



## Original

María Teresa Gómez Lluch<sup>1</sup>  
Beatriz Proy Vega<sup>1</sup>  
Martín Cabero Becerra<sup>2</sup>  
Álvaro Rodríguez<sup>2</sup>  
Alberto Escalera Zalvide<sup>3</sup>  
Simón Ángel Sánchez<sup>4</sup>

# Estudio observacional retrospectivo de persistencia de infección por SARS-CoV-2 en pacientes tratados previamente con rituximab

<sup>1</sup>Servicio Farmacia, Hospital General Mancha Centro, Alcázar de San Juan (Ciudad Real). España.

<sup>2</sup>Servicio Hematología Hospital General Mancha Centro. Alcázar de San Juan (Ciudad Real). España.

<sup>3</sup>Servicio Medicina Interna Hospital General Mancha Centro. Alcázar de San Juan (Ciudad Real). España.

<sup>4</sup>Servicio Reumatología Hospital General Mancha Centro. Alcázar de San Juan (Ciudad Real). España.

### Article history

Received: 28 August 2021; Revision Requested: 8 September 2021; Revision Received: 2 January 2022;

Accepted: 25 January 2022; Published: 10 March 2022

## RESUMEN

**Introducción.** La inmunodepresión inducida por rituximab podría ser un factor de riesgo de mortalidad por COVID-19. El objetivo del estudio fue describir la prevalencia de infección por SARS-CoV-2 en pacientes que habían recibido rituximab y conocer si conduce a una mayor persistencia del virus.

**Material y métodos.** Estudio observacional retrospectivo de pacientes que recibieron rituximab en los 6 meses previos al inicio de la pandemia, analizándose la presencia de infección. Se recogieron las siguientes variables: edad, sexo, enfermedades previas, factores de riesgo para COVID-19, dosis recibidas de rituximab, resultados de los test diagnósticos, hospitalización, tipo de soporte ventilatorio, desarrollo de eventos tromboembólicos y tratamiento recibido. Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables y se compararon pacientes que se habían infectado (C+) y los que no (C-).

**Resultados.** 68 pacientes habían recibido rituximab (mediana de dosis acumulada: 4.161mg (2.611–8.187,5)), 54,4% hombres con edad media de 60,8 años (15,7; 25–87). Se confirmó C+ en 22 pacientes, entre los cuales existían los siguientes antecedentes: 45,5% hipertensión arterial, 36,4% Diabetes Mellitus, 31,8% tabaquismo/exfumador, 22,7% neumopatía, 13,6% cardiopatía y 4,5% obesidad. No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre C+ y C-. Sólo 2 pacientes C+ desarrollaron inmunidad y 10 de ellos (45,5%) no negativizaron PCR a la finalización del seguimiento. No se encontró asociación con la dosis acumulada de rituximab. La tasa de mortalidad en la C+ fue de 22,7%.

**Conclusiones.** En nuestros pacientes tratados con rituximab y con infección por SARS-CoV2 se observó una peor evolución y una mayor persistencia de la infección, por lo que debería valorarse el uso de otras alternativas durante la pandemia, ya que la disminución de la función de células B podría producir un mayor riesgo de evolución fatal por COVID-19.

**Palabras clave:** SARS-CoV-2, Rituximab, Persistencia

Correspondencia:

María Teresa Gómez Lluch  
Servicio Farmacia Hospital General Mancha Centro, Alcázar de San Juan (Ciudad Real), España  
E-mail: tgomezlluch@gmail.com

## Retrospective observational study of the persistence of SARS-CoV-2 infection in patients previously treated with rituximab

### ABSTRACT

**Introduction.** Rituximab-induced immunosuppression could be a risk factor for mortality from COVID-19. The aim of the study was to describe the prevalence of SARS-CoV-2 infection in patients who have received rituximab and its association with a persistent viral infection

**Material and methods.** Retrospective observational study of patients who received rituximab in the 6 months before to the onset of the pandemic. We analyzed the presence of infection and associated them with demographic variables, pathological history related to an increased risk of developing severe COVID-19, the doses of rituximab received, the type of ventilatory support, thromboembolic events, and the treatment received. A descriptive analysis of all the variables was carried out and infected and uninfected patients were compared.

**Results.** We screened a total of 68 patients who had received rituximab (median cumulative dose: 4,161mg (2,611–8,187.5)). 54.4% men, mean age 60.8 years (15.7; 25–87)). C + was confirmed for 22 patients. Of these, 45.5% had high blood pressure, 36.4% Diabetes Mellitus, 31.8% smokers/ex-smoker, 22.7% lung disease, 13.6% heart disease and 4.5% obesity. There were no statistically significant differences between C+ and C-. Only 2 patients developed immunity. For 10 patients (45.5%) did not have a negative CRP until the end of the follow-up. There was no association with cumulative dose of rituximab. The mortality rate was 22.7% in the C+.

**Conclusions.** We observe that the persistence of the infection leads to a worse evolution of COVID-19. The use of alternatives should be considered during the pandemic, because of patients with decreased B-cell function may have high risk of fatal progression from COVID-19.

**Keywords:** SARS-CoV-2, Rituximab, Persistence

## INTRODUCCIÓN

Desde la llegada de la pandemia producida por el virus SARS-CoV-2, la comunidad científica aúna sus esfuerzos para intentar dilucidar en tiempo récord toda la información posible sobre este virus y frenar su avance.

Muchos estudios alrededor del mundo ya sugieren que la edad y las enfermedades crónicas (especialmente las pulmonares) aumentan el riesgo de desarrollar neumonía relacionada con el SARS-CoV-2 (COVID-19) y fallo respiratorio asociado [1]. Por otro lado, se presume que los pacientes inmunodeprimidos tienen un riesgo de enfermedad más grave, pero a la vez se considera que pueden tener una disminución de la respuesta inflamatoria, la cual causa gran parte del daño en esta enfermedad. Se asume por tanto que los pacientes con cáncer y los receptores de un trasplante de órgano sólido pueden tener un mayor riesgo de enfermedad grave por COVID-19 y muerte, mientras que, para aquellos con otros tipos de inmunodepresión, la evidencia actual es menos clara [2]. De aquí que, si el tratamiento inmunosupresor, el cual comprende fármacos muy diferentes, es un factor de riesgo o protector, aún no ha sido esclarecido hasta la fecha. Los datos provenientes de otras infecciones virales más antiguas como el virus de la gripe han demostrado un mayor riesgo de infección grave en estos pacientes inmunocomprometidos, pero otros datos provenientes de la mortalidad ocasionada por otros coronavirus establecen que la sola presencia de terapia inmunosupresora no determina un peor pronóstico [3].

La observación clínica hace sospechar que la inmunodepresión inducida por rituximab es un factor de riesgo de morbilidad y mortalidad en la infección por el SARS-CoV-2. Además, se desconoce el tratamiento óptimo de estos pacientes en los que se observa una infección persistente aparentemente ligada al tratamiento previo con este fármaco.

Rituximab es un anticuerpo monoclonal que se une específicamente al antígeno CD20, expresado en los linfocitos pre-B y B maduros. Tras completarse la administración de la primera dosis, los recuentos de células B periféricas disminuyen por debajo de lo normal, y el periodo de recuperación oscila entre 6 y 12 meses tras la finalización del tratamiento, aunque puede ser superior en algunos pacientes e incluso resultar tras la administración de una sola dosis [4].

En el caso de la infección por SARS-CoV-2, la inmunidad innata puede ser capaz de controlar la enfermedad, y, si el virus supera este primer sistema de control, la respuesta inmune adaptada, mediada por anticuerpos, puede controlar su proliferación. Esta respuesta humoral parece ser crítica en la eliminación de las infecciones virales y en la prevención de la reinfección [5]. Los linfocitos T y B por tanto juegan un papel central en esta fase, conduciendo finalmente a la producción de anticuerpos con especificidad antiviral. Los nuevos coronavirus (SARS-CoV, MERS y SARS-CoV2) pueden, sin embargo, escapar a este mecanismo de control a través de la inducción de la apoptosis de linfocitos T [6].

Así, esa depleción prolongada de linfocitos B conlleva una respuesta inmune humoral deficiente frente a nuevos antígenos,

pudiendo ser la causa de que se prolongue durante semanas o meses, lo que incrementa el riesgo de morbilidad y mortalidad para el paciente.

Hasta la fecha se desconoce el tratamiento óptimo de estos pacientes y cómo mejorar las probabilidades de éxito en su evolución.

Los objetivos del estudio fueron: i) describir la prevalencia de infección por SARS-CoV-2 en pacientes que previamente habían recibido rituximab; ii) conocer si la infección conduce a una mayor persistencia del virus y peor evolución debido a la inmunosupresión provocada por este fármaco y iii) evaluar la respuesta a los diferentes tratamientos recibidos utilizados contra el SARS-CoV-2 y sus manifestaciones clínicas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional retrospectivo de los pacientes de un Hospital General que recibieron rituximab en los 6 meses previos al inicio de la pandemia (octubre 2019) hasta enero de 2021.

De los pacientes localizados, se analizó la presencia de infección confirmada por el virus SARS-CoV-2 durante el mismo periodo a través de la historia clínica electrónica para analizar su evolución y tratamiento.

La presencia de infección por SARS-CoV-2 fue confirmada mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o test de antígeno.

Se recogieron las siguientes variables de interés para conocer la evolución y el desarrollo de complicaciones relacionadas con la COVID-19:

- Edad, sexo, enfermedades previas y factores de riesgo para COVID-19 (hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), tabaquismo, neumopatía, cardiopatía y obesidad).
- Dosis previas recibidas de rituximab (dosis acumuladas y tiempo desde la última dosis recibida).
- Datos analíticos de infección por SARS-CoV-2: tipos de test realizados y su resultado.
- Evolución de la COVID-19: negativización de la PCR y formación de anticuerpos, desarrollo de neumonía, necesidad de hospitalización, tipo de soporte ventilatorio recibido, estancia en UCI, aparición de eventos tromboembólicos, tratamiento farmacológico recibido durante el ingreso o de forma ambulatoria, y administración de plasma hiperinmune de donante convaleciente. Entre los tratamientos considerados específicos para COVID-19 se consideraron: hidroxiclороquina, azitromicina, corticoides, remdesivir y tocilizumab. Se tuvieron en cuenta el resto de tratamiento utilizados como los antibióticos, N-acetilcisteína, atorvastatina, heparinas de bajo peso molecular y antiretrovirales, utilizados según la evidencia disponible en el momento.

La evolución de los pacientes fue evaluada según la clasificación de progresión de la enfermedad propuesta por la organización mundial de la salud (OMS) [7], recogiendo tam-

Tabla 1		Análisis descriptivo.			
		Global (n = 68)	COVID-19 (n = 22)	COVID-19 (n = 46)	p
Edad media (DE; rango)		60,8 (15,7; 25 - 87)	57,3 (15,9; 25 - 80)	62,4 (15,6; 30 -87)	0,234
Sexo	Hombre	37 (54,4%)	10 (54,5%)	27 (58,7%)	0,305
	Mujer	31 (45,6%)	12 (45,5%)	19 (41,3%)	
Mediana última dosis rituximab (mg) (RIC)		676,5 (577 - 750)	615 (191,5)	681 (157)	0,359
Mediana dosis acumulada rituximab (mg) (RIC)		4161 (2611 - 8187,5)	4058,6 (3712,5)	4360 (6239)	0,159
Comorbilidades	HTA	27 (39,7%)	10 (45,5%)	17 (37%)	0,503
	DM	16 (23,5%)	8 (36,4%)	8 (17,4%)	0,084
	Tabaquismo	15 (22,1%)	7 (31,8%)	8 (17,4%)	0,218
	Neumopatía	9 (13,2%)	5 (22,7%)	5 (8,7%)	0,136
	Cardiopatía	12 (17,6%)	3 (13,6%)	9 (19,6%)	0,738
	Obesidad	8 (11,8%)	1 (4,5%)	7 (15,2%)	0,260

Tabla 2		Diagnóstico para recibir rituximab			
		Global (n = 68)	COVID-19 (n = 22)	COVID-19 (n = 46)	p
Linfoma		38 (55,9 %)	14 (63,6%)	24 (52,2%)	0,651
Enfermedad reumatológica		8 (11,8%)	3 (13,6%)	5 (10,9%)	
Enfermedad tejido conectivo		7 (10,3%)	3 (13,6%)	4 (8,7%)	
Enfermedad neurológica Inmunomediada		5 (7,4%)	0	5 (10,9%)	
Vasculitis		4 (5,9%)	1 (4,5%)	3 (6,5%)	
Síndrome antisintetasa		1 (1,5%)	0	1 (2,2%)	
Púrpura trombocitopénica inmune		1 (1,5%)	0	1 (2,2%)	
Leucemia linfática crónica B		1 (1,5%)	0	1 (2,2%)	
Leucemia linfática crónica		1 (1,5%)	0	1 (2,2%)	
Granulomatosis de Wegener		1 (1,5%)	1 (4,5%)	0	
Glomerulonefritis		1 (1,5%)	0	1 (2,2%)	

bién si el paciente recibió el alta hospitalaria, sufrió reingresos o éxitos.

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables, media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartílico) para variables cuantitativas y frecuencias absolutas y relativas para variables cualitativas. La comparación entre pacientes con infección positiva por SARS-CoV-2 (C+) y negativa (C-) se realizó mediante el test  $\chi^2$  o exacto de Fisher para variables cualitativas y el test t de Student o U-Mann Whitney para variables cuantitativas. Todos los cálculos se realizaron mediante el programa SPSSv18 y se tomó un valor de  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo.

## RESULTADOS

Se localizaron 68 pacientes que habían recibido rituximab durante el periodo establecido con una mediana de dosis acumulada de 4.161mg (2.611–8.187,5). El 54,4% eran hombres, con una edad media (DE; rango) de 60,8 años (15,7; 25 - 87) (Tabla 1). El diagnóstico predominante por el que recibieron rituximab fue linfoma (56%), seguido de patología reumatológica (32,1%) (Tabla 2).

Se confirmó C+ en 22 pacientes (mediante PCR+ en el 100%). De los C-, el 65,2% también tuvieron PCR u otra prueba

Tabla 3		Clasificación de la gravedad de la enfermedad según la OMS
OMS	COVID-19 (n = 22)	
1	4 (18,2%)	
2	1 (4,5%)	
3	0	
4	5 (22,7%)	
5	4 (18,2%)	
6	3 (13,6%)	
7	0	
8	0	
9	0	
10	5 (22,7%)	

realizada negativa, no realizándose en el resto de C- por no presentar síntomas sugestivos de COVID-19 o visitas hospitalarias. La mediana de tiempo desde el último tratamiento en la cohorte C+ fue de 2,6 meses (RIC: 0,9 – 6,67).

En cuanto a factores de riesgo de mal pronóstico para padecer COVID-19 grave, de la cohorte C+; el 45,5% tenía HTA, 36,4% DM, 31,8% tabaquismo/exfumador, 22,7% neumopatía, 13,6% cardiopatía y 4,5% obesidad. No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre la cohorte C+ y C- respecto a estos factores.

El 81,8% de los C+ fueron ingresados, con un tiempo mediano de hospitalización de 12 días (RIC: 0–200). El 50% precisó como mínimo gafas nasales y el 96,4% recibió tratamiento considerado específico para COVID-19. Un 22,7% (5 pacientes) fueron tratados con plasma hiperinmune como última opción ante la falta de aclaramiento viral, falleciendo 3 de ellos. Dos pacientes sufrieron un evento tromboembólico y dos pacientes ingresaron en UCI, siendo este último dato no objetivo debido a la falta de disponibilidad de camas UCI.

Como parte del seguimiento de la evolución clínica, se realizó serología de anticuerpos antiSARS-CoV-2 a los pacientes de la cohorte C+, de los cuáles sólo 2 pacientes (9,1%) desarrollaron inmunidad, uno a los 27 y otro a los 83 días. En 10 pacientes (45,5%) la PCR para SARS-CoV-2 fue positiva, sin ningún signo de aclaramiento viral hasta el fallecimiento o fin del seguimiento, estando este valor comprendido entre 10 y 197 días, con una mediana de 29 días.

No se encontró asociación con la dosis acumulada previa de rituximab ni con el tiempo transcurrido entre la dosis y la infección. La evolución de los pacientes según la clasificación de la OMS fue: 4 pacientes (categoría-1-asintomáticos), 1 (categoría-2), 0 (3), 5 (4), 4 (5), 3 (6), y 5 (éxito-10) (Tabla 3). La tasa de mortalidad fue del 22,7% a los 60 días tras el resultado de la primera prueba positiva (corte del estudio). Ningún paciente

había recibido vacunación frente a SARS-CoV-2 por no estar aún disponibles.

## DISCUSIÓN

La tasa de mortalidad por COVID-19 en España se sitúa en torno a un 2% en el total de la población [8]. Nuestro estudio presenta una serie de casos de pacientes con antecedentes de diferentes patologías por las que reciben rituximab y que sufren infección por SARS-CoV-2, produciéndose un 45,5% de casos de virus persistente sin ningún signo de aclaramiento viral (negativización de PCR) hasta final de seguimiento. Adicionalmente, en los casos más graves se produjo la fase inflamatoria de tormenta de citocinas durante el curso de la enfermedad y todos fallecieron por el deterioro respiratorio progresivo. Esto ha sido reportado en alguna serie de casos en pacientes inmunocomprometidos mayoritariamente con patologías hematológicas [9,10].

Rituximab se utiliza de forma muy eficaz en el tratamiento de diversas patologías diferentes, pero todas comparten una depleción de los linfocitos B y la supresión de su función, como puede ser la producción de anticuerpos anti-SARS-CoV-2, lo que parece ser la causa de infecciones graves y persistentes prolongadas.

Se debería tener en cuenta también que esta depleción de células B tras la terapia con rituximab puede conducir a una respuesta inmune humoral deficiente frente a la vacunación. Diversos estudios ya mostraron esta respuesta atenuada a la vacuna contra la influenza en pacientes tratados con rituximab [11].

Según la guía de recomendaciones de la *American College of Rheumatology* [12], los pacientes con un riesgo bajo o mitigable de COVID-19 deben recibir la vacunación frente a la COVID-19 alrededor de 4 semanas antes de su próximo ciclo de rituximab, y una vez completada la vacunación se debe retrasar el uso de rituximab de 2 a 4 semanas después de la segunda dosis de vacuna si la actividad de la enfermedad lo permite. Otra revisión centrada en reumatología recomienda evitar la vacunación después de rituximab hasta al menos 6 meses de su administración, y si la vacunación es inminente, se considera adecuado retrasar la administración de rituximab si no hay riesgo de progresión o brote de la enfermedad [13].

La vida media y los efectos prolongados de agotamiento de las células B del rituximab dificultan la obtención de una ventana óptima para la vacunación. Moor et al. [14] corroboran esta respuesta deficiente a las vacunas de ARNm frente a SARS-CoV-2.

Por tanto, se debería valorar, de forma individual el beneficio-riesgo de esta terapia y el uso de alternativas en función de la patología y el paciente, y siempre que sea posible, evitar la terapia con rituximab al menos mientras exista una elevada incidencia de infección por SARS-CoV-2 y los pacientes no hayan logrado desarrollar inmunidad tras una vacunación efectiva, ya que los pacientes con función de células B disminuida y otros factores de riesgo, como terapias inmunosupresoras adicionales

les, pueden tener un alto riesgo de curso fatal de la enfermedad después de la infección por SARS-CoV-2.

## FINANCIACIÓN

Los autores declaran que no han recibido financiación para la realización de este estudio.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Zhou Y, Yang Q, Chi J, Dong B, Lv W, Shen L, et al. Comorbidities and the risk of severe or fatal outcomes associated with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;99:47-56. doi: 10.1016/j.ijid.2020.07.029
2. Fung M, Babik JM. COVID-19 in Immunocompromised Hosts: What We Know So Far. *Clin Infect Dis.* 2021;72(2):340-350. doi: 10.1093/cid/ciaa863
3. Hui DS, Azhar EI, Kim YJ, Memish ZA, Oh MD, Zumla A. Middle East respiratory syndrome coronavirus: risk factors and determinants of primary, household, and nosocomial transmission. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(8):e217-e227. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30127-0.
4. Gea-Banacloche JC. Rituximab-associated infections. *Semin Hematol.* 2010;47(2):187-98. doi: 10.1053/j.seminhematol.2010.01.002.
5. Dörner T, Radbruch A. Antibodies and B cell memory in viral immunity. *Immunity.* 2007;27(3):384-92. doi: 10.1016/j.immuni.2007.09.002.
6. Yi Y, Lagniton PNP, Ye S, Li E, Xu RH. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *Int J Biol Sci.* 2020;16(10):1753-1766. doi: 10.7150/ijbs.45134.
7. WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 infection. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(8):e192-e197. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30483-7.
8. Actualización nº 420. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). 16.07.2021. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias sanitarias. [cited 16 July 2021]. Available from: [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Actualizacion\\_420\\_COVID-19.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Actualizacion_420_COVID-19.pdf)
9. Tepasse PR, Hafezi W, Lutz M, Kühn J, Wilms C, Wiewrodt R et al. Persisting SARS-CoV-2 viraemia after rituximab therapy: two cases with fatal outcome and a review of the literature. *Br J Haematol.* 2020;190(2):185-188. doi: 10.1111/bjh.16896.
10. Shah V, Ko Ko T, Zuckerman M, Vidler J, Sharif S, Mehra V et al. Poor outcome and prolonged persistence of SARS-CoV-2 RNA in COVID-19 patients with haematological malignancies; King's College Hospital experience. *Br J Haematol.* 2020;190(5):e279-e282. doi: 10.1111/bjh.16935.
11. van Assen S, Holvast A, Benne CA, Posthumus MD, van Leeuwen MA, Voskuyl AE, et al. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Arthritis Rheum.* 2010;62(1):75-81. doi: 10.1002/art.25033.
12. Curtis JR, Johnson SR, Anthony DD, Arasaratnam RJ, Baden LR, Bass AR, et al. American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 Vaccination in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases: Version 1. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(7):1093-1107. doi: 10.1002/art.41734.
13. Arnold J, Winthrop K, Emery P. COVID-19 vaccination and antirheumatic therapy. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(8):3496-3502. doi: 10.1093/rheumatology/keab223.
14. Moor MB, Suter-Riniker F, Horn MP, Aeberli D, Amsler J, Möller B, et al. Humoral and cellular responses to mRNA vaccines against SARS-CoV-2 in patients with a history of CD20 B-cell-depleting therapy (RituxiVac): an investigator-initiated, single-centre, open-label study. *Lancet Rheumatol.* 2021; 3(11):e789-e797. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00251-4.