



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.**

**FACULTAD DE MEDICINA.**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO.**



**COMPORTAMIENTO DE SUBPOBLACIONES DE LINFOCITOS T EN PACIENTES  
CON ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS TRATADOS CON RITUXIMAB EN  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.**

**TESIS**

PARA OBTENER EL:

**GRADO DE ESPECIALISTA**

EN:

**REUMATOLOGÍA.**

PRESENTA:

**DRA. CYNTHIA ROQUE IBÁÑEZ.**

TUTORES:

**DRA. ROCÍO CATANA HERNÁNDEZ.**

**DR. JOSÉ RAMIRO HERNÁNDEZ VÁSQUEZ.**

**CIUDAD DE MÉXICO, 2022.**



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.

## **TÍTULO DE LA TESIS:**

“Comportamiento de subpoblaciones de linfocitos T en pacientes con enfermedades reumatológicas tratados con rituximab en Centro Médico Nacional siglo XXI”.

---

### **Dra. Victoria Mendoza Zubieta.**

Jefa de la División de Educación en Salud.

UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI.

---

### **Dra. Rocío Catana Hernández.**

Médica especialista en Reumatología. Centro Médico Nacional Siglo XXI. UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”. Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México.

---

### **Dr. José Ramiro Hernández Vásquez.**

Jefe de servicio de Reumatología. Centro Médico Nacional Siglo XXI. UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”. Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



### Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3601**.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 034**  
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017082**

FECHA **Lunes, 27 de junio de 2022**

**M.E. ROCIO CATANA HERNANDEZ**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **COMPORTAMIENTO DE SUBPOBLACIONES DE LINFOCITOS T EN PACIENTES CON ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS TRATADOS CON RITUXIMAB EN CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2022-3601-126

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un Informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**Dr. Carlos Fredy Cuevas García**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## **AGRADECIMIENTOS.**

Agradezco ampliamente a mis maestros del CMN Siglo XXI por el apoyo a lo largo de toda mi formación, por sus enseñanzas y por la mano que me tendieron cuando lo necesitaba.

Quisiera mencionar a mi maestra Rocío Catana, que confió en mí aun cuando yo no lo hacía y cuya nobleza, amabilidad y dedicación me admiran y me inspiran a ser mejor.

Gracias por todo a mi madre, que ha sido mi columna vertebral todos estos años. Mereces todo lo mejor.

Y gracias a Jaime, quien también ha sido un pilar a lo largo de mi vida y mi carrera.

## ÍNDICE.

RESUMEN.....	3
ANTECEDENTES. ....	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	8
JUSTIFICACIÓN.....	9
OBJETIVO.....	10
METODOLOGÍA.....	11
DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO. ....	19
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	20
RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.....	21
ASPECTOS ÉTICOS.....	22
RESULTADOS.....	23
DISCUSIÓN.....	29
CONCLUSIONES.....	30
REFERENCIAS. ....	31
ANEXOS.....	35

## **RESUMEN.**

**Título del protocolo:** Comportamiento de subpoblaciones de linfocitos T en pacientes con enfermedades reumatológicas tratados con rituximab en Centro Médico Nacional Siglo XXI.

**Antecedentes:** El rituximab puede reducir la población de linfocitos B CD19+, con diferencias entre la reaparición de sus subpoblaciones. Así también, se ha demostrado que hay una depleción de linfocitos T, aunque su estudio ha sido menos amplio pese a la amplia gama de enfermedades reumatológicas en las que se utiliza rituximab.

**Objetivo:** Evaluar el cambio en los niveles de subpoblaciones CD4+ y CD8+ de linfocitos T, en pacientes con enfermedades reumatológicas (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, vasculitis asociadas a ANCA, esclerosis sistémica y policondritis recidivante) después del tratamiento con rituximab.

**Material y métodos:** Estudio analítico de cohorte retrospectiva y descriptiva. Tres médicos del servicio de Reumatología (dos adscritos y una residente) revisarán expedientes de pacientes con enfermedades reumatológicas con uso de rituximab que acudieron a la Unidad de Terapias Avanzadas del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI para aplicación del mismo de marzo a noviembre de 2021 y que contaran con determinación de subpoblaciones de linfocitos por citometría de flujo antes de la perfusión y a los seis a ocho meses después de esta.

**Resultados y conclusiones:** Se observó que seis a ocho meses tras la aplicación de rituximab, hubo una disminución estadísticamente significativa de los leucocitos totales y las inmunoglobulinas M y G. No se encontró, sin embargo, que existiera un cambio en las subpoblaciones CD4+ y CD8+. Es necesario realizar más estudios con poblaciones más grandes.

## **ANTECEDENTES.**

El éxito clínico de la terapia de depleción de células B mediada por anticuerpos monoclonales anti-CD20 ayuda a comprender el papel de estas células en la fisiopatología de diversas enfermedades autoinmunes.<sup>17</sup>

El rituximab puede reducir la población de linfocitos B CD19+, con diferencias entre la reaparición de sus subpoblaciones una vez administrado el fármaco.<sup>18</sup> Así también, se ha demostrado que hay una depleción de linfocitos T, especialmente CD4+<sup>19</sup>. Algunas estrategias para predecir el pronóstico e incluso la actividad de la enfermedad han postulado que la medición de ciertas subpoblaciones de linfocitos B y T pueden ser de ayuda, aunque hasta el momento, debido a que las técnicas de medición no se encuentran disponibles en todos los centros de atención médica, estas estrategias se han mantenido principalmente como protocolos de estudio no estandarizados en la práctica clínica diaria.

En reumatología, la disminución de linfocitos T asociada al uso de rituximab se ha estudiado principalmente en pacientes con artritis reumatoide, en parte debido a la prevalencia de la enfermedad y a que en su patogenia se encuentran implicados tanto células B como T; al estudiarse la depleción de linfocitos B, se han determinado también los niveles de linfocitos T CD4+ y CD8+, con evidencia inconclusa de cambios significativos en sus niveles séricos al aplicarse la terapia.<sup>20</sup>

También algunos de los primeros reportes respecto la depleción de linfocitos T se describieron en nefritis lúpica, una de las complicaciones más importantes del lupus eritematoso sistémico (LES), no solo por la gravedad de la afección, sino porque hasta un 60% de los pacientes con LES presentan algún tipo de daño renal secundario a su enfermedad, generalmente (aunque no únicamente) asociada a depósito de inmunocomplejos en los glomérulos.<sup>21</sup> En 2005, Sfikakis asoció la disminución de la activación de células T *helper* con la remisión clínica en pacientes con nefropatía lúpica.<sup>22</sup> En 2008 Saadoun *et al* reportaron 21 casos de pacientes con vasculitis crioglobulinémica tratados con rituximab, y además de la esperada depleción de células B, entre sus resultados encontraron un aumento del doble del porcentaje de linfocitos T reguladores



entre los 9 y 12 meses tras la aplicación del anti-CD20, además de disminución de linfocitos T CD8+, que asociaron a una mayor respuesta clínica.<sup>23</sup>

Contrastan estos resultados con los obtenidos por Leandro *et al* en 2006<sup>24</sup>, quienes estudiaron la depleción de linfocitos B y T en 24 pacientes con artritis reumatoide que recibieron rituximab; salvo el subtipo CD20+ de linfocitos T, el resto de subpoblaciones medidas (incluidos CD4+ y CD8+) resultaron inalteradas. Hacia 2010, Diaz-Torné<sup>25</sup> reportó conclusiones similares en pacientes con artritis reumatoide que recibieron un gramo de rituximab, con mediciones de CD4+, CD8+ y otros subtipos de linfocitos T en los días 0, 30, 90 y 180 después de la aplicación del fármaco.

Desde entonces estaba bien estudiado que en la patología de la artritis reumatoide se halla implicada la activación y proliferación tanto de células B como T en las articulaciones,<sup>26</sup> y que el uso de rituximab agota los linfocitos B periféricos,<sup>27</sup> sin embargo, un buen porcentaje de estas células se pueden encontrar de manera persistente en el tejido sinovial y en la médula ósea.

Uno de los estudios preponderantes fue del Dr. Mélet en 2013, cuando publicó un seguimiento de 5 años en un centro francés de 52 pacientes con artritis reumatoide que recibieron 2 gramos de rituximab y con ayuda de citometría de flujo midieron los niveles de algunas subpoblaciones de linfocitos T, entre ellos CD4+ y CD8+, a las semanas 0, 2, 12, 24 y entre las semanas 36 y 48. A partir de la semana 12, hubo disminución de los linfocitos T CD4+ y CD8+, siendo más marcada en el primer subtipo, y se mantuvo de esta manera hasta las semanas 36 a 48 de seguimiento. Además, se determinó que una mayor depleción de CD4+, pero no de CD8+, se asoció a una mejor respuesta terapéutica a rituximab a las 24 semanas de seguimiento.<sup>19</sup>

En 2015, saldría un *abstract* que reportó un cambio en las poblaciones de linfocitos T (además de los linfocitos B, un efecto bien conocido del fármaco) directamente midiendo sus niveles en biopsias de ganglios linfáticos en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con el anti-CD20.<sup>28</sup> El propósito del estudio fue determinar si había una disminución de estas células B, pero también de linfocitos T, en las biopsias de ganglios linfáticos inguinales, ante la consideración de que la diferenciación de los linfocitos ocurre

en estos órganos linfoides secundarios. El estudio, comparativo y ayudado por citometría de flujo, reportó que los subtipos de linfocitos T CD3+CD25+CD69+ disminuyeron significativamente a cuatro semanas de la aplicación de rituximab (2 gramos en total, divididos en dos aplicaciones de 1 gramo con dos semanas de diferencia). No obstante, no se encontró correlación entre la depleción del subconjunto de células linfoides B o T y la respuesta al tratamiento; a pesar de estos hallazgos el artículo completo no fue publicado sino hasta 2019.<sup>29</sup>

Hay otros ejemplos de la medición de células T en otras enfermedades reumatológicas, en consideración a la participación que tienen en su etiopatogenia. En la esclerosis sistémica, por ejemplo, se ha demostrado un mayor nivel de células Th2 y Th17, así como citocinas IL-4 e IL-17 en plasma de pacientes con esclerosis sistémica versus sujetos sanos.<sup>10</sup>

Esto último se publicó en el único artículo que relaciona los linfocitos T con rituximab en el contexto de la esclerosis sistémica, y que describe la disminución de células T CD4+IL4+ y CD4+CD40+ en quince pacientes con esclerosis sistémica que recibieron rituximab, tanto en muestras séricas como en biopsias de piel. Los niveles séricos de CD4+IL4+ cayeron de 14.9% al inicio del estudio hasta 7.8% a los seis meses de seguimiento, mientras que el descenso de CD4+CD40+ fue de 17.78% hasta 8.15% en el mismo lapso de tiempo. En las biopsias cutáneas, se demostró también la depleción de estas células mediante inmunofluorescencia. Este último estudio indica que todos sus participantes fueron caucásicos, como prácticamente el resto de los estudios mencionados previamente; algunos de ellos no mencionan etnia de los sujetos estudiados y en nuestra revisión no hallamos ninguno que mencionara a pacientes hispanos.

Este mismo patrón se repite en el estudio de Chocova, que reporta los niveles en linfocitos T en pacientes con vasculitis asociadas a ANCA que reciben rituximab.<sup>30</sup> El ensayo, de 2014 y realizado en Praga, reporta la administración de 1 gramo en promedio de rituximab en 18 pacientes (15 con granulomatosis con poliangitis y 3 con poliangitis microscópica). La depleción total de linfocitos B se alcanzó en todos los pacientes, sin embargo, no hubo una diferencia estadísticamente significativa en los linfocitos T, ni activados ni vírgenes.

Caso contrario sucede en las vasculitis por crioglobulinemia, en las que se ha reportado en algunos estudios la depleción de linfocitos T asociada al tratamiento con anti-CD20.<sup>23,31,32</sup>

En el servicio de Reumatología de CMN Siglo XXI, que es un centro de referencia de tercer nivel en la Ciudad de México, se tratan pacientes con enfermedades reumatológicas con distintas comorbilidades y/o enfermedades refractarias a tratamiento. De acuerdo a nuestros registros, de marzo de 2015 a marzo de 2018 se han tratado 661 pacientes al año con rituximab para artritis reumatoide, esclerosis sistémica, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, vasculitis asociadas a ANCA, miopatías inflamatorias autoinmunes y policondritis recidivante.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

En pacientes con enfermedades reumáticas que reciben tratamiento con rituximab

¿Cuánto es el porcentaje de cambio de los subtipos de linfocitos T CD4+ y CD8+?

## **JUSTIFICACIÓN.**

El rituximab es un medicamento ampliamente utilizado en distintas enfermedades incluyendo las reumatológicas; por su mecanismo de acción existen reportes sobre su efecto en los linfocitos B y en algunos pacientes, especialmente caucásicos, se ha reportado la influencia de rituximab en subpoblaciones de linfocitos T con resultados variables.

Hasta el día de hoy no existen reportes sobre el efecto de rituximab en subpoblaciones de linfocitos T en pacientes mexicanos con enfermedades reumatológicas; motivo por el cual deseamos iniciar esta investigación.

## **OBJETIVO.**

Objetivo general: Evaluar el cambio en los niveles de subpoblaciones CD4+ y CD8+ de linfocitos T, en pacientes con enfermedades reumatológicas (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, vasculitis asociadas a ANCA, esclerosis sistémica y policondritis recidivante) después del tratamiento con rituximab.

Objetivo específico: Medir las subpoblaciones de linfocitos T CD4+ y CD8+ de pacientes con enfermedades reumatológicas antes de recibir rituximab y a los 6 a 8 meses después de aplicado el medicamento.

## **METODOLOGÍA.**

### Material y métodos.

- Tipo de estudio.

Descriptivo.

- Diseño metodológico.

Estudio analítico de cohorte retrospectiva descriptiva.

- Límites espacio-temporal.

Hospital de especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. “Dr. Bernardo Sepúlveda”. Se revisarán expedientes de pacientes con enfermedades reumatológicas que hayan recibido rituximab en el período del 1 de marzo al 30 de noviembre de 2021 en la Unidad de Terapias Avanzadas del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI y que contaran con determinación de subpoblaciones de linfocitos por citometría de flujo antes de la perfusión y a los seis a ocho meses después de esta.

- Universo.

Pacientes pertenecientes al Instituto Mexicano del Seguro Social con diagnóstico establecido de enfermedad reumática en tratamiento con rituximab entre marzo y noviembre de 2021, que cuenten con expediente clínico en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Siglo XXI de la Ciudad de México y que se les realizó medición de niveles de linfocitos T (subpoblaciones CD4+ y CD8+) previo al inicio de tratamiento y 6 a 8 meses después del mismo.

La población de estudio está representada por pacientes con enfermedades reumatológicas (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémica, vasculitis asociada a ANCA, esclerosis sistémica, miopatías inflamatorias y policondritis recidivante), en los cuales como parte de su tratamiento se indicó el empleo de rituximab. Se incluirá a todos los pacientes que cumplan criterios de inclusión mediante un muestreo no probabilístico de casos consecutivos y que hayan firmado un consentimiento informado para su participación.

- Muestra.

a) Tamaño de la muestra.

Por la baja incidencia de las enfermedades reumáticas y el empleo de FARMES biológicos como rituximab, además de la poca frecuencia de la medición de subpoblaciones de linfocitos; se decide seleccionar la muestra por conveniencia no probabilística incluyendo pacientes con enfermedades reumatológicas diversas con requerimiento de aplicación de rituximab en el servicio de Reumatología de CMN Siglo XXI.

b) Criterios.

Criterios de Inclusión.

1. Pacientes, hombres y mujeres, con edad igual o mayor a 18 años al inicio de la cohorte, que hayan recibido o no previamente dosis de rituximab.
2. Pacientes que cumplan con los criterios de clasificación de artritis reumatoide con base en los criterios ACR/EULAR del 2010 y los criterios de esclerosis sistémica de EULAR 2013; pacientes que cumplan con la definición de vasculitis asociadas a ANCA con base en la conferencia de consenso de Chapell-Hill (2012); pacientes que cumplan criterios clasificatorios por ACR/EULAR 2017; pacientes que cumplan con criterios diagnósticos de policondritis recidivante de Damiani de 1979.
3. Que tengan por lo menos 1 valoración clínica y bioquímica (que incluya biometría hemática y medición de subpoblaciones de linfocitos T CD4+ y CD8+) durante los 10 días previos a la aplicación de la primera dosis del rituximab y por lo menos 1 valoración clínica y bioquímica (mismas mediciones) entre el mes 6 y 8 de la administración de la dosis del rituximab.

Criterios de exclusión.

1. Pacientes que no acepten participar en este protocolo.
2. Pacientes con reacciones adversas graves (ejemplo, angioedema, dificultad respiratoria) durante la perfusión de rituximab que obliguen a su interrupción.



3. Pacientes que no completen por lo menos 1 ciclo de tratamiento, por cualquier motivo.

Criterios de eliminación.

1. Pacientes que no cuenten con determinación de linfocitos T CD4+ y CD8+ posterior a la administración del rituximab.

2. Pacientes con pérdida de seguimiento en el primer año de la administración de rituximab.

- Variables del estudio.

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Escala de Medición</b>	<b>Indicador</b>
Conteo de linfocitos CD4+	CD4 (clúster de diferenciación 4) es una glicoproteína que sirve como co-receptor para el receptor de células T.	Se definirá un rango normal entre 530 – 1300 cél/ $\mu$ l o 31– 52% de linfocitos totales.	Cuantitativa.	Ordinal.	Células/mililitro.
Conteo de linfocitos CD8+	CD8 (clúster de diferenciación 8), se caracterizan por expresar el correceptor dimérico CD8 (compuesto por una cadena CD8 $\alpha$ y otra CD8 $\beta$ ) y unirse a una porción (región $\alpha$ 3) de la molécula de MHC durante la interacción de presentación antigénica entre los linfocitos T y las	Se definirá un rango normal entre 150 y 1000 cél/ $\mu$ l.	Cuantitativa.	Ordinal.	Células/mililitro.

	células presentadoras de antígeno.				
Enfermedad reumatológica	Conjunto de trastornos de la salud que afectan al sistema locomotor (músculos, articulaciones, ligamentos, tendones, huesos) y tejido conectivo.	Pacientes con diagnóstico y que cumplan criterios de clasificación para artritis reumatoide por ACR 2010; o esclerosis sistémica por ACR/EULAR 2013; que cumplan criterios de vasculitis asociada a ANCA por ACR 1990; que cumplan criterios diagnósticos de Damiani	Cualitativa.	Nominal.	Artritis reumatoide, esclerosis sistémica, vasculitis asociada a ANCA o plicondritis recidivante.

		para policondritis recidivante.			
Dosis acumulada de rituximab.	Es la cantidad de rituximab medida en g que un paciente se ha aplicado desde el inicio de su enfermedad hasta el final del estudio.	Gramos de rituximab que el sujeto de estudio ha recibido a lo largo de su enfermedad, independientemente del tiempo de aplicación.	Cuantitativa.	Ordinal.	Gramos.

Fármacos inmunosupresores.	Todos los fármacos que alteran la respuesta considerados por su médico tratante para el tratamiento de la enfermedad reumática.	Por ser los más frecuentemente empleados se realizará un registro sistemático de los siguientes fármacos: metotrexate, azatioprina, ácido micofenólico, bloqueadores del TNF-alfa (etanercept, adalimumab, infliximab y certolizumab) y los glucocorticoides (prednisona y deflazacort).	Nominal.	Dicotómica.	Presente o ausente.
Edad.	Es el tiempo transcurrido entre el día, mes y año de nacimiento y el día, mes y año en que ocurrió y/o se registró el hecho vital.	Tiempo transcurrido desde la fecha de nacimiento hasta el momento de la administración de la 1ra dosis del rituximab en el estudio.	Cuantitativa.	Ordinal.	Número de años.

Sexo.	Son las características biológicas y fisiológicas que definen al hombre y a la mujer.	Asignación biológica dada a cada individuo al momento de su nacimiento.	Cualitativa.	Dicotómica.	Mujer u hombre.
-------	---	---	--------------	-------------	-----------------

## **DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO.**

Se revisaron expedientes de pacientes con enfermedades reumatológicas con uso de rituximab que acudieron a la Unidad de Terapias Avanzadas del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI para aplicación del mismo y que contaban con determinación de subpoblaciones de linfocitos por citometría de flujo antes de la perfusión y a los seis a ocho meses después de esta.

Se midieron, en el mismo período de tiempo, los niveles de inmunoglobulinas G, M y A, así como niveles de leucocitos totales.

En la revisión de expedientes, se contabilizó la incidencia de infecciones (respiratorias, gastrointestinales, urinarias y de otro tipo) en los pacientes con uso previo de rituximab, así como la dosis acumulada del fármaco.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Los resultados obtenidos se presentaron con el número absoluto de casos para las variables categóricas; la media con su desviación estándar (media  $\pm$  DE) para las variables continuas con distribución normal y la mediana con su rango intercuartil en caso de distribución no normal.

La prueba de Shapiro-Wilk se empleó para contrastar la normalidad de los datos.

La prueba de muestras pareadas se empleó para evaluar la diferencia de medias entre las variables estudiadas y con intervalos de confianza del 95%. Los valores de p menor a 0.05 se consideraron estadísticamente significativas.

El análisis estadístico fue realizado con el programa SPSS versión 28. La información se presentó en tablas y gráficas.



## RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.

- Recursos humanos.

RECURSOS HUMANOS	CANTIDAD
Médicos adscritos y residente del servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI.	3

- Recursos materiales.

RECURSOS MATERIALES	CANTIDAD.
Expedientes clínicos del servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI.	500
Computadora personal	1
Anexos	1

- Financiamiento.

Propias de la unidad y de los investigadores.

- Factibilidad.

Se cuenta con base de datos y acceso a expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide, esclerosis sistémica, vasculitis, LES, MII y policondritis recidivante; tiempo y disponibilidad de los médicos involucrados.

## **ASPECTOS ÉTICOS.**

En la realización de este protocolo de investigación se respetan los principios científicos y éticos establecidos en la Declaración de Helsinki y sus enmiendas, las guías éticas internacionales para investigación biomédica que involucra a seres humanos del Consejo de Organizaciones Internacionales de la Ciencias Médicas (CIOMS) y las Buenas Prácticas Clínicas. Debido a que el presente estudio se basa en un diseño, que emplea técnicas y métodos de investigación documental retrospectivo (obtención de datos clínicos registrados en el expediente médico de los pacientes) sin la intervención del paciente, se considera un estudio sin riesgo. En concordancia con lo dispuesto en la Ley General de Salud (Reforma DOF 02-04-2014) en su artículo 41bis el protocolo se someterá a juicio del comité nacional de ética e investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social para su aprobación o realización de las recomendaciones de carácter ético que correspondan.

## RESULTADOS.

Se incluyó un total de 12 pacientes de entre 30 a 84 años (promedio de 57 años  $\pm$  14), 91.6% son mujeres. 8 pacientes padecen de artritis reumatoide, una de esclerosis sistémica limitada y dos de la variedad difusa; una paciente padecía tanto artritis reumatoide como esclerosis sistémica. El promedio de tiempo de la enfermedad es de 13.3  $\pm$  6.66 años.

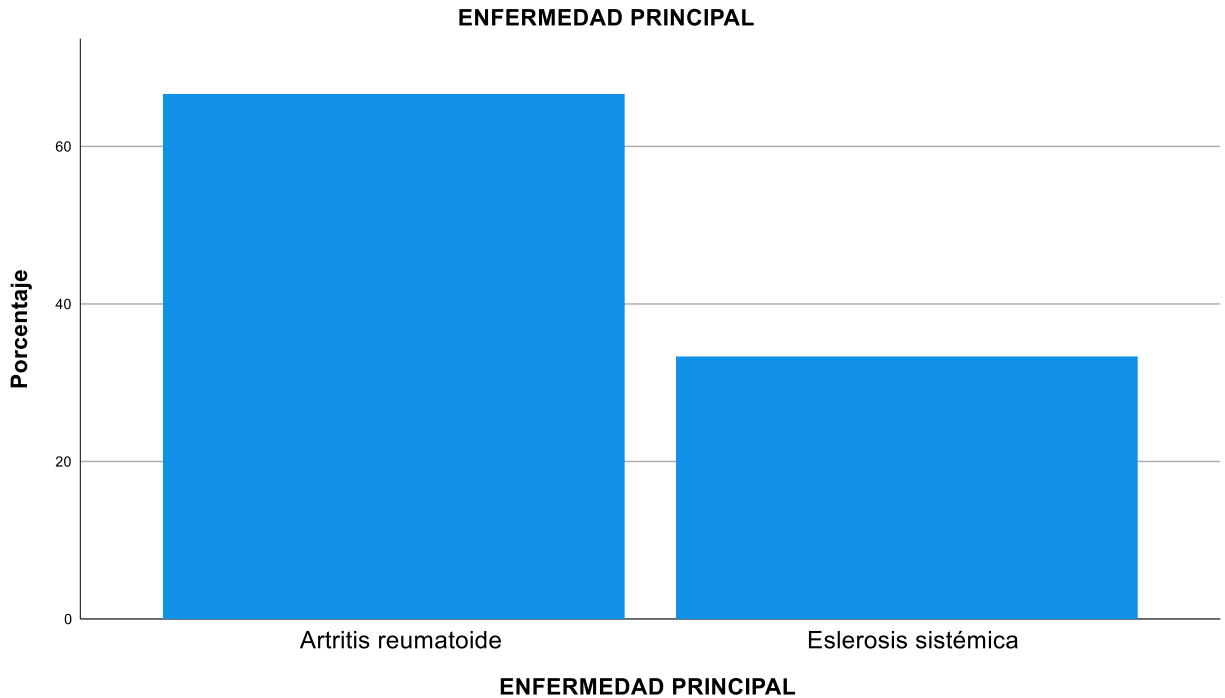
11 de ellos recibían algún FARME sintético: 58% metotrexato, 41.6% sulfasalazina, 25% cloroquina, 16.6% leflunomida. Cinco pacientes reciben más de un FARME de manera concomitante. La mayoría (75%) de los pacientes presentaba alguna comorbilidad.

Todos los pacientes han recibido previamente rituximab, con una dosis acumulada promedio de 3.04 gramos.

Se muestran los antecedentes de nuestros pacientes en la tabla 1, así como la prevalencia de las enfermedades reumatológicas en nuestra población en la gráfica 1.

Pacientes (n=12)	AÑOS DE EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD					
	EDAD	ENFERMEDAD REUMATOLÓGICA	COMORBI LIDADES	NAIVE	DOSIS ACUMULADA EN GRAMOS	
Paciente 1	55	Artritis reumatoide	12	No	No	4.0
Paciente 2	62	Artritis reumatoide, esclerosis sistémica.	9	Sí	No	4.0
Paciente 3	50	Esclerosis sistémica limitada	5	Sí	No	1.0
Paciente 4	74	Artritis reumatoide	11	Sí	No	4.0
Paciente 5	67	Artritis reumatoide	10	Sí	No	3.0
Paciente 6	50	Artritis reumatoide	22	No	No	5.0
Paciente 7	59	artritis reumatoide	6	Sí	No	2.0
Paciente 8	60	Artritis reumatoide	28	Sí	No	4.0
Paciente 9	55	Artritis reumatoide	19	Sí	No	3.0
Paciente 10	84	Esclerosis sistémica difusa	16	Sí	No	0.5
Paciente 11	38	Artritis reumatoide	15	No	No	4.0
Paciente 12	30	Esclerosis sistémica difusa	7	Sí	No	2.0

Tabla 1. Características de los pacientes estudiados.



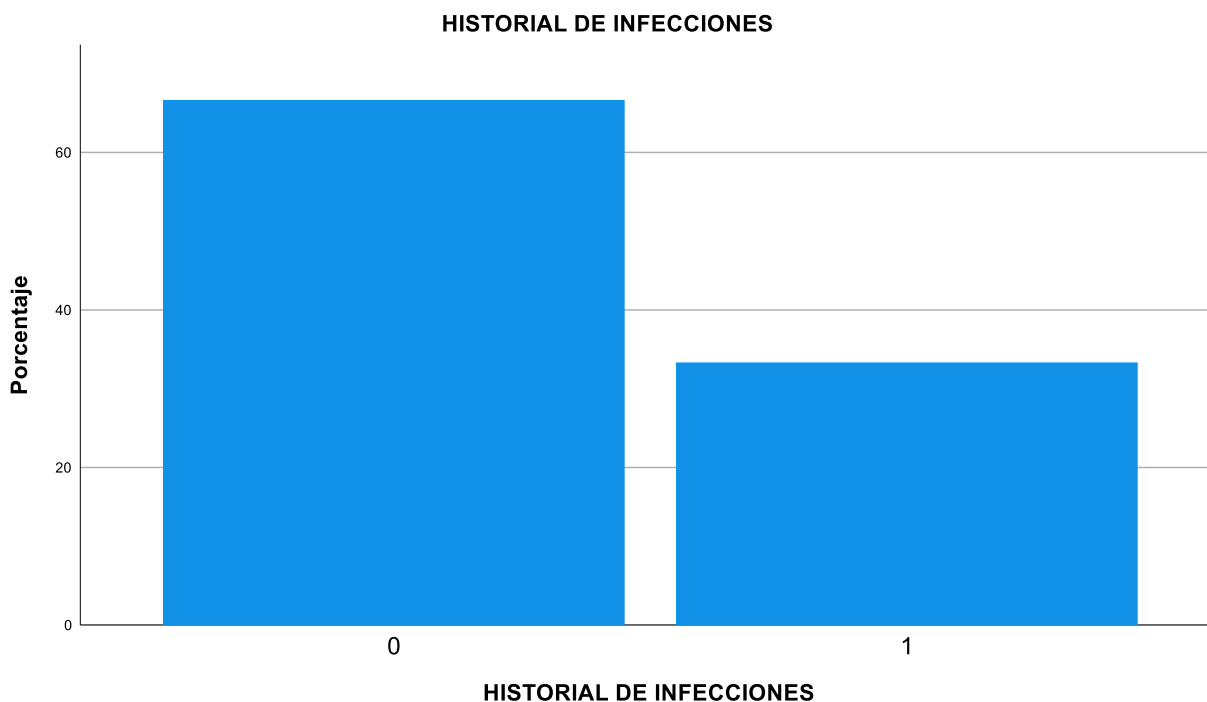
Gráfica 1. Prevalencia de enfermedades reumatológicas en la población estudiada.

Se realizó también un análisis de la frecuencia de infecciones en nuestros pacientes a partir de la primera vez que usaron rituximab y hasta el término del estudio, que se muestra en la tabla 2 y en la gráfica 2, siendo 0 la ausencia de infecciones relacionadas al tratamiento y 1 la presencia de al menos una infección; se tomaron en cuenta las infecciones de vías respiratorias altas y bajas, así como gastrointestinales, urinarias y de tejidos blandos.

### HISTORIAL DE INFECCIONES

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido 0	8	66.7	66.7	66.7
1	4	33.3	33.3	100.0
Total	12	100.0	100.0	

Tabla 2. Historial de infecciones.



Gráfica 2. Historial de infecciones (0= ninguna; 1= al menos 1 infección durante el tratamiento).

Los niveles de leucocitos totales en los tiempos 0 (basales) y 1 (seis a ocho meses posterior a aplicación del antiCD20), así como las subpoblaciones de linfocitos T estudiadas, se indican en las tablas 3, 4 y 5:

Pacientes (n=12)	Leucocitos totales basales (cél/mm <sup>3</sup> )	Leucocitos totales a los 6-8 meses (cél/mm <sup>3</sup> )	Linfocitos totales basales (cél/mm <sup>3</sup> ).	Linfocitos totales basales a los 6-8 meses (cél/mm <sup>3</sup> )
Paciente 1	4.75	4.33	1.77	0.78
Paciente 2	7.51	4.55	1.4	1.06
Paciente 3	9.59	6.19	2.83	1.65
Paciente 4	10.3	5.29	1.18	1.08
Paciente 5	5.63	3.86	0.47	1.92
Paciente 6	6.7	3.74	1.13	0.72
Paciente 7	7.18	6.15	1.78	1.74
Paciente 8	9.01	6.47	3.13	1.39
Paciente 9	7.91	4.39	0.07	1.91
Paciente 10	7.09	5.19	0.15	0.91
Paciente 11	5.99	5.58	2.44	2.15
Paciente 12	7.27	5.02	0.54	0.64

Tabla 3. Niveles de leucocitos totales previo y seis a ocho meses de la aplicación de rituximab.

Pacientes (n=12)	CD4+ (cel/mm <sup>3</sup> ) basal	CD4+ (%) basal	CD4+ (cel/mm <sup>3</sup> ) a los 6-8 meses	CD4+1 (%) a los 6-8 meses
Paciente 1	0.99	71.52	0.43	89.17
Paciente 2	0.4	44.2	0.26	35.92
Paciente 3	1.61	67.41	1.11	78.55
Paciente 4	0.5	61.06	0.49	73.01
Paciente 5	0.2	75.04	1.09	73.51
Paciente 6	0.48	74.25	0.34	71.24
Paciente 7	0.8	60.53	0.75	59.54
Paciente 8	0.32	16.62	0.8	78.79
Paciente 9	0.01	74.62	1.06	71.47
Paciente 10	0.01	43.66	0.36	42.4
Paciente 11	0.88	55.83	0.83	55.57
Paciente 12	0.14	36.51	0.13	27.85

Tabla 4. Niveles de linfocitos T CD4+ previo y seis a ocho meses de la aplicación de rituximab.

Pacientes (n=12)	CD8+ (cel/mm <sup>3</sup> ) basal	CD8+ (%) basal	CD8+ (cel/mm <sup>3</sup> ) a los 6-8 meses	CD8+ (%) a los 6-8 meses
Paciente 1	0.33	23.72	0.04	9.33
Paciente 2	0.45	49.46	0.43	57.99
Paciente 3	0.73	30.39	0.28	19.86
Paciente 4	0.29	35.79	0.17	25.11
Paciente 5	0.05	20.64	0.35	23.62
Paciente 6	0.13	19.71	0.1	21.63
Paciente 7	0.44	33.6	0.44	35.08
Paciente 8	0.32	16.62	0.18	17.34
Paciente 9	0	22.15	0.37	24.79
Paciente 10	0.02	48	0.45	53.16
Paciente 11	0.56	35.34	0.53	35.33
Paciente 12	0.19	49.35	0.26	53.57

Tabla 5. Niveles de linfocitos T CD4+ previo y seis a ocho meses de la aplicación de rituximab.

En la tabla 6 se muestran la media, desviación estándar y media de error estándar de las muestras emparejadas entre leucocitos totales, linfocitos y subpoblaciones de linfocitos T (CD4+ y CD8+), en el tiempo 0 (antes de la aplicación de rituximab) y 1 (seis a ocho meses posterior a la misma). Así mismo, se muestra esta diferencia entre los niveles de inmunoglobulinas A, M y G, en 9 pacientes.

		Media	N	Desv. estándar	Media de error estándar
Par 1	CD4+ 0	,528333333333	12	,47093395278	,13594692220
	CD4+ 1	,637500000000	12	,34549371787	,09973544551
Par 2	CD8+ 0	,292500000000	12	,22708128300	,06555271994
	CD8+ 1	,300000000000	12	,15380034283	,04439833467
Par 3	leucos totales 0	7.4108	12	1.61987	.46762
	LEUCOS TOTALES 1	5,06333333333	12	,91547636217	,26427526207
Par 4	linfos 0	1,40750000000	12	1,0205713640	,29461357588
	LINFOS 1	1.3292	12	.53031	.15309
Par 5	IgG 0	1223.78	9	330.952	110.317
	IgG 1	1177.89	9	328.819	109.606
Par 6	IgM 0	130.25	8	92.361	32.654
	IgM 1	100.75	8	68.533	24.230
Par 7	IgA 0	357.63	8	71.883	25.414
	IgA 1	339.13	8	74.610	26.379

Tabla 6. Estadísticas de muestras emparejadas.

En la tabla 7, se muestra la significación estadística de estas variables (consideramos p significativa por debajo de 0.05).

		N	Correlación	Significación	
				P de un factor	P de dos factores
Par 1	CD4+ 0 & CD4+ 1	12	.291	.180	.360
Par 2	CD8+ 0 & CD8+ 1	12	.115	.361	.721
Par 3	leucos totales 0 & LEUCOS TOTALES 1	12	.551	.032	.063
Par 4	linfos 0 & LINFOS 1	12	.233	.233	.467
Par 5	IgG 0 & IgG 1	9	.897	<.001	.001
Par 6	IgM 0 & IgM 1	8	.938	<.001	<.001
Par 7	IgA 0 & IgA 1	8	.560	.074	.149

Tabla 7. Correlaciones de muestras emparejadas.

Finalmente, en la tabla 8 se muestran las pruebas de normalidad por Shapiro-Wilk y Kolmogorov-Smirnov

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
EDAD	.146	11	.200 <sup>*</sup>	.985	11	.987
AÑOS DE EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD	.160	11	.200 <sup>*</sup>	.953	11	.680
CD8+ 0	.141	11	.200 <sup>*</sup>	.943	11	.558
CD4+ 0	.230	11	.107	.882	11	.110
linfos 0	.147	11	.200 <sup>*</sup>	.930	11	.410
linfos % 0	.158	11	.200 <sup>*</sup>	.905	11	.213
IgG 0	.191	11	.200 <sup>*</sup>	.908	11	.231
IgM 0	.224	11	.127	.799	11	.009
IgA 0	.107	11	.200 <sup>*</sup>	.969	11	.878

\*. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Corrección de significación de Lilliefors

Tabla 8. Pruebas de normalidad.



## **DISCUSIÓN.**

Este estudio es analítico retrospectivo y descriptivo, se realizó en una cohorte de doce pacientes mexicanos con enfermedades autoinmunes tratadas con rituximab, en donde se midieron los niveles de subpoblaciones CD4+ y CD8+ de linfocitos T, así como de leucocitos y linfocitos totales e inmunoglobulinas.

Se observó que seis a ocho meses tras la aplicación de rituximab, hubo una disminución estadísticamente significativa de los leucocitos totales y las inmunoglobulinas M y G. No se encontró, sin embargo, que existiera un descenso o aumento de los niveles de linfocitos, incluyendo las subpoblaciones CD4+ y CD8+.

Ha sido ampliamente reportado en la literatura la disminución de linfocitos B tras el uso de rituximab, especialmente tras los seis meses después de la aplicación del fármaco, puesto que se trata de un antiCD20 (pese a que, en este caso, hay una disminución de leucocitos totales, pero no específicamente de linfocitos, los cuales incluían linfocitos B y T). Es esperado, por lo tanto, que también haya una disminución de inmunoglobulinas en este mismo período de tiempo. Nuestro estudio corrobora lo obtenido en diversos artículos.

Por otra parte, no se logró objetivar un cambio significativo en los niveles de linfocitos T CD4+ y CD8+, por lo que no podemos concluir que el rituximab tenga efecto en ellos.

La muestra que incluimos fue pequeña y tal vez esto explique que algunas variables no se hayan encontrado con diferencia estadísticamente significativa; consideramos que se requieren más estudios que incluyan poblaciones mayores para darle el peso justo a los cambios, ya sean en decremento o en descenso, en los linfocitos T, lo que podría incluso determinar una modificación en la manera en que tratamos a estos pacientes.

## **CONCLUSIONES.**

En nuestro estudio se evaluaron los niveles de linfocitos T (subpoblaciones CD4+ y CD8+) antes y seis a ocho meses después de aplicación de rituximab en un grupo de pacientes con enfermedades reumatológicas. No se encontró que hubiera una diferencia estadísticamente significativa entre las muestras. En cambio, se ratificó lo que previamente se conocía de este antiCD20: una disminución de inmunoglobulinas posterior al tratamiento. Se requiere una muestra mayor para darle el peso justo a cada una de las variables estudiadas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .

1. Rosman, Z., Shoenfeld, Y., & Zandman-Goddard, G. (2013). Biologic therapy for autoimmune diseases: an update. *BMC Medicine*, 11(1), 88.
2. Grillo-López, A. J., White, C. A., Dallaire, B. K., Varns, C. L., Shen, C. D., Wei, A., Leonard, J. E., McClure, A., Weaver, R., Cairelli, S., & Rosenberg, J. (2000). Rituximab: the first monoclonal antibody approved for the treatment of lymphoma. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 1 (1), 1–9.
3. Zian, Z., Berry, S. P. D.-G., Bahmaie, N., Ghotbi, D., Kashif, A., Madkaikar, M., Bargir, U. A., Abdullahi, H., Khan, H., & Azizi, G. (2021). The clinical efficacy of Rituximab administration in autoimmunity disorders, primary immunodeficiency diseases and malignancies. *International Immunopharmacology*, 95(107565), 107565. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107565>
4. Edwards, J. C. W., Szczepanski, L., Szechinski, J., Filipowicz-Sosnowska, A., Emery, P., Close, D. R., Stevens, R. M., & Shaw, T. (2004). Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *The New England Journal of Medicine*, 350 (25), 2572–2581.
5. Schioppo, T., & Ingegnoli, F. (2017). Current perspective on rituximab in rheumatic diseases. *Drug Design, Development and Therapy*, 11 (1), 2891–2904.
6. Boumans, M. J., & Tak, P. P. (2009). Rituximab treatment in rheumatoid arthritis: how does it work? *Arthritis Research & Therapy*, 11 (6), 134.
7. Lee, D. S. W., Rojas, O. L., & Gommerman, J. L. (2021). B cell depletion therapies in autoimmune disease: advances and mechanistic insights. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 20 (3), 179–199.
8. Lafyatis, R., Kissin, E., York, M., Farina, G., Viger, K., Fritzler, M. J., Merkel, P. A., & Simms, R. W. (2009). B cell depletion with rituximab in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis and Rheumatism*, 60 (2), 578–583.
9. Bosello, S., De Santis, M., Lama, G., Spanò, C., Angelucci, C., Toluoso, B., Sica, G., & Ferraccioli, G. (2010). B cell depletion in diffuse progressive systemic sclerosis: safety,

skin score modification and IL-6 modulation in an up to thirty-six months follow-up open-label trial. *Arthritis Research & Therapy*, 12 (2), R54.

10. Antonopoulos, I., Daoussis, D., Lalioti, M.-E., Markatseli, T. E., Drosos, A. A., Taraviras, S., Andonopoulos, A. P., & Liossis, S.-N. C. (2019). B cell depletion treatment decreases CD4+IL4+ and CD4+CD40L+ T cells in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology International*, 39 (11), 1889–1898.

11. Kingdon, J., Roscamp, J., Sangle, S., & D’Cruz, D. (2018). Relapsing polychondritis: a clinical review for rheumatologists. *Rheumatology (Oxford, England)*, 57 (9), 1525–1532.

12. Leroux, G., Costedoat-Chalumeau, N., Brihaye, B., Cohen-Bittan, J., Amoura, Z., Haroche, J., Limal, N., Bletry, O., & Piette, J.-C. (2009). Treatment of relapsing polychondritis with rituximab: a retrospective study of nine patients. *Arthritis and Rheumatism*, 61(5), 577–582.

13. Zong, M., & Lundberg, I. E. (2011). Pathogenesis, classification and treatment of inflammatory myopathies. *Nature Reviews. Rheumatology*, 7 (5), 297–306.

14. Mahler, E. A. M., Blom, M., Voermans, N. C., van Engelen, B. G. M., van Riel, P. L. C. M., & Vonk, M. C. (2011). Rituximab treatment in patients with refractory inflammatory myopathies. *Rheumatology (Oxford, England)*, 50 (12), 2206–2213.

15. Stolyar, L., Lahita, R. G., & Panush, R. S. (2020). Rituximab use as induction therapy for lupus nephritis: a systematic review. *Lupus*, 29 (8), 892–912.

16. Kitching, A. R., Anders, H.-J., Basu, N., Brouwer, E., Gordon, J., Jayne, D. R., Kullman, J., Lyons, P. A., Merkel, P. A., Savage, C. O. S., Specks, U., & Kain, R. (2020). ANCA-associated vasculitis. *Nature Reviews. Disease Primers*, 6 (1), 71.

17. Abbas, Abul K, et al. “Inmunología celular y molecular”. Novena edición. Elsevier 2015.

18. Trouvin, A.-P., Jacquot, S., Grigioni, S., Curis, E., Dedreux, I., Roucheux, A., Boulard, H., Vittecoq, O., Le Loët, X., Boyer, O., & Goëb, V. (2015). Usefulness of monitoring of B cell depletion in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients in order to predict clinical

relapse: a prospective observational study: Monitoring B cell in rituximab treatment. *Clinical and Experimental Immunology*, 180 (1), 11–18.

19. Mélet, J., Mulleman, D., Goupille, P., Ribourtout, B., Watier, H., & Thibault, G. (2013). Rituximab-induced T cell depletion in patients with rheumatoid arthritis: Association with clinical response: Rituximab-induced T cell depletion and clinical response in RA. *Arthritis and Rheumatism*, 65 (11), 2783–2790.

20. Nakou, M., Katsikas, G., Sidiropoulos, P., Bertsias, G., Papadimitraki, E., Raptopoulou, A., Koutala, H., Papadaki, H. A., Kritikos, H., & Boumpas, D. T. (2009). Rituximab therapy reduces activated B cells in both the peripheral blood and bone marrow of patients with rheumatoid arthritis: depletion of memory B cells correlates with clinical response. *Arthritis Research & Therapy*, 11(4), R131.

21. Anders, H.-J., Saxena, R., Zhao, M.-H., Parodis, I., Salmon, J. E., & Mohan, C. (2020). Lupus nephritis. *Nature Reviews. Disease Primers*, 6(1), 7.

22. Sfrikakis, P. P., Boletis, J. N., Lionaki, S., Vigklis, V., Fragiadaki, K. G., Iniotaki, A., & Moutsopoulos, H. M. (2005). Remission of proliferative lupus nephritis following B cell depletion therapy is preceded by down-regulation of the T cell costimulatory molecule CD40 ligand: an open-label trial. *Arthritis and Rheumatism*, 52 (2), 501–513.

23. Saadoun, D., Rosenzweig, M., Landau, D., Piette, J. C., Klatzmann, D., & Cacoub, P. (2008). Restoration of peripheral immune homeostasis after rituximab in mixed cryoglobulinemia vasculitis. *Blood*, 111(11), 5334–5341.

24. Leandro, M. J., Cambridge, G., Ehrenstein, M. R., & Edwards, J. C. W. (2006). Reconstitution of peripheral blood B cells after depletion with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 54 (2), 613–620.

25. Diaz-Torné, C., Ortiz, M. A., Zamora, C., Corominas, H., Perez-Ranz, E., Laiz, A. M., Llobet, J., Geli, C., Juarez, C., Diaz, C., & Vidal, S. (2010). The effect of Rituximab treatment on T cells. *Journal of Translational Medicine*, 8 (S1), P66.

26. McInnes, I. B., & Schett, G. (2011). The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *The New England Journal of Medicine*, 365 (23), 2205–2219.

27. Weiner, G. J. (2010). Rituximab: mechanism of action. *Seminars in Hematology*, 47 (2), 115–123.
28. Ramwadhoebe, T. H., Hähnlein, J., Maijer, K. I., Gerlag, D. M., Tak, P. P., & van Baarsen, L. G. M. (2015). A1.8 CD4+T-helper cell subsets in lymph node biopsies and peripheral blood during the earliest phases of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74 (Suppl 1), A3.2-A4.
29. Ramwadhoebe, Tamara H., van Baarsen, L. G. M., Boumans, M. J. H., Bruijnen, S. T. G., Safy, M., Berger, F. H., Semmelink, J. F., van der Laken, C. J., Gerlag, D. M., Thurlings, R. M., & Tak, P. P. (2019). Effect of rituximab treatment on T and B cell subsets in lymph node biopsies of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*, 58 (6), 1075–1085.
30. Chocova, Z., Hruskova, Z., Mareckova, H., Svobodova, B., Duskova, D., Bednarova, V., Jancova, E., Rysava, R., & Tesar, V. (2015). Rituximab use in patients with ANCA-associated vasculitis: clinical efficacy and impact on immunological parameters. *Clinical Rheumatology*, 34 (1), 107–115.
31. Mathur, P., Emmanuel, B., Sneller, M., Zhang, X., Poonia, B., & Kottlilil, S. (2018). Recovery of hepatitis C specific T-cell responses after rituximab therapy in hepatitis C mixed cryoglobulinemic vasculitis. *Journal of Medical Virology*, 90 (5), 936–941.
32. Emmanuel, B., Sidique, N., Zhang, X., Poonia, B., Sneller, M.C. and Kottlilil, S. (2017). Decline of cellular activation in non-B cells after rituximab treatment in hepatitis C-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis. *J Viral Hepat*, 24: 128-131.

## **ANEXOS.**

Fecha: 01 de junio de 2022.

### **SOLICITUD DE EXCEPCION DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación de Centro Médico Nacional Siglo XXI que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación “Comportamiento de subpoblaciones de linfocitos T en pacientes con enfermedades reumatológicas tratados con rituximab en Centro Médico Nacional Siglo XXI”, es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

- a) Sexo.
- b) Edad.
- c) Enfermedad reumatológica diagnosticada.
- d) Uso actual de fármacos inmunosupresores (por ser los más frecuentemente empleados se realizará un registro sistemático de los siguientes: metotrexato, azatioprina, ácido micofenólico, bloqueadores del TNF-alfa [etanercept, adalimumab, infliximab y certolizumab] y los glucocorticoides [prednisona y deflazacort]).
- e) Dosis acumulada de rituximab desde su diagnóstico hasta el inicio del estudio.
- f) Conteo de niveles séricos de linfocitos T CD4+ y CD8+.

### **MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS**

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para

imposibilita la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo "Comportamiento de subpoblaciones de linfocitos T en pacientes con enfermedades reumatológicas tratados con rituximab en Centro Médico Nacional Siglo XXI", cuyo propósito es producto comprometido (tesis de posgrado).

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente

Nombre: Rocío Catana Hernández.

Categoría contractual: Médica adscrita del servicio de Reumatología en Unidad Médica de Alta Especialidad de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Investigadora Responsable.