ME. Infectious complications of monoclonal antibodies used in cancer therapy: a systematic review of the evidence from randomized controlled trials. *Cancer* 2007;109(11):2182–9.
  56. Ramos-Casals M, Soto MJ, Cuadrado MJ, Khamashta M a. Rituximab in systemic lupus erythematosus: A systematic review of off-label use in 188 cases. *Lupus* 2009;18(9):767–76.
  57. Jones RB, Furuta S, Cohen Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis: 2-year results of a randomised trial. *Ann Rheum Dis* 2015;74(6):1178–82.
  58. Díaz-Lagares C, Pérez-Alvarez R, García-Hernández FJ, Ayala-Gutiérrez MM, Callejas JL, Martínez-Berriotxo A, et al. Rates of, and risk factors for, severe infections in patients with systemic autoimmune diseases receiving biological agents off-label. *Arthritis Res Ther* 2011;13(4):112.
  59. van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO, 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.
  60. 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.

61. Lanini S, Molloy AC, Prentice AG, Ippolito G, Kibbler CC. Infections in patients taking Rituximab for hematologic malignancies: two-year cohort study. *BMC Infect Dis* 2013;13(1):317.
62. Nissen JC, Hummel M, Brade J, Kruth J, Hofmann W-K, Buchheidt D, et al. The risk of infections in hematologic patients treated with rituximab is not influenced by cumulative rituximab dosage - a single center experience. *BMC Infect Dis* 2014;14(1):364.
63. Kourbeti IS, Ziakas PD, Mylonakis E. Biologic therapies in rheumatoid arthritis and the risk of opportunistic infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2014;58(12):1649–57.
64. Chen X-Q, Peng J-W, Lin G-N, Li M, Xia Z-J. The effect of prophylactic lamivudine on hepatitis B virus reactivation in HBsAg-positive patients with diffuse large B-cell lymphoma undergoing prolonged rituximab therapy. *Med Oncol* 2012;29(2):1237–41.
65. Di Bisceglie AM, Lok AS, Martin P, Terrault N, Perrillo RP, Hoofnagle JH. Recent US Food and Drug Administration warnings on hepatitis B reactivation with immune-suppressing and anticancer drugs: just the tip of the iceberg? *Hepatology* 2015;61(2):703–11.
66. Case JP. Old and new drugs used in rheumatoid arthritis: a historical perspective. Part 1: the older drugs. *Am J Ther* 8(2):123–43.
67. Parrillo JE, Fauci AS. Mechanisms of glucocorticoid action on immune processes. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1979;19:179–201.
68. Zhu LP, Cupps TR, Whalen G, Fauci AS. Selective effects of cyclophosphamide therapy on activation, proliferation, and differentiation of human B cells. *J Clin Invest* 1987;79(4):1082–90.
69. Galanaud P, Crevon MC, Erard D, Wallon C, Dormont J. Two processes for B-cell triggering by T-independent antigens as evidenced by the effect of azathioprine. *Cell Immunol* 1976;22(1):83–92.

70. Elion GB. Significance of azathioprine metabolites. *Proc R Soc Med* 1972;65(3):257–60.
71. Allison AC, Eugui EM. Purine metabolism and immunosuppressive effects of mycophenolate mofetil (MMF). *Clin Transplant* 1996;10(1 Pt 2):77–84.
72. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(5):1103–12.
73. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2011;365(20):1886–95.
74. Cronstein BN. Low-dose methotrexate: a mainstay in the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacol Rev* 2005;57(2):163–72.
75. Kremer JM, Alarcón GS, Lightfoot RW, Willkens RF, Furst DE, Williams HJ, et al. Methotrexate for rheumatoid arthritis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. American College of Rheumatology. *Arthritis Rheum* 1994;37(3):316–28.
76. Dwyer JM. Manipulating the immune system with immune globulin. *N Engl J Med* 1992;326(2):107–16.
77. Thornton CA, Ballow M. Safety of intravenous immunoglobulin. *Arch Neurol* 1993;50(2):135–6.
78. Pusey CD, Levy JB. Plasmapheresis in immunologic renal disease. *Blood Purif* 2012;33:190–8.
79. Clipstone NA, Crabtree GR. Identification of calcineurin as a key signalling enzyme in T-lymphocyte activation. *Nature* 1992;357:695–7.
80. Shapiro R. Tacrolimus (FK-506) in kidney transplantation. *Transplant Proc* 1997;29:45–7.
81. Olsen NJ, Stein CM. New drugs for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350(21):2167–79.



82. Imperato AK, Bingham CO, Abramson SB. Overview of benefit/risk of biological agents. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:S108-14.
83. Sharpe AH, Abbas AK. T-cell costimulation--biology, therapeutic potential, and challenges. *N Engl J Med*;355(10):973-5.
84. Ramos EL, Nadler SG, Grasela DM, Kelley SL. Deoxyspergualin: mechanism of action and pharmacokinetics. *Transplant Proc* 1996 ;28(2):873-5.
85. Zhu YI, Stiller MJ. Dapsone and sulfones in dermatology: overview and update. *J Am Acad Dermatol* 2001;45(3):420-34.
86. Sehgal SN, Camardo JS, Scarola JA, Maida BT. Rapamycin (sirolimus, rapamune). *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1995;4(6):482-7.
87. Kulagin AD, Lisukov IA, Miloserdov IA, Afanas'ev B V. [Polyclonal rabbit antithymocyte globulin (thymoglobulin): immunomodulatory effects and new aspects of its clinical application. *Ter Arkh* 2010;82(7):65-72.
88. Entzian P, Schlaak M, Seitzer U, Bufe A, Acil Y, Zabel P. Antiinflammatory and antifibrotic properties of colchicine: implications for idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung* 1997;175(1):41-51.
89. Jacobs JC. The hazards of gold injections in children with juvenile rheumatoid arthritis: comment on the article by Lehman. *Arthritis Rheum* 1993;36(11):1636-7.
90. Doaty S, Agrawal H, Bauer E, Furst DE. Infection and Lupus: Which Causes Which? *Curr Rheumatol Rep* 2016;18(3):13.
91. ZEEK PM. Periarteritis nodosa; a critical review. *Am J Clin Pathol* 1952;22(8):777-90.
92. Fauci AS, Haynes B, Katz P. The spectrum of vasculitis: clinical, pathologic, immunologic and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1978;89:660-76.
93. Hunder GG, Arend WP, Bloch DA, Calabrese LH, Fauci AS, Fries JF, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Introduction. *Arthritis Rheum* 1990;33(8):1065-7.
94. Lie JT. Nomenclature and Classification of Vasculitis: Plus ça CHANGE, PLUS C'EST LA

- Même Chose. *Arthritis Rheum* 1994;37(2):181–6.
95. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37(2):187–92.
  96. Savage CO, Harper L, Adu D. Primary systemic vasculitis. *Lancet* 1997;349(9051):553–8.
  97. Dillon MJ, Ozen S. A new international classification of childhood vasculitis. *Pediatr Nephrol* 2006;21(9):1219–22.
  98. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakkaloglu A, Herlin T, Brik R, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2010;69(5):798–806.
  99. 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.
  100. Weyand CM, Goronzy JJ. Medium- and large-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 2003;349(2):160–9.
  101. Seyahi E. Takayasu arteritis: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2017;29(1):51–6.
  102. Ferfar Y, Mirault T, Desbois AC, Comarmond C, Messas E, Savey L, et al. Biotherapies in large vessel vasculitis. *Autoimmun Rev* 2016;15(6):544–51.
  103. O'Connor MB, O'Donovan N, Bond U, Phelan MJ. Successful treatment of Takayasu arteritis with rituximab as a first-line immunosuppressant. *BMJ Case Rep* 2017;1
  104. De Virgilio A, Greco A, Magliulo G, Gallo A, Ruoppolo G, Conte M, et al. Polyarteritis nodosa: A contemporary overview. *Autoimmun Rev* 2016;15(6):564–70.
  105. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel

- vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68(3):310–7.
106. Seri Y, Shoda H, Hanata N, Nagafuchi Y, Sumitomo S, Fujio K, et al. A case of refractory polyarteritis nodosa successfully treated with rituximab. *Mod Rheumatol* 2015;3;1–3.
  107. Watts RA, Gonzalez-Gay MA, Lane SE, Garcia-Porrúa C, Bentham G, Scott DG. Geoepidemiology of systemic vasculitis: comparison of the incidence in two regions of Europe. *Ann Rheum Dis* 2001;60(2):170–2.
  108. Wiik A. Delineation of a standard procedure for indirect immunofluorescence detection of ANCA. *APMIS Suppl* 1989;6:12–3.
  109. Savige J, Dimech W, Fritzler M, Goeken J, Hagen EC, Jennette JC, et al. Addendum to the International Consensus Statement on testing and reporting of antineutrophil cytoplasmic antibodies. Quality control guidelines, comments, and recommendations for testing in other autoimmune diseases. *Am J Clin Pathol* 2003;120(3):312–8.
  110. Gross WL, Schmitt WH, Csernok E. ANCA and associated diseases: immunodiagnostic and pathogenetic aspects. *Clin Exp Immunol* 1993;91(1):1–12.
  111. Chen M, Kallenberg CGM, Zhao M-H. ANCA-negative pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *Nat Rev Nephrol* 2009;5(6):313–8.
  112. Wojciechowska J, Krajewski W, Krajewski P, Kręcicki T. Granulomatosis with polyangiitis in otolaryngologist practice: A review of current knowledge. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2016;9(1):8–13.
  113. Gómez-Puerta JA, Hernández-Rodríguez J, López-Soto A, Bosch X. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides and respiratory disease. *Chest* 2009;136(4):1101–11.
  114. Bullen CL, Liesegang TJ, McDonald TJ, DeRemee RA. Ocular complications of Wegener's granulomatosis. *Ophthalmology* 1983;90(3):279–90.
  115. Zivkovic, Moore. Systemic and Central Nervous System Vasculitides. *Curr Treat*

- Options Neurol 2000;2(5):459–72.
116. Grant SC, Levy RD, Venning MC, Ward C, Brooks NH. Wegener's granulomatosis and the heart. *Br Heart J* 1994;71(1):82–6.
  117. Seo P, Stone JH. The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Am J Med* 2004;117(1):39–50.
  118. Pagnoux C. Updates in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Rheumatol* 2016;3(3):122–33.
  119. Chen K-R. Skin involvement in ANCA-associated vasculitis. *Clin Exp Nephrol* 2013;17(5):676–82.
  120. Schnabel A, Holl-Ulrich K, Dalhoff K, Reuter M, Gross WL. Efficacy of transbronchial biopsy in pulmonary vasculitides. *Eur Respir J* 1997;10(12):2738–43.
  121. Bajema IM, Hagen EC, Hermans J, Noël LH, Waldherr R, Ferrario F, et al. Kidney biopsy as a predictor for renal outcome in ANCA-associated necrotizing glomerulonephritis. *Kidney Int* 1999;56(5):1751–8.
  122. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, Jennette JC, Joh K, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(10):1628–36.
  123. Nohr E, Girard L, James M, Benediktsson H. Validation of a histopathologic classification scheme for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. *Hum Pathol* 2014;45(7):1423–9.
  124. Quintana LF, Pérez NS, De Sousa E, Rodas LM, Griffiths MH, Solé M, et al. ANCA serotype and histopathological classification for the prediction of renal outcome in ANCA-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(9):1764–9.
  125. Kristensen T, Gregersen JW, Krag SRP, Ivarsen P. The relation between histopathological classification and renal outcome, ANCA subtype and treatment regimens in ANCA-associated vasculitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34:S105–10.
  126. Chang DY, Wu LH, Liu G, Chen M, Kallenberg CGM, Zhao MH. Re-evaluation of the

- histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis: A study of 121 patients in a single center. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(6):2343–9.
127. Bjorneklett R, Sriskandarajah S, Bostad L. Prognostic Value of Histologic Classification of ANCA-Associated Glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(9):2159–67.
  128. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016;75(9):1583–94.
  129. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JWC, Dadoniené J, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003;349(1):36–44.
  130. de Groot K, Harper L, Jayne DRW, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150(10):670–80.
  131. Faurschou M, Westman K, Rasmussen N, de Groot K, Flossmann O, Höglund P, et al. Brief Report: long-term outcome of a randomized clinical trial comparing methotrexate to cyclophosphamide for remission induction in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012;64(10):3472–7.
  132. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, de Groot K, Harper L, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304(21):2381–8.
  133. Gopaluni S, Smith RM, Lewin M, McAlear CA, Mynard K, Jones RB, et al. Rituximab versus azathioprine as therapy for maintenance of remission for anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis (RITAZAREM): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2017;18(1):112.

134. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt W, Guillevin L, Pusey CD, et al. Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis (PEXIVAS): protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2013;14:73.
135. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Seligmann M. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am J Med* 1974;57(5):775–88.
136. Manzano Espinosa L, Garcia de Tena PM. Vasculitis leucocitoclástica. Vasculitis Leucocitoclástica cutánea. Síndrome de Schönlein-Henoch. Crioglobulinemia mixta esencial. *Medicine (Baltimore)*. 2001;8(32):1662–70.
137. Lamprecht P, Gause A, Gross WL. Cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 1999;42(12):2507–16.
138. De Vita S, Quartuccio L, Isola M, Mazzaro C, Scaini P, Lenzi M, et al. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(3):843–53.
139. Saadoun D, Rigon MR, Sene D, Terrier B, Karras A, Perard L, et al. CME article Rituximab plus Peg-interferon- ribavirin compared with Peg-interferon- ribavirin in hepatitis C – related mixed cryoglobulinemia. *Antivir Ther*. 2010;116(3):326–34.
140. Kellerman PS. Henoch-Schönlein purpura in adults. *Am J Kidney Dis* 2006;48(6):1009–16.
141. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, Cattran DC, Coppo R, Cook HT, Feehally J, Roberts ISD, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int* 2009;76(5):534–45.
142. McCarthy HJ, Tizard EJ. Clinical practice: Diagnosis and management of Henoch-Schönlein purpura. *Eur J Pediatr* 2010;169(6):643–50.
143. KDIGO. Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(2):218–21.
144. KDIGO. Immunoglobulin A nephropathy. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(2):209–18.

145. Ishiguro H, Hashimoto T, Akata M, Suzuki S, Azushima K, Kobayashi Y, et al. Rituximab treatment for adult purpura nephritis with nephrotic syndrome. *Intern Med* 2013;52(10):1079–83.
146. Bellan M, Pirisi M, Sainaghi PP. Long-term remission of corticosteroid- and cyclophosphamide-resistant Henoch-Schönlein purpura with rituximab. *Scand J Rheumatol* 2015;1–2.
147. Jachiet M, Flageul B, Deroux A, Le Quellec A, Maurier F, Cordoliani F, et al. The Clinical Spectrum and Therapeutic Management of Hypocomplementemic Urticarial Vasculitis: Data From a French Nationwide Study of Fifty-Seven Patients. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(2):527–34.
148. Wisnieski JJ. Urticarial vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12(1):24–31.
149. Sazzini M, Garagnani P, Sarno S, De Fanti S, Lazzano T, Yang Yao D, et al. Tracing Behçet’s disease origins along the Silk Road: an anthropological evolutionary genetics perspective. *Clin Exp Rheumatol* 2015;94:S60-6.
150. Sut N, Seyahi E, Yurdakul S, Senocak M, Yazici H. A cost analysis of Behçet’s syndrome in Turkey. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(4):678–82.
151. Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazici H. Behçet syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16(1):38–42.
152. Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A, et al. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis* 2008;67(12):1656–62.
153. Davatchi F, Shams H, Rezaipoor M, Sadeghi-Abdollahi B, Shahram F, Nadji A, et al. Rituximab in intractable ocular lesions of Behçet’s disease; randomized single-blind control study (pilot study). *Int J Rheum Dis* 2010;13(3):246–52.
154. Jade J, Chung K, Arendse M, Hussain Z, White D. Neuro-Behçet’s disease presenting with tumour-like lesions and responding to rituximab. *J Clin Neurosci* 2016;32:139–41.

155. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 1993;72(2):113–24.
156. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2011;365(22):2110–21.
157. Parks CG, Cooper GS. Occupational exposures and risk of systemic lupus erythematosus: a review of the evidence and exposure assessment methods in population- and clinic-based studies. *Lupus* 2006;15(11):728–36.
158. Rullo OJ, Tsao BP. Recent insights into the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2013;72:56-61.
159. Boodhoo KD, Liu S, Zuo X. Impact of sex disparities on the clinical manifestations in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(29):e4272.
160. Grossman JM. Lupus arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2009;23(4):495–506.
161. Martínez-Baños D, Crispín JC, Lazo-Langner A, Sánchez-Guerrero J. Moderate and severe neutropenia in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45(8):994–8.
162. Giannouli S, Voulgarelis M, Ziakas PD, Tzioufas AG. Anaemia in systemic lupus erythematosus: from pathophysiology to clinical assessment. *Ann Rheum Dis* 2006;65(2):144–8.
163. Ziakas PD, Giannouli S, Zintzaras E, Tzioufas AG, Voulgarelis M. Lupus thrombocytopenia: clinical implications and prognostic significance. *Ann Rheum Dis* 2005;64(9):1366–9.
164. Hanly JG, Urowitz MB, Su L, Bae SC, Gordon C, Wallace DJ, et al. Prospective analysis of neuropsychiatric events in an international disease inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2010;69(3):529–35.



165. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan S V, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(2):241–50.
166. Doria A, Iaccarino L, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Turriel M, Petri M. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2005;14(9):683–6.
167. Swigris JJ, Fischer A, Gillis J, Gilles J, Meehan RT, Brown KK. Pulmonary and thrombotic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Chest* 2008;133(1):271–80.
168. Tian X-P, Zhang X. Gastrointestinal involvement in systemic lupus erythematosus: insight into pathogenesis, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* 2010;16(24):2971–7.
169. El-Shereef RR, Mohamed AS, Hamdy L. Ocular manifestation of systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2013;33(6):1637–42.
170. Heinlen LD, McClain MT, Merrill J, Akbarali YW, Edgerton CC, Harley JB, et al. Clinical criteria for systemic lupus erythematosus precede diagnosis, and associated autoantibodies are present before clinical symptoms. *Arthritis Rheum* 2007;56(7):2344–51.
171. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40(9):1725.
172. Isenberg DA, Rahman A, Allen E, Farewell V, Akil M, Bruce IN, et al. BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2005;44(7):902–6.
173. Liang MH, Socher SA, Roberts WN, Esdaile JM. Measurement of systemic lupus erythematosus activity in clinical research. *Arthritis Rheum* 1988 Jul;31(7):817–25.
174. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the

- SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum* 1992;35(6):630–40.
175. Vitali C, Bencivelli W, Isenberg DA, Smolen JS, Snaith ML, Sciuto M, et al. Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. II. Identification of the variables indicative of disease activity and their use in the development of an activity. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10(5):541–7.
  176. Gladman DD, Urowitz MB, Goldsmith CH, Fortin P, Ginzler E, Gordon C, et al. The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40(5):809–13.
  177. Bertsias G, Ioannidis JPA, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2008;67(2):195–205.
  178. Walling HW, Sontheimer RD. Cutaneous lupus erythematosus: issues in diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2009;10(6):365–81.
  179. Cobo-Ibáñez T, Loza-Santamaría E, Pego-Reigosa JM, Marqués AO, Rúa-Figueroa I, Fernández-Nebro A, et al. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of non-renal systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2014;44(2):175–85.
  180. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JHM, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71(11):1771–82.
  181. Ruiz Irastorza G, Espinosa G, Frutos MA, Jiménez Alonso J, Praga M, Pallarés L, et al. Diagnosis and treatment of lupus nephritis. Consensus document from the systemic

auto-immune disease group (GEAS) of the Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) and Spanish Society of Nephrology (S.E.N.). *Nefrologia* 2012;32:1–35.

182. Houssiau FA, D’Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, Petrovic R, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69(12):2083–9.
183. Díaz-Lagares C, Croca S, Sangle S, Vital EM, Catapano F, Martínez-Berriotxo A, et al. Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis: pooled data from European cohorts. *Autoimmun Rev* 2012 Mar;11(5):357–64.
184. Kent PD, Michet CJ, Luthra HS. Relapsing polychondritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16(1):56–61.
185. Letko E, Zafirakis P, Baltatzis S, Voudouri A, Livir-Rallatos C, Foster CS. Relapsing polychondritis: a clinical review. *Semin Arthritis Rheum* 2002;31(6):384–95.
186. 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 Rheum* 2009;61(5):577–82.
187. Mastaglia FL, Phillips BA. Idiopathic inflammatory myopathies: epidemiology, classification, and diagnostic criteria. *Rheum Dis Clin North Am* 2002;28(4):723–41.
188. Dalakas MC, Hohlfield R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003;362(9388):971–82.
189. Choy EH, Hoogendijk JE, Lecky B, Winer JB, Gordon P. WITHDRAWN: Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. *Cochrane database Syst Rev* 2009;(4):CD003643.
190. Aggarwal R, Loganathan P, Koontz D, Qi Z, Reed AM, Oddis C V. Cutaneous improvement in refractory adult and juvenile dermatomyositis after treatment with rituximab. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56(2):247–54.
191. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The

- spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007;6(9):805–15.
192. Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2012;11(6):535–44.
  193. Trebst C, Jarius S, Berthele A, Paul F, Schippling S, Wildemann B, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol* 2014;261(1):1–16.
  194. Kleiter I, Gold R. Present and Future Therapies in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Neurotherapeutics* 2016;13(1):70–83.
  195. Cree BAC, Lamb S, Morgan K, Chen A, Waubant E, Genain C. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology* 2005;64(7):1270–2.
  196. Mealy MA, Wingerchuk DM, Palace J, Greenberg BM, Levy M. Comparison of relapse and treatment failure rates among patients with neuromyelitis optica: multicenter study of treatment efficacy. *JAMA Neurol* 2014;71(3):324–30.
  197. Seifert-Held T, Langner-Wegscheider BJ, Komposch M, Simschitz P, Franta C, Teuchner B, et al. Susac's syndrome: clinical course and epidemiology in a Central European population. *Int J Neurosci* 2016;1–5.
  198. Dörr J, Krautwald S, Wildemann B, Jarius S, Ringelstein M, Duning T, et al. Characteristics of Susac syndrome: a review of all reported cases. *Nat Rev Neurol* 2013;9(6):307–16.
  199. Mateen FJ, Zubkov AY, Muralidharan R, Fugate JE, Rodriguez FJ, Winters JL, et al. Susac syndrome: clinical characteristics and treatment in 29 new cases. *Eur J Neurol* 2012;19(6):800–11.
  200. Kleffner I, Duning T, Lohmann H, Deppe M, Basel T, Promesberger J, et al. A brief review of Susac syndrome. *J Neurol Sci* 2012;322(1–2):35–40.
  201. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. First of two parts. *N Engl J Med* 2000;343(1):37–49.
  202. Ramos-Bello D, Llorente L. Fiftieth anniversary of the description of the chemical

- structure of antibodies. *Reumatol Clin* 2009;5(6):280–4.
203. Furst DE. Serum Immunoglobulins and Risk of Infection: How Low Can You Go? *Semin Arthritis Rheum* 2009;39(1):18–29.
  204. Driessen G, Van Der Burg M. Educational paper: Primary antibody deficiencies. *Eur J Pediatr*. 2011;170(6):693–702.
  205. Yong PFK, Chee R, Grimbacher B. Hypogammaglobulinaemia. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2008;28(4):691–713.
  206. Patuzzo G, Barbieri A, Tinazzi E, Veneri D, Argentino G, Moretta F, et al. Autoimmunity and infection in common variable immunodeficiency (CVID). *Autoimmun Rev* 2016;15(9):877–82.
  207. Ameratunga R, Woon ST, Gillis D, Koopmans W, Steele R. New diagnostic criteria for common variable immune deficiency (CVID), which may assist with decisions to treat with intravenous or subcutaneous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol*. 2013;174(2):203–11.
  208. Nishio M, Fujimoto K, Yamamoto S, Endo T, Sakai T, Obara M, et al. Hypogammaglobulinemia with a selective delayed recovery in memory B cells and an impaired isotype expression after rituximab administration as an adjuvant to autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma. *Eur J Haematol* 2006;77(3):226–32.
  209. Nishio M, Endo T, Fujimoto K, Yamamoto S, Obara M, Yamaguchi K, et al. FCGR3A-158V/F polymorphism may correlate with the levels of immunoglobulin in patients with non-Hodgkin's lymphoma after rituximab treatment as an adjuvant to autologous stem cell transplantation. *Eur J Haematol*. 2009;82(2):143–7.
  210. Emilio Besada<sup>1</sup> and Johannes C. Nossent. CD4 cell count and CD4/CD8 ratio increase during rituximab maintenance in granulomatosis with polyangiitis patients. *PeerJ*. 2016;4:e2487.
  211. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med*

- 1987;317(17):1098.
212. de Groot K, Gross WL, Herlyn K, Reinhold-Keller E. Development and validation of a disease extent index for Wegener's granulomatosis. *Clin Nephrol* [Internet]. 2001;55(1):31–8.
  213. Lamprecht P, Moosig F, Gause A, Herlyn K, Csernok E, Hansen H, et al. Immunological and clinical follow up of hepatitis C virus associated cryoglobulinaemic vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2001;60(4):385–90.
  214. Symmons DP, Coppock JS, Bacon PA, Bresnihan B, Isenberg DA, Maddison P, et al. Development and assessment of a computerized index of clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. Members of the British Isles Lupus Assessment Group (BILAG). *Q J Med* 1988;69(259):927–37.
  215. Mukhtyar C, Hellmich B, Jayne D, Flossmann O, Luqmani R. Remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(43):S-93-8.
  216. Casulo C, Maragulia J, Zelenetz AD. Incidence of Hypogammaglobulinemia in Patients Receiving Rituximab and the Use of Intravenous Immunoglobulin for Recurrent Infections. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013;13(2):106–11.
  217. De Angelis F, Tosti ME, Capria S, Russo E, D'Elia GM, Annechini G, et al. Risk of secondary hypogammaglobulinaemia after Rituximab and Fludarabine in indolent non-Hodgkin lymphomas: A retrospective cohort study. *Leuk Res* 2015;39(12):1382–8.
  218. Stasi R, Stipa E, Del Poeta G, Amadori S, Newland AC, Provan D. Long-term observation of patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with rituximab. *Rheumatology*. 2006;45(11):1432–6.
  219. De La Torre I, Leandro MJ, Valor L, Becerra E, Edwards JCW, Cambridge G. Total serum immunoglobulin levels in patients with RA after multiple B-cell depletion cycles based on rituximab: relationship with B-cell kinetics. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(5):833–40.

220. Song J, Park YB, Suh CH, Lee SK. Transient panhypogammaglobulinaemia and B-lymphocyte deficiency in a patient with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus after immunosuppressive therapy. *Clin Rheumatol*. 2003;22(1):62–6.
221. Cronin ME, Balow JE, Tsokos GC. Immunoglobulin deficiency in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 7(4):359–64. 222. Horwitz SM, Negrin RS, Blume KG, Breslin S, Stuart MJ, Stockerl-goldstein KE, et al. Rituximab as adjuvant to high-dose therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Time*. 2004;103(3):777–83.
223. Lim SH, Zhang Y, Wang Z, Esler W V, Beggs D, Pruitt B, et al. Maintenance rituximab after autologous stem cell transplant for high-risk B-cell lymphoma induces prolonged and severe hypogammaglobulinemia. *Bone Marrow Transplant* 2005;35(2):207–8.
224. Castagnola E, Dallorso S, Faraci M, Morreale G, Di Martino D, Cristina E, et al. Long-lasting hypogammaglobulinemia following rituximab administration for Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disease preemptive therapy. *J Hematother Stem Cell Res* 2003;12(1):9–10.
225. Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JCW, Ehrenstein MR, Salden M, Bodman-Smith M, et al. Serologic changes following B lymphocyte depletion therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(8):2146–54.
226. Cortazar FB, Pendergraft WF, Wenger J, Owens CT, Laliberte K, Niles JL. Effect of Continuous B Cell Depletion With Rituximab on Pathogenic Autoantibodies and Total IgG Levels in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol* 2017;69(5):1045–53.
227. Looney RJ, Anolik JH, Campbell D, Felgar RE, Young F, Arend LJ, et al. B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus: A phase I/II dose-escalation trial of rituximab. *Arthritis Rheum*. 2004;50(8):2580–9.
228. Vallerskog T, Gunnarsson I, Widhe M, Risselada A, Klareskog L, van Vollenhoven R,

- et al. Treatment with rituximab affects both the cellular and the humoral arm of the immune system in patients with SLE. *Clin Immunol.* 2007;122(1):62–74.
229. Ghielmini M, Schmitz S-FH, Cogliatti SB, Pichert G, Hummerjohann J, Waltzer U, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood* 2004;103(12):4416–23.
230. Giangiacomo J, Cleary TG, Cole BR, Hoffsten P, Robson AM. Serum immunoglobulins in the nephrotic syndrome. A possible cause of minimal-change nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1975;293(1):8–12.
231. Marco H, Smith RM, Jones RB, Guerry M-J, 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(1):178.
232. van Oers MHJ, Van Glabbeke M, Giurgea L, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 2010;28(17):2853–8.
233. Terrier B, Amoura Z, Ravaud P, Hachulla E, Jouenne R, Combe B, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: Results from 136 patients from the French autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Rheum.* 2010;62(8):2458–66.
234. Pullerits R, Ljevak M, Vikgren J, Bokarewa M. Off-Trial Evaluation of the B cell-Targeting Treatment in the Refractory Cases of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA)-Associated Vasculitis: Long-Term Follow-Up from a Single Centre. *Scand J Immunol.* 2012;76(4):411–20.
235. Smith KGC, Jones RB, Burns SM, Jayne DRW. Long-term comparison of rituximab treatment for refractory systemic lupus erythematosus and vasculitis: Remission, relapse, and re-treatment. *Arthritis Rheum.* 2006;54(9):2970–82.
236. Besada E. Risk Factors and Adverse Events Poorly Predict Infections and



Hypogammaglobulinemia in Granulomatosis with Polyangiitis Patients Receiving Rituximab. *Autoimmune Dis.* 2016;2016.

237. Wendt M, Gunnarsson I, Bratt J, Bruchfeld A. Rituximab in relapsing or refractory ANCA-associated vasculitis: a case series of 16 patients. *Scand J Rheumatol* 2012;41(2):116–9.
238. Ramos-Casals M, Garcia-Hernandez FJ, de Ramon E, Callejas JL, Martinez-Berriotxo A, Pallares L, et al. Off-label use of rituximab in 196 patients with severe, refractory systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(4):468–76.
239. Curtis JR, Yang S, Patkar NM, Chen L, Singh JA, Cannon GW, et al. Risk of hospitalized bacterial infections associated with biologic treatment among US veterans with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66(7):990–7.
240. Goupil R, Brachemi S, Nadeau-Fredette A-C, Déziel C, Troyanov Y, Lavergne V, et al. Lymphopenia and treatment-related infectious complications in ANCA-associated vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013 Mar;8(3):416–23.
241. Matsumoto Y, Sada K, Takano M, Toyota N, Yamanaka R, Sugiyama K, et al. Risk factors for infection in patients with remitted rheumatic diseases treated with glucocorticoids. *Acta Med Okayama* 2011;65(5):329–34.
242. Keystone E, Fleischmann R, Emery P, Furst DE, Van Vollenhoven R, Bathon J, et al. Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: An open-label extension analysis. *Arthritis Rheum.* 2007;56(12):3896–908.
243. van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO, Keystone EC, Fleischmann RM, Furst DE, et al. Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. *Ann Rheum Dis* 2013;72(9):1496–502.
244. Lim SH, Zhang Y, Wang Z, Varadarajan R, Periman P, Esler WV. Rituximab administration following autologous stem cell transplantation for multiple myeloma is associated with severe IgM deficiency. *Blood* 2004;103(5):1971–2.

245. Filanovsky K, Miller EB, Sigler E, Berrebi A, Shvidel L. Incidence of Profound Hypogammaglobulinemia and Infection Rate in Lymphoma Patients Following the Combination of Chemotherapy and Rituximab. *Recent Pat Anticancer Drug Discov* 2016;11(2):228–35.
246. van Oers MHJ, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, Kimby E, Gascoyne RD, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood* 2006;108(10):3295–301.



## 10.- ANEXOS

---



## **ANEXO 1. ÍNDICES DE ACTIVIDAD**

### **DEI: índice de actividad para las vasculitis asociadas a ANCA (212)**

Se utiliza para calcular la actividad de la vasculitis. Se encuentra representado en la figura 20. Para su realización se deben valorar y explorar todos los posibles órganos afectados. Para su interpretación debemos saber:

- Primera columna: se encuentra la abreviatura de cada órgano/sistema.
- Segunda columna: se encuentran listados todos los órganos que pueden estar afectados.
- Tercera columna: se encuentran las definiciones de los signos y síntomas atribuidos a la actividad de la vasculitis en cada posible órgano
- Cuarta columna: se describen las pruebas a realizar para poder realizar el diagnóstico, las pruebas entre paréntesis no son mandatorias.
- Quinta columna: se muestra la puntuación por cada órgano afecto. Cada órgano puntúa 2 puntos a excepción de la clínica constitucional que puntúa 1 punto.
- Sexta columna: se debe marcar si existe actividad en el momento de la visita. La presencia de actividad en el pasado o daño en la actualidad no debe ser tomada en cuenta.

**Figura 20:** Índice DEI. Tomado de De Groot K, *et al.* Development and validation of a disease extent index for Wegener's granulomatosis. Clin Nephrol 2001;55:31–38.

**DEI Score Sheet**

Sym bol	Organ Manifestation	Notes	Standard diagnostic procedure	Score	Present
E	ENT and upper airway	nasal obstruction, crusty, bloody discharge, non-infectious sinusitis, middle or inner ear deafness, laryngitis, tracheal stenosis	ENT exam (cranial MRI scan, biopsy, sinuscopy)	2	<input type="checkbox"/>
EY	inflammatory eye lesions	scleritis, episcleritis, retinitis, retroorbital mass, if not grown contiguously from the ENT tract	Ophthalmologic exam (MRI scan)	2	<input type="checkbox"/>
H	heart	pericardial effusion, new arrhythmias, myocardial infarction, myocarditis	ECG, chest x-ray, echocardiogram, myocardial scan, (cardiac catheter for potential proof of coronaritis and possible myocardial biopsy)	2	<input type="checkbox"/>
L	lung and lower airway	pulmonary hemorrhage, infiltrates, nodules; bronchial stenosis	chest x-ray, (high resolution CT bronchoscopy, biopsy)	2	<input type="checkbox"/>
K	kidney	nephritic sediment with or without deterioration of renal function	urinary sediment, serum creatinine, abdominal ultrasound (kidney biopsy)	2	<input type="checkbox"/>
GI	gastrointestinal tract	new bloody diarrhoea, histological proof of vasculitis	ultrasound (endoscopy w./wo. biopsy, angiography, surgery)	2	<input type="checkbox"/>
P	peripheral nervous system	motory and/or sensory distal symmetrical polyneuropathy or mononeuritis multiplex	neurological exam, ENG, EMG (MRI scan of muscles, sural nerve biopsy)	2	<input type="checkbox"/>
C	central nervous system	primary nodular CNS lesions, small vessel Vasculitis, white or gray matter	neurological exam, (EEG, cranial MRI scan, analysis of cerebrospinal fluid)	2	<input type="checkbox"/>
S	skin	palpable Purpura, digital gangrene, non-healing ulcerations	dermatologist's opinion, (skin biopsy)	2	<input type="checkbox"/>
A	arthralgias / arthritides	rheumatic complaints, including arthralgias, myalgias, non-destructive arthritides, myositis	x-ray, ultrasound, (bone scan, diagnostic joint puncture, muscle biopsy)	2	<input type="checkbox"/>
B	constitutional symptoms	fever > 38° C., weight loss > 10 % of body weight, fatigue, night sweats		1	<input type="checkbox"/>
<b>Total Score</b>				21	<input type="checkbox"/>

\*MRI = magnetic resonance imaging, ECG = electrocardiography, EEG = electroencephalography, EMG = electromyography, ENG = electroneurography. Note: all symptoms in any organ system must be attributable to active vasculitis, other possible causes (especially damage, infection and/or malignoma) must be excluded. The column "notes" gives an idea about the most common organ specific signs and symptoms, but does not mean to be all-inclusive in any case. ( ) in the last column = procedures that are optional, if standard procedures yield findings that need further specification.

**BILAG: índice de actividad para el LES (172)**

Se utiliza para calcular la actividad del LES y proporcionar al clínico una herramienta para ayudar en la toma de decisiones sobre el tratamiento.

Se deben valorar y explorar todos los posibles órganos afectados y puntuar cada ítem del 0 al 4 (0=no presente, 1=mejorando, 2=sin cambios, 3=empeoramiento y 4=nueva aparición). En la figura 21 se especifican los 97 ítems que se evalúan.



**Figura 21:** Índice BILAG. Tomado de Isenberg DA, et al. BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. Rheumatology (Oxford) 2005;44(7):902–906.

<b>BILAG-2004 INDEX</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Only record manifestations/items <u>due to SLE disease activity</u></li> <li>• Assessment refers to <u>manifestations occurring in the last 4 weeks (compared with the previous 4 weeks)</u></li> <li>• <b>TO BE USED WITH THE GLOSSARY</b></li> </ul>			
Record: NA	Not Available		
0	Not present		
1	Improving		
2	Same		
3	Worse		
4	New		
Yes/No OR Value (where indicated)			
*Y/N Confirm this is <u>due to SLE activity</u> (Yes/No)			
<b>CONSTITUTIONAL</b>			
1. Pyrexia - documented >37.5° C	( )	( )	
2. Weight loss - unintentional >5%	( )	( )	
3. Lymphadenopathy/splenomegaly	( )	( )	
4. Anorexia	( )	( )	
<b>MUCOCUTANEOUS</b>			
5. Skin eruption - severe	( )	( )	
6. Skin eruption - mild	( )	( )	
7. Angio-oedema - severe	( )	( )	
8. Angio-oedema - mild	( )	( )	
9. Mucosal ulceration - severe	( )	( )	
10. Mucosal ulceration - mild	( )	( )	
11. Panniculitis/Bullous lupus - severe	( )	( )	
12. Panniculitis/Bullous lupus - mild	( )	( )	
13. Major cutaneous vasculitis/thrombosis	( )	( )	
14. Digital infarcts or nodular vasculitis	( )	( )	
15. Alopecia - severe	( )	( )	
16. Alopecia - mild	( )	( )	
17. Periungual erythema/chilblains	( )	( )	
18. Splinter haemorrhages	( )	( )	
<b>NEUROPSYCHIATRIC</b>			
19. Aseptic meningitis	( )	( )	
20. Cerebral vasculitis	( )	( )	
21. Demyelinating syndrome	( )	( )	
22. Myelopathy	( )	( )	
23. Acute confusional state	( )	( )	
24. Psychosis	( )	( )	
25. Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy	( )	( )	
26. Mononeuropathy (single/multiplex)	( )	( )	
27. Cranial neuropathy	( )	( )	
28. Plexopathy	( )	( )	
29. Polyneuropathy	( )	( )	
30. Seizure disorder	( )	( )	
31. Status epilepticus	( )	( )	
32. Cerebrovascular disease (not due to vasculitis)	( )	( )	
33. Cognitive dysfunction	( )	( )	
34. Movement disorder	( )	( )	
35. Autonomic disorder	( )	( )	
36. Cerebellar ataxia (isolated)	( )	( )	
37. Lupus headache - severe unremitting	( )	( )	
38. Headache from IC hypertension	( )	( )	
<b>MUSCULOSKELETAL</b>			
39. Myositis - severe	( )	( )	
40. Myositis - mild	( )	( )	
41. Arthritis (severe)	( )	( )	
42. Arthritis (moderate)/tendonitis/tenosynovitis	( )	( )	
43. Arthritis (mild)/Arthralgia/Myalgia	( )	( )	
44. Myocarditis - mild	( )	( )	
45. Myocarditis/endocarditis + cardiac failure	( )	( )	
46. Arrhythmia	( )	( )	
47. New valvular dysfunction	( )	( )	
48. Pleurisy/pericarditis	( )	( )	
49. Cardiac tamponade	( )	( )	
50. Pleural effusion with dyspnoea	( )	( )	
51. Pulmonary haemorrhage/vasculitis	( )	( )	
52. Interstitial alveolitis/pneumonitis	( )	( )	
53. Shrinking lung syndrome	( )	( )	
54. Aortitis	( )	( )	
55. Coronary vasculitis	( )	( )	
<b>GASTROINTESTINAL</b>			
56. Lupus peritonitis	( )	( )	
57. Abdominal serositis or ascites	( )	( )	
58. Lupus enteritis/colitis	( )	( )	
59. Malabsorption	( )	( )	
60. Protein-losing enteropathy	( )	( )	
61. Intestinal pseudo-obstruction	( )	( )	
62. Lupus hepatitis	( )	( )	
63. Acute lupus cholecystitis	( )	( )	
64. Acute lupus pancreatitis	( )	( )	
<b>OPHTHALMIC</b>			
65. Orbital inflammation/myositis/proptosis	( )	( )	
66. Keratitis - severe	( )	( )	
67. Keratitis - mild	( )	( )	
68. Anterior uveitis	( )	( )	
69. Posterior uveitis/retinal vasculitis - severe	( )	( )	
70. Posterior uveitis/retinal vasculitis - mild	( )	( )	
71. Episcleritis	( )	( )	
72. Scleritis - severe	( )	( )	
73. Scleritis - mild	( )	( )	
74. Retinal/choroidal vaso-occlusive disease	( )	( )	
75. Isolated cotton-wool spots (cytoid bodies)	( )	( )	
76. Optic neuritis	( )	( )	
77. Anterior ischaemic optic neuropathy	( )	( )	
<b>RENAL</b>			
78. Systolic blood pressure (mm Hg)	value ( )	( )	Y/N*
79. Diastolic blood pressure (mm Hg)	value ( )	( )	Y/N*
80. Accelerated hypertension	Yes/No ( )	( )	
81. Urine dipstick protein (+=1, ++=2, +++=3)	( )	( )	Y/N*
82. Urine albumin-creatinine ratio	mg/mg ( )	( )	Y/N*
83. Urine protein-creatinine ratio	mg/mg ( )	( )	Y/N*
84. 24-hour urine protein (g)	value ( )	( )	Y/N*
85. Nephrotic syndrome	Yes/No ( )	( )	
86. Creatinine (plasma/serum)	µmol/L ( )	( )	Y/N*
87. GFR (calculated)	mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ( )	( )	Y/N*
88. Active urinary sediment	Yes/No ( )	( )	
89. Active nephritis	Yes/No ( )	( )	
<b>HAEMATOLOGICAL</b>			
90. Haemoglobin (g/dL)	value ( )	( )	Y/N*
91. Total white cell count (x 10 <sup>9</sup> /L)	value ( )	( )	Y/N*
92. Neutrophils (x 10 <sup>9</sup> /L)	value ( )	( )	Y/N*
93. Lymphocytes (x 10 <sup>9</sup> /L)	value ( )	( )	Y/N*
94. Platelets (x 10 <sup>9</sup> /L)	value ( )	( )	Y/N*
95. TTP	( )	( )	
96. Evidence of active haemolysis	Yes/No ( )	( )	
97. Coomb's test positive (isolated)	Yes/No ( )	( )	

Posteriormente se suman los resultados para cada órgano y se trasladan los puntos al siguiente sistema: A=12 puntos, B =8, C=1, D=0 y E=0. Y se obtiene una puntuación del A al E para cada órgano, tal y como queda resumido en la figura 22

**Figura 22:** Score del índice BILAG según la intención de tratar. Tomado de: Isenberg DA, et al. BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(7):902–906.

SCORING OF DISEASE ACTIVITY OF THE BILAG-2004 BASED ON THE PRINCIPLE OF PHYSICIAN'S INTENTION TO TREAT			
Scoring by grade	Disease severity	Numerical scores	Assumption about the treatment for each grade
<b>A = Active</b>	Severe	12	Severe disease activity requiring any of the following treatment: 1. systemic high-dose oral glucocorticoids (equivalent to prednisolone >20 mg/day) 2. intravenous pulse glucocorticoids (equivalent to pulse methylprednisolone ≥500 mg) 3. systemic immunomodulators (include biologicals, immunoglobulins and plasmapheresis) 4. therapeutic high-dose anticoagulation in the presence of high-dose steroids or immunomodulators; e.g., warfarin with target INR 3–4
<b>B = Beware</b>	Moderate	8	Moderate disease activity requiring any of the following treatment: 1. systemic low dose oral glucocorticoids (equivalent to prednisolone ≤20 mg/day) 2. intramuscular or intra-articular or soft tissue glucocorticoids injection (equivalent to methylprednisolone <500 mg) 3. topical glucocorticoids 4. topical immunomodulators 5. antimalarials or thalidomide or prasterone or acitretin 6. symptomatic therapy; e.g., NSAIDs for inflammatory arthritis
<b>C = Contentment</b>	Mild	1	Patient requires symptomatic treatment (e.g., analgesics or NSAIDs)
<b>D = Discount</b>	Inactive but previously affected	0	Not applicable
<b>E = No Evidence</b>	Inactive with no previous involvement	0	Not applicable

**ANEXO 2. NÚMERO DE PACIENTES CON HIPOGAMMAGLOBULINEMIA DURANTE EL SEGUIMIENTO TRAS EL TRATAMIENTO CON LA PRIMERA INFUSIÓN DE RTX:**

Se ha comparado el número de pacientes afectados de hipogammaglobulinemia IgG, IgM e IgA entre el momento basal con los tiempos 6, 12, 18, 30, 36, 42, 48, 54 y 60 meses. Tabla 30 a, b y c respectivamente.

**Tabla 30:** Número de pacientes afectados de hipogammaglobulinemia IgG (a), IgM (b) e IgA (c) entre el momento basal con el resto de tiempos de seguimiento.

<b>a)</b>	<b>IgG0-6</b>	<b>IgG0-12</b>	<b>IgG0-18</b>	<b>IgG0-24</b>	<b>IgG0-30</b>	<b>IgG0-36</b>	<b>IgG0-42</b>	<b>IgG0-48</b>	<b>IgG0-54</b>	<b>IgG0-60</b>
<b>Nºpacientes</b>	127	119	107	96	90	79	70	59	50	40
<b>Valor p</b>	1,000	0,388	1,000	0,180	0,007	0,118	0,118	0,227	0,109	1,000
<b>b)</b>	<b>IgM 0-6</b>	<b>IgM0-12</b>	<b>IgM0-18</b>	<b>IgM0-24</b>	<b>IgM0-30</b>	<b>IgM0-36</b>	<b>IgM0-42</b>	<b>IgM0-48</b>	<b>IgM0-54</b>	<b>IgM0-60</b>
<b>Nºpacientes</b>	127	119	107	96	90	79	70	59	50	40
<b>Valor p</b>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,006	0,039
<b>c)</b>	<b>IgA 0-6</b>	<b>IgA0-12</b>	<b>IgA0-18</b>	<b>IgA0-24</b>	<b>IgA0-30</b>	<b>IgA0-36</b>	<b>IgA0-42</b>	<b>IgA0-48</b>	<b>IgA0-54</b>	<b>IgA0-60</b>
<b>Nºpacientes</b>	127	119	107	96	90	79	70	59	50	40
<b>Valor p</b>	1,000	0,344	0,125	0,125	0,070	0,219	0,039	0,008	0,063	0,125

a) IgG0: tiempo previo a la primera dosis de RTX. IgG 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60: tiempo a los 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54 y 60 meses de seguimiento

b) IgM0: tiempo previo a la primera dosis de RTX. IgM 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60: tiempo a los 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54 y 60 meses de seguimiento

c) IgA0: tiempo previo a la primera dosis de RTX. IgA 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60: tiempo a los 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54 y 60 meses de seguimiento. Nº pacientes: número de pacientes en cada momento del seguimiento

**ANEXO 3. NIVELES DE INMUNOGLOBULINAS DURANTE EL SEGUIMIENTO TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE LA PRIMERA DOSIS DE RTX:**

Se han comparado los niveles de Ig en función del tiempo tras la administración de la primera dosis de RTX. Se muestran los resultados a los 24 meses porque posteriormente el número de pacientes que incluye el análisis estadístico disminuye.

**Tabla 31:** Mediana y rango para los pacientes incluidos en el estudio a los 24 meses de seguimiento para la IgG, IgM e IgA.

a)		b)	
IgG basal	9,45 (1,5-25,8)	IgG basal	5,4 (1,5-5,9)
IgG a los 6 meses	8,9 (2,1-21,2)	IgG a los 6 meses	4,8 (2,1-9,1)
IgG a los 12 meses	9 (3,6-20,8)	IgG a los 12 meses	5,7 (3,6-9)
IgG a los 18 meses	9,1 (3,20-17,20)	IgG a los 18 meses	5,7 (3,2-7,8)
IgG a los 24 meses	8,7 (3,2-19,2)	IgG a los 24 meses	5,3 (3,2-7,2)
Valor p	0,031	Valor p	0,273
c)		d)	
IgM basal	0,8 (<0,3-3,5)	IgA basal	1,9 (0,3-6,6)
IgM a los 6 meses	0,6 (<0,3-3)	IgA a los 6 meses	1,7 (0,3-5,5)
IgM a los 12 meses	0,5 (<0,3-2)	IgA a los 12 meses	1,8 (0,3-5,6)
IgM a los 18 meses	0,5 (<0,3-1,9)	IgA a los 18 meses	1,7 (0,3-5,5)
IgM a los 24 meses	0,5 (<0,3-1,7)	IgA a los 24 meses	1,6 (0,3-5,7)
Valor p	<0,001	Valor p	<0,001

a) Mediana y rango (mínimo-máximo) de los niveles de IgG para toda la población (n=96)

b) Mediana y rango (mínimo-máximo) de los niveles de IgG para los pacientes con IgG basal <6g/L (n=11)

c) Mediana y rango (mínimo-máximo) de los niveles de IgM de toda la población (n=96)

d) Mediana y rango (mínimo-máximo) de los niveles de IgA de toda la población (n=96)

#### **ANEXO 4. FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE HIPOGAMMAGLOBULINEMIA TRAS EL TRATAMIENTO CON LA PRIMERA DOSIS DE RITUXIMAB:**

Se ha representado el análisis Cox bivariante y multivariante para todas las variables a estudio para la hipogammaglobulinemia IgG, IgM y IgA. Tablas 32, 34 y 35.

**Tabla 32:** Análisis bivariante/multivariante Hazard Ratio para la hipogammaglobulinemia IgG incluyendo todas las variables estudiadas

	Hazard ratio (95% IC) bivariante	Valor p	Hazard ratio (95% IC) multivariante	Valor p
Edad	1,007 (0,991-1,023)	0,389		
Tiempo de seguimiento	0,998 (0,986-1,010)	0,708		
Sexo	0,950 (0,546-1,650)	0,855		
Diagnóstico (variable de referencia otros diagnósticos)		0,287		
Vasculitis sistémica primaria	0,925 (0,491-1,742)	0,809		
LES	0,549 (0,240-1,253)	0,154		
Tiempo de enfermedad previo a la primera infusión RTX	0,997 (0,993-1,000)	<b>0,085</b>		
Creatinina basal	1,003 (1,001-1,005)	<b>0,001</b>	1,000 (0,995-1,004)	0,868
Proteinuria $\geq 3$ g/día	0,238 (0,132-0,429)	<b>&lt;0,001</b>	2,439 (1,106-5,378)	<b>0,027</b>
IS previa a la primera infusión RTX:				
Ciclofosfamida	0,792 (0,446-1,404)	0,424		
Micofenolato	1,135 (0,653-1,974)	0,653		
Azatioprina	1,316 (0,785-2,204)	0,297		
Nº previo IS/IM	0,935 (0,807-1,084)	0,372		
IgG basal <6 g/L	24,380 (10,845-54,808)	<0,001	12,614 (5,424-29,333)	<b>&lt;0,001</b>
IS al tiempo primera infusión RTX:				
Ciclofosfamida	0,638 (0,374-1,086)	0,098		
Dosis prednisona >15 mg/día	0,482 (0,289-0,805)	<b>0,005</b>	1,557 (0,783-3,096)	0,206
Metilprednisona	0,318 (0,178-0,570)	<b>&lt;0,001</b>	1,498 (0,593-3,792)	0,394
IS durante el seguimiento, posterior a la primera dosis de RTX:				
Ciclofosfamida	1,032 (0,535-1,989)	0,926		
Prednisona >15 mg/día	1,061(0,637-1,767)	0,821		
Metilprednisona	0,928 (0,526-1,639)	0,798		
Dosis RTX ajustada superficie corporal/años	1,000 (0,999-1,000)	0,468		
Depleción células B a los 6 meses de la primera infusión del RTX	2,180 (0,856-5,549)	0,102		
Tratamiento renal sustitutivo o trasplante renal tras primera infusión RTX	1,268 (0,396-4,057)	0,689		
Muerte	1,788 (0,707-4,522)	0,219		

Los coeficientes son expresados como Hazard Ratio (HR) con un intervalo de confianza (IC) del 95%.

RTX: Rituximab. IS/IM: inmunosupresor/inmunomodulador. Ig: inmunoglobulina. LES: Lupus eritematoso sistémico

**Tabla 33:** Análisis bivariante/multivariante Hazard Ratio para la hipogammaglobulinemia IgM incluyéndose todas las variables estudiadas

	Hazard ratio (95% IC) bivariante	Valor p	Hazard ratio (95% IC) multivariante	Valor p
Edad	0,999 (0,977-1,021)	0,898		
Tiempo de seguimiento	1,001 (0,987-1,016)	0,875		
Sexo	0,664 (0,315-1,399)	0,281		
Diagnóstico (variable de referencia otros diagnósticos)		0,358		
Vasculitis sistémica primaria	0,829 (0,496-1,384)	0,473		
LES	0,654 (0,357-1,199)	0,170		
Tiempo de enfermedad previo a la primera infusión RTX	1,000 (0,998-1,003)	0,782		
Creatinina basal	1,000 (0,998-1,002)	0,892		
Proteinuria $\geq 3$ g/día	0,821 (0,411-1,643)	0,578		
IS previa a la primera infusión RTX:				
Ciclofosfamida	1,714 (1,031-2,849)	<b>0,038</b>	1,291 (0,638-2,612)	0,477
Micofenolato	1,150 (0,714-1,852)	0,565		
Azatioprina	1,125 (0,728-1,740)	0,595		
Nº previo IS/IM	0,998 (0,889-1,121)	0,979		
IgM basal <0,4 g/L	9,002 (4,600-17,610)	<b>&lt;0,001</b>	1,399 (0,542-3,611)	0,487
IS al tiempo primera infusión RTX:				
Ciclofosfamida	1,260 (0,800-1,983)	0,319		
Dosis prednisona >15 mg/día	1,642 (1,072-2,515)	<b>0,023</b>	1,604 (0,861-2,990)	0,137
Metilprednisona	1,873 (1,101-3,188)	<b>0,021</b>	2,050 (0,856-4,912)	0,107
IS durante el seguimiento, posterior a la primera dosis de RTX:				
Ciclofosfamida	0,732 (0,413-1,299)	0,287		
Prednisona >15 mg/día	0,781 (0,511-1,194)	0,254		
Metilprednisona	1,824 (1,053-3,160)	<b>0,032</b>	1,085 (0,546-2,153)	0,817
Dosis RTX ajustada superficie corporal/años	1,000 (1,000-1,001)	0,167		
Depleción células B a los 6 meses de la primera infusión del RTX	2,439 (0,986-6,038)	0,054		
Tratamiento renal sustitutivo o trasplante renal tras primera infusión RTX	1,586 (0,636-3,958)	0,323		
Muerte	1,440 (0,451-4,602)	0,538		

Los coeficientes son expresados como Hazard Ratio (HR) con un intervalo de confianza (IC) del 95%.

RTX: Rituximab. IS/IM: inmunosupresor/inmunomodulador. Ig: inmunoglobulina. LES: Lupus eritematoso sistémico

**Tabla 34:** Análisis bivariante/multivariante Hazard Ratio para la hipogammaglobulinemia IgA incluyéndose todas las variables estudiadas

	Hazard ratio (95% IC) bivariante	Valor p	Hazard ratio (95% IC) multivariante	Valor p
Edad	1,001 (0,981-1,020)	0,948		
Tiempo de seguimiento	0,994 (0,980-1,009)	0,442		
Sexo	0,699 (0,367-1,334)	0,278		
Diagnóstico (variable de referencia otros diagnósticos)		0,258		
Vasculitis sistémica primaria	0,506 (0,209-1,226)	0,131		
LES	0,660 (0,272-1,599)	0,357		
Tiempo de enfermedad previo a la primera infusión RTX	0,999 (0,995-1,003)	0,790		
Creatinina basal	1,001 (0,999-1,004)	0,291		
Proteinuria $\geq 3$ g/día	0,613 (0,189-1,993)	0,416		
IS previa a la primera infusión RTX:				
Ciclofosfamida	3,324 (1,299-8,501)	<b>0,012</b>	2,454 (0,538-11,201)	0,247
Micofenolato	2,015 (0,889-4,565)	0,093		
Azatioprina	1,216 (0,624-2,367)	0,566		
Nº previo IS/IM	1,075 (0,919-1,258)	0,266		
IgA basal <0,8 g/L	50,969 (17,973-144,537)	<b>&lt;0,001</b>	40,985 (14,026-119,758)	<b>&lt;0,001</b>
IS al tiempo primera infusión RTX:				
Ciclofosfamida	0,988 (0,481-2,028)	0,973		
Dosis prednisona >15 mg/día	1,118 (0,587-2,130)	0,734		
Metilprednisona	1,398 (0,617-3,172)	0,422		
IS durante el seguimiento, posterior a la primera dosis de RTX:				
Ciclofosfamida	0,659 (0,258-1,687)	0,385		
Prednisona >15 mg/día	0,899 (0,478-1,692)	0,742		
Metilprednisona	0,613 (0,270-1,393)	0,242		
Dosis RTX ajustada superficie corporal/años	1,000 (1,000-1,001)	0,446		
Deplección células B a los 6 meses de la primera infusión del RTX	2,426 (0,737-7,983)	0,145		
Tratamiento renal sustitutivo o trasplante renal tras primera infusión RTX	1,823 (0,250-13,281)	0,553		
Muerte	2,501 (0,342-18,289)	0,367		

Los coeficientes son expresados como Hazard Ratio (HR) con un intervalo de confianza (IC) del 95%.

RTX: Rituximab. IS/IM: inmunosupresor/inmunomodulador. Ig: inmunoglobulina. VSP: Vasculitis sistémica primaria. LES: Lupus eritematoso sistémico

#### **ANEXO 5: CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN SEGÚN LA DOSIS DE RTX RECIBIDA:**

En la tabla 35 se describe la población en 2 grupos según la dosis de RTX recibida < o  $\geq 6$  g.

La población a estudio son los 181 pacientes incluidos en todo el estudio.

**Tabla 35:** Características de los pacientes según la dosis recibida de RTX.

	<6 g RTX (n=82)	≥6 g de RTX (n=99)	p valor
<b>Características basales</b>			
Mediana de edad (años)	50,5 (13-82)	47 (17-78)	0,114
Masculino (%)	25 (30,5%)	30 (30,3%)	1,000
Diagnóstico			<b>0,004</b>
VSP	41 (50%)	59 (59,6%)	
LES	15 (18,3%)	28 (28,3%)	
Otras	26 (31,7%)	12 (12,1%)	
Tiempo previo a la enfermedad (meses)	52,5 (0-288)	48 (0-396)	0,274
Ciclofosfamida previa	51 (63%) (n=81)	71 (71,7%)	0,262
Dosis acumulada ciclofosfamida (g)	5,6 (0-63)	10 (0-90)	<b>0,015</b>
Tratamientos previos			
Micofenolato	49 (60,5%) (n=81)	77 (77,8%)	<b>0,009</b>
Azatioprina	45 (55,6%) (n=81)	65 (65,7%)	0,171
Nº previo de IS/IM (mediana) excluyendo esteroides	3 (0-11)	4 (0-9)	<b>0,004</b>
Co-morbidades			
Enfermedad pulmonar o lesión parenquimatosa pulmonar	20 (25,3%) (n=79)	21 (21,2%)	0,592
Afectación pulmonar	30 (36,6%) (n=79)	40 (40,4%)	0,647
Trasplante renal	1 (1,3%) (n=79)	0	
Tratamiento renal sustitutivo	3 (3,8%) (n=79)	1 (1%)	0,444
Diabetes	7 (8,9%) (n=79)	6 (6,1%)	0,324
Historia de cáncer	6 (7,6%) (n=79)	2 (2%)	0,567
Infecciones crónicas/recurrentes previo al RTX	8 (9,9%) (n=81)	9 (9,1%)	0,141
			1,000
<b>Al tiempo de la primera infusión de RTX:</b>			
Indicación del tratamiento con RTX:			0,406
Actividad de la enfermedad	55 (67,9%)	73 (74,5%)	
Consolidación de la remisión	26 (32,1%) (n=81)	25 (25,5%) (n=98)	
Ciclofosfamida	17 (20,7%)	31 (31,3%)	0,129
Prednisona >15mg/día	39 (48,8%) (n=80)	30 (30,9%) (n=97)	<b>0,020</b>
Metilprednisolona	16 (19,5%)	11 (11,1%)	0,143
Leucocitos <4000/mm <sup>3</sup>	3 (3,8%) (n=79)	3 (3,3%) (n=92)	1,000
IgG basal <6 g/L	11 (20%)	6 (7,9%)	0,063
IgM basal <0,4 g/L	9 (16,4%)	4 (5,3%)	<b>0,043</b>
IgA basal <0,8 g/L	6 (10,9%) (n=55)	7 (9,2%) (n=76)	0,774
Mediana de creatinina (µmol/l)	89 (36-741)	75 (43-513)	
Proteinuria ≥3 g/día	9 (11%)	3 (3%)	<b>0,039</b>
<b>Tras el tratamiento con la primera infusión de RTX:</b>			
Actividad de la enfermedad a los 6 meses:			0,367
Remisión	51 (64,6%)	67 (69,8%)	
Remisión parcial	16 (20,3%)	21 (21,9%)	
Fallo del tratamiento	12 (15,2%) (n=79)	8 (8,3%) (n=96)	
Actividad de la enfermedad durante el seguimiento:			<b>&lt;0,001</b>



Remisión	44 (53,7%)	23 (23,2%)	
Enfermedad recidivante	35 (42,7%)	67 (67,7%)	
Discomfort (grumbling)	3 (3,7%)	9 (9,1%)	
Depleción células B a los 6 meses	48 (78,7%) (n=61)	60 (81,1%) (n=74)	0,830
IgG hipogammaglobulinemia	29 (38,2%)	31 (32,3%)	0,427
IgG<3 g/L	4 (5,3%)	3 (3,1%)	0,701
IgG<5 g/L	21 (27,6%)	21 (21,9%)	0,475
IgM hipogammaglobulinemia	35 (46,1%)	54 (56,3%)	0,220
IgA hipogammaglobulinemia	17 (22,4%) (n=76)	22 (22,9%) (n=96)	1,000
Leucocitos <4000/mm <sup>2</sup>	27 (32,9%)	32 (32,3%)	1,000
Proteinuria ≥3 g/día	12 (14,6%)	7 (7,1%)	0,143
Tratamiento IS:			
Prednisona >15mg/día	33 (42,9%) (n=77)	46 (46,5%)	0,650
Metilprednisolona	17 (21%) (n=81)	24 (24,2%)	0,721
Ciclofosfamida	13 (15,9%)	18 (18,2%)	0,698
Mediana de seguimiento (meses)	24,5 (2-96)	50 (19-100)	<0,001
TRS o TR	8 (9,8%)	2 (2%)	0,045
Muerte	5 (6,2%) (n=81)	8 (8,1%)	0,775

Los datos son representados para los 181 pacientes, a menos que este especificado. Los resultados son expresados como mediana y rangos (mínimo-máximo) o números y proporciones.

RTX: rituximab. IS/IM: inmunosupresor/inmunomodulador. Ig: inmunoglobulina. VSP: Vasculitis sistémica primaria. LES: lupus eritematoso sistémico. TRS: Terapia renal sustitutiva. TR: Trasplante renal

#### **ANEXO 6: NIVELES DE INMUNOGLOBULINAS DURANTE EL SEGUIMIENTO EN FUNCIÓN DE LA DOSIS DE RTX ADMINISTRADA:**

Se han comparado los niveles de Ig en función del tiempo tras el tratamiento con RTX en los 2 grupos según la dosis de RTX recibida. Al igual que previamente se muestran los resultados a los 24 meses porque posteriormente el número de pacientes que incluye el análisis estadístico disminuye.

**Tabla 36:** Niveles de Ig en función del tiempo tras el tratamiento con RTX según la dosis de RTX administrada.

<b>a)</b>		<b>b)</b>	
IgG basal	9,3 (1,5-13,4)	IgG basal	9,6 (3,3-25,8)
IgG a los 6 meses	9,2 (2,1-9,2)	IgG a los 6 meses	8,9 (2,2-16,4)
IgG a los 12 meses	8,9 (3,9-13,7)	IgG a los 12 meses	9,1 (3,6-20,8)
IgG a los 18 meses	8,7 (4-13,8)	IgG a los 18 meses	9,2 (3,2-17,2)
IgG a los 24 meses	9,2 (3,6-14,2)	IgG a los 24 meses	8,6 (3,2-19,2)
Valor p	0,836	Valor p	0,005

c)		d)	
IgM basal	0,8 (<0,3-2,2)	IgM basal	0,8 (<0,3-3,5)
IgM a los 6 meses	0,5 (<0,3-1)	IgM a los 6 meses	0,6 (<0,3-3)
IgM a los 12 meses	0,5 (<0,3-1,1)	IgM a los 12 meses	0,55 (<0,3-2)
IgM a los 18 meses	0,5 (<0,3-1,1)	IgM a los 18 meses	0,5 (<0,3-1,9)
IgM a los 24 meses	0,5 (<0,3-1,4)	IgM a los 24 meses	0,5(<0,3-1,7)
Valor p	<0,001	Valor p	<0,001
e)		f)	
IgA basal	1,8 (0,7-5)	IgA basal	1,9 (0,3-6)
IgA a los 6 meses	1,5 (0,6-5,5)	IgA a los 6 meses	1,8 (0,3-5,2)
IgA a los 12 meses	1,6 (0,7-5,6)	IgA a los 12 meses	1,8 (0,3-4,8)
IgA a los 18 meses	1,6 (0,7-5,3)	IgA a los 18 meses	1,8 (0,3-5,5)
IgA a los 24 meses	1,7 (0,5-5,7)	IgA a los 24 meses	1,5 (0,3-5,5)
Valor p	0,600	Valor p	<0,001

a) Mediana y rango de los niveles de IgG para los pacientes que recibieron <6 gramos de RTX (n=22)

b) Mediana y rango de los niveles de IgG para los pacientes que recibieron ≥6 gramos de RTX (n=74)

c) Mediana y rango de los niveles de IgM para los pacientes que recibieron <6 gramos de RTX (n=22)

d) Mediana y rango de los niveles de IgM para los pacientes que recibieron ≥6 gramos de RTX (n=74)

e) Mediana y rango de los niveles de IgA en los pacientes que recibieron <6 gramos de RTX (n=22)

f) Mediana y rango de los niveles de IgA en los pacientes que recibieron ≥6 gramos de RTX (n=74)

### **ANEXO 7: HIPOGAMMAGLOBULINEMIA SEVERA. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES:**

**Tabla 37:** Características de los pacientes con hipogammaglobulinemia severa

Mediana de edad (años) en el momento del RTX	46 (16-54)
Diagnóstico	
VSP	5 (71,4%)
LES	2 (28,6%)
Mediana duración previa de la enfermedad (meses)	57 (8-360)
Creatinina al tiempo primera infusión RTX	87 (69-343)
Proteinuria >3 g/día (n=4)	3 (75%)
IgG basal	3,3 (1,5-7,7)
Mediana nº previo IS/IM	3 (2-7)
Ciclofosfamida previa a primera infusión RTX	5 (71,4%)
Ciclofosfamida al tiempo primera infusión RTX	3 (42,9%)
Metilprednisolona al tiempo primera infusión RTX	1 (14,3%)
Prednisona >15 mg al tiempo primera infusión RTX	7 (100%)
Mediana de dosis RTX (g)	5,6 (2-7,9)

Los datos son representados para los 7 pacientes, a menos que este especificado. Los resultados son expresados como mediana y rangos (mínimo-máximo) o números y proporciones en paréntesis. RTX: rituximab. VSP: Vasculitis sistémica primaria. LES: Lupus eritematoso sistémico. Ig: inmunoglobulina.

#### **ANEXO 8: HIPOGAMMAGLOBULINEMIA SEVERA. MEDIANAS DE INMUNOGLOBULINAS:**

Mediana y rango (mínimo-máximo) de los niveles de IgG en los 7 pacientes con hipogammaglobulinemia severa. En el momento basal (n=4) la mediana de los niveles de IgG fue de 3,3 g/L (1,5-7,7), a los 6 meses (n=7) fue de 3 g/L (2,1-5,6), a los 12 meses (n=6) fue de 6,4 g/L (4,4-9,5), a los 18 meses (n=6) fue de 5,3 g/L (2,7-10,4), a los 24 meses (n=4) fue de 5,7 g/L (4,8-9,6), a los 30 meses (n=4) fue de 6,5 g/L (4,1-9,7), a los 36 meses (n=3) fue de 5,5 g/L (3-9,6), a los 42 meses (n=3) fue de 6 g/L (4,5-6,7), a los 48 meses (n=3) fue de 4,2 g/L (3,3-6,2), a los 54 meses (n=3) fue de 3,1 g/L (2,3-8,6) y a los 60 meses (n=3) fue de 7,5 g/L (2,7-8,6).

#### **ANEXO 9: FACTORES DE RIESGO PARA LAS INFECCIONES SEVERAS:**

Se representa el análisis Cox bivariante y multivariante para las infecciones severas incluyendo todas las variables.

**Tabla 38:** Análisis bivariante/multivariante Hazard Ratio para las infecciones severas incluyéndose todas las variables estudiadas

	Hazard ratio (95% IC) bivariante	Valor p	Hazard ratio (95% IC) multivariante	Valor p
Edad	1,014 (0,999-1,029)	0,073		
Tiempo de seguimiento	0,990 (0,980-1,001)	0,082		
Sexo	0,800 (0,474-1,352)	0,405		
Diagnóstico (variable de referencia otros diagnósticos)		0,436		
VSP	0,714 (0,390-1,308)	0,276		
LES	1,113 (0,633-1,957)	0,771		
Tiempo de enfermedad previo a la primera infusión de RTX	0,999 (0,996-1,002)	0,457		
Creatinina basal	1,001 (0,999-1,003)	0,424		
Proteinuria $\geq 3$ g/día	0,984 (0,471-2,055)	0,966		
Co-morbilidades:				
Afectación respiratoria	1,825 (1,149-2,899)	<b>0,011</b>	1,681 (0,977-2,892)	0,061
Enfermedad pulmonar o lesión parenquimatosa pulmonar	2,527 (1,556-4,105)	<b>&lt;0,001</b>	2,569 (1,538-4,291)	<b>&lt;0,001</b>
Tratamiento renal sustitutivo	1,900 (0,462-7,811)	0,373		
Diabetes	1,766 (0,846-3,688)	0,130		
Infecciones recurrentes previa al RTX	2,168 (1,136-4,137)	<b>0,019</b>	1,852 (0,917-3,740)	0,085
Cáncer previo	1,109 (0,348-3,533)	0,861		
IS previa a la primera dosis de RTX:				
Ciclofosfamida	1,269 (0,750-2,145)	0,375		
Micofenolato	0,447 (0,278-0,717)	<b>0,001</b>	0,384 (0,232-0,635)	<b>&lt;0,001</b>
Azatioprina	0,669 (0,420-1,066)	0,091		
Nº previo IS/IM	0,959 (0,835-1,102)	0,555		
Dosis RTX ajustada superficie corporal/años	1,000 (1,000-1,000)	0,998		
IgG basal <6 g/L	1,301 (0,584-2,900)	0,520		
IgM basal <0,4 g/L	0,953 (0,342-2,660)	0,927		
IgA basal <0,8 g/L	1,075 (0,426-2,709)	0,879		
IS al momento primera infusión RTX:				
Ciclofosfamida	1,208 (0,734-1,988)	0,457		
Metilprednisolona	2,006 (1,135-3,547)	<b>0,017</b>	2,611 (1,432-4,763)	<b>0,002</b>
Prednisona >15 mg/día	1,930 (1,206-3,089)	<b>0,006</b>	0,939 (0,534-1,651)	0,827
IS durante el seguimiento, posterior a la primera dosis de RTX:				
Ciclofosfamida	0,163 (0,963-2,759)	0,069		
Metilprednisolona	0,808 (0,467-1,396)	0,444		
Prednisona >15 mg/día	1,962 (1,218-3,161)	<b>0,006</b>	2,462 (1,453-4,171)	<b>0,001</b>
Hipogammaglobulinemia durante el seguimiento, tras primera dosis RTX:				
IgG hipogammaglobulinemia	1,017 (0,625-1,655)	0,945		
IgG <3 g/L	0,557 (0,136-2,289)	0,417		
IgG <5 g/L	1,120 (0,660-1,900)	0,674		
IgM hipogammaglobulinemia	1,270 (0,788-2,045)	0,326		
IgA hipogammaglobulinemia	0,865 (0,489-1,533)	0,620		
Actividad de la enfermedad a los 6 meses tras primera infusión RTX (variable de referencia la remisión):		0,269		
Remisión parcial	1,353 (0,760-2,406)	0,304		
Fallo del tratamiento	1,639 (0,844-3,182)	0,145		
Actividad de la enfermedad durante el seguimiento (variable de referencia la remisión):		<b>0,015</b>		<b>&lt;0,001</b>
Recidivas	0,845 (0,502-1,421)	0,525	0,657 (0,365-1,184)	<b>0,162</b>
Discomfort (grumbling)	2,632 (1,174-5,897)	0,019	3,556 (1,489-8,489)	<b>0,004</b>
Depleción células B a los 6 meses tras la primera dosis de RTX	1,735 (0,852-3,532)	0,129		

Leucopenia durante seguimiento, tras primera infusión RTX	1,448 (0,910-2,305)	0,118		
Tratamiento renal sustitutivo o trasplante renal durante el seguimiento	1,722 (0,745-3,796)	0,203		
Muerte	0,731 (0,281-2,118)	0,542		

Los coeficientes son expresados como Hazard Ratio (HR) con un intervalo de confianza (IC) del 95%.

RTX: Rituximab. IS/IM: inmunosupresor/inmunomodulador. Ig: inmunoglobulina. VSP: Vasculitis sistémica primaria LES: lupus eritematoso sistémico.

## **ANEXO 10: ADMINISTRACIÓN PREVIA DEL MICOFENOLATO DE MOFETIL**

En la tabla 39 se describe la población según la administración de micofenolato previo a la primera infusión del RTX.

**Tabla 39:** Características de los pacientes según la administración previa de micofenolato.

	Sin Tratamiento previo con micofenolato (n=54)	Tratamiento previo con micofenolato (n=126)	p valor
<b>Características basales</b>			
Mediana de edad (años)	49,5 (14-82)	47 (13-80)	0,252
Masculino (%)	17 (31,5%)	38 (30,2%)	0,862
Diagnóstico			<b>0,037</b>
VSP	29 (53,7%)	70 (55,6%)	
LES	8 (14,8%)	35 (27,8%)	
Otras	17 (31,5%)	21 (16,7%)	
Tiempo previo a la enfermedad (meses)	22,5 (0-216)	60 (4-396)	<b>&lt;0,001</b>
Ciclofosfamida previa	30 (55,6%)	92 (73%)	<b>0,025</b>
Dosis acumulada ciclofosfamida (g)	5,3 (0-54)	9 (0-90)	<b>0,032</b>
Tratamientos previos:			
Azatioprina	27 (50%)	83 (65,9%)	0,066
Nº previo de IS/IM (mediana) excluyendo esteroides	2 (0-8)	4 (1-11)	<b>&lt;0,001</b>
Co-morbidades			
Enfermedad pulmonar o lesión parenquimatosa pulmonar	15 (27,8%)	26 (21,1%) (n=123)	0,340
Afectación pulmonar	21 (38,9%)	49 (38,9%)	1,000
Afectación renal	20 (38,5%) (n=52)	51 (43,2%) (n=118)	0,615
Trasplante renal	0	1 (0,8%) (n=123)	1,000
Tratamiento renal sustitutivo	1 (1,9%)	3 (2,4%) (n=123)	1,000
Diabetes	3 (5,6%)	8 (8,1%) (n=123)	0,757
Historia de cáncer	1 (1,9%)	7 (5,7%) (n=123)	0,436
Infecciones crónicas/recurrentes	6 (11,1%)	11 (8,8%)	0,592
<b>Al tiempo de la primera infusión del RTX:</b>			
Ciclofosfamida	16 (29,6%)	32 (25,4%)	0,584
Prednisona >15mg/día	29 (55,8%) (n=52)	39 (31,5%) (n=124)	<b>0,004</b>
Metilprednisolona	10 (18,5%)	17 (13,5%)	0,374

Leucocitos <4000/mm <sup>3</sup>	1 (2%)	5 (4,2%)	0,672
IgG basal <6 g/L	4 (10,8%)	13 (14%)	0,777
IgM basal <0.4 g/L	4 (10,8%)	9 (9,7%)	1,000
IgA basal <0.8 g/L	1 (2,7%)	12 (12,9%)	0,108
	(n=37)	(n=93)	
Mediana de creatinina (μmol/l)	87 (49-741)	78 (36-513)	<b>0,046</b>
Proteinuria >3 g/día	6 (11,1%)	6 (4,8%)	0,188
<b>Tras el tratamiento con la primera infusión de RTX:</b>			
Actividad de la enfermedad a los 6 meses:			0,326
Remisión	33 (64,7%)	85 (68,5%)	
Remisión parcial	14 (27,4%)	23 (18,5%)	
Fallo del tratamiento	4 (7,8%)	16 (12,9%)	
	(n=51)	(n=124)	
Actividad de la enfermedad durante el seguimiento:			0,162
Remisión	20 (37%)	46 (36,5%)	
Enfermedad recidivante	33 (61,1%)	69 (54,8%)	
Discomfort (grumbling)	1 (1,9%)	11 (8,7%)	
Depleción células B a los 6 meses	34 (89,5%) (n=38)	74 (76,3%)	0,098
IgG hipogammaglobulinemia	18 (35,3%)	42 (35%)	1,000
IgG<3 g/L	0	7 (5,8%)	0,105
IgG<5 g/L	11 (21,6%)	31 (25,8%)	0,698
IgM hipogammaglobulinemia	23 (45,1%)	66 (55%)	0,247
IgA hipogammaglobulinemia	7 (13,7%)	32 (26,7%)	0,075
	(n=51)	(n=120)	
Leucocitos <4000/mm <sup>3</sup>	16 (29,6%)	42 (33,3%)	0,728
Proteinuria ≥3 g/día	9 (16,7%)	10 (7,9%)	0,110
Tratamiento IS:			
Prednisona >15mg/día	26 (51%) (n=51)	53 (42,4%) (n=125)	0,320
Metilprednisolona	13 (24,1%)	28 (22,4%) (n=125)	0,847
Ciclofosfamida	13 (24,1%)	18 (14,3%)	0,133
Dosis RTX	4,8 (2-15)	6 (1-20,2)	<b>0,029</b>
Dosis RTX ajustada superficie corporal/años	1,0 (0,1-3,2)	1,1 (0,1-2,4)	0,317
RTX ≥6 g	22 (40,7%)	77 (61,1%)	<b>0,014</b>
Mediana de seguimiento (meses)	42,5 (2-90)	43,5 (9-100)	0,447
TRS o TR	5 (9,3%)	5 (4%)	0,169
Muerte	5 (9,3%)	8 (6,4%) (n=125)	0,536

Los datos son representados para los 180 pacientes, a menos que este especificado. Los resultados son expresados como mediana y rangos (mínimo-máximo) o números y proporciones.

RTX: Rituximab. IS/IM: inmunosupresor/inmunomodulador. Ig: inmunoglobulina. LES: lupus eritematoso sistémico. VSP: Vasculitis sistémica primaria. TRS: Tratamiento renal sustitutivo. TR: trasplante renal

### **ANEXO 11: NIVELES DE INMUNOGLOBULINAS E INFECCIONES SEVERAS:**

Se comparan los niveles de Ig en función del tiempo tras el tratamiento con RTX según la presencia de infecciones severas. Al igual que previamente se muestran los resultados a

los 24 meses porque posteriormente el número de pacientes que incluye el análisis estadístico disminuye.

**Tabla 40:** Niveles de Ig en función del tiempo tras el tratamiento con RTX según la presencia de infección severa

<b>a)</b>		<b>b)</b>	
IgG basal	9,4 (1,5-25,8)	IgG basal	9,8 (4,4-20,2)
IgG a los 6 meses	9,2 (2,1-16,4)	IgG a los 6 meses	8,8 (3,7-21,2)
IgG a los 12 meses	9,1 (3,6-20,8)	IgG a los 12 meses	8,7 (3,9-17,2)
IgG a los 18 meses	9,9 (3,2-17,2)	IgG a los 18 meses	8,2 (4-16)
IgG a los 24 meses	9,2 (3,2-17,2)	IgG a los 24 meses	7,8 (3,6-15,4)
Valor p	0,023	Valor p	0,033
<b>c)</b>		<b>d)</b>	
IgM basal	0,8 (<0,3-3,5)	IgM basal	0,8 (<0,3-3)
IgM a los 6 meses	0,6 (<0,3-3)	IgM a los 6 meses	0,5 (<0,3-1,7)
IgM a los 12 meses	0,5 (<0,3-2)	IgM a los 12 meses	0,6 (<0,3-1,6)
IgM a los 18 meses	0,5 (<0,3-1,9)	IgM a los 18 meses	0,5 (<0,3-1,4)
IgM a los 24 meses	0,5 (<0,3-1,7)	IgM a los 24 meses	0,5 (<0,3-1,4)
Valor p	<0,001	Valor p	<0,001
<b>e)</b>		<b>f)</b>	
IgA basal	1,7 (0,3-6)	IgA basal	2,1 (0,7-5)
IgA a los 6 meses	1,7 (0,3-5,2)	IgA a los 6 meses	1,7 (0,6-5,5)
IgA a los 12 meses	1,8 (0,3-4,5)	IgA a los 12 meses	1,8 (0,6-5,6)
IgA a los 18 meses	1,8 (0,3-4,2)	IgA a los 18 meses	1,7 (0,7-5,5)
IgA a los 24 meses	1,6 (0,3-4,5)	IgA a los 24 meses	1,6 (0,5-5,7)
Valor p	0,001	Valor p	<0,001

- a) Mediana y rango de los niveles de IgG para los pacientes que no presentaron infección severa (n=57) **b)** Mediana y rango de los niveles de IgG para los pacientes que presentaron infección severa (n=39)  
c) Mediana y rango de los niveles de IgM para los pacientes que no presentaron infección severa (n=57) **d)** Mediana y rango de los niveles de IgM para los pacientes que presentaron infección severa (n=39)  
e) Mediana y rango de los niveles de IgA en los pacientes que no presentaron infección severa (n=57) **f)** Mediana y rango de los niveles de IgA para los pacientes que presentaron infección severa (n=39)

## **ANEXO 12. FACTORES DE RIESGO PARA LAS INFECCIONES LEVES/MODERADAS:**

Se representa el análisis Cox bivalente y multivalente para las infecciones leves/moderadas.

**Tabla 41:** Análisis bivariante/multivariante Hazard Ratio para las infecciones leves/moderadas incluyéndose todas las variables estudiadas

	Hazard ratio (95% IC) bivariante	Valor p	Hazard ratio (95% IC) multivariante	Valor p
Edad	1,001 (0,990-1,012)	0,890		
Tiempo de seguimiento	1,002 (0,995-1,010)	0,541		
Sexo	1,132 (0,773-1,659)	0,524		
Diagnóstico (variable de referencia otros diagnósticos)		0,242		
VSP	1,352(0,860-2,132)	0,191		
LES	0,997(0,589-1,687)	0,991		
Tiempo de enfermedad previo a la primera infusión de RTX	1,002 (1,000-1,004)	0,133		
Creatinina basal	0,999 (0,997-1,001)	0,309		
Proteinuria $\geq 3$ g/día	0,781 (0,436-1,398)	0,405		
Co-morbididades:				
Afectación respiratoria	0,894 (0,625-1,278)	0,538	1,438 (0,949-2,179)	0,087
Enfermedad pulmonar o lesión parenquimatosa pulmonar	1,545 (1,032-2,313)	<b>0,035</b>		
Tratamiento renal sustitutivo	0,223(0,031-1,597)	0,135	1,653 (0,926-2,950)	0,089
Diabetes	1,279 (0,670-2,444)	0,456		
Infecciones recurrentes	1,880 (1,071-3,301)	<b>0,028</b>		
Cáncer previo	1,181 (0,479-2,915)	0,718		
IS previa a la primera infusión de RTX:				
Ciclofosfamida	1,137(0,784-1,647)	0,498		
Micofenolato	1,312 (0,886-1,942)	0,175		
Azatioprina	0,946 (0,661-1,355)	0,763		
Nº previo IS/IM	1,081 (0,974-1,199)	0,143		
Dosis RTX ajustada superficie corporal/años	1,000 (1,000-1,000)	0,998		
IgG basal <6 g/L	0,847 (0,436-1,648)	0,626		
IgM basal <0,4 g/L	0,896 (0,413-1,942)	0,781		
IgA basal <0,8 g/L	1,624 (0,837-3,151)	0,151		
IS al momento de la primera infusión RTX:				
Ciclofosfamida	0,896 (0,603-1,331)	0,588		
Metilprednisolona	1,043 (0,633-1,717)	0,869		
Prednisona >15 mg/día	0,994 (0,696-1,421)	0,974		
IS durante el seguimiento, posterior a la primera dosis de RTX:				
Ciclofosfamida	1,051 (0,674-1,639)	0,825		
Metilprednisolona	0,772 (0,515-1,159)	0,212		
Prednisona >15 mg/día	1,105 (0,743-1,483)	0,783		
Hipogammaglobulinemia durante el seguimiento, tras primera dosis RTX:				
IgG hipogammaglobulinemia	1,030 (0,709-1,496)	0,876		
IgG <3 g/L	1,514 (0,617-3,717)	0,365		
IgG <5 g/L	1,120 (0,660-1,900)	0,674		
IgM hipogammaglobulinemia	1,168 (0,821-1,661)	0,388		
IgA hipogammaglobulinemia	1,022 (0,677-1,542)	0,918		
Actividad de la enfermedad a los 6 meses tras primera infusión RTX (variable de referencia la remisión):		0,269		
Remisión parcial	0,610 (0,314-1,185)	0,145		
Fallo del tratamiento	0,825 (0,383-1,781)	0,625		



Actividad de la enfermedad durante el seguimiento (variable de referencia la remisión):		<b>0,015</b>		0,220
Recidivas	0,845 (0,502-1,421)	0,525		0,629
Discomfort (grumbling)	2,632 (1,174-5,897)	0,019	1,100 (0,748-1,617)	0,083
			1,861 (0,923-3,752)	
Depleción células B a los 6 meses de la primera dosis de RTX	1,195 (0,731-1,953)	0,477		
Leucopenia durante el seguimiento tras la primera infusión de RTX	0,687 (0,253-1,864)	0,461		
TRS o TR durante el seguimiento	0,662 (0,291-1,504)	0,325		
Muerte	1,102 (0,567-2,069)	0,769		

Los coeficientes son expresados como Hazard Ratio (HR) con un intervalo de confianza (IC) del 95%.

RTX: Rituximab. IS/IM: inmunosupresor/inmunomodulador. Ig: inmunoglobulina. LES: lupus eritematoso sistémico. VSP: vasculitis sistémica primaria. TRS: Tratamiento renal sustitutivo. TR: trasplante renal

### **ANEXO 13: NIVELES DE INMUNOGLOBULINAS E INFECCIONES LEVES/MODERADAS:**

Se han comparado los niveles de Ig en función del tiempo tras el tratamiento con RTX en los 2 grupos según la presencia de infecciones leves/moderadas. Al igual que previamente se muestran los resultados a los 24 meses porque posteriormente el número de pacientes que incluye el análisis estadístico disminuye.

**Tabla 42:** Niveles de Ig en función del tiempo tras el tratamiento con RTX según la presencia de infección leve/moderada.

<b>a)</b>		<b>b)</b>	
IgG basal	10,1 (3,3-15,6)	IgG basal	9,3 (2,5-25,8)
IgG a los 6 meses	9,9 (3,9-13,7)	IgG a los 6 meses	8,8 (2,1-21,2)
IgG a los 12 meses	8,7(4,2-13,6)	IgG a los 12 meses	9 (3,6-20,8)
IgG a los 18 meses	7,9 (4,2-14)	IgG a los 18 meses	9,3 (3,2-17,2)
IgG a los 24 meses	7,8 (4,2-12,5)	IgG a los 24 meses	9,2 (3,2-19,2)
Valor p	0,218	Valor p	0,059
<b>c)</b>		<b>d)</b>	
IgM basal	0,8 (0,4-3,5)	IgM basal	0,8 (<0,3-3)
IgM a los 6 meses	0,6 (<0,3-3)	IgM a los 6 meses	0,6 (<0,3-1,9)
IgM a los 12 meses	0,5 (<0,3-1,3)	IgM a los 12 meses	0,6 (<0,3-2)
IgM a los 18 meses	0,4 (<0,3-1,9)	IgM a los 18 meses	0,5 (<0,3-1,6)
IgM a los 24 meses	0,4 (<0,3-0,9)	IgM a los 24 meses	0,5 (<0,3-1,7)
Valor p	<0,001	Valor p	<0,001

<b>e)</b>		<b>f)</b>	
<b>IgA basal</b>	1,8 (0,9-6)	<b>IgA basal</b>	1,9 (0,3-5)
<b>IgA a los 6 meses</b>	1,9 (0,8-5,2)	<b>IgA a los 6 meses</b>	1,7 (0,3-5,5)
<b>IgA a los 12 meses</b>	1,8 (0,8-4,2)	<b>IgA a los 12 meses</b>	1,8 (0,3-5,6)
<b>IgA a los 18 meses</b>	1,8 (0,9-4,2)	<b>IgA a los 18 meses</b>	1,7 (0,3-5,5)
<b>IgA a los 24 meses</b>	1,7 (1-3,3)	<b>IgA a los 24 meses</b>	1,6 (0,3-5,7)
<b>Valor p</b>	0,006	<b>Valor p</b>	<0,001

**a)** Mediana y rango de los niveles de IgG para los pacientes que no presentaron infección leve/moderada (n=15)

**b)** Mediana y rango de los niveles de IgG para los pacientes que presentaron infección leve/moderada (n=81)

**c)** Mediana y rango de los niveles de IgM para los pacientes que no presentaron infección leve/moderada (n=15)

**d)** Mediana y rango de los niveles de IgM para los pacientes que presentaron infección leve/moderada (n=81)

**e)** Mediana y rango de los niveles de IgA en los pacientes que no presentaron infección leve/moderada (n=15)

**f)** Mediana y rango de los niveles de IgA para los pacientes que presentaron infección leve/moderada (n=81)



## **11.- PUBLICACIONES DERIVADAS DE LA TESIS**

---

Marco H, Smith RM, Jones RB, Guerry M-J, Catapano F, Burns S, Chaudhry AN, Smith KG, Jayne DR. The effect of rituximab therapy on immunoglobulin levels in patients with multisystem autoimmune disease. BMC Musculoskelet Disord 2014;15(1):178.