

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”

TÍTULO:

“DESENLACES DE LOS PACIENTES CON VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA EN TRATAMIENTO CON RITUXIMAB”

TESIS QUE PRESENTA:

DR. FABIÁN CARRANZA ENRÍQUEZ

**PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE:
REUMATOLOGÍA**

ASESOR(A):

DRA. ANDREA HINOJOSA AZAOLA

CIUDAD DE MÉXICO, CD.MX., AGOSTO DE 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

“DESENLACES DE LOS PACIENTES CON VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA EN TRATAMIENTO CON RITUXIMAB”



DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES
DIRECTOR LA UNIDAD DE ENSEÑANZA

INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
“DR. SALVADOR ZUBIRÁN”
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”

DRA. MARINA RULL GABAYET

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN REUMATOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”

DRA. ANDREA HINOJOSA AZAOLA
TUTOR DE TESIS

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”

Índice

1.	<i>Resumen</i>	5
2.	<i>Introducción</i>	8
3.	<i>Planteamiento del problema</i>	13
4.	<i>Justificación</i>	14
5.	<i>Pregunta de investigación</i>	14
6.	<i>Hipótesis</i>	14
7.	<i>Objetivos</i>	14
8.	<i>Material y métodos:</i>	
i.	<i>Tipo de estudio</i>	15
ii.	<i>Universo de trabajo</i>	15
iii.	<i>Lugar de desarrollo del estudio</i>	15
iv.	<i>Tamaño de la muestra</i>	15
v.	<i>Criterios de inclusión</i>	15
vi.	<i>Criterios de exclusión</i>	16
vii.	<i>Descripción de las variables de estudio</i>	16
9.	<i>Metodología y procedimientos:</i>	
i.	<i>Descripción general del estudio</i>	21
10.	<i>Consideraciones éticas</i>	22
11.	<i>Análisis estadístico</i>	23
12.	<i>Recursos, financiamiento y factibilidad</i>	23
13.	<i>Resultados</i>	24
14.	<i>Discusión</i>	27
15.	<i>Conclusión</i>	31
16.	<i>Referencias bibliográficas</i>	32
17.	<i>Anexos</i>	37

1. Resumen

a) Introducción

El pilar del tratamiento de las vasculitis asociadas a anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo (VAA) consiste en una estrategia de dos pasos representada por una fase de inducción y otra de mantenimiento. El rituximab (RTX) ahora juega un papel fundamental como un fármaco inmunosupresor de primera línea en ambas fases del tratamiento. A pesar de lo anterior, se desconocen datos sobre la efectividad del RTX en población mestizo mexicana dada su baja representación en ensayos clínicos vigentes, y existen variaciones importantes en hallazgos histopatológicos, factores de riesgo cardiovascular y complicaciones infecciosas graves ya descritos en esta población que sugieren un comportamiento clínico y pronóstico distintos. El objetivo del presente estudio fue el determinar la eficacia y seguridad del RTX empleado como fármaco tanto de inducción como de mantenimiento en pacientes mestizo mexicanos.

b) Materiales y métodos

Se trata de un estudio de cohorte retrospectiva que incluyó pacientes con diagnóstico de granulomatosis con poliangitis (GPA), poliangitis microscópica (PAM) o vasculitis limitada a riñón (VLR) acorde a los criterios del "Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) 2012" y/o los criterios del Colegio Americano de Reumatología de 1990 (ACR, por sus siglas en inglés), y que tuvieran un seguimiento > 6 meses en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Se recabaron variables demográficas, clínicas y relacionadas al tratamiento. Los desenlaces primarios fueron la tasa de remisión (Puntaje en la escala "Birmingham Vasculitis Activity Score" (BVAS/WG) de 0, independiente de la dosis de glucocorticoide (GC)) a los 6 meses del tratamiento de inducción con RTX, y en la fase de mantenimiento el número de pacientes que alcanzaron respuesta completa (BVAS/WG de 0 y uso de GC a dosis ≤ 10 mg. de prednisona (PDN)) o experimentaron una recaída (mayor o menor). El seguimiento se extendió hasta la última dosis de RTX recibida.

Análisis estadístico: Se empleó estadística descriptiva para el manejo de las variables. Se utilizaron las pruebas "T" de Student o "U" de Mann-Whitney para la comparación de variables continuas, y la prueba de "chi" cuadrada o exacta de Fisher para la comparación de variables categóricas. Se realizó un pareamiento de los pacientes en el grupo de inducción con RTX en relación 1:1 con pacientes

tratados con ciclofosfamida (CFM) de acuerdo a variables predeterminadas, y se realizaron análisis univariados para comparar ambos grupos en cuanto a los desenlaces. Por último, se llevó a cabo un análisis de riesgos proporcionales de Cox para evaluar posibles variables relacionadas a recaídas durante la fase de mantenimiento con RTX.

c) Resultados:

Se incluyeron a 42 pacientes totales en un periodo comprendido entre enero de 2014 y octubre de 2020, de los cuales 34 recibieron tratamiento de inducción con RTX. De estos, 21 fueron mujeres (61.7%), con una mediana de edad al diagnóstico de 51 años (38-60). 29 pacientes (85%) tenían diagnóstico de GPA, 2 diagnóstico de PAM (6%) y 3 de VLR (9%). Solo 11 pacientes (32%) recibieron RTX como primer fármaco de inducción al diagnóstico de la enfermedad. En comparación con los pacientes en tratamiento con CFM, los pacientes con RTX mostraron una mayor duración de la enfermedad (mediana de 11.5 años vs. 0 meses, $p < 0.0001$) y por ende un mayor daño acumulado (mediana de puntaje en escala VDI de 2 vs. 0 puntos, $p = 0.0003$). Una mediana de edad de 50 años se asoció a remisión de la enfermedad (RM 5.4, IC 95%, 0.94-30.9, $p = 0.058$) en el grupo de pacientes tratados con RTX. A los 6 meses de tratamiento, 22 pacientes (67%) en el grupo de RTX y 18 (53%) en el grupo de CFM alcanzaron la remisión ($p = 0.32$). La mediana de dosis acumulada de GC fue menor en el grupo de RTX (6.1 vs. 7.8 grs. en el grupo de CFM, $p = 0.02$). Finalmente, se presentaron más infecciones graves en el grupo de RTX (9 vs. 1 en el grupo de CFM, $p = 0.01$).

Veinticuatro pacientes recibieron tratamiento de mantenimiento con RTX, de los cuales 15 (62.5%) fueron mujeres con una mediana de 44 años (31-62). 22 pacientes (92%) tuvieron diagnóstico de GPA. Un total de 23 (96%) alcanzó respuesta completa. Durante un periodo de 640 pacientes-meses de seguimiento, ocurrieron 13 recaídas (5 mayores y 8 menores) en 8 pacientes, con una mediana de tiempo a la primera recaída de 13.5 meses (mínimo 2 y máximo 46 meses).

No se documentaron eventos cardiovasculares, neoplasias o reacciones alérgicas graves (secundarias a la administración de RTX) durante cualquiera de las dos fases de tratamiento.

d) Conclusiones:

En esta cohorte observacional de pacientes mestizo mexicanos con VAA, 67% alcanzaron remisión a los 6 meses de tratamiento de inducción con RTX, especialmente en pacientes de edad ≤ 50 años.

Estos resultados fueron comparables con una cohorte de pacientes en tratamiento con CFM, compuesta en su mayoría por individuos con diagnóstico “de novo” de VAA. Las infecciones graves fueron frecuentes en el grupo de RTX de inducción.

1. Datos del alumno	
Apellido paterno:	Carranza
Apellido materno:	Enríquez
Nombre:	Fabián
Teléfono:	(449) 911 63 40
Universidad:	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o Escuela:	Facultad de Medicina
Carrera:	Especialidad en Reumatología
Número de Cuenta:	517236974
2. Datos del asesor(es)	
Apellido paterno:	Hinojosa
Apellido materno:	Azaola
Nombre(s):	Andrea
3. Datos de la Tesis	
Título:	“Desenlaces de los pacientes con vasculitis asociadas a ANCA en tratamiento con rituximab”
No. de páginas:	
Año:	2021
Número de registro:	IRE-3498-21-21-1

2. Introducción

Las vasculitis asociadas a anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo (VAA) son enfermedades caracterizadas por inflamación en los vasos sanguíneos, daño endotelial y consecuente daño tisular. Representan uno de varios tipos de vasculitis autoinmunes, que involucran principalmente capilares, arteriolas y vénulas, y que pueden afectar hasta arterias y venas pequeñas (llamadas por tanto vasculitis de pequeño vaso). Los tres tipos de vasculitis ANCA son: la granulomatosis con poliangeítis (GPA), la poliangeítis microscópica (PAM), y la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (EGPA)(1).

El componente de autoinmunidad se documenta serológicamente con la presencia de ANCAs dirigidos contra PR3 (proteínasa 3 leucocitaria, o mieloblastina) o MPO (mieloperoxidasa), que generalmente se asocian con determinadas presentaciones clínicas. La GPA se asocia predominantemente con los ANCA-PR3 (en 75% de los casos) y sus manifestaciones clínicas incluyen típicamente afección nasosinusal, involucro del tracto respiratorio inferior, hemorragia alveolar, glomerulonefritis e inflamación granulomatosa (documentada por biopsia). La PAM se asocia en mayor medida a los ANCA-MPO (en 60% de los casos) (2) y las manifestaciones clínicas incluyen una afección característicamente más pronunciada a nivel renal y algunas compartidas con la GPA, con la distinción de no desarrollar inflamación granulomatosa (por biopsia). La EGPA se caracteriza por la presencia de asma, eosinofilia y vasculitis (que no está presente en todos los casos), y solo en algunos pacientes (particularmente con afección renal) se asocia a ANCAs (sobre todo MPO-ANCA)(1).

La historia natural de las VAA corresponde a una enfermedad progresiva y fulminante con una supervivencia promedio de 5 meses (3). La introducción de terapia inmunosupresora con ciclofosfamida (CFM) y glucocorticoides (GC) en la década de 1960 condujo a una dramática mejora en el pronóstico, lo que resultó en una supervivencia a 5 años del 78%, con el costo de toxicidad relacionada al tratamiento (i.e. Cistitis hemorrágica, cáncer de vejiga, síndromes linfoproliferativos o mielodisplásicos, e infertilidad). La mayoría de los estudios a partir de entonces se enfocaron en minimizar la toxicidad asociada a la ciclofosfamida (4).

El papel de los linfocitos B en la patogénesis de la GPA se describió desde la década de 1980, asociándose su activación con mayor actividad de la enfermedad, así como también gravedad (5). La mayor proporción de linfocitos B maduros reconociendo PR3, la presencia de estructuras linfoides

ectópicas y de células B reactivas en tejidos con inflamación en pacientes con GPA proveen una base racional para el uso de terapias dirigidas contra este grupo celular (6).

El rituximab (RTX) es un anticuerpo quimérico murino/humanizado dirigido contra la proteína transmembrana CD20 de los linfocitos de linaje B, tanto los pre-B como los linfocitos B maduros. Induce la apoptosis de estas células con citotoxicidad dependiente de anticuerpos y complemento. En la mayoría de los pacientes, este mecanismo de acción lleva a una depleción selectiva de linfocitos B periféricos hasta por más de 24 semanas (7).

El RTX fue empleado con un uso compasivo por primera vez en el año 2001 para inducir la remisión de forma exitosa en un paciente con GPA refractaria a tratamiento (8), después de 4 años de respuesta inicial a CFM y posteriores recaídas múltiples a pesar del uso de inmunosupresores y reajustes a las dosis de GC sistémicos. En consecuencia, durante esa década hicieron aparición diversos estudios observacionales que mostraron tasas de remisión mayores al 80% con el uso de RTX en el mismo tipo de población (VAA refractaria a tratamiento) (9–12).

A pesar de lo anterior, hacia el año 2009 las únicas dos guías publicadas por sociedades internacionales en torno a esta patología hacían referencia al RTX ya sea solo como un fármaco experimental (13) o como un tratamiento alternativo a la CFM como estándar de manejo (14). Es en el año 2010 que se publican los primeros dos ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) para evaluar la no inferioridad respecto a CFM del tratamiento de inducción con RTX en pacientes con VAA, lo que llevó a la aprobación de este fármaco por parte de la “Food and Drug Administration” (FDA) con este fin particular en 2011 (7). Lo anterior conllevó a un cambio del paradigma en el manejo de este padecimiento.

Como principio general, la terapia farmacológica en las VAA involucra dos fases: la primera (duración de 3-6 meses) tiene el objetivo de lograr la remisión de la enfermedad revirtiendo el proceso inflamatorio y minimizando al máximo el daño tisular; es seguida por un segundo periodo (24-48 meses) que tiene el propósito de prevenir recaídas, manteniendo así la remisión. El estándar de manejo actual de la inducción a la remisión incluye la combinación de GC con uno de los otros dos inmunosupresores ya mencionados: RTX o CFM (2). Cabe mencionar que la EGPA ha sido excluida de la mayor parte de los ECA debido a que presenta características clínicas únicas, por lo que el manejo de esta forma

particular de VAA se ha basado en el resultado de estudios observacionales (15), considerándose por tanto para este fin como una entidad separada de la GPA y la PAM.

RTX en inducción a la remisión

Como se menciona en párrafos anteriores, el primer ECA que evaluó comparativamente el tratamiento con RTX respecto a la CFM es el estudio RAVE (16). Dicho estudio incluyó a 197 pacientes con GPA o PAM tanto de reciente diagnóstico como refractarios a tratamiento, y su objetivo fue evaluar la no inferioridad del RTX (4 dosis semanales de 375 mg./m² S.C.) respecto a la CFM (2 mg./kg. por vía oral al día) definiendo como objetivo primario el porcentaje de pacientes que alcanzaran la remisión de la enfermedad (definida a 6 meses como un BVAS de 0 y retiro de tratamiento con GC). Esta definición estricta de remisión se reflejó en una tasa global de remisión menor a la observada en estudios observacionales previos, sin embargo se alcanzó el objetivo primario con un porcentaje de 63% (grupo con RTX) vs. 54% (grupo con CFM). En un análisis post-hoc, se estudió al subgrupo de pacientes con afección renal (documentada por biopsia, presencia de cilindros eritrocitarios en orina y/o elevación de creatinina sérica, excluyendo pacientes con valores de creatinina mayores a 4 mg/dL); se encontraron, a 6 y 18 meses, tasas de remisión del 61 y 75% (RTX) y del 63 y 76% (CFM), respectivamente. Se concluyó que no existieron diferencias significativas en este rubro ni en otros, tales como las tasas de recaída o efectos adversos entre grupos de tratamiento (17). A la fecha no existen otros ECAs que hayan comparado directamente la efectividad de estos dos fármacos en VAA.

Se ha estudiado también el empleo de RTX y CFM como tratamiento combinado, principalmente en pacientes con mayor daño renal. El estudio RITUXVAS fue un ECA abierto, multicéntrico, que incluyó 44 pacientes con diagnóstico "de novo" de VAA, en el que se comparó la administración de RTX (misma dosis que estudios anteriores) y CFM (15 mg./kg. al tiempo de la primera y tercera infusión de RTX) contra el uso único de CFM acorde al esquema descrito dos años más tarde en el estudio CYCLOPS (infusiones de 15 mg./kg., con inicio bisemanal por 3 dosis, con posterior espaciado a cada 3 semanas hasta alcanzar remisión, con un total de entre 6 y 10 dosis). El desenlace primario (tasa de remisión sostenida a 12 meses) fue alcanzado en 76% (grupo RTX + CFM) vs. 82% (grupo CFM), con

lo que se concluyó la falta de superioridad del tratamiento combinado respecto a CFM sola. Asimismo, no hubo diferencias en la tasa de efectos adversos (EAs) graves o de mortalidad entre ambos grupos (18).

Otro estudio de una sola cohorte de pacientes (sin grupo control comparativo) reportó remisión completa en 84% de los casos a 5 meses. Diferencias sustanciales en la población estudiada (mayor proporción de pacientes con anti-MPO positivo, pocos pacientes con enfermedad refractaria) y en la intervención realizada (uso de RTX a dosis de 1,000 mg. en días 0 y 15 con posterior administración cada 4 meses, en combinación con CFM oral a 2 mg./kg./día a completar 2 meses) hacen difícil la comparación de los resultados con otros estudios (19). Finalmente, una cohorte retrospectiva de 37 pacientes con daño renal grave tampoco encontró diferencias significativas en desenlaces al comparar el uso de RTX y CFM con el de CFM como tratamiento único (20).

El subgrupo de pacientes en quien se encuentra mejor definida la superioridad del RTX frente a la CFM es en pacientes que presentan recaída de la enfermedad. Específicamente en esta subpoblación, un análisis post-hoc del estudio RAVE encontró que, a 6, 12 y 18 meses, la tasa de remisión sostenida de la enfermedad fue de 67, 49 y 37% en el grupo con RTX, y de 42, 24 y 20% en el grupo con CFM ($p= 0.01, 0.009$ y 0.06 , respectivamente). La diferencia en recaídas graves también fue notoria, presentándose en 7 (RTX) vs. 15 pacientes (CFM) a los 12 meses ($p= 0.03$). Las variables estudiadas perdieron significancia estadística a los 18 meses, al existir reconstitución del conteo de células B periféricas (el seguimiento se efectuó sin dosis agregadas al esquema inicial de RTX empleado en el estudio original) (21).

Otro estudio que evaluó la respuesta a RTX exclusivamente en pacientes con enfermedad refractaria incluyó a 26 participantes del mismo estudio RAVE. En dicha cohorte se encontraban tanto aquellos que recibieron RTX como CFM en el estudio original, y se documentó una tasa de remisión del 87 y 91% a 6 meses en ambos grupos, respectivamente. La dosis de RTX empleada fue la misma que en ensayos anteriores (22).

La publicación de los resultados de la 1ª fase del estudio RITAZAREM (una sola cohorte de pacientes tratada con RTX con esquema de 4 dosis semanales de 375 mg./m² S.C. cada una) muestran que de los 188 pacientes con enfermedad refractaria incluidos, el 90% alcanzaron remisión a 4 meses;

cabe señalar que este porcentaje, alto con respecto a estudios previos, puede estar en relación a una definición más laxa de remisión (BVAS de 1 punto o menor, y una dosis de prednisona menor o igual a 10 mg./día) (23).

RTX en mantenimiento de la remisión

El tratamiento inmunosupresor recomendado posterior a alcanzar la remisión inicial de la enfermedad comprende el uso de azatioprina (AZA), RTX, metotrexato (MTX) o micofenolato de mofetilo (MMF), todos contemplados en guías internacionales. Sin embargo, las guías más actuales desarrolladas por el Colegio Americano de Reumatología (ACR por sus siglas en inglés), establecen la superioridad del RTX respecto al resto de tratamientos, con un grado de evidencia de bajo a moderado (24).

El estudio más emblemático que ha demostrado la superioridad del RTX sobre AZA es el MAINRITSAN. Este ECA publicado en el 2014 fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado y controlado, que incluyó a 115 pacientes con VAA (80% diagnóstico “de novo”, incluyendo pacientes con vasculitis limitada a riñón) que experimentaron remisión posterior a tratamiento con CFM. El RTX (administrado con dosis inicial de mantenimiento de 1 gramo dividido en dos dosis con 15 días de separación y con dosis posteriores de 500 mg. cada 6 meses), se asoció con una tasa de recaídas graves a 28 meses del 5% en el grupo de RTX comparado con un 29% en el grupo de AZA ($p= 0.002$)(25). La superioridad del tratamiento se mantuvo en el seguimiento de estos pacientes a 60 meses (26). Dos aspectos discutibles para analizar la validez externa de este estudio son la reducción gradual de AZA empleada en el protocolo (llegando hasta 1 mg./kg. en el segundo año de tratamiento), así como el hecho de estudiarse a población con respuesta a CFM como único fármaco inicial.

Existe evidencia reciente a favor del RTX como tratamiento de primera línea sobre el uso de AZA. Los datos preliminares conocidos acerca del estudio RITAZAREM muestran, a 20 meses desde la aleatorización (es decir, al alcanzar la remisión posterior a 4 meses del tratamiento de inducción con RTX), una tasa de recaídas del 13% en el grupo de RTX vs. 38% en el grupo de AZA, correspondiendo a un cociente de riesgo (HR por sus siglas en inglés) comparativo de 0.30 ($p < 0.001$)(27). La diferencia

primordial de este ECA con respecto al MAINRITSAN es la población estudiada, representada por pacientes con VAA refractaria y que reciben exclusivamente RTX como fármaco de inducción.

Se dispone además de datos que sustentan el empleo de RTX por periodos de tiempo más prolongados. El MAINRITSAN 3 es un estudio reciente multicéntrico y aleatorizado que analizó a 97 pacientes con remisión de la enfermedad tras 28 meses de tratamiento de mantenimiento con RTX (administrado en dos esquemas distintos estudiados en un ECA previo). Posterior a otros 28 meses de seguimiento desde el inicio del estudio, aquellos pacientes que recibieron dosis adicionales de RTX (500 mg. cada 6 meses) presentaron una supervivencia libre de enfermedad del 96% vs. 74% en el grupo placebo ($p= 0.008$)(28).

A pesar de toda la evidencia disponible, la inmensa mayoría de los pacientes incluidos en los estudios ya mencionados corresponde a raza caucásica, con la participación de escasos pacientes de origen hispano-latino, lo que impide que un análisis de este subgrupo arroje resultados significativos. A lo largo de la literatura médica, se dispone únicamente de resultados publicados a manera de resumen de una cohorte estudiada de forma retrospectiva en Chile. Se analizaron a 13 pacientes, encontrándose remisión de la enfermedad a 6 meses del 77% (empleando RTX en esquema de dos dosis de 1,000 mg. con 15 días de separación) (29). Destaca una edad media de 47 años entre los pacientes (considerablemente menor a la observada en otros estudios), así como el empleo de tratamiento inmunosupresor concomitante en 8 pacientes (MMF, MTX o AZA). El resto de evidencia se constituye por reportes de casos aislados con el uso de RTX igualmente en casos refractarios a tratamiento con CFM (30,31).

3. Planteamiento del problema

La historia natural de las VAA involucra una alta morbimortalidad. En los últimos años, el RTX se ha considerado junto con la CFM el estándar de tratamiento para inducir la remisión de la enfermedad. Sin embargo, se desconocen datos sobre la efectividad de estos fármacos en población mestizo mexicana.

4. Justificación

La población hispana cuenta con una baja representación en los ensayos clínicos realizados hasta la fecha en pacientes con VAA. Variaciones importantes en hallazgos histopatológicos, factores de riesgo cardiovascular y complicaciones infecciosas graves ya descritos en población mestizo mexicana con respecto a la caucásica sugieren un comportamiento clínico y pronóstico distintos.

5. Pregunta de investigación

¿El tratamiento con RTX permite alcanzar la remisión en los pacientes con VAA en los primeros 6 meses de tratamiento y prevenir el desarrollo de recaídas mayores durante el mantenimiento?

6. Hipótesis

El tratamiento de inducción con RTX en pacientes mestizos mexicanos con VAA permite alcanzar la remisión de la enfermedad a los 6 meses, así como prevenir el desarrollo de recaídas mayores durante el tratamiento de mantenimiento.

7. Objetivos

Objetivo principal:

Evaluar los desenlaces de los pacientes con VAA en tratamiento con RTX en inducción o mantenimiento.

Objetivos secundarios:

- Comparar el porcentaje de pacientes con VAA que alcanzó remisión a los 6 meses en tratamiento de inducción con RTX respecto a aquellos que recibieron tratamiento con CFM.

- Describir otras terapias adyuvantes, con énfasis en la dosis acumulada de GC empleada entre ambos grupos de tratamiento (RTX y CFM).
- Comparar el porcentaje de eventos adversos graves entre ambos grupos de tratamiento.

8. Materiales y métodos

- i. Tipo de estudio:
 - a. Por el control de la maniobra por el investigador: Observacional
 - b. Por la obtención de la información: retrolectivo
 - c. Por la medición del fenómeno en el tiempo: cohorte retrospectiva

- ii. Universo de trabajo: Pacientes con diagnóstico de VAA (GPA, PAM o VLR) que en el periodo comprendido entre enero 2014 y octubre 2020 recibieran al menos 1 dosis de RTX y que cuenten con seguimiento médico por al menos 6 meses en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ)

- iii. Lugar de desarrollo del estudio: INCMNSZ

- iv. Criterios de inclusión:
 - Pacientes de ambos géneros.
 - Edad \geq 18 años, sin límite de edad superior.
 - Diagnóstico de VAA (GPA, PAM o VLR), de acuerdo a Criterios de clasificación ACR 1990 (32) y/o definiciones del Consenso de Chapel Hill 2012 (CHCC 2012)(33). Dichos criterios se especifican en los **anexos 1 y 2**, respectivamente.
 - Al menos una dosis de RTX (recibida ya sea como tratamiento de inducción o como mantenimiento, en el periodo comprendido entre enero 2014 a octubre 2020).
 - Información completa en el expediente clínico.
 - Seguimiento mínimo de 6 meses.

v. Criterios de exclusión:

- Diagnóstico de EGPA.
- Anticuerpos anti-membrana basal glomerular (+).
- Sobreposición de otra enfermedad autoinmune.
- Antecedente de neoplasia activa en últimos 5 años.
- Embarazo o lactancia.
- Infección por virus de hepatitis B, C o virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

vi. Descripción de las variables:

a) Basales (al momento del diagnóstico)*

Variable	Descripción	Tipo de variable
<u>Demográficas</u>		
Género	Hombre o mujer	Categórica
Diagnóstico	Tipo de VAA (GPA, PAM o VLR)	Categórica
Fecha	Fecha en que se estableció el diagnóstico en base a criterios ACR 1990 o CHCC 2012	Numérica
Edad	Edad al diagnóstico	Numérica (años)
<u>Comorbilidades</u>		
Tabaquismo	Presencia o no de hábito tabáquico	Dicotómica
Hipertensión arterial sistémica	Presencia o no	Dicotómica
Diabetes Mellitus	Presencia o no, según criterios diagnósticos establecidos por la ADA (34)	Dicotómica
Dislipidemia	Presencia o no, según criterios diagnósticos establecidos por la AACE/ACE (35)	Dicotómica
Obesidad	Presencia o no, tomando como referencia un IMC >30 kg./m ²	Dicotómica
Diálisis	Presencia o no	Dicotómica
<u>Clínicas</u>		
Diagnóstico	Tipo de VAA (GPA, PAM o VLR)	Categórica
Fenotipo clínico	3 fenotipos: -No grave: Manifestaciones granulomatosas predominantes, sin afección renal u otras manifestaciones vasculíticas prominentes. Usualmente positividad a PR3-ANCA -PR3 grave: Positividad a PR3-ANCA, con manifestaciones tanto granulomatosas como vasculíticas (es decir, afección renal y/o alguna otra manifestación prominente) -MPO grave: Positividad a MPO-ANCA, con manifestaciones vasculíticas principalmente (afección renal y/o alguna otra manifestación prominente)(36)	Dicotómica (por cada fenotipo)
ANCA por IFI	ANCA por IFI ≥ 1:20, cualquier patrón	Dicotómica
PR3	Positividad a PR3-ANCA por ELISA	Dicotómica
MPO	Positividad a MPO-ANCA por ELISA (Ambos valores acorde a valores de referencia establecidos por el laboratorio de Inmunología del INCMNSZ, que son variables según la fecha de la determinación)	Dicotómica

VAA: Vasculitis asociadas a ANCA, ANCA: Anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo, GPA: Granulomatosis con Poliangeitis, PAM: Poliangeitis microscópica, VLR: Vasculitis Limitada a Riñón, ACR: American College of Rheumatology, CHCC: Chapel Hill Consensus Conference, ADA: American Diabetes Association, AACE: American Association of Clinical Endocrinologists, ACE: American College of Endocrinologists, PR3: proteinasa 3, MPO: mieloperoxidasa, IFI: Inmunofluorescencia indirecta, INCMNSZ: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

*Pie de página correspondiente a la tabla de variables basales en la página anterior

b) Durante el tratamiento de inducción*

Variable	Descripción	Tipo de variable
Tipo de tratamiento inducción	Tratamiento con CFM o RTX de inducción.	Dicotómica
Edad	Edad al momento del inicio del tratamiento de inducción.	Numérica (años)
Tiempo de evolución	Tiempo de evolución de VAA.	Numérica (meses)
Esquema de RTX	Tipo de esquema de inducción: 375 mg/m ² por semana por 4 semanas, o 2 dosis de 1 g quincenales.	Categórica
Indicación de tratamiento	Indicación del tratamiento con RTX. (Inducción con diagnóstico "de novo", refractariedad a CFM o reinducción por recaída).	Categórica
Tamizaje para Tuberculosis	Realización de PPD y/o Quantiferon previo al inicio de RTX.	Dicotómica
Tamizaje para VIH	Realización de serología de tamizaje para VIH previo al inicio de RTX.	Dicotómica
Tamizaje para Hepatitis B (VHB y C (VHC)	Realización de serología de tamizaje para VHC y VHB previo al inicio de RTX.	Dicotómica
VSG	Valor de VSG previo al inicio de RTX o CFM.	Numérica (mm/h.)
PCR	Valor de PCR previo al inicio de RTX o CFM.	Numérica (mg./L)
TFGe	TFGe previo al inicio de RTX o CFM (cálculo mediante fórmula MDRD)	Numérica (ml./min./m ² S.C.)
Proteinuria de 24 hrs.	Proteinuria de 24 hrs. previo al inicio de RTX o CFM.	Numérica (g./24 hrs.)
Diálisis	Presencia o no.	Dicotómica
Clase histológica renal	En pacientes con biopsia renal. Clases: Focal, mixta, proliferativa y esclerótica.	Categórica
Tipo de manifestaciones	Tipo de manifestaciones previo al tratamiento de inducción (vasculíticas, granulomatosas o mixtas)	Categórica
ANCA por IFI	ANCA por IFI \geq 1:20, cualquier patrón.	Dicotómica
PR3	Positividad a PR3-ANCA por ELISA.	Dicotómica
MPO	Positividad a MPO-ANCA por ELISA.	Dicotómica
VDI	Puntaje en la escala VDI al inicio del tratamiento.	Numérica
BVAS/WG	Puntaje en la escala BVAS/WG al inicio del tratamiento.	Numérica
BVAS/WG, 3 meses	Puntaje en la escala BVAS/WG a los 3 meses de inicio del tratamiento.	Numérica
BVAS/WG, 6 meses	Puntaje en la escala BVAS/WG a los 6 meses de inicio del tratamiento.	Numérica
VDI, 6 meses	Puntaje en la escala VDI a los 6 meses de inicio de tratamiento.	Numérica
Bolos de MPD	Presencia o no .	Dicotómica
Dosis de PDN	Dosis de PDN o equivalente al inicio del tratamiento.	Numérica (mg.)
Plasmaféresis	Presencia o no.	Dicotómica
Dosis acumulada de CFM, 6 meses	Dosis que se acumuló de CFM a los 6 meses del tratamiento de inducción.	Numérica (grs.)
Dosis acumulada de RTX, 6 meses	Dosis que se acumuló de RTX a los 6 meses del tratamiento.	Numérica (grs.)
Dosis acumulada de esteroides	Dosis acumulada de esteroides a los 6 meses de tratamiento con RTX o CFM.	Numérica (grs.)

Dosis PDN, 6 meses	Dosis de PDN a los 6 meses de tratamiento con RTX o CFM.	Numérica (mg.)
Profilaxis con TMP/SMX	Tratamiento profiláctico con TMP/SMX durante la mayor parte del tratamiento de inducción con RTX o CFM.	Dicotómica
Remisión	Pacientes con BVAS/WG=0 independiente de dosis de PDN a los 6 meses de tratamiento de inducción con CFM o RTX.	Dicotómica
Tiempo a la remisión	Tiempo transcurrido hasta el momento de lograr remisión.	Numérica (meses)
Remisión completa	Pacientes con BVAS/WG=0 y sin uso de GC a los 6 meses de tratamiento de inducción con CFM o RTX.	Dicotómica
Tiempo a la remisión completa	Tiempo transcurrido hasta el momento de lograr remisión completa.	Numérica (meses)
VSG, 6 meses	Valor de VSG a los 6 meses del tratamiento de inducción con RTX o CFM.	Numérica (mm/h.)
PCR, 6 meses	Valor de PCR a los 6 meses del tratamiento de inducción con RTX o CFM.	Numérica (mg./L)
TFGe, 6 meses	TFGe a los 6 meses del tratamiento de inducción con RTX o CFM (cálculo mediante fórmula MDRD)	Numérica (ml./min./m ² S.C.)
Proteinuria de 24 hrs., 6 meses	Proteinuria de 24 hrs. a los 6 meses del tratamiento con RTX o CFM en inducción.	Numérica (g./24 hrs.)
Diálisis, 6 meses	Presencia o no, a los 6 meses de tratamiento de inducción	Dicotómica
ANCA por IFI, 6 meses	ANCA por IFI \geq 1:20, cualquier patrón, al término del tratamiento de inducción con RTX o CFM.	Dicotómica
PR3	Positividad a PR3-ANCA por ELISA, a los 6 meses de tratamiento de inducción con RTX o CFM.	Dicotómica
MPO	Positividad a MPO-ANCA por ELISA, a los 6 meses de tratamiento de inducción con RTX o CFM.	Dicotómica
Muerte	Muerte por cualquier causa desde la primer dosis de RTX o CFM de inducción hasta los 6 meses.	Dicotómica
Causa de muerte	Anotar la causa de muerte, si se conoce.	-
Infecciones graves	Infecciones graves durante el tratamiento de inducción con RTX o CFM.	Dicotómica
Tipo de infección grave	Describir el sitio de infección grave ocurrida en los 6 meses de inducción con CFM o RTX (ejemplo: neumonía, tejidos blandos, etc).	-
Más de una infección grave	Más de una infección grave durante el tratamiento de inducción con RTX o CFM.	Dicotómica
Leucopenia	Pacientes que desarrollaron leucopenia (<3000 céls./m ³) en algún momento durante los 6 meses de tratamiento con CFM o RTX.	Dicotómica
Neutropenia	Pacientes que desarrollaron neutropenia (<1,500 céls./mcl) en algún momento durante los 6 meses de tratamiento con CFM o RTX.	Dicotómica
Hipogammaglobulinemia	Pacientes con hipogammaglobulinemia (<6 g/L de IgG sérica) en algún momento durante los 6 meses de tratamiento con CFM o RTX.	Dicotómica
Hipogammaglobulinemia significativa	Pacientes con hipogammaglobulinemia significativa (<4 g/L de IgG sérica) en algún momento durante los 6 meses de tratamiento con CFM o RTX.	Dicotómica
Eventos cardiovasculares	Pacientes que desarrollaron eventos cardiovasculares durante los 6 meses de tratamiento de inducción con CFM o RTX.	Dicotómica
Neoplasia	Pacientes que desarrollaron neoplasias (excluyendo basocelulares) durante los 6 meses de tratamiento de inducción con CFM o RTX.	Dicotómica
Reacciones graves durante infusión de RTX	Pacientes que desarrollaron reacciones graves durante la infusión de RTX (angioedema, hipotensión, fiebre).	Dicotómica

CFM: Ciclofosfamida, RTX: Rituximab, VAA: Vasculitis asociadas a ANCA, ANCA: Anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo, PPD: Siglas en inglés para "Derivado Proteico Purificado", VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana, VSG: Velocidad de Sedimentación Globular, PCR: Proteína C Reactiva, TFGe: Tasa de Filtrado Glomerular estimada, MDRD: Modification in Diet in Renal Disease, PR3: proteinasa 3, MPO: mieloperoxidasa, IFI: Inmunofluorescencia indirecta, ELISA: Siglas en inglés para "Ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas", VDI: "Vasculitis Damage Index", BVAS/WG: "Birmingham Vasculitis Activity Score/Wegener's Granulomatosis", MPD: Metilprednisolona, PDN: Prednisona, TMP/SMX: Trimetoprim/Sulfametoxazol, GC: Glucocorticoides, IgG: Inmunoglobulina G

**Pie de página correspondiente a la tabla de variables durante el tratamiento de inducción en págs. 17 y 18

c) Durante el tratamiento de mantenimiento

Variable	Descripción	Tipo de variable
Edad	Edad al inicio de primera dosis de mantenimiento con RTX.	Numérica
Tiempo de evolución	Tiempo de evolución de VAA al momento de la primera dosis de mantenimiento con RTX.	Numérica (meses)
Indicación del tratamiento	Indicación para recibir RTX de mantenimiento (RTX de inducción previo, refractariedad a otro inmunosupresor o retratamiento).	Categórica
Respuesta previa a inducción con RTX	Inducción previa con RTX y remisión alcanzada.	Dicotómica
Número de dosis de RTX de mantenimiento	Número total de dosis de mantenimiento durante el seguimiento.	Numérica
Dosis acumulada de RTX de mantenimiento	Dosis acumulada de RTX durante el seguimiento en la fase de mantenimiento.	Numérica (grs.)
BVAS/WG	Puntaje en la escala BVAS/WG al inicio del tratamiento de mantenimiento.	Numérica
BVAS/WG, 3 meses	Puntaje en la escala BVAS/WG a los 3 meses de inicio tratamiento de mantenimiento.	Numérica
BVAS/WG, 6 meses	Puntaje en la escala BVAS/WG a los 6 meses de inicio tratamiento de mantenimiento.	Numérica
VDI	Puntaje en la escala VDI al inicio del tratamiento de mantenimiento.	Numérica
VDI, 6 meses	Puntaje en la escala VDI a los 6 meses del inicio del tratamiento de mantenimiento.	Numérica
VDI al final del seguimiento	Puntaje en la escala VDI al final del seguimiento	Numérica
Dosis de PDN	Dosis de PDN o equivalente al momento de primer dosis de mantenimiento con RTX.	Numérica (mg.)
Dosis de PDN, 6 meses	Dosis de PDN o equivalente a los 6 meses de inicio de tratamiento de mantenimiento con RTX.	Numérica (mg.)
Inmunosupresor concomitante	Fármaco inmunosupresor agregado, presencia o no.	Dicotómica
Tiempo entre cada dosis de RTX de mantenimiento	Tiempo transcurrido entre cada dosis de mantenimiento.	Numérica (meses)
Respuesta completa	Pacientes que alcanzaron respuesta completa (BVAS/WG=0 con dosis de PDN \leq 10 mg/d) en cualquier momento después de recibir RTX de mantenimiento.	Dicotómica
Tiempo a respuesta completa	Tiempo transcurrido hasta el momento de presentar respuesta completa.	Numérica (meses)
Recaída (mayor o menor)	Al menos una recaída mayor o menor durante el tratamiento de mantenimiento con RTX.	Dicotómica
Tiempo a la primer recaída	Tiempo hasta la primer recaída mayor o menor durante el mantenimiento con RTX.	Numérica (meses)
Recaída mayor	Al menos una recaída mayor durante el tratamiento de mantenimiento con RTX.	Dicotómica
Recaída menor	Al menos una recaída menor durante el tratamiento de mantenimiento con RTX.	Dicotómica
ANCA	ANCA por IFI \geq 1:20, cualquier patrón, durante el tratamiento de mantenimiento.	Dicotómica

Indicación de nueva dosis de RTX	Criterio para otorgar nueva dosis de mantenimiento de RTX. (6 meses, conteo de linfocitos B, títulos de ANCA o recaída de la enfermedad).	Categorica
Muerte	Muerte por cualquier causa durante el tratamiento de mantenimiento con RTX.	Dicotómica
Causa de muerte	Causa de muerte, si se conoce.	-
Infecciones graves	Al menos una infección grave desde la primera dosis de RTX de mantenimiento hasta el fin del seguimiento.	Dicotómica
Tipo de infección grave	Describir el sitio de infección grave ocurrida durante el mantenimiento con RTX (ej. Neumonía, tejidos blandos, etc.).	-
Más de una infección grave	Más de una infección grave durante el tratamiento de mantenimiento con RTX.	Dicotómica
Leucopenia	Pacientes que desarrollaron leucopenia (<3000 céls./m ³) en algún momento durante el tratamiento de mantenimiento con RTX.	Dicotómica
Neutropenia	Pacientes que desarrollaron neutropenia (<1,500 céls./mcl) en algún momento durante el tratamiento de mantenimiento con RTX.	Dicotómica
Hipogammaglobulinemia	Pacientes con hipogammaglobulinemia (<6 g/L de IgG sérica) dentro de los primeros 6 meses de tratamiento de mantenimiento.	Dicotómica
Hipogammaglobulinemia significativa	Pacientes con hipogammaglobulinemia significativa (<4 g/L de IgG sérica) dentro de los primeros 6 meses de tratamiento de mantenimiento.	Dicotómica
Eventos cardiovasculares	Pacientes que desarrollaron eventos cardiovasculares durante el tratamiento de mantenimiento con RTX.	Dicotómica
Neoplasia	Pacientes que desarrollaron neoplasias (excluyendo basocelulares) durante el tratamiento de mantenimiento con RTX.	Dicotómica
Reacciones graves durante infusión de RTX	Pacientes que desarrollaron reacciones graves durante la infusión de RTX (angioedema, hipotensión, fiebre).	Dicotómica
Tiempo total de seguimiento	Tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento de mantenimiento hasta cualquiera de los siguientes: - Muerte. - Cambio a otro inmunosupresor de mantenimiento (ej.: AZA). - Continuación de tratamiento con RTX y menos de 6 meses transcurridos desde última dosis.	Numérica (meses)
Motivo de pérdida de seguimiento	Indicar el motivo	-

RTX: Rituximab, VAA: Vasculitis asociadas a ANCA, ANCA: Anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo, VDI: "Vasculitis Damage Index", BVAS/WG: "Birmingham Vasculitis Activity Score/Wegener's Granulomatosis", PDN: Prednisona, IFI: Inmunofluorescencia indirecta, IgG: Inmunoglobulina G, AZA: Azatioprina

Asimismo, se utilizaron las siguientes definiciones para evaluar desenlaces en los pacientes:

a) Fase de inducción:

- Remisión a 6 meses: BVAS/WG de 0 puntos.
- Remisión completa a 6 meses: BVAS/WG de 0 puntos sin GC.

a) Fase de mantenimiento:

- Respuesta completa: BVAS/WG de 0 puntos con PDN \leq 10 mg./día.
- Recaída mayor: BVAS/WG \geq 3 puntos posterior a inicio de tratamiento.
- Recaída menor: Recurrencia de una manifestación que no compromete la vida o función de algún órgano.
- Tiempo total de seguimiento: Determinado por la muerte del paciente, cambio de inmunosupresor por cualquier motivo, o la última valoración médica dentro de los 6 meses posterior a la última aplicación de RTX.

En ambas fases, se consideró una infección grave como aquella que ameritara manejo intrahospitalario.

9. Metodología y procedimientos

Para el desarrollo del presente estudio se recurrió a la revisión del expediente clínico tanto físico como electrónico, así como de las diversas plataformas disponibles también por vía electrónica a través de la red del INCMNSZ para la consulta de exámenes de laboratorio y gabinete disponibles. Se empleó una hoja de captura de datos para el registro de las variables previamente detalladas, con formato distinto según se tratara de pacientes en tratamiento ya sea en fase de inducción o de mantenimiento (**Anexos 3 y 4**, respectivamente).

Se aplicaron las escalas de “Birmingham Vasculitis Activity Score/Wegener’s Granulomatosis (BVAS/WG)” y “Vasculitis Damage Index (VDI)” para puntuar de forma objetiva el grado de actividad de la enfermedad y el daño acumulado. Para lo anterior, se emplearon formatos estandarizados para cada medición realizada en cada uno de los pacientes (**Anexos 5 y 6**, respectivamente). Se describen a continuación las características de ambas escalas:

- a) La escala BVAS/WG está compuesta por 34 variables que abarcan manifestaciones clínicas agrupadas en 9 sistemas (incluyendo un décimo apartado para otras posibles manifestaciones contempladas por el evaluador). Se otorga un puntaje de 3 para aquellas manifestaciones consideradas mayores (es decir, que involucran compromiso de la función de un órgano y que suelen ser del tipo vasculítico) y 1 para manifestaciones menores.

Asimismo, la escala permite diferenciar entre una actividad nueva (o peor a la ya presente) de una persistente; para ello se plantea un punto de corte de 28 días desde la aparición de una manifestación dada. Cada variable debe ser atribuida a la VAA por el evaluador como la causa subyacente más probable de dicha manifestación, debiendo descartarse otras causas de forma razonable. El puntaje total resulta de la suma aritmética de todos los puntajes correspondientes a cada manifestación en individual (37).

- b) La escala VDI está compuesta por 64 variables divididas en 11 categorías (definidas por el órgano y/o sistema afectado), cada una con una puntuación de 1. De igual forma, la suma aritmética de todas las variables define el puntaje total. Cada manifestación debe haber estado presente por un periodo mínimo de 3 meses previo a la valoración, independientemente de si la misma se considera asociada directamente a actividad de la enfermedad o a efecto adverso de los fármacos empleados para tratarla (38).

Una vez recabada la información en las hojas de captura, se procedió al vaciamiento de los datos a la base electrónica previamente diseñada para tal fin. En todos los casos en que existiera duda en relación a la aplicación de criterio clínico para el registro de una o varias variables (i.e. atribución de una manifestación clínica a actividad de la enfermedad estudiada o la reafirmación de un diagnóstico en base a un fenotipo clínico) fueron discutidos de forma grupal entre los participantes del presente protocolo para tomar una decisión consensuada.

10. Consideraciones éticas

El desarrollo del presente estudio se apegó a los lineamientos enunciados en la Declaración de Helsinki. Esta investigación se consideró de riesgo mínimo para el paciente de acuerdo a la Ley General de Salud contenida en la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud en seres humanos, título segundo, capítulo I, artículo 17, publicada en el Diario Oficial de la Federación el día 6 de enero de 1987.

Se cuenta además con la respectiva aprobación del Comité de Ética en Investigación y del Comité de Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, con número de referencia 3498 (se adjunta aprobación por el Comité de Ética como **Anexo 7**).

11. Análisis estadístico

Se determinó un tamaño de muestra a conveniencia, dado que el estudio no está diseñado para detectar diferencias estadísticamente significativas para “superioridad” o “no inferioridad” de un tratamiento sobre otro. Debido a que no hay estudios previos en población mexicana, se incluyó el número de sujetos observado en los estudios piloto previos (24-50 pacientes).

Se utilizó estadística descriptiva. Se expresaron las variables continuas como medianas con rangos intercuartiles (p25-p75), y las categóricas como números y porcentajes. Se emplearon las pruebas “T” de Student y “U” de Mann-Whitney para analizar las diferencias entre variables continuas, así como las pruebas de “chi” cuadrada y exacta de Fisher para las variables categóricas. Se realizó un pareamiento de los pacientes en el grupo de inducción con RTX en relación 1:1 con pacientes tratados con ciclofosfamida (CFM), en función de las siguientes variables: edad al diagnóstico (rango de ± 6 años), género, tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe, con rango de ± 15 ml./min./S.C.²) y puntaje en la escala BVASWG al momento del inicio del tratamiento (rango de ± 6 puntos). Se realizaron análisis univariados para comparar las características de los pacientes tratados con RTX o con CFM, y para comparar las características de los pacientes con RTX que alcanzaron o no remisión. Se calcularon razones de momios con intervalos de confianza del 95% con las variables significativas del análisis univariado. Por último, se llevó a cabo un análisis de riesgos proporcionales de Cox para evaluar posibles variables relacionadas a recaídas durante la fase de mantenimiento con RTX. Se empleó el software Stata versión 12.0 para el análisis de los datos.

12. Recursos, financiamiento y factibilidad

El presente estudio, al ser de carácter observacional, retrospectivo y descriptivo, no depende de un financiamiento y por tales características se considera factible.

13. Resultados

a) Fase de inducción

Un total de 34 pacientes recibieron RTX como terapia de inducción en el periodo comprendido de Enero 2014 a Octubre 2020. Al momento del diagnóstico, los pacientes tuvieron una mediana de edad de 51 años (38-60), y 21 (61.7%) fueron mujeres. Las comorbilidades fueron frecuentes, siendo la más prevalente la obesidad (12 pacientes, 35%). El tipo de VAA predominante fue GPA (29 pacientes, 85%), el fenotipo más frecuente fue el PR3 grave en 24 (71%), con una mayor prevalencia de positividad a PR3-ANCA (25/33 pacientes, 76%). Las variables basales en los 34 pacientes en tratamiento de inducción con CFM no mostraron diferencias estadísticamente significativas, a excepción de una mayor positividad a MPO-ANCA en el grupo de RTX (62 vs. 31%, $p=0.03$). Seis pacientes en el grupo de CFM no pudieron ser clasificados dentro de un fenotipo de la enfermedad debido a una falta de determinación basal de anticuerpos específicos. Las características basales de los pacientes que recibieron tratamiento de inducción con RTX y CFM se despliegan en la **Tabla 1**.

Al momento de inicio del tratamiento de inducción, los pacientes en el grupo de RTX mostraron una mayor duración de la enfermedad (mediana de 11.5 vs. 0 años, $p<0.0001$), así como niveles más bajos de VSG (10 mm/hr vs 79 mm/hr, $p<0.0001$) comparados con el grupo de CFM. El tipo de manifestaciones clínicas se vio distribuido de forma similar entre los grupos de RTX y CFM: vasculíticas en 12 pacientes (35%) vs. 18 (53%), mixtas en 15 (44%) vs. 13 (38%) y granulomatosas en 7 (21%) vs. 3 (9%), respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas. Asimismo, los pacientes en el grupo de RTX mostraron un mayor puntaje en la escala VDI (mediana de 2 vs. 0 puntos, $p=0.0003$), y presentaron en mayor proporción positividad a MPO-ANCA (14/18 (78%) vs. 8/24 (33%), $p=0.006$); la interpretación de este último resultado se ve limitado por la baja tasa de determinación de ANCA en toda la cohorte. No se observaron otras diferencias significativas entre ambos grupos al momento del tratamiento de inducción, como se muestra en la **Tabla 2**.

El esquema de tratamiento con RTX más empleado fue el de la administración de 1 gramo en los días 0 y 15 (31 pacientes, 91%), y la principal indicación para su uso fue el de una recaída de la enfermedad (16 pacientes, 47%). Previo al inicio del tratamiento con RTX se realizó tamizaje para tuberculosis en 18 pacientes (53%), para VIH en 23 (68%), y para hepatitis viral crónica en 24 (71%).

Las variables completas al inicio del tratamiento de inducción se despliegan en la **Tabla 2 y Gráficos 1 a 3**.

El análisis a los 6 meses de tratamiento incluyó 33 pacientes en el grupo de RTX (1 muerte en dicho grupo, especificada más adelante) y el grupo comparativo con CFM. La remisión fue alcanzada en 22 pacientes (67%) en el grupo de RTX y 18 (53%) en el grupo de CFM ($p=0.32$), sin diferencias en el tiempo para alcanzar la remisión entre grupos (4 vs 3 meses, $p=0.81$). La mediana de dosis acumulada de GC fue menor en el grupo de RTX (6.1 vs. 7.8 grs. en el grupo de CFM, $p= 0.02$). La tasa de positividad de anticuerpos específicos se vio limitada por una baja cuantificación de los mismos: 38% PR3-ANCA y 25% tanto MPO-ANCA como ANCA por IF. No hubo diferencias significativas entre grupos en los reactantes de fase aguda, tasa de filtrado glomerular ni proteinuria de 24 horas a los 6 meses de tratamiento. Los desenlaces a 6 meses en ambos grupos se expresan en la **Tabla 3**. La terapia concomitante (que incluye el tratamiento inicial con glucocorticoides, el uso de plasmaféresis y la profilaxis antimicrobiana) no presentó diferencias significativas entre ambos grupos, y se encuentra resumida en la **Tabla 4**.

Se realizó un análisis univariado para comparar aquellos pacientes en el grupo de RTX que alcanzaron remisión ($n=22$) y aquellos que no alcanzaron remisión a los 6 meses ($n=11$). Se identificó una menor edad (mediana de 50 años, 36-59 en rangos intercuartiles) como el único factor asociado a remisión en comparación con una mediana de 60 años (56-68), con una razón de momios (RM) de 5.4 (IC 95%, 0.94-30.9, $p= 0.058$). Este análisis se muestra en la **Tabla 5**. Debido a que no hubo otras variables con significancia estadística no fue posible realizar un análisis multivariado.

Durante la fase de tratamiento de inducción, se observaron infecciones graves en 9 pacientes (26%) en el grupo de RTX, y 1 solo evento en el grupo de CFM (3%) ($p= 0.01$). Los eventos infecciosos graves fueron: 8 neumonías (1 en el grupo de CFM), 1 infección por virus de herpes zóster, 1 osteomielitis, 1 diverticulitis y 1 pielonefritis. Se presentó más de 1 infección grave en 3 pacientes (9%) del primer grupo. Sólo se determinaron niveles de inmunoglobulina G sérica (IgG) en 14 pacientes en el grupo de RTX, de los cuales 7 (50% del total) desarrollaron hipogammaglobulinemia. En el grupo con RTX, se registró leucopenia en 4 pacientes (12%) y neutropenia en 2 (6%). No se registraron reacciones graves relacionadas a la infusión de RTX, eventos cardiovasculares o neoplasias durante el tratamiento de inducción.

Una paciente falleció a los 2 meses de inicio del tratamiento de inducción con RTX, cuya causa no pudo ser determinada, mientras que no se registraron muertes entre los pacientes que recibieron CFM.

b) Fase de mantenimiento

Se incluyeron 24 pacientes en tratamiento de mantenimiento con RTX, los cuales tuvieron una mediana de edad de 44 años (31-62), y 15 (62.5%) fueron mujeres. 22 pacientes (92%) tenían diagnóstico de GPA, y el resto PAM. La mayoría recibieron el esquema posterior a concluir tratamiento de inducción con RTX (15 pacientes, 63%). Las variables basales (al momento del diagnóstico) y al momento de inicio del tratamiento de mantenimiento se encuentran plasmadas en el **Gráfico 4** y las **Tablas 6 y 7**.

Durante la fase de mantenimiento, los pacientes tuvieron una mediana de seguimiento de 19 meses (15.5-32.5); se documentaron 13 recaídas (8 menores y 5 mayores) en 8 pacientes, con un total de 640 pacientes-meses. La mediana de tiempo a la primera recaída fue de 13.5 meses (4.5-20.5). Veintitrés pacientes (96%) alcanzaron respuesta completa a los 0 (0-3) meses del tratamiento de mantenimiento. Los desenlaces durante la fase de mantenimiento se presentan en la **Tabla 8**. El número total de infusiones de RTX durante esta fase en todos los pacientes fue de 40, con un intervalo mínimo de 5 meses y máximo de 18 meses entre las dosis subsecuentes. El principal criterio para decidir la administración de dosis subsecuentes de RTX fue un esquema fijo (6 meses), con otros criterios representados también en el **Gráfico 5**.

No fue posible encontrar alguna variable que se asociara con un mayor riesgo de recaídas durante el mantenimiento en el análisis de riesgos proporcionales de Cox.

Durante el tiempo total de seguimiento de esta cohorte de pacientes, se presentaron 5 infecciones graves (4 pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 de los cuales 2 fallecieron, y 1 con neumonía no asociada a este virus que también tuvo como desenlace la muerte). Se determinaron niveles de IgG en 8 pacientes en el grupo de RTX, de los cuales sólo 1 (13% del total) desarrolló hipogammaglobulinemia. Se registró únicamente 1 paciente con leucopenia (4%). No se registraron reacciones graves relacionadas a la infusión de RTX, eventos cardiovasculares o neoplasias durante esta fase de tratamiento.

14. Discusión

El presente estudio describe las características demográficas y clínicas de pacientes de origen mestizo-mexicano con VAA y expone las tasas de respuesta al tratamiento inmunosupresor estándar actual, en base a los consensos internacionales. Éste es, hasta nuestro conocimiento, el primer estudio que analiza los desenlaces del tratamiento con RTX en sus dos fases (inducción y mantenimiento) en población latinoamericana, así como el análisis comparativo entre las dos principales líneas de tratamiento de inducción (RTX y CFM) en esta población.

Nuestra cohorte de pacientes presenta una mediana de edad al diagnóstico de VAA de 50 años, la cual es equiparable a la observada entre los pacientes incluidos en el estudio RAVE (si bien más del 90% de los participantes en esta cohorte era de origen caucásico), y se encuentra dentro de los rangos presentados por otras cohortes internacionales. De igual forma, si bien en nuestra cohorte existe preponderancia del género femenino (con una relación aproximada de 3:2), dicha relación es comparable con la proporción entre mujeres y hombres en las diferentes poblaciones previamente estudiadas. Es de hacer notar la alta prevalencia de comorbilidades aquí evidenciada, la cual corresponde con la reportada en la población general mexicana (39). Pocas cohortes internacionales han reportado estas variables (40), lo que dificulta extrapolar estos datos. Una característica contrastante de nuestro grupo de pacientes es la alta positividad a los MPO-ANCA (38% en la cohorte de inducción), cifra que suele ubicarse entre 10-15% en otros estudios; son escasas las cohortes con una representación similar, siendo quizá la más numerosa de ellas la reportada por Schirmer et al. (41), quienes encontraron una positividad del 33% entre más de 300 pacientes. Sin embargo, tanto en esta como en muchas otras publicaciones la positividad a anticuerpos específicos es mutuamente excluyente; de forma contraria en nuestro estudio, donde muchos pacientes presentaron positividad a MPO-ANCA a títulos bajos de forma concomitante a una positividad a PR3-ANCA preponderante. Lo anterior se correlaciona con la mayor prevalencia de GPA (\approx 80%), que resulta comparable con lo reportado en la literatura médica.

En un estudio reciente (42), cuyo objetivo fue validar una escala de riesgo renal en VAA a la par de la clasificación histopatológica renal propuesta por Berden, et al.(43), se mostró una prevalencia de la clase esclerótica del 12%, misma que tiende a replicarse en las diferentes cohortes internacionales, con mayor variabilidad en la distribución de las demás clases. En nuestra cohorte de tratamiento de

inducción, por el contrario, se evidenció una mayor prevalencia de dicha clase (34%), misma que en un metaanálisis reciente se encontró asociada con una tasa de supervivencia renal a 10 años del 47% (44), la más baja entre todas las clases histológicas renales.

La tasa de remisión observada en nuestros pacientes bajo tratamiento de inducción con RTX y CFM (67% y 53% respectivamente) puede compararse con la evidenciada en los dos ECAs más importantes que compararon ambas líneas de tratamiento: RAVE (tasa del 64% y 53%, respectivamente) (16) y RITUXVAS (76% y 82%) (18). Existen diferencias notables que influyen en los resultados anteriores, siendo fundamentales el criterio para definir remisión (distinto entre ambos ECAs) y las características basales de los pacientes. Dichas diferencias se recogen en la **Tabla 9**. La respuesta renal derivada del estudio RAVE corresponde a un análisis post-hoc que incluyó solo a los participantes con compromiso renal en el estudio original.

En cuanto al tratamiento de mantenimiento, el desenlace que mejor refleja los objetivos de esta fase es la tasa de recaídas, que en nuestro estudio fue del 33% entre los pacientes. Lo anterior contrasta con tasas menores reportadas en los principales ECAs que estudian esta modalidad de tratamiento. Existen variables metodológicas en dichos estudios que pueden explicar esta discrepancia: la primera es el carácter prospectivo de muchos de ellos, lo que conlleva un control más estricto en el seguimiento de los pacientes (incluyendo dosis e intervalos de administración de la terapia biológica bien definidos en cada uno). Otra variable es la heterogeneidad en las definiciones de ciertos desenlaces y el tratamiento adyuvante; por ejemplo, el estudio MAINRITSAN tomó en cuenta únicamente las recaídas mayores como desenlace primario, y el porcentaje de pacientes que no empleaban GC al momento de la medición del desenlace en el estudio MAINRITSAN 2 fue considerablemente más bajo, aumentando la probabilidad de un mejor control de la enfermedad dependiente de este grupo de fármacos. Por último, en estos estudios todos los pacientes incluidos se encontraban en remisión clínica al momento del reclutamiento, condición que no se cumplió en algunos de nuestros pacientes dado que las indicaciones para el inicio de RTX fueron variables. La información anterior se muestra en la **Tabla 10**. Posibles factores referentes al diseño de nuestro estudio que potencialmente influyeron en los resultados son: el retraso en la aplicación de nuevas dosis dentro de un esquema semestral (fijo) derivado de causas diversas (Ej.: disponibilidad del fármaco, complicación infecciosa o motivos personales varios referentes al paciente), así como la tendencia a aplicar este esquema de tratamiento en pacientes ya considerados refractarios a otros medicamentos.

Existen además hallazgos relevantes por mencionar referentes a efectos adversos. El RTX claramente se asoció con un mayor número de eventos de infecciones graves durante la fase de inducción (9 vs. 1 en el grupo de CFM, $p=0.01$), no así en la de mantenimiento. Lo anterior plantea un perfil de seguridad más reservado y la consideración de comorbilidades que puedan estar presentes en un determinado paciente previo al inicio del tratamiento. La frecuencia de estos eventos en nuestra cohorte no es, sin embargo, discordante con otros reportes, tales como el metaanálisis realizado por Thery-Casari, et al. (45), el cual concluye una tasa global de presentación de 15.4% con una importante heterogeneidad en la metodología de los estudios incluidos. Un estudio más reciente que analizó desenlaces varios en dos cohortes provenientes de dos países (incluyendo México), reportó una incidencia de complicaciones infecciosas del 24% (46). Se han descrito factores de riesgo asociados al desarrollo de infecciones graves; en el estudio por Caballero-Islas, et al., dichos factores identificados fueron, entre otros, un fenotipo clínico tipo PR3 grave con afección pulmonar, así como una mayor estancia en la UCI (Unidad de Cuidados Intensivos) (47); en el caso de nuestra cohorte, la limitada cantidad de pacientes incluidos no permitió identificar asociaciones con significancia estadística. Asimismo, consistente con lo reportado en la literatura internacional (incluyendo los reportes anteriores), la infección más prevalente fue la neumonía.

No fue posible integrar una asociación entre los eventos infecciosos y la presencia de hipogammaglobulinemia, dada la baja tasa de determinación de este parámetro en el seguimiento de los pacientes; sin embargo, fue un hallazgo frecuente en la mitad de los pacientes con determinación sérica de IgG (7 pacientes, 50%), de entre los cuales 5 presentaron una infección grave.

Por último, es de especial relevancia resaltar que el último periodo de inclusión de pacientes a nuestro estudio coincidió con el inicio de la emergencia sanitaria marcada por la propagación de la nueva cepa de coronavirus SARS-CoV-2, situación que se vio reflejada en la muerte de 2 pacientes durante el seguimiento de los pacientes bajo tratamiento de RTX de mantenimiento. La evidencia hasta ahora acumulada indica que los pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) son más susceptibles a tener una evolución desfavorable durante el curso de la infección por SARS-CoV-2, particularmente aquellos bajo tratamiento con RTX en comparación con cualquier otro tratamiento inmunosupresor (RM = 4.04) (48). Estos resultados provienen del registro internacional "Global Rheumatology Alliance", en donde no se ha observado que las vasculitis sistémicas impliquen un riesgo particularmente alto respecto a otras (EAS). En un reporte reciente surgido de una cohorte de 100

pacientes en un solo centro, dos pacientes (2%) presentaron diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 (durante la fase de mantenimiento con RTX), una de ellas asintomática y la otra desarrolló insuficiencia respiratoria y muerte (49).

Existen varias fortalezas que caracterizan a nuestro estudio. La primera es que complementa la información ya descrita de los pacientes con VAA mestizos mexicanos al aportar datos sobre los desenlaces con el tratamiento, específicamente con RTX. La segunda es el número de pacientes incluidos, ya que si bien existen cohortes internacionales constituidas por cientos de casos de VAA, la nuestra reúne a participantes de un solo centro, lo que resulta inusual al tratarse de patologías con una muy baja incidencia. Una tercera fortaleza es la descripción de la variable de histopatología renal en los grupos de inducción, con resultados notables como ya fue expresado. Por último, se incluyó a pacientes con manifestación renal grave, un subgrupo excluido en algunas cohortes dada la alta morbilidad que conlleva esta presentación, especialmente en aquellas que estudian al RTX como terapia de inducción (16,22).

Se pueden identificar también debilidades en nuestro estudio. La primera deriva del carácter retrospectivo del mismo, lo que conlleva sesgos de medición (Ej.: El puntaje en las escalas de BVAS/WG y VDI depende, en parte, de la búsqueda intencionada de afecciones presentes de forma subclínica o la realización de estudios de gabinete específicos; otro ejemplo claro es el cálculo de la dosis acumulada de glucocorticoides dada la reducción gradual de dosis en el tiempo, la cual no se encuentra estandarizada y por tanto vuelve a la aplicación de esquemas con tal fin muy heterogénea), y de confusión (en este caso, una falsa relación encontrada entre dos variables, de entre las cuales una o ambas puedan ser dependientes de otras variables independientes no medidas o analizadas). Por otro lado, destaca también la diferencia en el tiempo de evolución de la enfermedad entre los grupos de RTX y CFM, que impacta sobre el daño acumulado observado en los pacientes del primer grupo (por medio de la escala VDI) y otras variables como los reactantes de fase aguda y la dosis acumulada de GC. Lo anterior refleja de forma directa una indicación del tratamiento con RTX en contexto de recaída posterior al uso de otros inmunosupresores, contrario al grupo de CFM en que dicho fármaco fue empleado como el primer inmunosupresor al diagnóstico de la enfermedad en la gran mayoría de los pacientes. En el grupo de mantenimiento con RTX, una accesibilidad limitada al fármaco fue un factor primordial que potencialmente impactó sobre la escasa cantidad de pacientes incluidos. Asimismo, los pacientes no fueron aleatorizados y tanto el tratamiento como la solicitud de estudios no

fueron protocolizados, sino que dependieron del criterio del médico tratante. Por último, el uso de terapia antibiótica profiláctica y el tamizaje de infecciones crónicas latentes no fue generalizado a todos los pacientes con VAA, lo que representa un área de mejora en la atención de estas enfermedades.

15. Conclusión

Los resultados de nuestro estudio muestran, en población de origen mestizo mexicano, la efectividad del RTX para lograr la remisión en el tratamiento de inducción de las VAA refractarias a un tratamiento inmunosupresor previo. Hasta nuestro conocimiento, esta es la primera cohorte de pacientes de este grupo poblacional que busca analizar comparativamente la respuesta al tratamiento con RTX y CFM. Como asociación de relevancia clínica se encontró que una menor edad al inicio del tratamiento (50 vs. 60 años) aumenta la probabilidad de lograr la remisión de la enfermedad (RM = 5.4) entre pacientes tratados con RTX. Por otro lado, en nuestro estudio el RTX empleado durante la fase de inducción se asoció claramente a una mayor tasa de infecciones graves en comparación a la CFM, lo que correlaciona con lo reportado en otras cohortes internacionales.

El análisis de los desenlaces en los pacientes bajo tratamiento de mantenimiento con RTX mostró una mayor tasa de recaídas con respecto a otros reportes en la literatura, con posibles factores asociados ya comentados previamente, y que aunados a la falta de otro esquema de tratamiento comparativo (i.e. azatioprina) limitan la interpretación de este resultado. Durante esta fase el RTX mostró un buen perfil de seguridad.

Los resultados del presente estudio también revelan áreas de oportunidad para mejorar la calidad de la atención de este grupo de pacientes en nuestro Instituto, y que pueden englobarse principalmente en las estrategias de prevención primaria de complicaciones infecciosas que forman parte del estándar de manejo actual de estos pacientes.

16. Referencias bibliográficas

1. Kitching AR, Anders HJ, Basu N, et al. ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2020;6(1).
2. Geetha D, Jefferson JA. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2020;75(1):124–37.
3. Hassan RI, Gaffo AL. Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19(2).
4. Harper L, Morgan MD, Walsh M, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: Long-term follow-up. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(6):955–60.
5. Cartin-Ceba R, Golbin JM, Keogh KA, 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.
6. Lamprecht P, Kerstein A, Klapa S, et al. Pathogenetic and clinical aspects of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitides. *Front Immunol*. 2018;9(APR):1–10.
7. Schioppo T, Ingegnoli F. Current perspective on rituximab in rheumatic diseases. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:2891–904.
8. Specks U, Fervenza FC, McDonald TJ, Hogan MCE. Response of Wegener's granulomatosis to anti-CD20 chimeric monoclonal antibody therapy. *Arthritis Rheum*. 2001;44(12):2836–40.
9. Keogh KA, Ytterberg SR, Fervenza FC, et al. Rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: Report of a prospective, open-label pilot trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(2):180–7.
10. Eriksson P. Nine patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis successfully treated with rituximab. *J Intern Med*. 2005;257(6):540–8.
11. 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.
12. Stasi R, Stipa E, Del Poeta G, et al. Long-term observation of patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with rituximab. *Rheumatology*.

- 2006;45(11):1432–6.
13. Lapraik C, Watts R, Bacon P, et al. BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(10):1615–6.
 14. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(3):310–7.
 15. Furuta S, Iwamoto T, Nakajima H. Update on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Allergol Int [Internet]*. 2019;68(4):430–6.
 16. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363(3):221–32.
 17. Geetha D, Specks U, Stone JH, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(4):976–85.
 18. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363(3):211–20.
 19. Cortazar FB, Muhsin SA, Pendergraft WF, et al. Combination Therapy With Rituximab and Cyclophosphamide for Remission Induction in ANCA Vasculitis. *Kidney Int Reports [Internet]*. 2018;3(2):394–402.
 20. Geetha D, Hruskova Z, Segelmark M, et al. Rituximab for treatment of severe renal disease in ANCA associated vasculitis. *J Nephrol*. 2016;29(2):195–201.
 21. Specks U, Merkel PA, Seo P, et al. Efficacy of Remission-Induction Regimens for ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 2013;369(5):417–27.
 22. Miloslavsky EM, Specks U, Merkel PA, et al. Rituximab for the treatment of relapses in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(11):3151–9.
 23. Smith RM, Jones RB, Specks U, et al. Rituximab as therapy to induce remission after relapse in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(9):1243–9.
 24. Chung SA, Langford CA, Maz M, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis. *Arthritis Care Res*. 2021;73(8):1088–105.
 25. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus Azathioprine for Maintenance in ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 2014;371(19):1771–80.

26. Terrier B, Pagnoux C, Perrodeau É, et al. Long-term efficacy of remission-maintenance regimens for ANCA-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(8):1151–7.
27. Smith R, Jayne D MP. A Randomized, Controlled Trial of Rituximab versus Azathioprine After Induction of Remission with Rituximab for Patients with ANCA-associated Vasculitis and Relapsing Disease [abstract] [Internet]. *Arthritis Rheumatol*. 2019; 71 (suppl 10). 2019.
28. Charles P, Perrodeau É, Samson M, et al. Long-Term Rituximab Use to Maintain Remission of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2020;173(3):179–87.
29. Silva F, Massardo L, Mimica M, et al. Use of rituximab in Hispanic patients with severe ANCA associated vasculitis: A 6 years experience in a tertiary centre in Chile. *Presse Med*. 2013;42(4):777.
30. Sánchez-Escuredo A, Núñez R, Ibernón M, et al. Tratamiento con rituximab en la granulomatosis de Wegener refractaria a la terapia convencional. *Nefrología*. 2011;31(4):502–4.
31. Muñoz SA, Gandino I, Orden AO, Allevi A. Granulomatosis de wegener refractaria: rol terapéutico de rituximab: revisión de tres casos. *Rev argent Reum*. 2010;21(4):33–8.
32. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener’s granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 1990;33(8):1101–7.
33. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 Revised International Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):1–11.
34. Care D, Suppl SS. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(January):S15–33.
35. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocr Pract* [Internet]. 2017;23(April):1–87.
36. Mahr A, Specks U, Jayne D. Subclassifying ANCA-associated vasculitis: A unifying view of disease spectrum. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2019;58(10):1707–9.
37. Stone JH, Hoffman GS, Merkel PA, et al. A disease-specific activity index for Wegener’s granulomatosis: Modification of the Birmingham Vasculitis Activity Score. *Arthritis Rheum*.

- 2001;44(4):912–20.
38. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, et al. Development and initial validation of the vasculitis damage index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum.* 1997;40(2):371–80.
 39. Shamah LT, Cuevas NL, Romero MM, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19. Resultados Nacionales [Internet]. Instituto Nacional de Salud Pública. 2020. 268 p.
 40. Puéchal X, Iudici M, Calich AL, et al. Rituximab for induction and maintenance therapy of granulomatosis with polyangiitis: A single-centre cohort study on 114 patients. *Rheumatol (United Kingdom).* 2019;58(3):401–9.
 41. Schirmer JH, Wright MN, Herrmann K, et al. Myeloperoxidase–Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)–Positive Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener’s) Is a Clinically Distinct Subset of ANCA-Associated Vasculitis: A Retrospective Analysis of 315 Patients From a German Vasculitis Referral Cent. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(12):2953–63.
 42. Mejía-Vilet JM, Martín-Nares E, Cano-Verduzco ML, Pérez-Arias AA, Sedano-Montoya MA, Hinojosa-Azaola A. Validation of a renal risk score in a cohort of ANCA-associated vasculitis patients with severe kidney damage. *Clin Rheumatol.* 2020;39(6):1935–43.
 43. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(10):1628–36.
 44. van Daalen EE, Wester Trejo MAC, Göçeroglu A, et al. Developments in the histopathological classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(8):1103–11.
 45. Thery-Casari C, Euvrard R, et al. Severe infections in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides receiving rituximab: A meta-analysis. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2020;19(5):102505.
 46. Segelmark L, Flores-Suárez L, Mohammad A. Severe infections in patients with ANCA-associated vasculitis treated with rituximab. *Rheumatology.* 2021;1–8.
 47. Caballero-Islas AE, Hoyo-Ulloa I, García-Castro A, Hinojosa-Azaola A. Severe infections in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a retrospective cohort study with a clinical phenotype approach. *Rheumatol Int* [Internet]. 2020;40(10):1657–66.
 48. Strangfeld A, Schäfer M, Gianfrancesco MA, et al. Factors associated with COVID-19-related

- death in people with rheumatic diseases: Results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(7):930–42.
49. Quartuccio L, Treppo E, Binutti M, et al. Timing of rituximab and immunoglobulin level influence the risk of death for COVID-19 in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatol (United Kingdom).* 2021;60(7):3476–7.
50. Charles P, Terrier B, Perrodeau É, et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: Results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Ann Rheum Dis.* 2018;77(8):1144–50.
51. Smith RM, Jones RB, Guerry MJ, et al. Rituximab for remission maintenance in relapsing antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(11):3760–9.

17. Anexos

Tabla 1. Características basales de los pacientes en tratamiento de inducción (al diagnóstico)

Variable	Rituximab (n=34) n (%) o mediana (p25-p75)	Ciclofosfamida (n=34) n (%) o mediana (p25-p75)	Valor de p
Género, femenino/masculino, n/n	21/13	21/13	1.00
Edad al diagnóstico, años	51 (38-60)	50 (37-55)	0.54
Comorbilidades			
Obesidad	12 (35)	9 (26)	0.60
Diabetes	4 (12)	6 (18)	0.73
Hipertensión	5 (15)	8 (24)	0.53
Dislipidemia	3 (9)	1 (3)	0.61
Diálisis	5 (15)	5 (15)	1.00
Tipo de VAA			
GPA	29 (85)	26 (79)	0.53
PAM	2 (6)	5 (15)	0.25
VLR	3 (9)	2 (6)	1.00
Fenotipo			
No grave	2 (6)	n=28 0	0.49
PR3 grave	24 (71)	22 (79)	0.56
MPO grave	8 (24)	6 (21)	1.00
Positividad a ANCA			
ANCA IFI, n+/n	32/34 (94)	30/32 (94)	1.00
PR3-ANCA, n+/n	25/33 (76)	20/29 (69)	0.58
MPO-ANCA, n+/n	18/29 (62)	8/26 (31)	0.03

VAA: Vasculitis asociadas a ANCA, ANCA: Anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo, GPA: Granulomatosis con Poliangeitis, PAM: Poliangeitis microscópica, VLR: Vasculitis Limitada a Riñón, PR3: proteinasa 3, MPO: mieloperoxidasa, IFI: Inmunofluorescencia indirecta

Tabla 2. Características de los pacientes al inicio del tratamiento de inducción

Variable	Rituximab n (%) o mediana (p25-p75) (n=34)	Ciclofosfamida n (%) o mediana (p25-p75) (n=34)	Valor de p
Edad, años	55 (40-62)	51 (38-55)	0.19
Duración del padecimiento, meses	11.5 (0-55)	0 (0-0)	<0.0001
Parámetros de laboratorio			
ANCA IFI, n+/n	20/22 (91)	30/32 (94)	1.00

PR3-ANCA, <i>n+/n</i>	21/26 (81)	19/27 (70)	0.52
MPO-ANCA, <i>n+/n</i>	14/18 (78)	8/24 (33)	0.006
VSG, mm/hr	10 (4-26)	79 (22-104)	<0.0001
PCR, mg/dL	2.1 (0.3-3.1)	3.0 (0.42-14)	0.19
Manifestaciones clínicas			
Vasculíticas	12 (35)	18 (53)	0.22
Granulomatosas	7 (21)	3 (9)	0.30
Mixtas	15 (44)	13 (38)	0.80
Parámetros renales			
Diálisis	8 (24)	5 (15)	0.53
TFGe, mL/min/1.73 m ²	38 (22.9-78)	36.3 (15.3-74.5)	0.63
Proteínas en orina 24 hrs., mg.	753 (260-1958)	1440(365-2800)	0.24
Índice proteína/creatinuria, mg./mg.	1.1 (0.38-2.91)	0.6 (0-2.2)	0.32
Clase focal, <i>n+/n</i>	2/12 (17)	3/23 (13)	1.00
Clase proliferativa, <i>n+/n</i>	2/12 (17)	2/23 (9)	0.59
Clase mixta, <i>n+/n</i>	6/12 (50)	8/23 (35)	0.47
Clase esclerótica, <i>n+/n</i>	2/12 (17)	10/23 (43)	0.14
Escala BVAS/WG, puntaje	6 (4-8)	7 (4-10)	0.15
Escala VDI, puntaje	2 (0-4)	0 (0-1)	0.0003

ANCA: Anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo, IFI: Inmunofluorescencia indirecta, PR3: proteinasa 3, MPO: mieloperoxidasa, VSG: Velocidad de Sedimentación Globular, PCR: Proteína C Reactiva, TFGe: Tasa de Filtrado Glomerular estimada, BVAS/WG: "Birmingham Vasculitis Activity Score/Wegener's Granulomatosis", VDI: "Vasculitis Damage Index"

Gráfico 1. Indicación de RTX

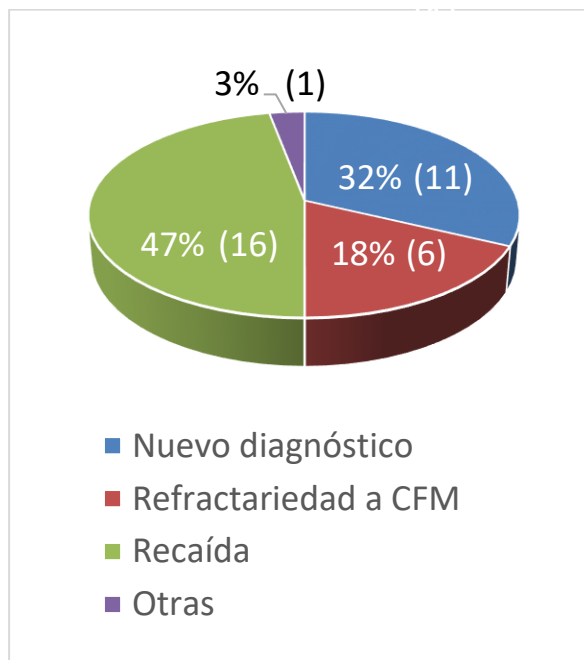
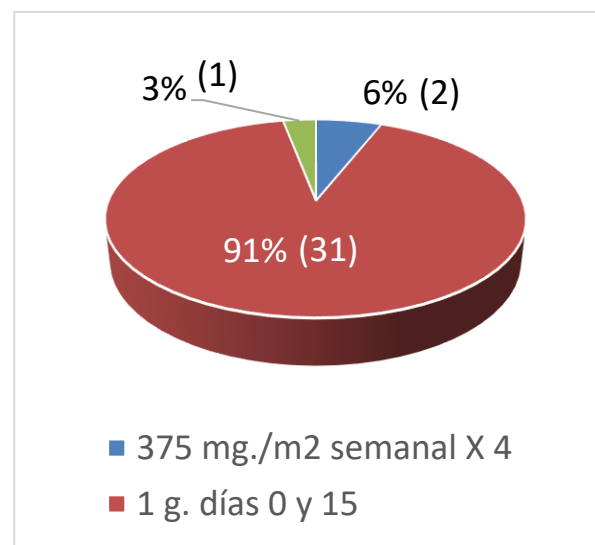
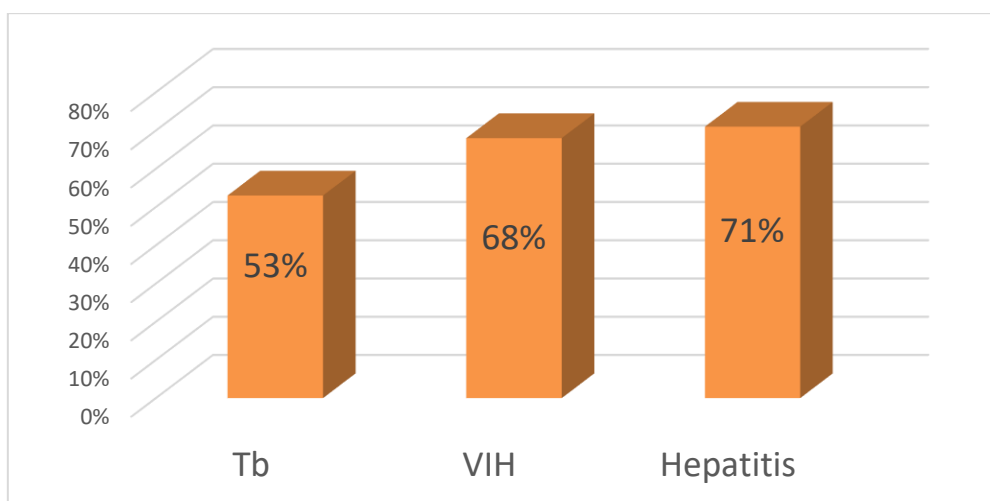


Gráfico 2. Esquema de RTX



RTX: Rituximab, CFM: Ciclofosfamida

Gráfico 3. Tamizaje previo a RTX



RTX: Rituximab, Tb: Tuberculosis, VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana

Tabla 3. Desenlaces a 6 meses en los pacientes bajo tratamiento de inducción

Variable	Rituximab n (%) o mediana (p25- p75) (n=33)	Ciclofosfamida n (%) o mediana (p25- p75) (n=34)	Valor de p
Remisión	22 (67)	18 (53)	0.32
Tiempo a la remisión, meses	4 (3-6)	3 (3-6)	0.81
Remisión completa	2 (6)	1 (3)	0.61
Tiempo a la remisión completa, meses	6 (6-6)	6 (6-6)	-
Diálisis	5 (15)	3 (9)	0.47
Escala BVAS/WG, puntaje	0 (0-1)	0 (0-1)	0.46
Escala VDI, puntaje	4 (2-6)	3 (2-4)	0.04
Dosis de PDN, mg./día	10 (5-12.5)	10 (5-17.5)	0.48
Dosis acumulada de GC, mg./día	6.1 (4.88-8.29)	7.8 (6.54-9.76)	0.02
Parámetros de laboratorio			
ANCA IFI, n+/n	7/9 (78)	8/8 (100)	0.47
PR3-ANCA, n+/n	10/12 (83)	8/14 (57)	0.21
MPO-ANCA, n+/n	6/8 (75)	3/9 (33)	0.15
VSG, mm/hr	6 (3-11)	8.5 (5-18)	0.08
PCR, mg/dL	0.7 (0.31-3)	0.38 (0.13-1.38)	0.06
TFGe, mL/min/1.73 m ²	42 (29.96-90)	55.9 (36.1-84.5)	0.42
Proteínas en orina 24 hrs. mg.	320.5 (137.4-1449.5)	425 (0.7-1.5)	0.64

BVAS/WG: "Birmingham Vasculitis Activity Score/Wegener's Granulomatosis", VDI: "Vasculitis Damage Index", PDN: Prednisona, GC: Glucocorticoides, ANCA: Anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo, IFI: Inmunofluorescencia indirecta, PR3: proteinasa 3, MPO: mieloperoxidasa, VSG: Velocidad de Sedimentación Globular, PCR: Proteína C Reactiva, TFGe: Tasa de Filtrado Glomerular estimada

*Pie de página correspondiente a la tabla de "Desenlaces a 6 meses en los pacientes bajo tratamiento de inducción" en la página anterior

Tabla 4. Tratamiento adyuvante durante inducción a la remisión

Terapia	Rituximab n (%) o mediana (p25- p75) (n=34)	Ciclofosfamida n (%) o mediana (p25- p75) (n=34)	Valor de p
Bolos de metilprednisolona	16 (47)	21 (62)	0.33
Dosis de prednisona, mg./día	60 (12.5-100)	60 (20-80)	0.41
Plasmaféresis	6 (18)	6 (18)	1.00
Profilaxis con cotrimoxazol	16 (47)	18 (53)	0.80

Tabla 5. Análisis comparativo entre pacientes con y sin remisión (grupo de RTX)

Variable	Remisión (n=22)	Sin remisión (n=11)	Valor de p
Género femenino	13 (59)	7 (64)	1.00
Edad, años	50 (36-59)	60 (56-68)	0.03
Duración de la enfermedad, meses	11 (1-55)	8 (0-54)	0.62
Fenotipo			
No grave	21 (95)	10 (91)	1.00
Grave PR3	17 (77)	6 (56)	0.24
Grave MPO	4 (18)	4 (36)	0.39
Indicación			
Diagnóstico "de novo"	6 (27)	5 (45)	0.43
Refractariedad a CFM	5 (23)	1 (9)	0.63
Inducción posterior a recaída	10 (45)	5 (45)	1.00
Otras	1 (5)	0	1.00
Parámetros de laboratorio			
ANCA IFI, n+/n	13/14 (93)	7/8 (88)	1.00
PR3-ANCA, n+/n	16/19 (84)	5/7 (71)	0.58
MPO-ANCA, n+/n	9/12 (75)	5/6 (83)	1.00
VSG, mm/hr	10 (3-20)	10 (4.4-33)	0.90
PCR, mg/dL	1.82 (0.27-5.95)	2.4 (0.3-2.81)	0.92
Manifestaciones clínicas			
Vasculíticas	6 (27)	6 (55)	0.14
Granulomatosas	5 (23)	2 (18)	1.00
Mixtas	11 (50)	3 (27)	0.27
Parámetros renales			

Diálisis	4 (18)	3 (27)	0.66
TFGe, mL/min/1.73 m ²	52.6 (22.9-104.1)	33.6 (23.2-42.3)	0.13
Proteínas en orina 24 hrs., mg.	753 (319-2000)	454 (176-1328)	0.41
Clase focal, <i>n+/n</i>	0	2/6 (33)	0.45
Clase proliferativa, <i>n+/n</i>	1/6 (17)	1/6 (17)	1.00
Clase mixta, <i>n+/n</i>	4/6 (67)	2/6 (33)	0.56
Clase esclerótica, <i>n+/n</i>	1/6 (17)	1/6 (17)	1.00
Escala BVAS/WG, puntaje	6 (4-7)	8 (4-9)	0.08
Escala VDI, puntaje	2.5 (0-4)	0 (0-3)	0.21
Bolos de metilprednisolona	8 (36)	7 (64)	0.16
Dosis de PDN, mg./día	60 (40-60)	60 (53-60)	0.84
Dosis acumulada de GC, gr.	5.6 (4.3-7.8)	6.7 (5.6-9.1)	0.19

RTX: Rituximab, PR3: proteinasa 3, MPO: mieloperoxidasa, CFM: Ciclofosfamida, ANCA: Anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo, IFI: Inmunofluorescencia indirecta, VSG: Velocidad de Sedimentación Globular, PCR: Proteína C Reactiva, TFGe: Tasa de Filtrado Glomerular estimada, BVAS/WG: "Birmingham Vasculitis Activity Score/Wegener's Granulomatosis", VDI: "Vasculitis Damage Index", PDN: Prednisona, GC: Glucocorticoides

Tabla 6. Características basales de los pacientes bajo tratamiento de mantenimiento con RTX

Variable	n=24 n (%) o mediana (p25-p75)
Género, femenino/masculino, <i>n/n</i>	15/9
Edad al diagnóstico, años	44 (31-62)
Comorbilidades	
Obesidad	9 (38)
Diabetes	2 (8)
Hipertensión	4 (17)
Dislipidemia	3 (13)
Diálisis	4 (17)
Tipo de VAA	
GPA	22 (92)
PAM	2 (8)
Fenotipo	
No grave	0
Grave PR3	19 (79)
Grave MPO	5 (21)
Positividad a ANCA	
ANCA IFI, <i>n+/n</i>	22/23 (96)
PR3-ANCA, <i>n+/n</i>	17/24 (71)
MPO-ANCA, <i>n+/n</i>	13/22 (59)

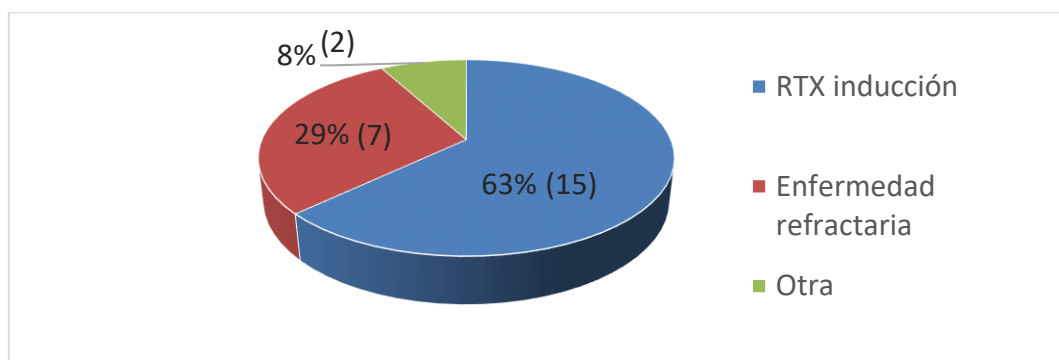
RTX: Rituximab, VAA: Vasculitis asociadas a ANCA, GPA: Granulomatosis con Poliangeitis, PAM: Poliangeitis microscópica, PR3: proteinasa 3, MPO: mieloperoxidasa, ANCA: Anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo, IFI: Inmunofluorescencia indirecta

Tabla 7. Características al inicio del tratamiento de mantenimiento

Variable	n=24 n (%) o mediana (p25-p75)
Edad, años	49 (33-64)
Duración de la enfermedad, meses	13 (9-63)
Tipo de indicación	
Posterior a inducción con RTX	15 (63)
Enfermedad refractaria	7 (29)
Otra	2 (8)
TFGe, mL/min/1.73 m ²	61.3 (28.6-89.8)
Escala BVAS/WG, puntaje	0 (0-1)
Escala VDI, puntaje	3 (2-5)

RTX: Rituximab, TFGe: Tasa de Filtrado Glomerular estimada, BVAS/WG: "Birmingham Vasculitis Activity Score/Wegener's Granulomatosis", VDI: "Vasculitis Damage Index"

Gráfico 4. Indicación de RTX



RTX: Rituximab

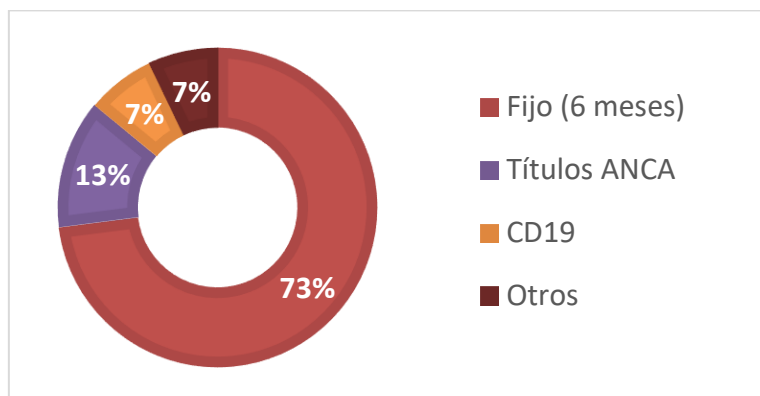
Tabla 8. Desenlaces de pacientes en tratamiento de mantenimiento con RTX

Variable	n=24 n (%) o mediana (p25-p75)
Escala BVAS/WG a 3 meses, puntaje	0 (0-1)
Desenlaces a 6 meses	
Escala BVAS/WG, puntaje	0 (0-0)
Escala VDI, puntaje	4 (2-5)
Dosis de PDN, mg./día	5 (0-5)
Respuesta completa	23 (96)
Tiempo a respuesta completa, meses	0 (0-3)
Recaídas, cualquiera	8 (33)
Tiempo a primera recaída, meses	13.5 (4.5-20.5)

ANCA IFI, n+/n	10/13 (77)
Desenlaces al final del seguimiento	
Escala VDI, puntaje	4 (2-5)
TFGe, mL/min/1.73 m	66.6 (21.4-84)

RTX: Rituximab, BVAS/WG: "Birmingham Vasculitis Activity Score/Wegener's Granulomatosis, VDI: "Vasculitis Damage Index", PDN: Prednisona, ANCA: Anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo, IFI: Inmunofluorescencia indirecta, TFGe: Tasa de Filtrado Glomerular estimada

Gráfico 5.



ANCA: Anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo

Tabla 9. Diferencias clínicas basales y en desenlaces entre nuestra cohorte y 2 ensayos clínicos aleatorizados

	INCMNSZ (Inducción)	RAVE (2010)(16)	RITUXVAS (2010)(18)
No. de pacientes (% mujeres)	42 (62%)	197 (50%)	44 (48%)
Edad, mediana (p25-p75)	55 (40-62) - RTX 51(38-55) - CFM	54 ± 16.8 (RTX) 51.5 ± 14.1 (CFM)	68 (56-75) - RTX 67 (58-76) - Control
GPA/PAM (%)	81% / 10%	75% / 24%	50 % / 36%
Remisión	67 vs. 53%	64 vs. 53% 71 vs. 62%	76 vs. 82%
TFGe, (ml./min./S.C.)	36.3-38	41.4-50.4	12-20
Cambio en TFGe, ml./min./S.C.	38 a 42 vs. 36 a 56	41 a 49 vs. 50 a 57	20 a 39 vs. 12 a 27
Diálisis (%)	15-24	N/E	9-24
Uso de plasmaféresis	18%	N/E	24 vs. 27%
Dosis acumulada de GC	6.1 vs. 7.8 grs.	3.59 vs. 3.97 grs.	N/E

INCMNSZ: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", RTX: Rituximab, CFM: Ciclofosfamida, GPA: Granulomatosis con Poliangiitis, PAM: Poliangiitis microscópica, TFGe: Tasa de Filtrado Glomerular estimada, N/E: No especificado, GC: Glucocorticoides

Tabla 10. Diferencias en desenlaces en los diferentes estudios clínicos de pacientes en tratamiento de mantenimiento con RTX

	MAINRIT-SAN (2014)(25)	MAINRITSAN 2 (2018)(50)	RITAZAREM (2019)(27)	Smith et al. (2012)(51)	INCMNSZ (Mnto.)
No. de pacientes (% mujeres)	115 (43%)	162 (42%)	170 (50.6%)	73 (59%)	24 (62%)
Edad, mediana (p25-p75)	55 ± 13	62 ± 14 (Individualizado) 59 ± 13 (Dosis fija)	59 (19-89)	52 (16-77)	49 (36-64)
GPA/PAM (%)	76 / 20%	72 / 28%	N/E	84 / 16%	92 / 8%
Recaídas (%)	16	13.5	13	12 (Grupo B*)	33
Sin GC (%)	54.5	15	41	38	33
PDN, 6 meses (mg.)	3.0	N/E	3.8	2.75	5
Seguimiento (meses)	28	28	20	24	19

RTX: Rituximab, INCMNSZ: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", GPA: Granulomatosis con Poliangeítis, PAM: Poliangeítis microscópica, N/E: no especificado; GC: Glucocorticoides, PDN: Prednisona; Mnto: Mantenimiento

*Grupo B: Inducción con RTX y posterior mantenimiento con 1 g. semestral, por 2 años. En este estudio, en el grupo A los pacientes recibieron RTX de mantenimiento solo posterior a presentar una recaída; el grupo C lo conformaron pacientes del grupo A que al presentar recaída se reasignaban al esquema de administración de RTX del grupo B.

Anexo 1. Criterios de clasificación ACR 1990 para GPA (32)

Criterio	Definición
Inflamación nasal u oral	Desarrollo de úlceras orales (dolorosas o no), o descarga nasal purulenta o sanguinolenta
Radiografía de tórax anormal	Radiografía de tórax mostrando la presencia de nódulos, infiltrados fijos o cavidades
Sedimento urinario	Microhematuria (>5 eritrocitos por campo de alto poder) o cilindros eritrocitarios en sedimento urinario
Inflamación con granulomatosis en la biopsia	Cambios histológicos mostrando inflamación granulomatosa dentro de la pared de una arteria, o en un área perivascular o extravascular (arteria o arteriola)

ACR: American College of Rheumatology, GPA: Granulomatosis con Poliangeítis

Anexo 2. Criterios de clasificación según el CHCC 2012 para VAA (33)

Entidad	Definición
VAA	Vasculitis necrosante, con ninguno o escasos depósitos inmunes, afectando predominantemente vasos pequeños (i.e. capilares, vénulas, arteriolas y arterias pequeñas), asociada a MPO-ANCA o PR3-ANCA. No todos los pacientes tienen ANCA.
PAM	Vasculitis necrosante, con ninguno o escasos depósitos inmunes, afectando predominantemente vasos pequeños (i.e. capilares, vénulas, arteriolas y arterias pequeñas). Una arteritis necrosante que involucre arterias pequeñas y medianas puede estar presente. La glomerulonefritis necrosante es muy común. La capilaritis pulmonar ocurre de forma frecuente. La inflamación granulomatosa está ausente.
GPA	Inflamación granulomatosa necrosante que usualmente involucra la vía respiratoria superior e inferior, y vasculitis necrosante afectando predominantemente vasos pequeños (i.e. capilares, vénulas, arteriolas y arterias pequeñas). La glomerulonefritis necrosante es común.
Vasculitis de un solo órgano (VSO)	Vasculitis en arterias o venas de cualquier tamaño en un solo órgano que no presenta características que indiquen que forma parte de una expresión limitada de una vasculitis sistémica. El órgano involucrado y el tipo de vaso afectado deben incluirse en el nombre (i.e. VLR, vasculitis cutánea de pequeño vaso, arteritis testicular, etc.). La distribución de la vasculitis puede ser uni o multifocal (difusa). Algunos pacientes diagnosticados como VSO pueden desarrollar manifestaciones adicionales que requerirán redefinir el caso como una vasculitis sistémica

CHCC: Chapel Hill Consensus Conference, VAA: Vasculitis Asociada a ANCA, ANCA: Anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo, MPO: mieloperoxidasa, PR3: proteinasa 3, PAM: Poliangeítis microscópica, GPA: Granulomatosis con Poliangeítis, VLR: Vasculitis Limitada a Riñón

Anexo 3. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS (INDUCCIÓN)

Fecha de captura: _____

Datos generales:

ID: _____

Nombre completo: _____

Registro: _____

Género: _____

Fecha de nacimiento: _____

Variables basales (al diagnóstico):

Fecha de diagnóstico: _____

Tipo de VAA: _____

Fenotipo: _____

Edad: _____

Tabaquismo (**I.T.**): _____

Peso: _____

Talla: _____

HTA: (SI // NO)

DM: (SI // NO)

Dislipidemia: (SI // NO)

Diálisis: (SI // NO)

ANCA (valor): _____

PR3 (valor): _____

MPO (valor): _____

Variables al inicio de inducción:

Edad al inicio: _____ Tiempo desde diagnóstico (Años y meses): _____

Fecha de aplicación: _____

Lugar: _____

VSG (valor): _____

PCR (valor): _____

T.F.G. (MDRD): _____

Proteinuria 24 hrs.: _____

Diálisis: (SI // NO)

Clase histológica: Focal // Proliferativa // Mixta // Esclerosante // N/A

Tipo de manifestaciones: Vasculíticas // Granulomatosas // Mixtas

Órganos o sistemas afectados (BVAS):

General Cutáneo Mucosas

ORL C.V. G.I.

Pulmonar Renal S.N.

Otros: _____

ANCA: _____

PR3: _____

MPO: _____

VDI: _____

BVAS: _____

Metilprednisolona: (SI // NO) →

Dosis: _____

Prednisona (mg.): _____

Dosis en mg./kg.: _____

Anexo 4. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS (MANTENIMIENTO)

Fecha de captura: _____

Datos generales:

ID: _____

Nombre completo: _____

Registro: _____

Género: _____

Fecha de nacimiento: _____

Variables basales (al diagnóstico):

Fecha de diagnóstico: _____

Tipo de VAA: _____

Fenotipo: _____

Edad: _____

Tabaquismo (**I.T.**): _____

Peso: _____

Talla: _____

HTA: (SI // NO)

DM: (SI // NO)

Dislipidemia: (SI // NO)

Diálisis: (SI // NO)

ANCA (valor): _____

PR3 (valor): _____

MPO (valor): _____

Variables al inicio de mantenimiento:

Edad al inicio: _____ Tiempo desde diagnóstico (Años y meses): _____

Fecha de aplicación: _____ Lugar: _____

Indicación: 1ª dosis (RTX de inducción) // Refractariedad a otro fármaco // Más de 1 dosis

VDI: _____

BVAS: _____

Órganos o sistemas afectados (BVAS):

General Cutáneo Mucosas

ORL C.V. G.I.

Pulmonar Renal S.N.

Otros: _____

SOLO SI RECIBIÓ RTX DE INDUCCIÓN:

Respuesta completa: (SI // NO)

Prednisona (mg./kg.): _____

Variables durante y al término de mantenimiento:

ANCA (6): _____

SOLO SI RECIBIÓ MÁS DE 1 DOSIS DE MANTENIMIENTO:

1. Intervalo entre cada dosis (meses):

Entre 1ª y 2ª: _____

Entre 2ª y 3ª: _____

Entre 3ª y 4ª: _____

Entre 4ª y 5ª: _____ Entre 5ª y 6ª: _____

2. Indicación específica (por dosis):

2ª: 6 M // Céls. B // ANCA // Recaída

3ª: 6 M // Céls. B // ANCA // Recaída

4ª: 6 M // Céls. B // ANCA // Recaída

5ª: 6 M // Céls. B // ANCA // Recaída

No. de dosis totales (RTX): _____

Dosis acumulada: _____

Inmunosupresor adicional: (SI // NO)

Especificar: _____

BVAS (3): _____

BVAS (6): _____

VDI (6): _____

VDI (Final): _____

Respuesta completa: (SI // NO)

—————▶ Tiempo / respuesta comp. (meses): _____

Recaída (cualquiera): (SI // NO)

—————▶ Tiempo / 1ª recaída (meses): _____

Recaída mayor: (SI // NO)

Recaída menor: (SI // NO)

Tiempo total de seguimiento (Años y meses): _____

Muerte: (SI // NO)

—————▶ Anotar causa: _____

Número de infecciones graves al término:

—————▶ Tipo de infección (localización): _____

Valor mínimo de leucocitos (cél./mcl.): _____

Valor mínimo de neutrófilos (cél./mcl.): _____

Valor mínimo de IgG: _____

Eventos C.V. (Anotar): _____

Neoplasia (Anotar): _____

Reacción durante infusión (Anotar): _____

Reacción grave durante infusión: (SI // NO)

Anexo 5 BVAS/WG (Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis) (37).



BVAS for Wegeners' Granulomatosis Evaluation Form

Draft

Tick box (or) only if abnormality is ascribable to the presence of active Wegener's Granulomatosis (chronic damage should be scored separately in the Vasculitis Damage Index, VDI.)

Tick box only if the abnormality is **persistent disease activity** since the last assessment and not worse within the previous 28 days.

Tick box only if the abnormality is **newly present or worse** within the previous 28 days

() If no items are present in any section, tick "none".

Major items are in bold and marked with *

All WG-related clinical features need to be documented on this form if they are related to active diseases. Use "OTHER" category as needed.

1. Subject ID:

2. Clinic ID:

3. Date form completed: / /
day month year

4. Investigator:

	Persistent	New/Worse	None
6. GENERAL ()			
a. arthralgia/arthritits	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
b. fever (>= 38 degrees C)	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
7. CUTANEOUS ()			
a. purpura	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
b. skin ulcer	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
c. *gangrene	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
8. MUCOUS MEMBRANES/EYES ()			
a. mouth ulcers	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
b. conjunctivitis/epideritis	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
c. retro-orbital mass/proptosis	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
d. uveitis	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
e. *scleritis	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
f. *retinal exudates/haemorrhage	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
9. EAR, NOSE & THROAT ()			
a. bloody nasal discharge / nasal crusting / ulcer	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
b. sinus involvement	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
c. swollen salivary gland	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
d. subglottic inflammation	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
e. conductive deafness	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
f. *sensorineural deafness	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
10. CARDIOVASCULAR ()			
a. pericarditis	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
11. GASTROINTESTINAL ()			
a. *mesenteric ischemia	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
12. PULMONARY ()			
a. pleurisy	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
b. nodules or cavities	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
c. other infiltrate secondary to WG	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
d. endobronchial involvement	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
e. *alveolar hemorrhage	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
f. *respiratory failure	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	

	Persistent	New/Worse	None
13. RENAL ()			
a. hematuria (no RBC casts) (>= 1+ or >= 10 RBC/hpf)	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
b. *RBC casts	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
c. *rise in creatinine > 30% or fall in creatinine clearance > 25%	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
<i>Note: if both hematuria and RBC casts are present, score only the RBC casts (the major item).</i>			
14. NERVOUS SYSTEM ()			
a. *meningitis	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
b. *cord lesion	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
c. *stroke	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
d. *cranial nerve palsy	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
e. *sensory peripheral neuropathy	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
f. *motor mononeuritis multiplex	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
15. OTHER () (describe all items and * items deemed major)			
<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
16. TOTAL NUMBER OF ITEMS: ()			
a. Major New / Worse	<input type="text"/>	b. Minor New / Worse	<input type="text"/>
c. Major Persistent	<input type="text"/>	d. Minor Persistent	<input type="text"/>

DETERMINING DISEASE STATUS:
Severe Disease / Flare: >= 1 new/worse Major item.
Limited Disease / Flare: >= new/worse Minor item.
Persistent Disease: Continued (but not new/worse) activity.
Remission: No active disease, including either new/worse or persistent items.

17. CURRENT DISEASE STATUS (check only one)

Severe Disease/Flare ()

Limited Disease/Flare ()

Persistent Disease ()

Remission ()

18. PHYSICIAN'S GLOBAL ASSESSMENT (PGA)

Mark line to indicate the amount of WG disease activity (not including longstanding damage) within the previous 28 days:

Remission 0 10 Maximum activity

19. Value in item #18: (distance from 0 to tick mark in millimeters)


20. DATE FORM REVIEWED: / / 23. CLINIC COORDINATOR ID:

21. STUDY PHYSICIAN ID: 24. CLINIC COORDINATOR SIGNATURE:

22. STUDY PHYSICIAN SIGNATURE:

Figure 1. Evaluation form for the Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis (BVAS/WG). RBC = red blood cell; hpf = high-power field

Anexo 6 VDI (Vasculitis Damage Index) (38).



Vasculitis Damage Index (VDI)

Draft

This is for recording organ damage that has occurred in patients since onset of vasculitis. Patients often have co-morbidity before they develop vasculitis, which must not be scored. Record features of active disease using the Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS).

A new patient should usually have a VDI score of zero, unless:

- they have had vasculitis for more than three months of onset of disease, and
- the damage has developed or become worse since the onset of vasculitis.

Events marked as permanent "damage" on the VDI at one visit should NOT be carried over to all subsequent evaluations if the events (e.g., alopecia) have resolved.

Complete at baseline and every six months thereafter (F03, F05, F07, etc.).

<p>1. Clinic ID: <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/></p> <p>2. Patient ID: <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/></p> <p>3. Patient name code: <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/></p> <p>4. Date of visit: <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> / <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> / <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <small style="margin-left: 40px;">day month year</small></p> <p>5. Visit ID: <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/></p> <p>6. Form & revision: <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/></p>	
---	--

		Yes	None			Yes	None
<p>7. Musculoskeletal</p> <p>a. Significant muscle atrophy or weakness <input style="width: 15px; height: 15px;" type="radio"/> <input style="width: 15px; height: 15px;" type="checkbox"/></p> <p>b. Deforming/erosive arthritis <input style="width: 15px; height: 15px;" type="radio"/> <input style="width: 15px; height: 15px;" type="checkbox"/></p> <p>c. Osteoporosis/vertebral collapse <input style="width: 15px; height: 15px;" type="radio"/> <input style="width: 15px; height: 15px;" type="checkbox"/></p> <p>d. Avascular necrosis <input style="width: 15px; height: 15px;" type="radio"/> <input style="width: 15px; height: 15px;" type="checkbox"/></p> <p>e. Osteomyelitis <input style="width: 15px; height: 15px;" type="radio"/> <input style="width: 15px; height: 15px;" type="checkbox"/></p>				<p>13. Peripheral vascular disease</p> <p>a. Absent pulses in one limb <input style="width: 15px; height: 15px;" type="radio"/> <input style="width: 15px; height: 15px;" type="checkbox"/></p> <p>b. 2nd episode of absent pulses in one limb <input style="width: 15px; height: 15px;" type="radio"/> <input style="width: 15px; height: 15px;" type="checkbox"/></p> <p>c. Major vessel stenosis <input style="width: 15px; height: 15px;" type="radio"/> <input style="width: 15px; height: 15px;" type="checkbox"/></p> <p>d. Claudication > 3mths <input style="width: 15px; height: 15px;" type="radio"/> <input style="width: 15px; height: 15px;" type="checkbox"/></p> <p>e. Minor tissue loss <input style="width: 15px; height: 15px;" type="radio"/> <input style="width: 15px; height: 15px;" type="checkbox"/></p> <p>f. Major tissue loss <input style="width: 15px; height: 15px;" type="radio"/> <input style="width: 15px; height: 15px;" type="checkbox"/></p> <p>g. Subsequent major tissue loss <input style="width: 15px; height: 15px;" type="radio"/> <input style="width: 15px; height: 15px;" type="checkbox"/></p> <p>h. Complicated venous thrombosis <input style="width: 15px; height: 15px;" type="radio"/> <input style="width: 15px; height: 15px;" type="checkbox"/></p>			
<p>8. Skin / Mucous membranes</p> <p>a. Alopecia <input style="width: 15px; height: 15px;" type="radio"/> <input style="width: 15px; height: 15px;" type="checkbox"/></p> <p>b. Cutaneous ulcers <input style="width: 15px; height: 15px;" type="radio"/> <input style="width: 15px; height: 15px;" type="checkbox"/></p> <p>c. Mouth ulcers <input style="width: 15px; height: 15px;" type="radio"/> <input style="width: 15px; height: 15px;" type="checkbox"/></p>				<p>14. Gastrointestinal</p> <p>a. Gut infarction/resection <input style="width: 15px; height: 15px;" type="radio"/> <input style="width: 15px; height: 15px;" type="checkbox"/></p> <p>b. Mesenteric insufficiency/pancreatitis <input style="width: 15px; height: 15px;" type="radio"/> <input style="width: 15px; height: 15px;" type="checkbox"/></p> <p>c. Chronic peritonitis <input style="width: 15px; height: 15px;" type="radio"/> <input style="width: 15px; height: 15px;" type="checkbox"/></p> <p>d. Oesophageal stricture/surgery <input style="width: 15px; height: 15px;" type="radio"/> <input style="width: 15px; height: 15px;" type="checkbox"/></p>			
<p>9. Ocular</p> <p>a. Cataract <input style="width: 15px; height: 15px;" type="radio"/> <input style="width: 15px; height: 15px;" type="checkbox"/></p> <p>b. Retinal change <input style="width: 15px; height: 15px;" type="radio"/> <input style="width: 15px; height: 15px;" type="checkbox"/></p> <p>c. Optic atrophy <input style="width: 15px; height: 15px;" type="radio"/> <input style="width: 15px; height: 15px;" type="checkbox"/></p> <p>d. Visual impairment/diplopia <input style="width: 15px; height: 15px;" type="radio"/> <input style="width: 15px; height: 15px;" type="checkbox"/></p> <p>e. Blindness in one eye <input style="width: 15px; height: 15px;" type="radio"/> <input style="width: 15px; height: 15px;" type="checkbox"/></p> <p>f. Blindness in second eye <input style="width: 15px; height: 15px;" type="radio"/> <input style="width: 15px; height: 15px;" type="checkbox"/></p> <p>g. Orbital wall destruction <input style="width: 15px; height: 15px;" type="radio"/> <input style="width: 15px; height: 15px;" type="checkbox"/></p>				<p>15. Renal</p> <p>a. Estimated/measured GFR<=50% <input style="width: 15px; height: 15px;" type="radio"/> <input style="width: 15px; height: 15px;" type="checkbox"/></p> <p>b. Proteinuria >=0.5g/24hr <input style="width: 15px; height: 15px;" type="radio"/> <input style="width: 15px; height: 15px;" type="checkbox"/></p> <p>c. End stage renal disease <input style="width: 15px; height: 15px;" type="radio"/> <input style="width: 15px; height: 15px;" type="checkbox"/></p>			
<p>10. ENT</p> <p>a. Hearing loss <input style="width: 15px; height: 15px;" type="radio"/> <input style="width: 15px; height: 15px;" type="checkbox"/></p> <p>b. Nasal blockade/chronic discharge/crusting <input style="width: 15px; height: 15px;" type="radio"/> <input style="width: 15px; height: 15px;" type="checkbox"/></p> <p>c. Nasal bridge collapse/septal perforation <input style="width: 15px; height: 15px;" type="radio"/> <input style="width: 15px; height: 15px;" type="checkbox"/></p> <p>d. Chronic sinusitis/radiological damage <input style="width: 15px; height: 15px;" type="radio"/> <input style="width: 15px; height: 15px;" type="checkbox"/></p> <p>e. Subglottic stenosis (no surgery) <input style="width: 15px; height: 15px;" type="radio"/> <input style="width: 15px; height: 15px;" type="checkbox"/></p> <p>f. Subglottic stenosis (with surgery) <input style="width: 15px; height: 15px;" type="radio"/> <input style="width: 15px; height: 15px;" type="checkbox"/></p>				<p>16. Neuropsychiatric</p> <p>a. Cognitive impairment <input style="width: 15px; height: 15px;" type="radio"/> <input style="width: 15px; height: 15px;" type="checkbox"/></p> <p>b. Major psychosis <input style="width: 15px; height: 15px;" type="radio"/> <input style="width: 15px; height: 15px;" type="checkbox"/></p> <p>c. Seizures <input style="width: 15px; height: 15px;" type="radio"/> <input style="width: 15px; height: 15px;" type="checkbox"/></p> <p>d. Cerebrovascular accident <input style="width: 15px; height: 15px;" type="radio"/> <input style="width: 15px; height: 15px;" type="checkbox"/></p> <p>e. 2nd cerebrovascular accident <input style="width: 15px; height: 15px;" type="radio"/> <input style="width: 15px; height: 15px;" type="checkbox"/></p> <p>f. Cranial nerve lesion <input style="width: 15px; height: 15px;" type="radio"/> <input style="width: 15px; height: 15px;" type="checkbox"/></p> <p>g. Peripheral neuropathy <input style="width: 15px; height: 15px;" type="radio"/> <input style="width: 15px; height: 15px;" type="checkbox"/></p> <p>h. Transverse myelitis <input style="width: 15px; height: 15px;" type="radio"/> <input style="width: 15px; height: 15px;" type="checkbox"/></p>			
<p>11. Pulmonary</p> <p>a. Pulmonary hypertension <input style="width: 15px; height: 15px;" type="radio"/> <input style="width: 15px; height: 15px;" type="checkbox"/></p> <p>b. Pulmonary fibrosis <input style="width: 15px; height: 15px;" type="radio"/> <input style="width: 15px; height: 15px;" type="checkbox"/></p> <p>c. Pulmonary infarction <input style="width: 15px; height: 15px;" type="radio"/> <input style="width: 15px; height: 15px;" type="checkbox"/></p> <p>d. Pleural fibrosis <input style="width: 15px; height: 15px;" type="radio"/> <input style="width: 15px; height: 15px;" type="checkbox"/></p> <p>e. Chronic asthma <input style="width: 15px; height: 15px;" type="radio"/> <input style="width: 15px; height: 15px;" type="checkbox"/></p> <p>f. Chronic breathlessness <input style="width: 15px; height: 15px;" type="radio"/> <input style="width: 15px; height: 15px;" type="checkbox"/></p> <p>g. Impaired lung function <input style="width: 15px; height: 15px;" type="radio"/> <input style="width: 15px; height: 15px;" type="checkbox"/></p>				<p>17. Other</p> <p>a. Gonadal failure <input style="width: 15px; height: 15px;" type="radio"/> <input style="width: 15px; height: 15px;" type="checkbox"/></p> <p>b. Marrow failure <input style="width: 15px; height: 15px;" type="radio"/> <input style="width: 15px; height: 15px;" type="checkbox"/></p> <p>c. Diabetes <input style="width: 15px; height: 15px;" type="radio"/> <input style="width: 15px; height: 15px;" type="checkbox"/></p> <p>d. Chemical cystitis <input style="width: 15px; height: 15px;" type="radio"/> <input style="width: 15px; height: 15px;" type="checkbox"/></p> <p>e. Malignancy <input style="width: 15px; height: 15px;" type="radio"/> <input style="width: 15px; height: 15px;" type="checkbox"/></p> <p>f. Other <input style="width: 15px; height: 15px;" type="radio"/> <input style="width: 15px; height: 15px;" type="checkbox"/></p> <div style="border: 1px solid black; height: 20px; width: 100%; margin-top: 5px;"></div>			
<p>12. Cardiovascular</p> <p>a. Angina/angioplasty <input style="width: 15px; height: 15px;" type="radio"/> <input style="width: 15px; height: 15px;" type="checkbox"/></p> <p>b. Myocardial infarction <input style="width: 15px; height: 15px;" type="radio"/> <input style="width: 15px; height: 15px;" type="checkbox"/></p> <p>c. Subsequent myocardial infarction <input style="width: 15px; height: 15px;" type="radio"/> <input style="width: 15px; height: 15px;" type="checkbox"/></p> <p>d. Cardiomyopathy <input style="width: 15px; height: 15px;" type="radio"/> <input style="width: 15px; height: 15px;" type="checkbox"/></p> <p>e. Valvular disease <input style="width: 15px; height: 15px;" type="radio"/> <input style="width: 15px; height: 15px;" type="checkbox"/></p> <p>f. Pericarditis >=3mths or pericardectomy <input style="width: 15px; height: 15px;" type="radio"/> <input style="width: 15px; height: 15px;" type="checkbox"/></p> <p>g. Diastolic BP>=95 or requiring antihypertensives <input style="width: 15px; height: 15px;" type="radio"/> <input style="width: 15px; height: 15px;" type="checkbox"/></p>				<p>18. Total VDI Score Record the number of positive items (1 point for each).</p> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; margin-left: 100px;"></div>			
<p>19. Date Form Reviewed <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> / <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> / <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <small style="margin-left: 40px;">day month year</small></p>				<p>22. Clinic Coordinator ID <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/></p>			
<p>20. Study Physician ID <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/></p>				<p>23. Clinic Coordinator Signature <input style="width: 150px; height: 20px;" type="text"/></p>			
<p>21. Study Physician Signature <input style="width: 150px; height: 20px;" type="text"/></p>							

Anexo 7. Aprobación del Comité de Investigación y el Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

Ciudad de México, a 09 de septiembre 2020
REG. CONBIOÉTICA-09-CEI-011-20191210
Oficio No. Mcontrol-1079/2020

DRA. ANDREA HINOJOSA AZAOLA
INVESTIGADORA PRINCIPAL
DEPTO. DE INMUNOLOGÍA Y REUMATOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN, SALVADOR ZUBIRÁN
AV. VASCO DE QUIROGA No.15
COL. BELISARIO DOMÍNGUEZ SECCIÓN XVI
DEL. TLALPAN, C.P. 14080, CDMX
P R E S E N T E

Por este medio, nos permitimos informarle que el *Comité de Investigación*, así como el *Comité de Ética en Investigación* del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, han **revisado y aprobado** el Protocolo de Investigación Clínica, titulado:

"Desenlaces de los pacientes con vasculitis asociadas a ANCA en tratamiento con Rituximab"
Ref 3498

La vigencia de la aprobación termina el día 09 de septiembre de 2021. Si la duración del estudio es mayor tendrá que solicitar la re-aprobación anual del mismo, informando sobre los avances y resultados parciales de su investigación e incluyendo todos los datos sobresalientes y conclusiones.

POR FAVOR CUANDO TERMINE EL PROTOCOLO DEBERÁ ENVIAR CARTA DE AVISO DE CIERRE.

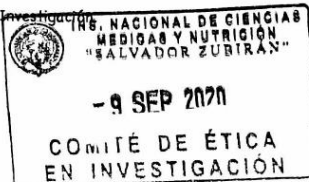
Sin más por el momento, quedamos de Usted.

ATENTAMENTE,


DR. CARLOS A. AGUILAR SALINAS
PRESIDENTE
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN


DR. SERGIO HERNÁNDEZ JIMÉNEZ
SECRETARIO
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

c.c.p. Dr. Gerardo Gamba Ayala, Director de Investigación
CAAS/SHJ/MRG



Avenida Vasco de Quiroga No. 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, C. P. 14080, Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México, México. Tel. (52) 54 87 09 00 www.incmnsz.mx



2020
LEONA VICARIO