

**DIFERENCIAS EN EL TIPO Y FRECUENCIA DE EVENTOS
ADVERSOS ASOCIADOS AL USO DE RITUXIMAB SEGÚN
LA INDICACIÓN DE TRATAMIENTO SEA UNA PATOLOGÍA
HEMATOLÓGICA O NO HEMATOLÓGICA. ESTUDIO
RETROSPECTIVO.**



Investigador principal: Alicia García García

Director del TFG: Dr. Prof. Luis Corral Gudino

**Departamento de Medicina, Dermatología y Toxicología
Facultad de Medicina de Valladolid
Medicina Interna, Hospital Universitario Río Hortega**



**HOSPITAL UNIVERSITARIO
RÍO HORTEGA**



Universidad de Valladolid

ÍNDICE

RESUMEN.....	2
INTRODUCCIÓN.....	3
HIPÓTESIS-OBJETIVO:	6
MATERIALES Y MÉTODOS.....	7
Tipo de estudio.....	7
Muestra	7
Criterios de inclusión/exclusión y recogida de datos	7
Método estadístico.....	8
Criterios de clasificación	8
RESULTADOS:	8
Descripción de la muestra.....	8
Esquema terapéutico	10
Eventos adversos tempranos	11
Eventos adversos a largo plazo	12
Análisis comparativo multivariante	14
Efecto farmacológico sobre la enfermedad de base	15
DISCUSIÓN.....	16
BIBLIOGRAFÍA.....	18
ANEXO I:.....	20
ANEXO II:.....	22

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Rituximab representa un elemento esencial en el tratamiento de múltiples neoplasias hematológicas, en las que logra la depleción de linfocitos B aberrantes tras su unión al marcador CD20. En los últimos años, se ha extendido su uso a ciertas patologías autoinmunes, en las que los autoanticuerpos generados por estos linfocitos juegan un rol crucial. El objetivo de este proyecto consiste en analizar la frecuencia y perfil de reacciones adversas asociadas a la infusión de rituximab, valorándolas adicionalmente en función de la indicación por la que ha sido prescrito.

MATERIALES Y MÉTODOS: Se llevó a cabo un estudio retrospectivo observacional incluyendo a un total de 279 pacientes de la población del ASVAO, a los que les fue administrado rituximab durante los años 2022 y 2023. De ellos, 165 lo recibieron por indicación hematológica (55% mujeres, 82% con linfoma de Hodgkin) y 114 por enfermedad autoinmune (53% mujeres). Se estudiaron variables clínicas y demográficas, esquemas terapéuticos y aparición de eventos adversos inmediatos y a largo plazo, comparando los resultados entre ambos subgrupos.

RESULTADOS: Los pacientes con enfermedad hematológica presentaron una edad media de inicio de rituximab superior (64 frente a 48 años, $p<0,001$). Adicionalmente, en este grupo el tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad hasta el inicio del tratamiento fue muy inferior (4,5 frente a 58,7 meses, $p<0,001$).

Las reacciones agudas tras la infusión fueron poco frecuentes y similares en ambos grupos, con excepción de la fiebre, más presente en pacientes hematológicos, y la urticaria, que predominó en el otro grupo. La totalidad de reacciones adversas descritas a largo plazo resultó significativamente más común en el grupo hematológico, incluyendo hipogammaglobulinemia en cualquiera de sus variantes (30 frente a 18% $p=0,045$), citopenia (69 frente a 24% $p<0,001$) e infección (47 frente a 26% $p=0,040$).

Dicho grupo también mostró mayor frecuencia de recidiva, necesidad de ingreso hospitalario y fallecimiento.

DISCUSIÓN: En términos globales rituximab resultó bien tolerado, permitiendo completar el esquema pautado en la mayoría de pacientes. Sin embargo, se observaron diferencias significativas en su perfil de seguridad, con un riesgo incrementado de toxicidad en el grupo de pacientes hematológicos. Por tanto, resulta conveniente individualizar el riesgo de eventos adversos descritos en la ficha técnica de rituximab en función de la indicación terapéutica por la que es prescrito.

PALABRAS CLAVE: rituximab, reacción adversa, indicación terapéutica

INTRODUCCIÓN

El reciente desarrollo de la inmunoterapia ha supuesto un campo de gran impacto en el tratamiento de diversas neoplasias. Esta se fundamenta en la activación específica del sistema inmunitario frente a las células tumorales, evitando los efectos adversos sistémicos derivados de las terapias convencionales.

Entre los mecanismos iniciales desarrollados dentro de esta modalidad de tratamiento, destacan los anticuerpos monoclonales. Uno de los primeros anticuerpos monoclonales implementados en el tratamiento oncológico fue rituximab, que continua siendo el más empleado en la actualidad(1). Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico (murino y humano) de tipo IgG1 que tiene como diana específica la proteína transmembrana CD20, expresada en la superficie de los linfocitos B(1–7). A lo largo de las diferentes etapas madurativas, el linfocito B va expresando marcadores diversos, siendo CD20 exclusivo del estado de linfocito pre-B, linfocito B maduro y linfocito B de memoria. No se encuentra en células plasmáticas, otras estirpes celulares ni libre en plasma(2,4). CD20 participa en la iniciación y regulación del ciclo celular, aunque posiblemente también pueda actuar como canal iónico de calcio(3).

Por ello, la unión de rituximab a dicho antígeno genera la destrucción concreta de estos clones, sin afectar a otras líneas celulares(3).

Aunque no conocidos por completo, se han propuesto tres mecanismos inmunomediados que explicarían la depleción de linfocitos B por rituximab: citotoxicidad dependiente de complemento (CDC), fagocitosis mediada por anticuerpos (ADCP) y citotoxicidad dependiente de anticuerpos (ADCC)(2). Las células opsonizadas por las moléculas de rituximab son reconocidos por diferentes elementos del sistema inmune, como se muestra en la *Tabla 1*:

Mecanismo de acción	Elemento inmunitario implicado	Vía de activación inmune	Mecanismo de depleción linfocitaria
Citotoxicidad dependiente de complemento (CDC)	Vía clásica del complemento	Complejo C1	Inserción del MAC en membrana y lisis celular.
Citotoxicidad dependiente de anticuerpos (ADCC)	Células Natural Killer (NK).	Interacción entre receptores FcγRIII de NK y región Fc de rituximab	Liberación enzimática desde gránulos de NK (perforina, granzima), que permeabilizan membrana celular.
Fagocitosis mediada por anticuerpos (ADCP)	Macrófagos	Reconocimiento de región Fc de rituximab por macrófagos	Fagocitosis

Tabla 1. Posibles mecanismos de depleción linfocitaria mediados por rituximab .Elaboración propia

Además se ha descrito la capacidad de rituximab de inducir muerte celular directa, sin necesidad de participación de mecanismos efectores del sistema inmune(1).

Indicaciones terapéuticas:

CD20 se expresa en todos los linfocitos B malignos, en más del 90% de linfomas no Hodgkin (LNH) y aproximadamente en el 14% de leucemias linfocíticas crónicas (LLC). La unión de rituximab a dicho antígeno induce la lisis de estas células aberrantes, además de sensibilizar a la quimioterapia(5).

Además, la administración de rituximab en combinación con quimioterapia ha resultado más eficaz que el empleo de quimioterapia aislada, logrando mayores tasas de remisión tumoral e incrementando la supervivencia libre de enfermedad a corto plazo(5).

Aunque rituximab fue aprobado en 1997 por la FDA como indicación huérfana de LNH, con el tiempo fue extendiéndose su uso en otras patologías no hematológicas. Actualmente, se incluyen también como indicaciones terapéuticas a la leucemia linfocítica crónica (LLC) desde 2010, y a varias enfermedades autoinmunes: artritis reumatoide, dos tipos de vasculitis (granulomatosis con poliangéitis y poliangéitis microscópica) y al pénfigo vulgar(6). Las enfermedades autoinmunes se desencadenan ante la pérdida de tolerancia inmune frente a elementos del propio organismo. Este hecho genera una disfunción en la respuesta inmunitaria adaptativa, en la que participan linfocitos B, mediante producción de autoanticuerpos; linfocitos T autorreactivos y otras células reguladoras del sistema inmune. Por tanto, la implicación del linfocito B en la patogénesis de muchas enfermedades autoinmunes respalda el empleo y efectividad de rituximab(8).

Sin embargo, en la práctica clínica se emplea con cierta frecuencia como tratamiento “*off-label*” o fuera de indicación en patologías diversas de base autoinmune: hematológicas, oncológicas, neurológicas, vasculares y dermatológicas(6,7).

Administración:

En España, rituximab se encuentra disponible únicamente en formulación intravenosa, debiéndose administrar en medio hospitalario. Desde 2017 se ha presentado una formulación para uso subcutáneo en ciertas formas de linfomas no Hodgkin, con eficacia similar, aunque no comercializada en España(1).

La pauta de rituximab empleada varía en función de la indicación. Una de las programadas más comúnmente en pacientes con diagnóstico hematológico consiste en la administración de 375 mg/m² de superficie corporal en infusión intravenosa. Se administra una dosis semanal durante cuatro semanas. Por el contrario, en la mayoría de enfermedades autoinmunes se emplean dos dosis (1g semanal), separadas por dos semanas(5). En cualquier caso y previo a su infusión, se premedica al paciente con un régimen que contiene un antihistamínico, un analgésico y un glucocorticoide intravenoso, con el fin de prevenir reacciones infusionales(7).

La depleción completa de linfocitos B ocurre de forma temprana, a las 72 horas tras la infusión(4). Sin embargo, el período de recuperación de esta población celular es variable. Suele comenzar a los

seis meses, pudiéndose extender hasta varios años después, aunque en la mayoría de casos se recuperan cifras en rango de normalidad a los doce meses tras finalizar el tratamiento(3,6).

Su semivida sérica presenta una gran heterogeneidad, en función del número de dosis, indicación y patología concomitante, aunque en todo caso, la concentración plasmática se correlaciona directamente con la respuesta al fármaco(3).

Perfil de seguridad:

Las reacciones adversas asociadas al empleo de rituximab se dividen en dos tipos: tempranas (producidas minutos u horas tras su infusión) y tardías (apareciendo días o meses después).

Se han descrito múltiples reacciones tempranas, de distinta severidad. Las reacciones leves incluyen más frecuentemente(7):

- | | |
|---|--------------|
| - Alteración de la temperatura corporal
en forma de fiebre o escalofríos | - Angioedema |
| - Sudoración | - Cefalea |
| - Erupción cutánea | - Prurito |
| - Hipotensión ortostática | - Náuseas |
| - Broncoespasmo | - Vómitos |
| | - Rinitis |

Se cree que estas reacciones pueden estar producidas por la liberación de citocinas por parte de los linfocitos B tras la unión de rituximab a CD20(7).

El desarrollo de reacciones potencialmente más graves, como anafilaxia, arritmias, infarto o shock cardiogénico es excepcional y se relaciona con la predisposición individual por patologías concomitantes previas(3).

Las reacciones a largo plazo derivan de la inmunodeficiencia secundaria a la depleción de linfocitos B, describiéndose una mayor tasa de citopenias e hipogammaglobulinemia. Se han descrito como potenciales factores de riesgo para el desarrollo de hipogammaglobulinemia: niveles de inmunoglobulinas séricas basales bajas, mayor número de ciclos de tratamiento con rituximab, empleo concomitante de inmunosupresores y corticoides y edad avanzada en adultos(4).

Como consecuencia, estos pacientes experimentan un mayor riesgo de infección tardía y reactivación de infecciones latentes(4).

Seguimiento clínico-analítico del paciente:

Previamente al inicio de rituximab se debe valorar el estado inmunológico del paciente, tratando de minimizar los riesgos asociados al compromiso inmune generado.

Para ello se deben solicitar:

- Serologías virales, puesto que la inmunodepresión facilita la reactivación de infecciones previas. Resulta especialmente relevante solicitar serologías para el virus de hepatitis B (VHB) en todos los pacientes(9).
- Niveles de inmunoglobulinas basales (IgA, IgM, IgG). Cifras bajas previas al inicio de rituximab se asocian a mayores tasas de infección(10).
- Revisión y actualización del calendario vacunal, para proteger frente a cursos infecciosos más severos(11).
- La citometría de flujo de células B periféricas no se recomienda de forma rutinaria, pero puede ayudar a la identificación de pacientes con inmunodeficiencias de base que puedan suponer un incremento del riesgo(4,7).

Una vez iniciado el tratamiento, el seguimiento estrecho de estos pacientes permite la detección precoz de las reacciones adversas descritas. Para ello se recomienda el control analítico periódico de poblaciones celulares y de niveles séricos de inmunoglobulinas. Además se debe prestar especial atención a los síntomas o signos sugestivos de infección oportunista o reactivación viral previa(7).

HIPÓTESIS-OBJETIVO:

En los últimos años rituximab se ha convertido en una herramienta terapéutica importante, pues además de efectiva, ha demostrado ser bien tolerada por la mayoría de pacientes.

Aún así, su uso no está exento de desarrollo de complicaciones. Las reacciones adversas son relativamente frecuentes, aunque en líneas generales resultan leves-moderadas y más asociadas a la primera infusión. Sin embargo, se han descrito diferencias significativas en estas, tanto en la frecuencia como en el tipo, en relación con la indicación terapéutica por la que es empleado. Distintos estudios evidencian una mayor frecuencia y gravedad en pacientes con enfermedad hematológica maligna frente aquellos con patología autoinmune. Por tanto, los objetivos del estudio son los siguientes:

Objetivo general:

- ✓ Conocer el perfil de reacciones adversas, tanto agudas en relación con la infusión, como tardías, tras la administración de rituximab.

Objetivos específicos:

- ✓ Determinar la frecuencia de aparición, la gravedad y el tipo de reacciones adversas en pacientes con patologías hematológicas (LNH, LLC)
- ✓ Determinar la frecuencia de aparición, la gravedad y el tipo de reacciones adversas en pacientes con patologías autoinmunes

- ✓ Valorar si existen diferencias entre pacientes con un tipo u otro de indicación en la frecuencia y tipo de eventos adversos asociados con el uso de rituximab
- ✓ Analizar si existe un perfil de pacientes que se asocia a cada tipo de reacción adversa relacionada con el uso de rituximab que permita seleccionar al grupo de pacientes con mayor riesgo de sufrir un evento adverso

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Se plantea un estudio retrospectivo observacional mediante revisión de historia clínica de todos los pacientes tratados con rituximab en el Hospital Universitario Río Hortega (HURH), área de salud Valladolid Oeste. Se pretenden valorar los efectos adversos derivados del empleo de dicho fármaco.

Dicho estudio contó con la aprobación del Comité de Ética para la Investigación Clínica (CEIC) del HURH y ha sido realizado en consonancia a los principios éticos manifestados en la Declaración de Helsinki. En las distintas etapas de recogida de datos y siguiendo el protocolo recogido en *PI-24-632-H TFG*, se ha velado por la absoluta confidencialidad del tratamiento de la información. Como muestra de ello, se otorgó a cada uno de los pacientes una codificación numérica independiente a la de su historia clínica, con el fin de mantener su anonimato.

Muestra

Al tratarse de un estudio de prueba de concepto no se estableció un tamaño muestral determinado. Se incluyó a un total de 279 pacientes, a los que les fue administrado rituximab durante los años 2022 y 2023 en el hospital de día del HURH.

Criterios de inclusión/exclusión y recogida de datos

Se considera como único criterio de inclusión el haber recibido al menos una dosis de rituximab en el periodo temporal descrito. No se tienen en cuenta criterios de exclusión.

Al tratarse de un estudio descriptivo no se lleva a cabo ninguna intervención sobre los pacientes. La información necesaria para su posterior análisis fue obtenida de 5 bases de datos. Estas incluyeron:

- Revisión de historia electrónica en Jimena 4 (revisión de consultas y episodios de hospitalización).
- Registros electrónicos en Gacela.
- Base de datos de farmacia (identificación de pacientes y dosis).
- Base de datos de microbiología (identificación etiológica de infecciones).
- Base de datos de laboratorio (registro de análisis).

Las variables incluidas en el estudio quedan reflejadas en la *Tabla 2, Anexo I*.

Método estadístico

Las variables estudiadas fueron recopiladas mediante *Microsoft Excel 2019*. Una vez completado este paso, se empleó el programa *informático IBM Corp. (2022). IBM SPSS Statistics* (versión 29) para el análisis estadístico.

En la descripción de las variables cualitativas, estas se presentaron como porcentaje e intervalo de confianza del 95%. En las variables cuantitativas, tras valorar y constatar su distribución normal mediante el test de Kolmogorov-Smirnov, se expresaron como media y desviación estándar.

Para la comparación entre los subgrupos de pacientes (hematológicos y no hematológicos) fue empleado el test de Chi cuadrado en la evaluación de variables cualitativas, recurriendo al test exacto de Fisher en aquellas categorías con frecuencia inferior a cinco. Para las variables cuantitativas, al presentar distribución normal, se empleó el test T de Student.

Criterios de clasificación

Para el estudio de hipogammaglobulinemia se desglosaron los resultados atendiendo al subtipo específico de inmunoglobulina descendida. Se tomaron como puntos de corte para establecer el déficit cifras <40mg/dL de IgM, <70mg/dL de IgA y <400mg/dL de IgG.

Para el análisis de citopenias también se estudió de forma independiente la afectación de las diferentes poblaciones celulares: leucocitos (diferenciado entre linfocitos y neutrófilos), hematíes y plaquetas. Se dividieron en tres grupos en función de la intensidad del déficit: leve, moderado o severo. Se tomaron como valores de referencia los siguientes:

- Neutropenia: leve con cifras de neutrófilos entre 1.000-1.500/ μ L, moderada entre 500-1.000/ μ L y grave si cifras <500/ μ L.
- Linfopenia: leve con cifras de linfocitos entre 800-1.000/ μ L, moderada entre 500-800/ μ L y grave si cifras <500/ μ L.
- Anemia: leve con cifras de hemoglobina (Hb) entre 10-13g/dL, moderada entre 8-9,9 g/dL y grave si <8 g/dL.
- Trombocitopenia: leve con cifras de plaquetas entre 100.000-150.000/ μ L, moderada entre 50.000-100.000/ μ L y grave con cifras < 50.000/ μ L.

RESULTADOS:

Descripción de la muestra

Durante el período de estudio, que incluyó desde el 1 de enero de 2022 hasta el 31 de diciembre de 2023, se administró rituximab a un total de 279 pacientes. De ellos, 165 lo recibieron con motivo hematológico y 114 con motivo autoinmune.

Entre los pacientes hematológicos el diagnóstico mayoritario fue el de linfoma no hodgkin, presentado por 136 de ellos (82,4%); seguido por la leucemia (9,7%), presente en 16 casos. En esta última, 14 diagnósticos fueron a cargo de leucemia linfática crónica (LLC), los restantes, recibieron el diagnóstico de leucemia linfática aguda (LLA). Los demás diagnósticos se detallan en la *Tabla 3 Anexo II*. Los subtipos de LNH se muestran en el *Gráfico 1*:

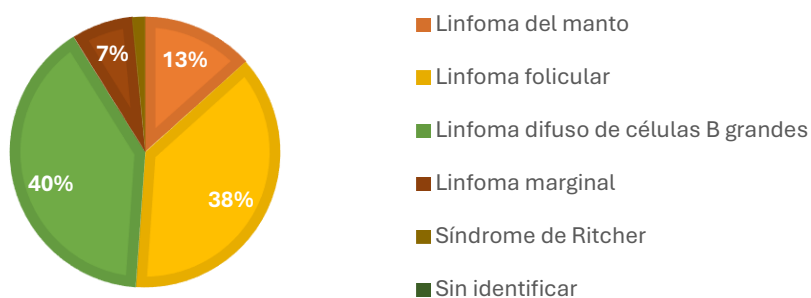


Gráfico 1. Subtipos de LNH diagnosticados. Elaboración propia

Los pacientes con enfermedad autoinmune presentaron mayor variabilidad diagnóstica, con predominio de las vasculitis (21,1%); seguido por las glomerulonefritis (16,7%), artritis reumatoide y enfermedades desmielinizantes, con idéntica frecuencia (11,4%). El resto de diagnósticos fueron minoritarios y heterogéneos, ver en *Tabla 4 Anexo II*.

Dentro del Anexo II, en el *Gráfico 2* se detallan las entidades específicas incluidas dentro del diagnóstico de vasculitis y en el *Gráfico 3* las incluidas en el diagnóstico de glomerulonefritis.

Las características clínicas y demográficas de ambos grupos se muestran en la *TABLA 5*. En ella se observa cómo la edad de diagnóstico de la patología susceptible a tratamiento con rituximab fue variable entre ambos grupos, con una media de edad significativamente superior en el grupo de pacientes hematológicos ($64,61 \pm 13,319$ frente $48,23 \pm 17,786$ años en no hematológicos). Este grupo también inició el tratamiento de forma más precoz, a una edad muy próxima a la del diagnóstico. De media, los pacientes hematológicos iniciaron rituximab entre los cuatro y los cinco meses posteriores al diagnóstico. En los pacientes no hematológicos el inicio se retrasó más de cuatro años.

La presencia de factores de riesgo vascular fue común y bastante homogénea en ambos grupos, mostrando de media un factor por paciente, que ordenados por frecuencia decreciente incluyeron: hipertensión arterial, dislipemia, diabetes mellitus tipo 2, obesidad y consumo enólico. Sin embargo, sí existieron diferencias significativas en el hábito tabáquico, presentándose un 4% de fumadores en el grupo hematológico frente al 10% en no hematológicos. Al estudiarse otros diagnósticos, se evidenció que el grupo de pacientes con indicación hematológica presentó mayor frecuencia de neoplasias asociadas (adicionales a la del diagnóstico de base), ascendiendo al 25,5% del total,

mientras que en el grupo de pacientes no hematológicos primó la asociación con otras patologías autoinmunes (27,2% de pacientes). Las enfermedades crónicas fueron igualmente prevalentes en ambos grupos, afectando a más de la mitad de los pacientes.

El seguimiento clínico llevado a cabo fue similar en ambos grupos y se prolongó durante más de 46 meses.

Descripción de la muestra	Indicación HEMATOLÓGICA (n.165)	Indicación NO HEMATOLÓGICA (n.114)	p
Edad diagnóstico; media± DE	64,61±13,319	48,23±17,786	<,001
Edad inicio rituximab; media± DE	65,01±13,395	53,18±17,269	<,001
Sexo Hombre n(%) Mujer n(%)	90(54,5) 75(45,5)	54(47,4) 60(52,6)	,238
Nacionalidad Española n(%) Otras n(%)	159(96,4) 6(3,6)	108(94,7) 6(5,3)	,184
Factores de riesgo cardiovascular; n (%) Hipertensión arterial Diabetes mellitus tipo 2 Dislipemia Obesidad Tabaquismo Enolismo	60 (36) 31 (19) 53 (32) 11 (7) 6 (4) 2 (1)	37 (32) 29 (18) 33 (29) 10 (9) 11 (10) 1 (1)	0,500 0,792 0,573 0,512 0,039 1,000
Patología concomitante Factores de riesgo cardiovascular n(%) Media± DE Neoplasia adicional al diagnóstico principal n(%) Media± DE Enfermedad autoinmune adicional al diagnóstico principal n(%) Enfermedad crónica n(%)	97(58,8) 0,9879±1,03587 42(25,5) 1,0121±1,10976 24(14.5) 87(52.7)	57(50) 1±1,26211 12(10,5) 1,0175±1,13187 31(27.2) 72(63.2)	,147 ,930 ,002 ,709 ,009 ,084
Meses desde diagnóstico a rituximab Media± DE	4.679±26,0941	58.649±87,4858	<,001
Seguimiento con rituximab (meses) Media± DE	46.48±38,652	46.91±35,624	>,05

Tabla 5. Características clínicas y demográficas de la muestra. Elaboración propia

Esquema terapéutico

El grupo de pacientes con indicación hematológica recibió un mayor número de dosis totales de rituximab durante el período de estudio (6,35±4,07 dosis), eligiéndose además como primera línea en la mayoría de casos. Los pacientes no hematológicos lo recibieron más frecuentemente como segunda línea de tratamiento, con una media de 3,42±2,20 dosis.

Respecto a la pauta elegida, en los pacientes hematológicos primó la dosificación de 375mg ajustada a la superficie corporal (65,6% de los casos), mientras que en los no hematológicos resultó mayoritaria la administración de dos dosis de 1000mg (64,8%).

En ambos grupos rituximab fue administrado como inducción de forma más habitual (63% en pacientes hematológicos y 67,5% en no hematológicos).

A lo largo de las sucesivas infusiones, los pacientes hematológicos precisaron el aporte de antieméticos y de diferentes tipos de profilaxis (trimetoprim-sulfametoxazol, aciclovir y G-CSF) en mayor medida ($p<0,001$). Ver *Tabla 6 Anexo II*.

Eventos adversos tempranos

El estudio de los efectos adversos producidos a corto plazo incluyó todos aquellos desencadenados de forma aguda (desde minutos hasta 24 horas) tras la infusión de rituximab. Se estudiaron las reacciones locales (flebitis en zona de punción), generales (astenia, cefalea, disnea, fiebre, edema, obstrucción laríngea, mareo, náuseas, palpitaciones, prurito, rash, sudoración, urticaria y vómitos), reacciones alérgicas y liberación de citocinas, como se detalla en la *Tabla 7*.

El 29,7% de los pacientes hematológicos presentó al menos un evento adverso de este grupo, frente al 20,17% del grupo no hematológico.

El desarrollo de reacciones locales fue sumamente infrecuente, al igual que la liberación de citocinas. Ambas situaciones, se describieron en el grupo de pacientes hematológicos. Las manifestaciones alérgicas mostraron un patrón similar, evidenciándose en 2 pacientes hematológicos y en 3 no hematológicos.

Sin embargo, las reacciones generales afectaron casi a un cuarto del total de ambos grupos (26,7% en hematológicos frente 17,5% no hematológicos). Todas ellas afectaron en mayor medida al grupo de pacientes hematológicos, con excepción de la urticaria.

Las más frecuentemente manifestadas fueron rash cutáneo, fiebre y astenia, aunque solo mostraron significación estadística la fiebre ($p=0,029$) y la urticaria ($p=0,036$).

Respecto a la actitud adoptada tras el desarrollo de la reacción adversa, el mantenimiento de la perfusión al ritmo de inicio fue la alternativa predominante en ambos grupos. Sin embargo, a un porcentaje no desdeñable de pacientes que sufrieron reacciones graves, se les retiró la administración de rituximab de forma permanente (7,9% hematológicos y 8,8% no hematológicos). La reducción del ritmo de infusión o el cambio de fármaco fueron opciones poco empleadas en ambos grupos de pacientes.

Eventos adversos tempranos	Indicación HEMATOLÓGICA (n.49)	Indicación NO HEMATOLÓGICA (n.23)	OR	p
Reacción local n(%)	2(1,2)	0(0)		,238
Reacción general n(%) :	44(26,7)	20(17,5)	1,709 (IC95%0,944- 3,093)	,075
Astenia n(%)	8(4,8)	4(3,5)		,588
Cefalea n(%)	2(1,2)	0(0)		,238
Disnea n(%)	5(3)	1(0,9)		,223
Fiebre n(%)	10(6,1)	1(0,9)	7,290 (IC95%0,920-57,767)	,029
Edema n(%)	1(0,6)	0(0)		,405
Obstrucción laríngea n(%)	3(1,8)	0(0)		,148
Mareo n(%)	2(1,2)	0(0)		,238
Nauseas n(%)	7(4,2)	1(0,9)		,098
Palpitaciones n(%)	3(1,8)	1(0,9)		,516
Prurito n(%)	5(3)	3(2,6)		,844
Rash n(%)	9(5,5)	3(2,6)		,253
Sudoración n(%)	1(0,6)	0(0)		,405
Urticaria n(%)	0(0)	3(2,6)	0,402 (IC95% 0,348-0,464)	,036
Vómitos n(%)	4(2,4)	1(0,9)		,338
Reacción alérgica n(%)	2(1,2)	3(2,6)		,380
Liberación de citocinas n(%)	1(0,6)	0(0)		,405
Actitud tras efecto adverso:				,186
Mantenimiento del tratamiento n(%)	38(23)	15(13,2)		
Reducción de ritmo de infusión n(%)	4(2,4)	2(1,8)		
Cambio de fármaco n(%)	2(1,2)	0(0)		
Retirada n(%)	13(7,9)	10(8,8)		

Tabla 7. Eventos adversos tempranos tras infusión de rituximab. Elaboración propia

Eventos adversos a largo plazo

En el seguimiento a largo plazo de los efectos producidos tras la administración de rituximab (hasta un año después) se estudió la frecuencia de hipogammaglobulinemia, citopenia e infección. Además, se contabilizó el tiempo transcurrido (en meses) desde la infusión hasta la aparición de estos efectos adversos y la necesidad de ingreso hospitalario. Los resultados obtenidos se recogen en la *Tabla 8*.

Tras el análisis, se observó una frecuencia cercana al doble de hipogammaglobulinemia en el grupo de pacientes hematológicos, con déficits estadísticamente significativos ($p < 0,001$) de todos los subtipos de inmunoglobulinas. Sin embargo, el riesgo de déficit predominante fue el de IgA, produciéndose más de cinco veces más en el grupo de pacientes hematológicos (OR 5,450 (IC95% 2,057-14,437)).

La frecuencia de citopenia en cualquiera de sus variantes resultó notablemente superior en el grupo de pacientes hematológicos, presentándose en el 68,5% del total. En los pacientes tratados con indicación no hematológica se evidenció tan solo en el 23,7%, siendo además de carácter leve-moderado. Por lo tanto, la indicación hematológica asoció un riesgo superior de desarrollo de este efecto adverso, con mayor tendencia de déficits graves.

En el análisis de las infecciones y debido a su alta incidencia, se estudió por separado la infección por Sars-Cov2 de las producidas por cualquier otra etiología. En todo caso, los pacientes hematológicos presentaron mayores tasas de infección, con riesgo mayor del doble con respecto a los no hematológicos.

Respecto a las infecciones por cualquier etiología, estas se presentaron en el 46,7% de pacientes hematológicos y en el 26,3% de los no hematológicos. Teniendo en cuenta únicamente el primer episodio, en ambos grupos predominaron las respiratorias (21% y 11% respectivamente), seguidas de las urinarias y las sepsis. Ver *Tabla 9 Anexo II*.

En relación con la microbiología, la imposibilidad de aislamiento del microorganismo productor resultó común, derivando en que tanto el 23% de pacientes hematológicos como el 14% de los no hematológicos se clasificaran como “desconocido”. En caso de aislamiento positivo, la etiología bacteriana fue la predominante en ambos grupos, a cargo principalmente de *Escherichia coli*. El resto de agentes infecciosos fueron menos frecuentes, con mayor asociación de infecciones víricas en pacientes no hematológicos y fúngicas en los hematológicos. Ver *Tabla 10 Anexo II*.

La infección por Sars-Cov2 se presentó en el 41,2% de pacientes hematológicos, frente al 25,4% del otro grupo. Pese a ello, ambos grupos habían recibido un número de vacunas similares durante el periodo de estudio ($2,49 \pm 1,99$ en pacientes hematológicos frente $2,21 \pm 1,96$ en no hematológicos, $p > ,05$).

Por último, se evaluó el tiempo transcurrido en meses desde la administración de rituximab hasta la aparición de los efectos adversos descritos. Ver *Tabla 11 Anexo II*. El único caso con significación estadística correspondió al desarrollo de infección por Sars-Cov2, puesto que los pacientes hematológicos adquirieron esta infección de forma mucho más temprana. De media, el contagio se produjo $28,16 \pm 37,42$ meses después de la primera infusión de rituximab, mientras que en el grupo no hematológico la adquisición se prolongó diez meses más, desarrollándose a los $38,379 \pm 45,9172$ meses tras la infusión.

Adicionalmente se realizó un análisis de regresión de Cox, con el fin de evaluar el riesgo relativo (hazard ratio, HR) de aparición de estos efectos adversos en función del tiempo transcurrido desde la administración de rituximab. Los resultados mostraron un incremento de riesgo para el desarrollo de hipogammaglobulinemia, citopenia e infección conforme pasa el tiempo desde la administración del fármaco. Específicamente, el resultado para la hipogammaglobulinemia fue $HR = 3,644$ (IC 95% $2,392-5,552$) con $p < 0,001$; en la citopenia $HR = 2,013$ (IC 95% $1,320-3,072$) con $p < 0,001$ y en las infecciones $HR = 1,848$ (IC 95% $1,195-2,859$) con $p = 0,006$. Por tanto, a medida que transcurren los meses desde la administración de rituximab se incrementa el riesgo de desarrollo de efectos adversos, con especial relevancia de hipogammaglobulinemia, puesto que el riesgo de desarrollo de esta complicación se multiplica más de tres veces.

Eventos adversos a largo plazo	Indicación HEMATOLÓGICA	Indicación NO HEMATOLÓGICA	OR	p
Hipogammaglobulinemia	49(29,7)	20(17,5)	1,985 (IC95% 1,104-3,570)	,021
IgA n(%)	33(20)	5(4,4)	5,450 (IC95% 2,057-14,437)	<,001
IgG n(%)	49(29,7)	11(9,6)	3,955 (IC95% 1,953-8,011)	<,001
IgM n(%)	60(36,4)	16(14)	3,500 (IC95% 1,890-6,483)	<,001
Citopenia	113(68,5)	27(23,7)	7,002 (IC95% 4,070-12,046)	<,001
Linfopenia n(%)	73(44,8)	15(13,2)		
Leve	15(9,1)	6(5,3)		
Moderada	25(15,2)	7(6,1)		<,001
Severa	33(20)	2(1,8)		
Neutropenia n(%)	82(49,7)	8(7)		
Leve	6(3,6)	3(2,6)		
Moderada	22(13,3)	3(2,6)		<,001
Severa	54(32,7)	2(1,8)		
Anemia n(%)	58(35,2)	14(12,3)		
Leve	18(10,9)	11(9,6)		
Moderada	26(15,8)	2(1,8)		<,001
Severa	14(8,5)	1(0,9)		
Trombopenia n(%)	63(38,2)	12(10,5)		
Leve	20(12,1)	7(6,1)		
Moderada	22(13,3)	0(0)		<,001
Grave	21(12,7)	5(4,4)		
Infección n(%)	77(46,7)	30(26,3)	2,450 (IC95% 1,461-4,109)	<,001
Infección por Sars-Cov2 n(%)	68(41,2)	29(25,4)	2,055 (IC95% 1,218-3,467)	,007
Recidiva n(%)	30(18,2)	4(3,5)	6,111 (IC95% 2,089-17,874)	<,001
Fallecimiento n(%)	36(21,8)	10(8,8)	2,902 (IC95% 1,375-6,124)	,004
Necesidad de ingreso hospitalario n(%)	100(60,6)	49(43)	2,041 (IC95% 1,257-3,314)	,004

Tabla 8. Eventos adversos tardíos asociados al uso de rituximab. Elaboración propia

Ante la evidente predominancia de efectos adversos en los pacientes hematológicos, estos requirieron ingreso hospitalario en el 60,6% de los casos, representando el doble de la requerida por los no hematológicos.

Análisis comparativo multivariante

Tras describirse un incremento significativo del riesgo de todos los tipos de eventos adversos en el grupo de pacientes hematológicos, se llevó a cabo una regresión logística multivariante, ajustando todas aquellas variables que pudieran actuar como factores de confusión. Ver *Tabla 12*.

De todas ellas, la citopenia fue la que mostró mayor riesgo de desarrollo en los pacientes hematológicos, con una OR ajustada por edad y sexo de 6,34 (IC 95% 3,58-11,24).

Evento adverso	Indicación hematológica	Indicación no hematológica	OR cruda (95% IC)	p	OR ajustada (95% IC)	p	Variables de ajuste
Infección; n (%)	77 (47)	30 (26)	2,45 (1,46-4,11)	<0,001	2,37 (1,04-5,79)	0,040	Edad, sexo, profilaxis con cotrimoxazol, uso de glucocorticoides, uso de inmunosupresores
Infección COVID n (%)	68 (41)	29 (25)	2,06 (1,22-3,47)	0,007	2,40 (1,01-5,50)	0,047	Edad, sexo, vacuna SARS CoV2, uso de glucocorticoides, uso de inmunosupresores
Citopenia; n (%)	113 (69)	27 (24)	7,00 (4,07-12,05)	<0,001	6,34 (3,58-11,24)	<0,001	Edad, sexo
Hipogammaglobulinemia; n (%)	49 (30)	20 (18)	1,99 (1,10-3,57)	0,021	1,89 (1,01-3,54)	0,045	Edad, sexo
Eventos adversos generales durante la administración; n (%)	44 (27)	20 (18)	1,71 (0,94-3,09)	0,077	1,73 (0,92-3,29)	0,088	Edad, sexo

Tabla 12. Regresión logística multivariante en eventos adversos. Elaboración propia

Efecto farmacológico sobre la enfermedad de base

Como queda reflejado en el *Gráfico 4*, el efecto de rituximab sobre la enfermedad de base también mostró diferencias significativas ($p < 0,001$) en función de la indicación terapéutica.

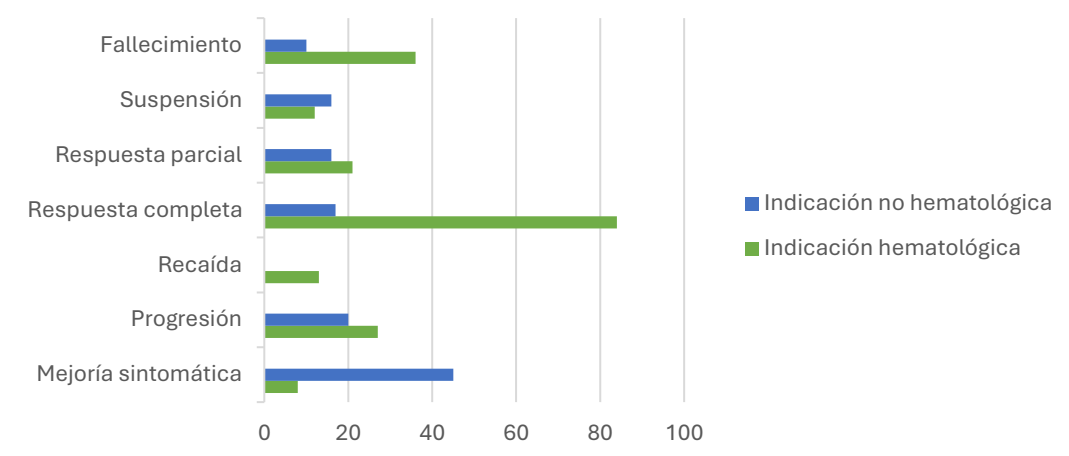


Gráfico 4. Efecto farmacológico de rituximab atendiendo a su indicación. Elaboración propia

El 50,9% de los pacientes hematológicos lograron una respuesta completa, por curación de su neoplasia. En el grupo de pacientes no hematológicos, y a pesar de la ausencia de tratamiento curativo, el 39,5% manifestó mejoría sintomática de su patología de base.

El fallecimiento a lo largo del seguimiento fue significativamente mayor ($p=0,004$) en el grupo hematológico (21,8%), frente al 8,8% en el otro grupo. La OR para este suceso fue de 2,902 (IC95% 1,375-6,124).

DISCUSIÓN

El estudio realizado pretende exponer el patrón y frecuencia de efectos adversos asociados al uso de rituximab en una muestra poblacional del ASVAO.

Las reacciones agudas tras su infusión se manifestaron en el 25,81% del total de pacientes, siendo la mayoría de ellas de carácter leve-moderado. Muestra de ello fue la actitud tomada su desarrollo, puesto que en el 73,61% de los casos se pudo completar la dosificación del tratamiento sin necesidad de modificar el ritmo de infusión.

Sin embargo, sí se evidenciaron marcadas diferencias en la descripción de efectos adversos tardíos, con clara predominancia en el grupo de pacientes hematológicos.

Estos experimentaron tasas significativamente más altas de citopenia, hipogammagobulinemia e infecciones, tanto por Sars-CoV2 como por cualquier otra etiología.

Dichos hallazgos se mostraron en consonancia con un estudio retrospectivo previo, llevado a cabo por *D'Arena et al.* (12) sobre una muestra de 374 pacientes, que recibieron rituximab en ocho hospitales italianos entre 2005 y 2015 (260 casos, 69,4% por indicación hematológica). Además de manifestarse la buena tolerancia a rituximab, en dicho estudio se describió el posible desarrollo de reacciones agudas (88 casos, 23,5%) fundamentalmente de carácter leve-moderado (80 casos) y con tendencia decreciente tras la primera infusión. Las reacciones a largo plazo resultaron menos frecuentes en el grupo de pacientes con patología autoinmune, hecho que justificaron por la inmunosupresión previa al inicio de rituximab por estos pacientes (esteroides, azatioprina, metotrexato...). Este planteamiento es defendido por otros autores (13), que proponen el “papel protector” ejercido por el tratamiento corticoideo e inmunosupresor en pacientes con artritis reumatoide y lupus. Estos fármacos pretenden reducir la intensidad de la respuesta inmune frente a antígenos propios, pero al conducir a una situación de inmunodepresión, minimizarían también la respuesta individual frente a rituximab, conduciendo a menores tasas de eventos adversos.

En otro estudio retrospectivo llevado a cabo en China(14) sobre un grupo de 761 pacientes (579 en tratamiento de linfoma, 76,1%) se obtuvieron resultados similares a nuestro trabajo respecto a tasas de infección por cualquier etiología (40,6 frente a 38,35% en nuestro caso), y de hipogammaglobulinemia (28,6 frente 24,73% en nuestro estudio). Sin embargo, se describió una tasa global de efectos adversos agudos tras la infusión de rituximab menor a la nuestra (18,8 frente al 25,81% de nuestro estudio).

En todo caso, uno de los efectos adversos descritos con mayor frecuencia en todos los estudios fue la infección por cualquier etiología, que predominó en el grupo de pacientes hematológicos. En ese contexto, se han descrito una serie de factores condicionantes (15) de una evolución potencialmente más grave, incluyendo: infección polimicrobiana, enfermedad hematológica monoclonal y dosis altas de esteroides y acumuladas de rituximab, que suelen coexistir en el paciente hematológico.

Centrándonos en nuestro estudio, dentro del grupo de pacientes hematológicos el grueso de los diagnósticos se correspondió con neoplasias, ascendiendo a un total de 152 casos (16 de leucemia y 136 de LNH). En ellos, rituximab fue empleado en asociación con otros esquemas quimioterápicos. En contraposición, los pacientes con patología autoinmune recibieron rituximab en concomitancia con un solo fármaco inmunosupresor o en ocasiones incluso en monoterapia. Adicionalmente, se observaron diferencias significativas en la dosificación y pauta de tratamiento con rituximab.

Se ha evidenciado (16) que el incremento de dosis de rituximab también supone un incremento del riesgo de infecciones. Por tanto, los esquemas más agresivos, la hiperdosificación y la existencia de una población de linfocitos B anómalos en los pacientes hematológicos podrían también explicar esta toxicidad aumentada.

A pesar de que los resultados obtenidos en nuestro estudio se muestran en sintonía con los descritos hasta la actualidad en la literatura médica, es preciso tener en cuenta las limitaciones a las que nos encontramos sometidos. Una de ellas es el diseño de nuestro estudio, puesto que partimos del análisis de un estudio retrospectivo. La recopilación de información se llevó a cabo mediante la consulta de diversas fuentes de datos hospitalarias. Por tanto, existe una posible limitación en la recogida de reacciones, en caso de que el paciente no las trasladara al personal médico o estos no la incorporaran adecuadamente a su historia clínica.

Respecto a los pacientes incluidos y teniendo en cuenta nuestros resultados, se hubiera precisado un tamaño muestral superior con el fin de detectar diferencias significativas en el desarrollo de algunos eventos adversos agudos. Hubieran sido necesarios 292 pacientes por grupo para detectar una diferencia del 10% entre ambos, con una potencia del 80% y nivel de significación del 5%. Sin embargo, el tamaño muestral resultó suficiente para evidenciar diferencias significativas en las tasas de infección. En nuestro caso no se tuvo en cuenta el tamaño muestral al tratarse de un estudio piloto.

Pese a ello, nuestro estudio sigue contando con una serie de fortalezas. Entre ellas cabe destacar el número de pacientes incluidos en el estudio y su variedad diagnóstica, lo que permite establecer una idea general de la tendencia de las reacciones adversas asociadas a rituximab. Adicionalmente y a pesar de no contar con un estudio prospectivo, el registro de la información contenida en la historia

electrónica resultó una herramienta cómoda, completa y más sencilla de evaluar para la realización del estudio. La consulta de historias clínicas resultó especialmente precisa en la evaluación de reacciones agudas, pues estas iban siendo recogidas por el personal de enfermería conforme se producían tras la infusión de rituximab. De esta forma, además de la valoración de reacciones adversas producidas en el periodo seleccionado, se pudo llevar a cabo el seguimiento clínico de los pacientes al menos un año tras finalizar el tratamiento.

En líneas generales, los estudios realizados hasta el momento muestran un claro incremento de toxicidad en el grupo de pacientes tratados con rituximab por neoplasias hematológicas. Por ello, y pese a la necesidad de confirmación de estos hallazgos en nuevos estudios prospectivos de mayor duración, parece prudente ajustar el perfil de seguridad del fármaco en función de la indicación del tratamiento. Podría resultar útil el desarrollo de protocolos específicos atendiendo al diagnóstico por el que es empleado rituximab, lo que permitiría una valoración del riesgo individual más fidedigna y ajustada a la realidad.

En conclusión, rituximab resulta un opción terapéutica efectiva y bien tolerada en la mayoría de casos. Sin embargo, se han evidenciado diferencias en su perfil de efectos adversos en función de la patología por la que es prescrito. Dichas diferencias deberían ser tenidas en cuenta, lo que permitiría la elaboración de protocolos específicos, que informasen del riesgo real de toxicidad en ambos grupos. Este hecho podría permitir la extensión de este fármaco a otras patologías autoinmunes en las que aún no ha sido autorizado, puesto que su perfil de seguridad actualmente se ve ensombrecido por la sobreestimación del riesgo derivada del tratamiento de enfermedades hematológicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pierpont TM, Limper CB, Richards KL. Past, Present, and Future of Rituximab-The World's First Oncology Monoclonal Antibody Therapy. *Front Oncol*. 2018;8:163.
2. Selewski DT, Shah GV, Mody RJ, Rajdev PA, Mukherji SK. Rituximab (Rituxan). *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010;31:1178-80. DOI:10.3174/ajnr.A2133
3. Pescovitz MD. Rituximab, an anti-cd20 monoclonal antibody: history and mechanism of action. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2006;6(5 Pt 1):859-66.
4. Athni TS, Barmettler S. Hypogammaglobulinemia, late-onset neutropenia, and infections following rituximab. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. 2023;130(6):699-712.
5. Cvetković RS, Perry CM. Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs*. 2006;66(6):791-820.
6. Delate T, Hansen ML, Gutierrez AC, Le KN. Indications for Rituximab Use in an Integrated Health Care Delivery System. *J Manag Care Spec Pharm*. 2020;26(7):832-8.

7. Rituximab: Principles of use and adverse effects in rheumatologic disease - UpToDate [Internet]. [citado 10 de mayo de 2025]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/rituximab-principles-of-use-and-adverse-effects-in-rheumatologic-disease?search=rituximab%20\(intravenous\)&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3](https://www.uptodate.com/contents/rituximab-principles-of-use-and-adverse-effects-in-rheumatologic-disease?search=rituximab%20(intravenous)&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3)
8. Lee DSW, Rojas OL, Gommerman JL. B cell depletion therapies in autoimmune disease: advances and mechanistic insights. *Nat Rev Drug Discov.*2021;20(3):179-99.
9. Hahn NM, Katzin LW. Assessing hepatitis B virus serologies when transitioning patients from intravenous immune globulin therapy to rituximab for the treatment of autoimmune neuromuscular diseases. *Muscle Nerve.*2024;70(5):1040-5.
10. Lazarou I, Finckh A, Fischer L, Ribi C, Gascon D, Seebach JD, et al. Low pre-treatment B-cell counts are not a risk factor of infection in patients treated with rituximab for autoimmune diseases: An observational study. *Joint Bone Spine.* 2016;83(2):191-7.
11. Md Yusof MY, Arnold J, Saleem B, Vandeveld C, Dass S, Savic S, et al. Breakthrough SARS-CoV-2 infections and prediction of moderate-to-severe outcomes during rituximab therapy in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases in the UK: a single-centre cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2023;5(2):e88-98.
12. D'Arena G, Simeon V, Laurenti L, Cimminiello M, Innocenti I, Gilio M, et al. Adverse drug reactions after intravenous rituximab infusion are more common in hematologic malignancies than in autoimmune disorders and can be predicted by the combination of few clinical and laboratory parameters: results from a retrospective, multicenter study of 374 patients. *Leuk Lymphoma.* 2017;58(11):2633-41.
13. Gilaberte Reyزابال S, Isenberg D. Differences in the Development of Adverse Infusion Reactions to Rituximab in Patients With Systemic Lupus Erythematosus, Rheumatoid Arthritis and Non-Hodgkin's Lymphoma-Enigma Variations. *Front Med [Internet].* 2022 [citado 21 de mayo de 2025];9. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2022.882891/full>
14. Hu M, Zhang T, Liu B, Guo Q, Zhao B, Lin J, et al. Association of rituximab use with adverse events in adults with lymphoma or autoimmune disease: a single center experience. *Front Med [Internet].* 2025 [citado 21 de mayo de 2025];12. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2025.1567886/full>
15. Tudesq JJ, Cartron G, Rivière S, Morquin D, Iordache L, Mahr A, et al. Clinical and microbiological characteristics of the infections in patients treated with rituximab for autoimmune and/or malignant hematological disorders. *Autoimmun Rev.* 2018;17(2):115-24.
16. Veeken LD, Opdam MAA, Verhoef LM, Popa C, van Crevel R, den Broeder AA. Infection incidence, timing and dose dependency in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: a retrospective cohort study. *Rheumatol Oxf Engl.* 2024;63(5):1246-50.

ANEXO I:

Tipo de variable	Variable
Epidemiológicas	Edad, sexo
En relación con la enfermedad que da lugar a la indicación	-Diagnóstico principal y secundarios. -Fecha del diagnóstico y años de evolución -Ciclo de tratamiento: inicial/segundo ciclo/ tercer o más ciclos -Indicación en guía: Sí/no -Indicación por patología hematológica: Sí/no
Tratamiento	-Número de infusiones y esquema de rituximab -Premedicación para rituximab -Medicaciones concomitantes - Glucocorticoides: tipo y dosis - Inmunosupresores: tipo y dosis - Antiinflamatorios: tipo y dosis - Analgésico: tipo y dosis - Biológicos: tipo y dosis -Otros relacionados: tipo y dosis
Eventos adversos relacionados con la infusión (agudos) en las primeras 24 horas.	- Reacciones locales - Reacciones generales a los 30-120 min de la administración: ○ Urticaria ○ Tos ○ Sibilancias ○ Hipotensión ○ Fiebre ○ Rash cutáneo ○ Náuseas ○ Vómitos ○ Cefalea ○ Sudores ○ Prurito ○ Rinitis ○ Astenia ○ Dolor de espalda ○ Inflamación garganta ○ Disnea - Reacciones alérgicas graves, broncoespasmo - Liberación citocinas - Actitud en relación con el evento adverso: ninguna, cambio ritmo de administración, suspensión ○ Repercusión sobre el paciente: ligera, grave, obliga a ingreso en planta, obliga a ingreso en UCI.
Eventos adversos posiblemente con rituximab tras la infusión hasta un año (clínicos)	- Infecciones (tipo, etiología, gravedad, fecha, meses desde la administración, oportunista sí/no, vacunado o no, profilaxis con cotrimoxazol o no) - Reactivación virus (tipo) - Mucositis o úlceras orales - Leucoencefalopatía multifocal progresiva - Insuficiencia cardíaca
Eventos adversos posiblemente con rituximab tras la infusión hasta un año (laboratorio)	- Defecto de inmunoglobulinas (IgG): tipo de defecto, cuantificación y tiempo en meses desde la dosis - Citopenias

Pronóstico	- Recidivas. Gravedad y fecha, meses desde el tratamiento - Mortalidad: Fecha y meses desde el tratamiento. Causa de la muerte
Seguimiento y pérdida	- Seguimiento (meses) - Pérdida de seguimiento

TABLA2: Variables incluidas en el estudio. Elaboración propia

ANEXO II:

Diagnósticos pacientes hematológicos (n.165)	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Anemia hemolítica autoinmune	3	1,8	1,8
Enfermedad de Castleman	1	,6	2,4
Linfoma no Hodgkin	136	82,4	84,8
Leucemia	16	9,7	94,5
Macroglobulinemia de Wäldenstrom	4	2,4	97
Púrpura trombocitopénica idiopática	4	2,4	99,4
Síndrome hemofagocítico	1	,6	100,0
TOTAL	165	100,0	

Tabla 3.Desglose de diagnósticos en grupo de pacientes hematológicos. Elaboración propia

Diagnósticos pacientes autoinmunes (n.114)	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Arteritis de la temporal	1	,9	,9
Artritis reumatoide	13	11,4	12,3
Crioglobulinemia mixta esencial	1	,9	13,2
Dermatomiositis	2	1,8	14,9
Encefalitis	1	,9	15,8
Enfermedad desmielinizante	13	11,4	27,2
Enfermedad por IgG4	1	,9	28,1
Esclerodermia	1	,9	28,9
Esclerosis múltiple	12	10,5	39,5
Ganglioneuroblastoma	1	,9	40,4
Glomerulonefritis	19	16,7	57,0
Lupus eritematoso sistémico	6	5,3	62,3
Miastenia gravis	3	2,6	64,9
Pénfigo	6	5,3	70,2
Penfigoide	1	,9	71,1
Polimiositis	1	,9	71,9
Púrpura trombocitopénica idiopática	1	,9	72,8
Síndrome antisintetasa	3	2,6	75,4
Síndrome de hombre rígido	2	1,8	77,2
Síndrome de Sjögren	2	1,8	78,9
Vasculitis	24	21,1	100
TOTAL	114	100,0	

Tabla 4.Desglose de diagnósticos en grupo de pacientes no hematológicos. Elaboración propia

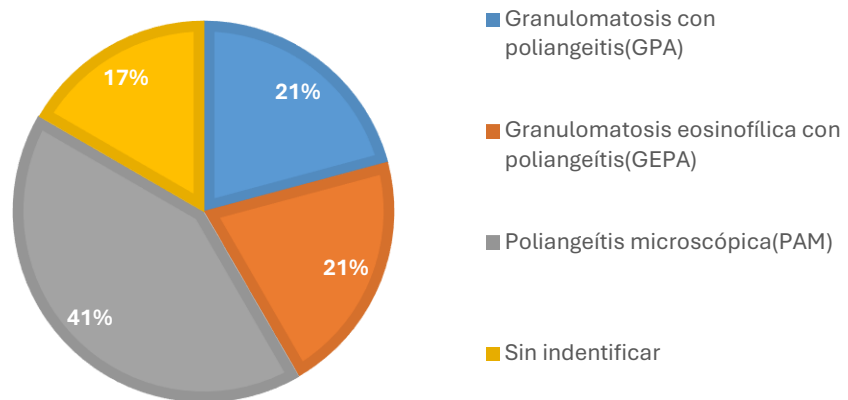


Gráfico 2. Diagnósticos de vasculitis. Elaboración propia

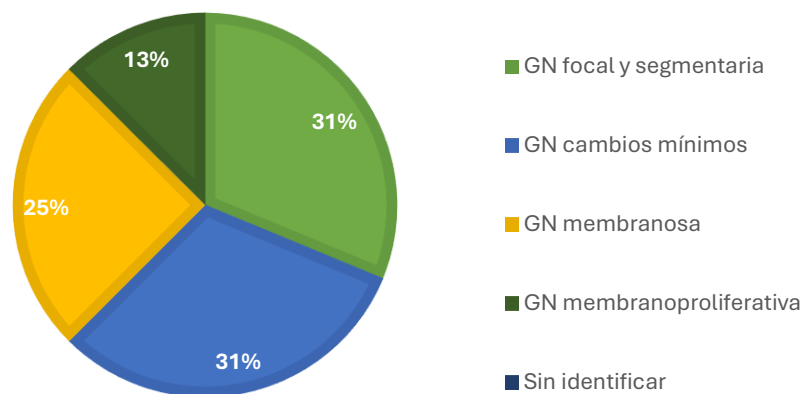


Gráfico 3. Diagnósticos de glomerulonefritis. Elaboración propia

Esquema terapéutico	Indicación HEMATOLÓGICA	Indicación NO HEMATOLÓGICA	p
Número dosis rituximab	6,3515±4,06773	3,4248±2,20310	<,001
Línea de tratamiento	1,1758±0,59419	2,3947±1,43050	,001
Dosificación (mg)			<,001
375/m ²	103(65,6)	8(7,6)	
500	54(34,4)	29(27,6)	
1000	0(0)	68(64,8)	
Esquema			,438
Inducción	104(63)	77(67,5)	
Mantenimiento	61(37)	37(32,5)	
Tratamiento concomitante			
Antiemético	92(55,8)	4(3,5)	<,001
Trimetoprim-Cotrimoxazol	120(72,7)	33(28,9)	<,001
Aciclovir	142(86,1)	7(6,1)	<,001
G-CSF	104(63)	0(0)	<,001
EPO	7(4,2)	2(1,8)	,248

Tabla 6. Esquema terapéutico empleado. Elaboración propia

Lugar infección (primera infección)	Indicación HEMATOLÓGICA	Indicación NO HEMATOLÓGICA
Respiratoria; n (%)	35 (21)	12 (11)
Urinaria; n (%)	13 (8)	5 (4)
Sepsis; n (%)		
Bacterianas; n (%)	9 (6)	3 (3)
Candidemia; n (%)	1 (1)	2 (2)
Cateter; n (%)	1 (1)	1 (1)
Viriasis; n (%)	4 (2)	5 (4)
Abdominal; n (%)	0	1 (1)
Dental; n (%)	2 (1)	1 (1)
Cutánea; n (%)	1 (1)	1 (1)
Sistema nervioso central; n (%)	0	1 (1)
No bien localizado; n (%)	12 (7)	1 (1)
Sin infección; n (%)	87 (53)	81 (71)

Tabla 9. Localización de primera infección. Elaboración propia

Microbiología (primera infección)	Indicación HEMATOLÓGICA	Indicación NO HEMATOLÓGICA
Bacterias; n (%)		
Escherichia coli	10 (6)	5 (4)
Enterococcus faecium/faecalis	6 (4)	0
Pseudomona aeruginosa	3 (2)	1 (1)
Staphylococcus aureus/epidermidis	3 (2)	2 (2)
Klebsiella pneumonia	2 (1)	1 (1)
Streptococcus agalactiae	1 (1)	0
Campilobacter jejuni	1 (1)	0
Salmonella	1 (1)	0
Clostridioides difficile	0	1 (1)
Hafnia	0	1 (1)
Listeria	0	1 (1)
Virus		
Gripe A	1 (1)	1 (1)
Virus varicela zoster	0	1 (1)
Parainfluenza 1	0	1 (1)
Rinovirus	2 (1)	0
Rotavirus	0	1 (1)
Hongos		
Pneumocystis jirovecii	2 (1)	0
Candida	1 (1)	0
Aspergillus	2 (1)	1 (1)
Desconocido; n (%)	28 (23)	16 (14)
No tuvo infección; n (%)	87 (53)	81 (71)

Tabla 10 .Etiología primera infección. Elaboración propia

Cronología reacciones adversas	Indicación HEMATOLÓGICA	Indicación NO HEMATOLÓGICA	p	d de Cohen
Meses desde administración de rituximab hasta primera infección Media±DE	27,273±39,7617	29,833±29,8480	>,05	37,29
Meses desde administración de rituximab hasta infección Sars-Cov2 Media±DE	28,162±37,4192	38,379±45,9172	<,05	40,1114
Meses desde administración de rituximab hasta hipogammaglobulinemia Media±DE	35,367±48,8645	32,300±37,4069	,802	45,9067
Meses desde administración de rituximab hasta primera citopenia Media±DE	20,044±37,9088	32,148±40,7419	,144	38,4585

Tabla 11 .Tiempo (meses) de desarrollo de reacciones adversas tras rituximab. Elaboración propia.

DIFERENCIAS EN EL TIPO Y FRECUENCIA DE EVENTOS ADVERSOS ASOCIADOS AL USO DE RITUXIMAB SEGÚN LA INDICACIÓN DE TRATAMIENTO SEA UNA PATOLOGÍA HEMATOLÓGICA O NO HEMATOLÓGICA. ESTUDIO RETROSPECTIVO.



Investigador principal: Alicia García García
Director de TFG: Dr. Luis Corral Gudino. Hospital Universitario Río Hortega (HURH)

INTRODUCCIÓN:

- Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico que presenta como diana específica la proteína transmembrana CD20, expresada en la superficie de los linfocitos B. Esta unión condiciona la destrucción específica de este clon celular.
- La depleción de linfocitos B aberrantes determina su efectividad en el tratamiento de diversas neoplasias hematológicas.
- El papel de los linfocitos B en la producción de autoanticuerpos justifica su empleo en determinadas patologías autoinmunes.

OBJETIVO:

Nuestro objetivo consiste en analizar la frecuencia y perfil de reacciones adversas asociadas a la infusión de rituximab, valorándolas adicionalmente en función de la indicación por la que ha sido prescrito: enfermedad hematológica o autoinmune.

MATERIAL Y MÉTODOS:

- Se llevó a cabo un estudio retrospectivo observacional incluyendo a un total de 279 pacientes de la población del ASVAO, a los que les fue administrado rituximab durante los años 2022 y 2023.
- Se dividieron en dos subgrupos en función de su indicación terapéutica: 165 por enfermedad hematológica (55% mujeres, 82% con linfoma de Hodgkin) y 114 por patología autoinmune (53% mujeres).
- Se estudiaron variables clínicas y demográficas, esquemas terapéuticos y aparición de eventos adversos inmediatos y a largo plazo, comparando los resultados entre ambos subgrupos.

RESULTADOS:

Descripción de la muestra

- Edad media de inicio de rituximab superior en grupo hematológico (64 frente a 48 años, $p<0,001$).
- Tiempo desde diagnóstico hasta inicio de rituximab muy inferior en grupo hematológico (4,5 frente a 58,7 meses, $p<0,001$).
- Patología concomitante similar entre ambos grupos, salvo neoplasias adicionales (más en hematológicos) y patología autoinmune adicional (más en autoinmunes).

Eventos adversos AGUDOS tras infusión de rituximab

Reacciones agudas	Hematológicos (n.49)	Autoinmunes (n.23)
Reacción local n(%)	2(1,2)	0(0)
-Fiebre n(%)	10(6,1)	1(0,9)
-Urticaria n(%)	0(0)	3(2,6)
Reacción alérgica n(%)	2(1,2)	3(2,6)
Liberación de citocinas n(%)	1(0,6)	0(0)

Eventos adversos a LARGO PLAZO tras infusión de rituximab

		n eventos		OR	95% CI	p	Odds Ratio
Evento adverso		Hemat. (165)	No hemat. (114)				
Infecciones	Infección (excepto COVID)	77	30	2,45	[1,46; 4,11]	<0,001	
	Infección COVID	68	29	2,06	[1,22; 3,47]	0,007	
Laboratorio	Citopenia	113	27	7,00	[4,07; 12,04]	<0,001	
	Hipogammaglobulinemia	49	20	1,99	[1,10; 3,58]	0,021	
Evento adverso general durante la administración		44	20	1,71	[0,94; 3,10]	0,077	

Efecto farmacológico según indicación

		n eventos		OR	95% CI	p	Odds Ratio
Resultado tratamiento		Hemat. (165)	No hemat. (114)				
Fallecimiento		36	10	2,90	[1,38; 6,12]	0,005	
Recidiva		30	4	6,11	[2,09; 17,87]	0,001	
Ingreso		100	49	2,04	[1,26; 3,31]	0,004	

CONCLUSIONES:

- ✓ En términos globales rituximab resultó bien tolerado, permitiendo completar el esquema pautado en la mayoría de pacientes.
- ✓ Se observaron diferencias significativas en su perfil de seguridad, con un riesgo incrementado de toxicidad en el grupo de pacientes hematológicos.
- ✓ Resulta conveniente individualizar el riesgo de eventos adversos descritos en la ficha técnica de rituximab en función de la indicación terapéutica por la que es prescrito.

REFERENCIAS:

