

## ■ CARTA AL EDITOR

### Desenlaces metabólicos y cardiovasculares a largo plazo en pacientes tratados con rituximab por pénfigo

### Long-term metabolic and cardiovascular outcomes in patients treated with rituximab for pemphigus

Laura Ximena Cely Salamanca<sup>1</sup> , Angie Giselle Otálvaro Pechene<sup>2</sup> ,  
Gustavo Adolfo Martínez Ramírez<sup>3</sup> , Michael Gregorio Ortega Sierra<sup>4</sup> 


<sup>1</sup> Universidad El Bosque, Departamento de Medicina. Bogotá, Colombia

<sup>2</sup> Universidad Libre, Departamento de Medicina. Cali, Colombia

<sup>3</sup> Universidad Autónoma de Bucaramanga, Departamento de Medicina. Bucaramanga, Colombia

<sup>4</sup> Universidad Centrocidental Lisandro Alvarado, Hospital Central Antonio María Pineda. Barquisimeto, Venezuela

**Editor responsable:** Raúl Real Delor. Universidad Nacional de Asunción, Paraguay. 

**Revisor:** Fabián Aldama Negrete. Universidad Nacional de Itapúa, Paraguay. 

#### Señor Editor

El pénfigo es una condición dermatológica de consulta común en los servicios de atención primaria y medicina interna, relacionándose a numerosas condiciones que afectan la morbilidad y calidad de vida del afectado <sup>(1)</sup>. Estudios de carga de enfermedad estiman que ha existido un ascenso en los últimos 20 años, siendo este un factor pronóstico de mortalidad, sobre todo en condiciones crónicas <sup>(1)</sup>. Análisis de costos han reportado que el gasto de atención integral es de alrededor de 4000 dólares anuales, con una pérdida de la capacidad funcional de hasta 60%; estos costos son mayores en personas más jóvenes <sup>(2)</sup>.

Rituximab es un anticuerpo monoclonal anti-CD20, cuyo mecanismo de acción directo consiste en inducir citotoxicidad mediada por el complemento, utilizado como quimioterapéutico y algunas condiciones inflamatorias, como los del pénfigo. Aunque algunos estudios han demostrado su eficacia en el manejo de esta afección, se conoce que este tipo de terapias pueden inducir toxicidad cardiovascular y metabólica. No obstante, la evidencia es sumamente escasa sobre la evaluación de este objetivo en particular, el cual es de relevancia en la práctica asistencial.

Muy recientemente, Kridin *et al* <sup>(3)</sup> llevaron a cabo un estudio de cohorte retrospectivo basado en población global, donde evaluaron los desenlaces metabólicos y cardiovasculares a largo plazo en 1602 pacientes tratados con rituximab, azatioprina o mofetil micofenolato. Evidenciaron que, comparado con azatioprina o mofetil micofenolato, aquellos tratados con rituximab, tuvieron hasta 55% (IC 95% 0,24 – 0,86; p = 0,01), 58% (IC 95% 0,26 – 0,69; p <0,001), 52% (IC 95% 0,38 – 0,63; p <0,001), 37% (IC 95% 0,51 – 0,77; p <0,001), 51% (IC 95% 0,34 – 0,72; p <0,001) y 54%

**Artículo recibido:** 25 mayo 2023      **Artículo aceptado:** 3 julio 2023

#### **Autor correspondiente:**

Dr. Michael Gregorio Ortega Sierra

Correo electrónico: [mortegas2021@gmail.com](mailto:mortegas2021@gmail.com)

 Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons CC-BY 4.0

(IC 95% 0,30 – 0,71;  $p < 0,001$ ) menor riesgo de desarrollar infarto agudo de miocardio, ictus isquémico, hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, obesidad y osteoporosis, respectivamente. A pesar de lo anterior, no hubo diferencias significativas en cuanto a mortalidad<sup>(3)</sup>.

Estos resultados también fueron encontrados por Kim *et al*<sup>(4)</sup> quienes demostraron que rituximab protegía contra enfermedad aterosclerótica posterior a trasplante renal, por medio del análisis de 1299 pacientes. Encontraron que la incidencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica a ocho años fue significativamente menor en el grupo de rituximab, comparado a grupos controles (3,7% vs. 11,2%;  $p = 0,012$ ). Al igual que el estudio previo, no se evidenció diferencias significativas en cuanto a mortalidad ( $p = 0,9$ ). Así, se demostró un efecto ateroprotector hasta de 66% (IC 95% 0,14 – 0,83). De forma interesante, se evidenció un mayor efecto en aquellos con un riesgo cardiovascular mayor, principalmente debido a la presencia de diabetes mellitus tipo 2, edad mayor a 50 años, o diálisis pretrasplante<sup>(4)</sup>. Así mismo, un ensayo controlado aleatorizado internacional<sup>(5)</sup> evaluó la seguridad de rituximab (a dosis escalada de 200, 500, 700 y 1000 mg) en individuos con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST, además de los niveles circulantes de células B y biomarcadores. Se incluyeron un total de 24 pacientes, observando una depleción de hasta 96,3% de células B circulantes a los 30 minutos de infusión, siendo el pico máximo a los 6 días. La repoblación celular fue dosis-dependiente y no se afectó los niveles de inmunoglobulinas a 6 meses. De esta forma, se concluyó que rituximab era seguro en esta población y que además demostraba un potencial cardioprotector<sup>(5)</sup>. Este efecto, se podría explicar debido al mecanismo de acción de este fármaco, el cual disminuye la producción de células B maduras, las cuales se han asociado a procesos inflamatorios, esencialmente a nivel cardiovascular, con disminución de la función cardíaca.

En este orden de ideas, este anticuerpo monoclonal ha demostrado que, además de ser efectivo y seguro en el manejo de pénfigo, confiere un efecto cardio y ateroprotector, que permitiría impactar en desenlaces adicionales. Paradójicamente, no se ha evidenciado superioridad en cuanto a mortalidad, pero eso no quiere decir que no se pueda complementar con otras terapias o estrategias, que hayan demostrado elevar la supervivencia en individuos con pénfigo y, además, que posean un elevado riesgo cardiovascular. A la fecha, son muy pocos los estudios disponibles que hayan respondido esta pregunta problema de forma específica, pero indudablemente, es un tópico interesante, que en los próximos años cobrará suma importancia, a medida que se pueda acceder más fácilmente a estas terapias.

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### **Contribución de los autores**

Todos los autores han contribuido con la elaboración de este artículo y han dado su consentimiento para su publicación.

### **Fuente de financiación**

Este manuscrito fue financiado por los autores.

### **Aprobación ética**

No procede.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brodsky V, Tamási B, Hajdu K, Péntek M, Szegedi A, Sárdy M, et al. Disease burden of patients with pemphigus from a societal perspective. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2021; 21(1):77-86. doi: <https://doi.org/10.1080/14737167.2020.1722104>
2. Chiu HY, Chang ChJ, Lin YJ, Tsai TF. National trends in incidence, mortality, hospitalizations, and expenditures for pemphigus in Taiwan. *J Dermatol Sci.* 2020; 99(3):203-208. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2020.08.002>
3. Kridin K, Mruwat N, Ludwig RJ. Association of rituximab with risk of long-term cardiovascular and metabolic outcomes in patients with pemphigus. *JAMA Dermatol.* 2023; 159(1):56-61. doi: [10.1001/jamadermatol.2022.5182](https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2022.5182)
4. Kim DG, Lee J, Seo WJ, Lee JG, Kim BS, Kim MS, et al. Rituximab protects against development of atherosclerotic cardiovascular disease after kidney transplantation: a propensity-matched study. *Sci Rep [Internet].* 2019 [cited 2023 Feb 10]; 9:16475. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6848081>. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52942-8>
5. Zhao TX, Aetesam-Ur-Rahman M, Sage AP, Victor S, Kurian R, Fielding S, et al. Rituximab in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: an experimental medicine safety study. *Cardiovasc Res [Internet].* 2022 [cited 2023 Feb 10]; 118(3):872-882. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8859640>. doi: [10.1093/cvr/cvab113](https://doi.org/10.1093/cvr/cvab113)