

*Revista Argentina de*

# REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

Año 33 • Volumen 33 • Suplemento N° 5 Recomendaciones para el tratamiento de las vasculitis asociadas a ANCA •  
Octubre-diciembre de 2022 • ISSN 0327-4411 (impresa) ISSN 2362-3675 (en línea)



Sociedad Argentina  
de **Reumatología**

**RECOMENDACIONES DE LA  
SOCIEDAD ARGENTINA DE  
REUMATOLOGÍA PARA EL  
TRATAMIENTO DE  
LAS VASCULITIS  
ASOCIADAS A ANCA**

## Sumario

### RECOMENDACIONES DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE REUMATOLOGÍA PARA EL TRATAMIENTO DE LAS VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA

• **Grupo de confección de preguntas PICO**

*Alejandra Babini, Sebastián Magri, Alex Kostianovsky, Claudia Pena, Marina Scolnik*

• **Grupo de metodología GRADE**

*Natalia Zamora, María Laura Acosta Felquer, Leandro Carlevaris, Santiago Scarafia, Facundo Vergara*

• **Panel de expertos**

*Alejandra Babini, Guillermo Bartel, Alejandro Brigante, Oscar Andrés Caicedo Correa, Ignacio Gandino, Hugo Laborde, Nicolás Lloves Schenone, Sebastián Magri, Alex Kostianovsky, Alberto Orden, Claudia Pena, Nicolás Pérez, Valeria Scaglioni, Marina Scolnik*

• **Redacción de las recomendaciones**

*Alex Kostianovsky, Sebastián Magri, Marina Scolnik*

• **Revisora**

*Claudia Pena*

..... 1

### GUÍAS ARGENTINAS DE VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA

• **Suplemento. Tablas vasculitis asociadas a ANCA**

*Sociedad Argentina de Reumatología.....22*

## Summary

### RECOMMENDATIONS OF THE ARGENTINE SOCIETY OF RHEUMATOLOGY FOR THE TREATMENT OF ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS

• **PICO question making group**

*Alejandra Babini, Sebastián Magri, Alex Kostianovsky, Claudia Pena, Marina Scolnik*

• **GRADE methodology group**

*Natalia Zamora, María Laura Acosta Felquer, Leandro Carlevaris, Santiago Scarafia, Facundo Vergara*

• **Expert panel**

*Alejandra Babini, Guillermo Bartel, Alejandro Brigante, Oscar Andrés Caicedo Correa, Ignacio Gandino, Hugo Laborde, Nicolás Lloves Schenone, Sebastián Magri, Alex Kostianovsky, Alberto Orden, Claudia Pena, Nicolás Pérez, Valeria Scaglioni, Marina Scolnik*

• **Drafting of recommendations**

*Alex Kostianovsky, Sebastián Magri, Marina Scolnik*

• **Reviewer**

*Claudia Pena*

..... 1

### ARGENTINE GUIDELINES FOR ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS

• **Supplement. ANCA-associated vasculitis tables**

*Argentine Society of Rheumatology.....22*

## Comité Editorial de la Revista Argentina de Reumatología

### Equipo editorial SAR

#### Editor Jefe:

Darío Scublinsky: MD, PhD, MSc, Profesor, Universidad de Buenos Aires, Hospital Fernández y Hospital Británico, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

#### Editores de Sección:

Marina García Carrasco: MD, Reumatóloga, Hospital de Clínicas “José de San Martín” y Sanatorio Finochietto, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Ignacio Gandino: MD, MSc, Hospital General de Agudos Juan A. Fernández y Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

#### Editor Asistente:

María Laura de la Torre: MD, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas “Norberto Quirno” (CEMIC), Hospital y Universidad, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

#### Asistente de Indexación:

Gabriela Tielas: Bibliotecaria, Universidad de Buenos Aires, Argentina

### Editores jefe anteriores:

Enrique Soriano Guppy: expresidente de la Sociedad Argentina de Reumatología y de la Liga Panamericana de Asociaciones de Reumatología (PANLAR), Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Julio Hofman: expresidente de la Sociedad Argentina de Reumatología, Hospital Interzonal General de Agudos Eva Perón, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

José Maldonado Cocco: MD, PhD, Profesor de Reumatología, Universidad de Buenos Aires, Miembro destacado del Colegio Americano de Reumatología. Exjefe de Servicio del IREP de Buenos Aires, Argentina

### Comité Editorial

Alarcón, Graciela (Perú, EE.UU.)  
Alba, Paula (Argentina)  
Aletaha, Daniel (Alemania)  
Amigo, Mary Carmen (México)  
Arturi, Alfredo (Argentina)  
Babini, Alejandra (Argentina)  
Balsa Criado, Alejandro (España)  
Baraliakos, Xenofon (Alemania)  
Canoso, Juan (México)  
Casado, Gustavo (Argentina)  
Catoggio, Luis J. (Argentina)  
Cervera, Ricardo (España)  
Citera, Gustavo (Argentina)  
De la Vega, María Celina (Argentina)  
Espada, Graciela (Argentina)  
García, Mercedes (Argentina)  
Hofman, Julio (Argentina)  
Martín, Mola Emilio (España)  
Mysler, Eduardo (Argentina)  
Paira, Sergio (Argentina)  
Perandones, Carlos (Argentina)  
Pons-Estel, Bernardo (Argentina)  
Rosa, Javier (Argentina)  
Rosemffet, Marcos (Argentina)  
Rillo, Oscar (Argentina)  
Schneeberger, Emilce (Argentina)  
Secco, Anastasia (Argentina)  
Shoenfeld, Yehuda (Israel)  
Soriano Guppy, Enrique (Argentina)  
Suárez Almazor, María E. (EE.UU.)  
Unizony, Sebastián (EE.UU.)  
Venarotti, Horacio (Argentina)

### Revisores de los últimos números (orden alfabético):

Cecilia Asnal  
Nora Aste  
Diego Baenas  
Rocío Barrios  
Ana María Beron  
Alejandro Brigante  
Tomás Cazenave  
Javier Cavallasca  
Santiago Catalan Pellet  
María de los Ángeles Correa  
Vanessa Cosentino  
Graciela Espada  
Maximiliano Fenucci  
Carla Gobbi  
Graciela Gómez  
Gimena Gómez  
Ramiro Gómez  
Julio Got  
Pía Izaguirre  
Karin Kirmayr  
Verónica Malah  
María José López Meiller  
Sebastián Magri  
María del Rosario Maliandi  
Victoria Martiré  
Silvia Meiorin  
Fabiana Montoya  
Sebastián Muñoz  
Silvia Papisidero  
Carla Pappalardo  
Nicolás Pérez  
Rodolfo Pérez Alamino  
Natalia Perrotta  
Sabrina Porta  
Alejandra Pringe  
Marcos Rosemffet  
Valeria Scaglioni  
Moisés Schapira  
Marina Scolnik  
Marcela Young

Revista Argentina de

# REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

Año 33 • Volumen 33 • Nº 3 • Suplemento Nº 5 Recomendaciones para el tratamiento de las vasculitis asociadas a ANCA • Octubre-diciembre de 2022

ISSN 0327-4411 (impresa) ISSN 2362-3675 (en línea)



## Registros Legales e Indexación

### Propietaria:

Sociedad Argentina de Reumatología.

### Domicilio legal de la Revista:

Av. Callao 384, piso 2, depto. 6 (C1022AAQ), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Dirección Nacional del Derecho de Autor, Ministerio de Justicia y Derechos Humanos de la República Argentina: Registro de Publicaciones Periódicas en Legajo N°: EX-2021-78265964-APN-DNDA#MJ.

La Revista Argentina de Reumatología es la publicación oficial de la Sociedad Argentina de Reumatología, que se edita ininterrumpidamente desde 1989. Se encuentra indizada en el Núcleo Básico de Revistas Científicas (NBR); en el Scientific Electronic Library Online (SciELO); en la Base de Datos LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud); en el Catálogo de Latindex Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal; en DOAJ (Directory of Open Access Journals); en la Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal (REDALYC); y en Google Académico.

Está en proceso de indexación en Medline.

Cuenta con un Comité Científico Nacional e Internacional.

### Periodicidad:

Se editan cuatro números al año, más una publicación especial dedicada al Congreso anual de la Sociedad Argentina de Reumatología y suplementos adicionales.

Periodicidad: trimestral. ISSN 0327-4411 (impresa) ISSN 2362-3675 (en línea).



Esta obra está licenciada bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0) Para ver una copia de esta licencia, visite: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.

### Edita:

Sello Editorial Lugones® de Editorial Biotecnológica S.R.L.

Socio Gerente: Facundo Lugones.

Jefa de Redacción: Lic. María Fernanda Cristoforetti.

Diseño gráfico: Marisa Kantor.

Curapaligüe 202, 9º piso, ofic. B (1406), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Tel.: (011) 4632-0701/4634-1481. E-mail: [administracion@lugones.com.ar](mailto:administracion@lugones.com.ar)

[www.lugoneseditorial.com.ar](http://www.lugoneseditorial.com.ar)



Año 33 • Volumen 33 • Nº 3 • Suplemento Nº 5 Recomendaciones para el tratamiento de las vasculitis asociadas a ANCA • Octubre-diciembre de 2022 • ISSN 0327-4411 (impresa) ISSN 2362-3675 (en línea)  
Imprenta: Sello Editorial Lugones® de Editorial Biotecnológica S.R.L.:  
Curapaligüe 202 9º B, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina  
La presente Edición está impresa en papel libre de cloro

## Comisión Directiva de la Sociedad Argentina de Reumatología

### Presidente:

Dra. María Celina de la Vega

### Vicepresidente:

Dr. Guillermo Berbotto

### Secretario:

Dr. Gustavo Casado

### Prosecretaria:

Dra. Verónica Saurit

### Tesorero:

Dr. Gustavo Rodríguez Gil

### Protesorero:

Dr. Javier Rosa

### Vocales:

Dra. Cecilia Asnal

Dr. Maximiliano  
Machado Escobar

Dra. Vanesa Cosentino

Dr. Javier Farfán

### Vocales suplentes:

Dr. David Navarta

Dra. María J. Haye Salinas

Dr. Fernando Eraña

### Comisión Revisora de Cuentas

#### Titulares:

Dra. Anastasia Secco

Dra. Silvia Papisidero

#### Representantes de Filiales:

*Asociación de Reumatología  
de la Ciudad de Buenos Aires:*

Dra. Silvia Papisidero

*Sociedad de Reumatología de  
Catamarca, Santiago del Estero  
y La Rioja:*

Dra. María J. Haye Salinas  
*Sociedad de Reumatología  
de Cuyo:*

Dr. David Navarta

*Sociedad de Reumatología  
de Tucumán:*

Dr. Maximiliano  
Machado Escobar

*Sociedad de Reumatología  
del Sur:*

Dr. Fernando Eraña

*Asociación de Reumatología  
de Santa Fe:*

Dr. Juan Soldano

*Asociación de Reumatología  
de Córdoba:*

Dra. Ana Bertoli

*Asociación de Reumatología  
del Noreste:*

Dr. Edson Veloso

*Sociedad Salto Jujeña  
de Reumatología:*

Dra. María Elena Crespo

*Asociación de Reumatología de la  
Provincia de Buenos Aires:*

Dra. Adriana Testi

### Direcciones de Unidades SAR:

*Director de Unidad  
de Investigación:*

Dr. Guillermo Pons-Estel

*Directora de la Unidad de  
Educación:*

Dra. Carla Gobbi

*Director de Unidad Editorial:*

Dr. Darío Scublinsky

*Director de Unidad de Gestión:*

Lic. Leandro Cino

## Sociedad Argentina de Reumatología

Av. Callao 384, piso 2, dpto. 6 (C1022AAQ), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Tel.: 4371-1759/1643; e-mail: [sociedad@reumatologia.org.ar](mailto:sociedad@reumatologia.org.ar); sitio web: [www.reumatologia.org.ar](http://www.reumatologia.org.ar)

## Recomendaciones de la Sociedad Argentina de Reumatología para el tratamiento de las vasculitis asociadas a ANCA

### Recommendations of the Argentine Society of Rheumatology for the treatment of ANCA-associated vasculitis

#### Grupo de confección de preguntas PICO

Alejandra Babini, Sebastián Magri, Alex Kostianovsky, Claudia Pena, Marina Scolnik

#### Grupo de metodología GRADE

Natalia Zamora, María Laura Acosta Felquer, Leandro Carlevaris, Santiago Scarafía, Facundo Vergara

#### Panel de expertos

Alejandra Babini, Guillermo Bartel, Alejandro Brigante, Oscar Andrés Caicedo Correa, Ignacio Gandino, Hugo Laborde, Nicolás Lloves Schenone, Sebastián Magri, Alex Kostianovsky, Alberto Orden, Claudia Pena, Nicolás Pérez, Valeria Scaglioni, Marina Scolnik

#### Redacción de las recomendaciones

Alex Kostianovsky, Sebastián Magri, Marina Scolnik

#### Revisora

Claudia Pena

### RESUMEN

**Palabras clave:** vasculitis ANCA; vasculitis; granulomatosis con poliangiitis; poliangiitis microscópica; granulomatosis eosinofílica con poliangiitis; ANCA

Revista Argentina de Reumatología 2022; Vol. 33 Sup N° 5 (1-21)

Las vasculitis asociadas a ANCA representan un grupo de enfermedades autoinmunes, multisistémicas, que afectan principalmente a los vasos de pequeño calibre, pudiendo comprometer el tracto respiratorio superior e inferior, el aparato otorrinolaringológico, riñón y piel, aunque eventualmente cualquier órgano puede estar involucrado. Son enfermedades con potencial y severo compromiso de órganos y elevada morbimortalidad.

El objetivo de estas guías fue desarrollar las primeras recomendaciones argentinas para su tratamiento, basadas en la revisión de la literatura mediante metodología GRADE. Un panel de expertos en vasculitis elaboró las preguntas en formato PICO (población, intervención, comparador y outcomes), y luego un panel de expertos en metodología efectuó la revisión de la bibliografía con la extracción de la evidencia para cada una de las preguntas. Se realizó un *focus group* de pacientes para conocer sus preferencias y experiencias. Finalmente, con la información recabada, el panel de expertos en vasculitis procedió a la votación de las recomendaciones que a continuación se presentan.

### ABSTRACT

**Key words:** ANCA vasculitis; vasculitis; granulomatosis with polyangiitis; microscopic polyangiitis; eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; ANCA.

ANCA-associated vasculitis are a group of multisystemic autoimmune diseases that mainly involve small vessels, and may affect upper and lower respiratory tract, kidney, ear-nose-throat and skin, but eventually all organs may be involved. The objective of elaborating this guideline was to develop the first Argentinian treatment recommendations for their treatment using GRADE methodology. An expert panel generated clinically meaningful questions addressing aspects of the treatment in the Population, Intervention, Comparator and Outcome (PICO) format and then a group of methodology experts reviewed and extracted data from literature summarizing available evidence. A patient focus group discussion took place gathering information on their preferences and experiences. Finally, the vasculitis expert panel, with all the information obtained, voted recommendations presented here.

## INTRODUCCIÓN

Las vasculitis asociadas a ANCA (VAA) representan un grupo de enfermedades autoinmunes, multisistémicas, que afectan principalmente a los vasos de pequeño calibre, pero que también pueden comprometer a los de mediano calibre. Las manifestaciones clínicas principalmente incluyen: compromiso respiratorio, renal, otorrinolaringológico y de la piel, aunque cualquier órgano puede afectarse.

Si bien la mayoría de los pacientes posee positividad para los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) en sangre, existe un grupo que es ANCA negativo. Por lo tanto, nos referiremos a VAA independientemente de la positividad o negatividad de los ANCA, dado que el diagnóstico no se basa exclusivamente en dicha determinación serológica.

Según el fenotipo clínico, se clasifican en tres entidades principales: poliangeitis microscópica (PAM), granulomatosis con poliangeitis (GPA) y granulomatosis eosinofílica con poliangeitis (GPEA)<sup>1</sup>.

Dadas las similitudes y diferencias fenotípicas, fisiopatológicas y serológicas, y en congruencia con la bibliografía internacional, la presente guía se divide en recomendaciones para GPA y PAM, y recomendaciones para GPEA<sup>2</sup>.

El objetivo fue desarrollar las primeras recomendaciones argentinas para su tratamiento basadas en la revisión de la literatura mediante metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). Un panel de expertos en vasculitis elaboró las preguntas PICO y luego los expertos en metodología efectuaron la revisión de la bibliografía con la extracción de la evidencia para cada una de las preguntas. Se realizó un *focus group* de pacientes para conocer sus preferencias y experiencias. Finalmente, el panel de expertos en vasculitis, con toda la información recabada, procedió a la votación de las recomendaciones que a continuación se presentan.

## MÉTODOS

### Equipos involucrados

Para la elaboración de las guías argentinas de vasculitis trabajó un equipo de metodología encargado de las búsquedas bibliográficas y el proceso inicial, y dos grupos de expertos (los expertos principales realizaron las preguntas de relevancia clínica y los expertos generales llevaron a cabo el proceso de votación).

### Desarrollo de preguntas clínicas

El panel de expertos, conformado por cinco reumatólogos, realizó el proceso de selección de preguntas relevantes relacionadas con el tratamiento farmacológico para el armado de las preguntas en formato PICO (población, intervención, comparador y *outcomes*), el cual contó con la colaboración del equipo de metodología.

Con respecto a las intervenciones y comparadores, se discutieron y seleccionaron entre ambos equipos para contar con un adecuado balance entre factibilidad y relevancia clínica. Todas las preguntas se incluyeron en un documento que se distribuyó y se discutieron con el equipo de metodología.

### Revisión sistemática de la literatura

- *Búsquedas bibliográficas*. El equipo de metodología hizo el trabajo de recolección de evidencia de la literatura para las preguntas seleccionadas en varias etapas. En primer lugar, se realizaron las búsquedas bibliográficas en tres bases de datos (PubMed, Cochrane y Lilacs) donde se detectaron los estudios publicados hasta el 04/03/2020. También se indagó literatura gris en los resúmenes de los Congresos Americano y Europeo de Reumatología desde 2015 a 2020. Las revisiones se armaron con términos específicos y palabras clave relacionadas con los dominios de interés.

Para la evidencia sobre los efectos beneficiosos y de seguridad, se emplearon ensayos clínicos controlados aleatorios y estudios observacionales (en los casos en que la evidencia proporcionada por los ensayos fuera escasa). Para obtener evidencia sobre los valores y preferencias de los pacientes, se realizó un *focus group* a través de la plataforma *Google Meet* con pacientes con vasculitis asociadas a ANCA pertenecientes a diferentes sectores del país, algunos contaban con obra social o prepaga, y otros no.

- *Selección de estudios*. Se hizo en Rayyan software<sup>3</sup>. El proceso de tamizaje de títulos y resúmenes y de artículos completos lo desarrollaron cuatro de los integrantes del equipo independientemente trabajando de a pares (LAF-FV, LC-SS), y un tercer revisor resolvió los conflictos de inclusión vs. exclusión (NZ). Los artículos incluidos se juzgaron y seleccionaron para cada pregunta PICO.

- *Extracción de datos y análisis*. La extracción de datos para cada pregunta PICO se hizo en

RevMan software<sup>4</sup>. La metodología GRADE fue seguida para la inclusión teniendo en cuenta la mayor calidad de evidencia, por ejemplo, entre ensayos clínicos sobre estudios observacionales. Los *outcomes* continuos se analizaron con el método de inversa de varianza en modelo de efectos aleatorizados reportados como media con un 95% de intervalo de confianza (IC 95%) y desvío estándar. Los dicotómicos se incluyeron y analizaron con el método Matel-Haenszel en el modelo de efectos aleatorizados reportados como riesgo de ratios (RR) con un 95% de intervalo de confianza. En un formulario de Google Docs, los expertos recibieron los *outcomes* de las preguntas y los calificaron para determinar su importancia en críticos, importantes y no importantes. Solo se extrajeron y evaluaron los dos primeros.

- *Evaluación de calidad y formulación de reporte de evidencia.* Se exportó cada carpeta creada en RevMan software en GRADE software<sup>5</sup> para armar las tablas con el resumen de la evidencia (resumen de las tablas de resultados). Los evaluadores independientes (NZ, LAF, FV, LC, SS) desarrollaron la evaluación de calidad según los estándares de GRADE. En esta etapa, los conflictos se resolvieron por consenso. La evaluación para cada *outcome* incluyó el análisis de: riesgo de sesgo, posibilidad de sesgo de publicación, inconsistencia, incongruencia en dirección de la evidencia e imprecisión.

La metodología GRADE diferencia cuatro niveles de calidad según el grado de confianza que se tiene acerca de que la medida de efecto alcanzada, luego del análisis de los estudios agrupados, sea cercana al efecto real. Por este motivo, la calidad de la evidencia final de cada *outcome* es alta, moderada, baja o muy baja. En ausencia de evidencia o solo obtenida a través de la evidencia de los expertos, el *outcome* se catalogó como de calidad muy baja.

- *De la evidencia a las recomendaciones.* Cada recomendación se realizó teniendo en cuenta el balance entre los beneficios de cada tratamiento considerado sobre el daño que pueda ejercer y la calidad de la evidencia brindada. Una recomendación puede resultar a favor o en contra de la intervención y, a su vez, ser fuerte o débil. De acuerdo a GRADE, esta diferencia radica en que una recomendación es fuerte si la mayor parte del panel de expertos considera que los beneficios superan ampliamente a los daños o viceversa. Una recomendación débil puede presentar algo de incertidumbre entre beneficio y daño, o bien poseer calidad de evidencia baja y muy baja al momento de realizar la recomendación.

- *Consenso.* El panel de expertos recibió oportunamente el reporte de la evidencia para revisarlo antes de la votación. En la reunión donde se analizaron las recomendaciones, los expertos obtuvieron además un resumen oral con la evidencia seleccionada de cada pregunta PICO. El proceso de votación fue anónimo (para la elaboración de cada recomendación se empleó la plataforma Zoom software)<sup>6</sup>. Si en la votación no se alcanzaba el consenso del 70% de acuerdo en la primera instancia, los miembros debatían antes de votar nuevamente.

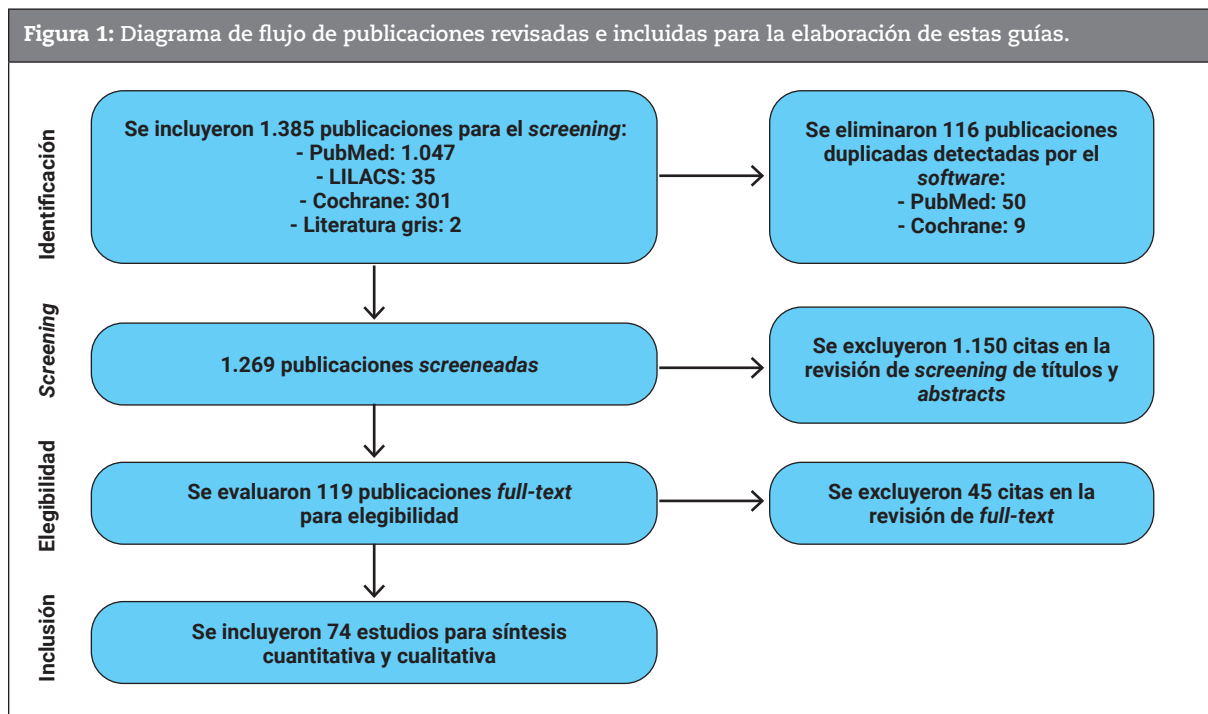
## RESULTADOS

Las preguntas PICO, con el resumen de la evidencia y las tablas con la extracción de los datos de los estudios incluidos, se presentan en el Suplemento de estas guías.

La revisión inicial de la literatura identificó 1.385 publicaciones, de las cuales se revisaron 1.269 (títulos y resúmenes) y 1.150 se excluyeron por no cumplir con los criterios predefinidos. Se revisaron 119 publicaciones completas, 74 de las cuales finalmente se incluyeron para la extracción de la evidencia (Figura 1).



Figura 1: Diagrama de flujo de publicaciones revisadas e incluidas para la elaboración de estas guías.



## RECOMENDACIONES

A continuación, se presentan las recomendaciones que resultaron de la votación final del grupo de expertos luego de analizar la evidencia y con la consideración de los datos extraídos del *focus group* de pacientes con VAA. Además de la división entre GPA/PAM y GEPA, el panel de expertos dividió las recomendaciones según el estadio de la enfermedad (inducción de la remisión, mantenimiento, refractariedad) para evaluar la evidencia más claramente. Asimismo, se valoró la gravedad clínica en las distintas recomendaciones como daño de órgano blanco (DOB) o compromiso vital para facilitar la toma de decisiones.

En resumen, en la presente guía se analizan los siguientes ítems:

- Inducción de la remisión GPA/PAM con enfermedad grave (DOB).
- Inducción de la remisión GPA/PAM sin enfermedad grave (DOB).
- Mantenimiento GPA/PAM.
- Inducción de la remisión GEPA sin daño de órgano blanco (DOB).
- Inducción de la remisión GEPA con enfermedad grave (DOB).
- Mantenimiento GEPA grave (DOB).
- GEPA refractaria.

## Glosario

- *Enfermedad activa*: signos y/o síntomas clínicos nuevos, persistentes o que empeoran atribuidos a GPA, PAM o GEPA, y no relacionados con daños anteriores.
- *Enfermedad grave*: vasculitis con manifestaciones que amenazan la vida o los órganos (DOB), por ejemplo, hemorragia alveolar, glomerulonefritis, sistema nervioso central (SNC), afectación cardíaca.
- *Enfermedad no grave*: vasculitis sin manifestaciones que pongan en peligro la vida o los órganos, por ejemplo, rinosinusitis, asma, síntomas leves sistémicos, enfermedad cutánea no complicada, artritis inflamatoria leve.
- *Remisión*: ausencia de signos o síntomas clínicos atribuidos a GPA, PAM o GEPA, dentro o fuera de la terapia inmunosupresora.
- *Enfermedad refractaria*: enfermedad activa persistente a pesar de un curso apropiado de terapia inmunosupresora.
- *Recaída*: recurrencia de la enfermedad activa después de un período de remisión.

## **Inducción de la remisión en GPA/PAM**

**1. En pacientes con GPA/PAM de reciente diagnóstico y enfermedad con compromiso de órgano vital (DOB) se recomiendan los pulsos endovenosos de corticoides sobre los corticoides vía oral**

Para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con corticoides vía oral vs. parenteral se analizaron tres estudios. En el primero se randomizaron 54 pacientes con GPA o PAM a recibir tratamiento de inducción con ciclofosfamida (CF) y corticoides vía oral o parenteral por 3 meses para luego continuar tratamiento de mantenimiento con azatioprina (AZA). Luego de una mediana de seguimiento de 40 meses no hubo diferencias en muertes, recaídas, falla al tratamiento, y tampoco diferencias en la actividad de la enfermedad o en la función renal<sup>7</sup>.

Además, en esta pregunta se destacan dos estudios de cohortes retrospectivos que compararon desenlaces renales en pacientes con vasculitis grave que recibían terapia inmunosupresora (IS) con pulsos de corticoides asociados vs. un grupo control que recibía corticoides vía oral. Ambos trabajos incluyeron en su mayoría pacientes con anticuerpos antimieloperoxidasa (MPO) que tenían deterioro severo de la función renal o diálisis desde el inicio<sup>7,8</sup>.

El primero incluyó pacientes en diálisis o con deterioro severo de la función renal, con seguimiento a 30 meses. En sus resultados describieron que un mayor número de personas en el grupo que recibió pulsos de corticoides a altas dosis permaneció libre de diálisis respecto del grupo control. Por este motivo, sugieren la combinación de corticoides parenterales con tratamiento IS para mejorar los parámetros renales a largo plazo con menor probabilidad de requerimiento de diálisis<sup>7</sup>.

En cambio, en el estudio que incluyó pacientes con requerimiento de diálisis desde el inicio, la adición de corticoides en pulsos luego de 4 años de seguimiento promedio pareció no conferir beneficio alguno<sup>8</sup>.

En la síntesis cuantitativa de estos estudios, el único desenlace que presentó mejoría con la adición de pulsos endovenosos de corticoides a la IS de base fue el número de pacientes que mejoró parámetros renales y cese de requerimiento de diálisis (Tabla 1, Suplemento).

Por fuera de la evidencia encontrada en vasculitis ANCA, en otras patologías autoinmunes

se detectó que iniciar el tratamiento con pulsos de corticoides permite, luego, menores dosis de corticoides orales y por lo tanto menores dosis acumuladas de corticoides a largo plazo. Sin embargo, el uso rutinario de pulsos endovenosos puede asociarse a distintos riesgos (infecciones, riesgo cardiovascular, etc.), particularmente en pacientes más añosos, por lo cual debe evaluarse el riesgo-beneficio en cada caso individual.

**2. En pacientes con GPA/PAM con enfermedad severa (DOB)/activa se recomiendan las dosis reducidas de corticoides vs. las dosis estándar de corticoides**

En esta pregunta se incluyó un ensayo clínico, el estudio PEXIVAS, destinado a la evaluación del uso de recambio plasmático, y dos regímenes de glucocorticoides orales en pacientes con GPA o PAM: uno de dosis estándar o uno de dosis reducida de glucocorticoides orales. Se siguió a los pacientes durante un máximo de 7 años para determinar el resultado compuesto primario a las 52 semanas de muerte por cualquier causa o enfermedad renal en etapa terminal (ERT). No se encontraron diferencias significativas en el objetivo primario entre las diferentes dosis de corticoides, pero sí se detectó una menor tasa de incidencia de infecciones en el grupo que recibió dosis reducidas de corticoides<sup>9</sup> (Tabla 2, Suplemento).

**3. En pacientes con GPA/PAM se recomienda el uso de ciclofosfamida endovenosa sobre ciclofosfamida vía oral para el tratamiento de inducción**

La terapia combinada con corticoides y ciclofosfamida (CF) ha sido ampliamente usada con buena respuesta para inducir la remisión en pacientes GPA/PAM<sup>10</sup>. Dado que la primera hipótesis fue que las dosis acumuladas con CF vía oral (VO) serían mayores que cuando su administración fuera endovenosa (EV), se incluyeron varios ensayos para esta comparación.

En el primer ensayo clínico (1997) se randomizaron 50 pacientes con diagnóstico de GPA a recibir uno u otro esquema. A los 6 meses de seguimiento se concluyó que la CF EV fue tan eficaz como la CF oral para lograr la remisión inicial, aunque se asoció con menos efectos adversos y menor mortalidad. A su vez, la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* fue mayor con el uso de CF oral<sup>11</sup>.

El segundo ensayo clínico incluyó 77 pacientes entre ambos regímenes y concluyó que el tratamiento EV redujo la dosis acumulada de CF, sin diferencias entre los dos grupos en sobrevida, remisión, tiempo de remisión y tasa de recaídas. Sin embargo, la tasa de leucopenia e infecciones graves fueron mayores en los pacientes con CF VO<sup>12</sup>.

En el ensayo CYCLOPS, que incluyó 149 pacientes con VAA de reciente diagnóstico sin riesgo inminente de vida pero con afectación renal, el uso de CF EV o VO resultó igualmente eficaz en la tasa de remisión, con mayor incidencia de leucopenia en el grupo de CF VO<sup>13</sup>. A su vez, el estudio a largo plazo del ensayo CYCLOPS demostró resultados similares sin diferencias en sobrevida o función renal entre ambas intervenciones<sup>14</sup>.

La síntesis cuantitativa de estos estudios revela que en el tratamiento con CF EV hubo menor mortalidad y las dosis acumuladas de las mismas fueron más bajas (Tabla 3, Suplemento).

#### **4. En pacientes con GPA/PAM con DOB de inicio reciente se recomienda el uso de rituximab en forma comparable a ciclofosfamida, sin embargo, en recaídas se sugiere rituximab sobre ciclofosfamida**

Esta es una doble recomendación que se responde de manera conjunta porque la evidencia surge de la misma bibliografía, incluso resulta difícil discriminar entre pacientes con diagnóstico reciente o con recaída de la enfermedad para los diferentes desenlaces.

El primer estudio es un ensayo clínico realizado en pacientes con diagnóstico reciente de la enfermedad (estudio RAVE). Además, se describen dos artículos (el estudio RITUXVAS y otro observacional) que compararon los efectos de rituximab (RTX) y CF en el tratamiento de GPA y PAM de diagnóstico reciente o con recaídas de la enfermedad con manifestaciones severas.

El estudio RITUXVAS es un ensayo clínico aleatorizado (ECA) realizado en pacientes con PAM y GPA de diagnóstico reciente, con compromiso renal. Se incluyeron 44 pacientes. Treinta y tres fueron asignados al grupo experimental: RTX 375 mg/m<sup>2</sup>/semana por 4 semanas + 2 pulsos de CF EV a dosis de 15 mg/kg + corticoides a dosis habituales. El otro grupo (n=11) recibió de 3 a 6 pulsos de CF EV + corticoides. El estudio no demostró diferencias en

cuanto a las tasas de remisión ni eventos adversos entre ambos grupos<sup>15</sup>.

Por otro lado, el estudio RAVE es un ECA doble ciego que comparó ambos esquemas de inducción (CF VO a dosis de 2 mg/kg/día vs. RTX 375 mg/m<sup>2</sup>/semana por 4 semanas) en 197 pacientes con VAA. Tuvo como objetivo primario la remisión libre de corticoides a los 6 meses. Se trató de un estudio más grande y con mayor fortaleza metodológica que el RITUXVAS. Tampoco se encontraron diferencias en alcanzar el objetivo primario en los pacientes con diagnóstico reciente. Sin embargo, en aquellos con recaída de la enfermedad, se detectaron mayores tasas de remisión en el grupo tratado con RTX, con un perfil de seguridad comparable entre ambos grupos de tratamiento<sup>16</sup>.

Por último, un estudio observacional multicéntrico evaluó la incidencia de malignidad en pacientes con vasculitis asociada a ANCA tratados con RTX o CF. Se incluyeron 323 pacientes, con una media de seguimiento de 5,6 años y una incidencia de 45 eventos malignos en 33 de ellos. El riesgo de malignidad en el grupo tratado con CF fue mayor que en el grupo tratado con RTX<sup>17</sup>.

En la síntesis cuantitativa se incluyeron estos tres estudios. En los pacientes, tanto con enfermedad reciente como recaída, el uso de RTX a los 6 meses se asoció con menor empleo de corticoides que aquellos que realizaron inducción con CF, sin inferioridad en términos de remisión (Tablas 4 y 5, Suplemento).

#### **5. En pacientes con GPA/PAM sin DOB y con enfermedad localizada se recomienda el uso de metotrexato sobre ciclofosfamida**

Existe vasta evidencia que el metotrexato (MTX) en dosis de 20-25 mg/semana, oral o parenteral, se usa ampliamente como alternativa a la CF en pacientes con enfermedad no severa y en aquellos con función renal normal<sup>18,19,20,21</sup>.

En la síntesis cuantitativa se incluyó un ensayo clínico realizado en 95 pacientes con PAM y GPA de diagnóstico reciente y enfermedad no severa que comparó MTX (dosis de 20-25 mg/semanales) con CF 2 mg/kg/día VO. Se concluyó que las tasas de remisión entre ambas intervenciones fueron similares a los 6 meses. Sin embargo, entre los pacientes que alcanzaron la remisión, la tasa de recaída en los 18 meses subsiguientes fue mayor en el grupo MTX en comparación con CF (59,5%

vs. 46,5% respectivamente). De la misma manera, la dosis acumulada de corticoides fue mayor en el grupo MTX<sup>18</sup>. Similares resultados se encontraron en un estudio a largo plazo. Con la totalidad de los datos, se sugiere el uso de MTX cuando no hay DOB al momento de la inducción<sup>22</sup> (Tabla 8, Suplemento).

**6. En pacientes con GPA/PAM con enfermedad severa no se recomienda el uso de mofetil micofenolato sobre ciclofosfamida EV en eficacia y en seguridad, siendo comparable su uso en pacientes con enfermedad leve a moderada**

El uso de mofetil micofenolato (MMF) en inducción de remisión en casos de vasculitis ANCA se estudió ampliamente en pacientes sin DOB. Ninguno de los ensayos incluyó a personas con enfermedad severa, sino leve/moderada, por lo que la síntesis cuantitativa es para enfermedad leve/moderada.

En este grupo se describen tres ensayos clínicos. El primero es un estudio abierto de un único centro que comparó la eficacia de MMF vs. la terapia de CF EV como tratamiento de inducción en pacientes con VAA moderada (creatinina <500 µmol/l). A pesar del bajo número de pacientes incluidos, se encontró que MMF mejoró la actividad de la enfermedad y la función renal en casos de afección moderada<sup>23</sup>. El segundo estudio, realizado en China, evaluó la eficacia de MMF vs. CF como tratamiento de inducción por 6 meses en pacientes con enfermedad leve/moderada. Al final del seguimiento, el nivel de filtrado glomerular aumentó significativamente en ambos grupos, sin diferencias significativas entre ambas intervenciones, por lo cual se concluyó que MMF podría ser una buena alternativa en inducción de pacientes con vasculitis ANCA moderada<sup>24</sup>. El tercer estudio es un ensayo de 2019 (MYCYC), aleatorizado, de inducción de la remisión en GPA y PAM, que excluyó a los pacientes en diálisis o con enfermedades potencialmente mortales, donde el MMF no fue inferior a la CF en pulsos. Los resultados demostraron que MMF representa una alternativa a CF para la inducción de la remisión en GPA y PAM. Luego de la remisión, las recaídas ocurrieron antes y con mayor frecuencia en el grupo MMF (33%) en comparación con el grupo CF (19%). Aunque se trató de un resultado secundario y el ensayo no fue diseñado o

potenciado para detectar diferencias en la tasa de recaída, esta observación es consistente con el aumento de recaídas tempranas detectado con MTX en comparación con CF, mayor riesgo de recaída con menor exposición acumulada a CF y mayor tasa de recaída con MMF en comparación con AZA cuando se usa como terapia de mantenimiento. Si bien el tratamiento con MMF puede asociarse a un mayor riesgo de recaída en comparación con CF en pulsos, este puede aceptarse para evitar los posibles efectos adversos de CF, especialmente cuando el riesgo inicial de recaída es bajo y son pacientes con MPO-ANCA positivo donde MMF es equivalente a CF<sup>25</sup>. En la síntesis cuantitativa para enfermedad leve/moderada, se demostró que tanto CF como MMF fueron comparables para la mayor parte de los desenlaces evaluados, excepto para la dosis acumulada de corticoides y la sobrevida libre de enfermedad renal, presentando mejores resultados los pacientes que recibieron inducción con CF<sup>26</sup> (Tabla 7, Suplemento).

**7. En pacientes con GPA/PAM con DOB o enfermedad severa no se recomienda el uso de plasmaféresis como adyuvante a la terapia estándar con ciclofosfamida o rituximab + corticoides**

Se incluyeron cinco estudios en la síntesis cuantitativa que evaluaron los efectos del agregado de plasmaféresis en el tratamiento de inducción de GPA y/o PAM con manifestaciones severas de la enfermedad.

El primer estudio fue un ECA que incluyó 32 pacientes con glomerulonefritis rápidamente progresiva que fueron randomizados a recibir tratamiento de inducción con pulsos de metilprednisolona (MPDN), prednisona (PDN) y AZA, con o sin plasmaféresis. En este ensayo no se encontraron diferencias en la sobrevida libre de diálisis al año ni en la mortalidad entre los grupos de estudio<sup>27,28,29,30</sup>.

En 2007 se publicó el estudio MEPEX. Se trató de un ECA que incluyó 137 pacientes con PAM o GPA con insuficiencia renal avanzada (creatinina >5,8 mg/dl) que fueron aleatorizados a recibir 7 cursos de plasmaféresis dentro de los 14 días posteriores a la randomización o 3 g de MPDN en pulsos, ambos con tratamiento estándar agregado (CF y corticoides orales). El grupo plasmaféresis presentó mayor proporción de sujetos que alcanzó el objetivo primario de recuperación renal

a los 3 meses. No hubo diferencias en la tasa de eventos adversos serios, mortalidad o infecciones a los 12 meses entre los grupos<sup>31</sup>.

En 2010 otro ECA incluyó 32 pacientes con GPA, aleatorizados a recibir tratamiento estándar (CF + corticoides), con o sin plasmaféresis. No se encontró diferencia significativa en cuanto a la dependencia de hemodiálisis a los 3 meses<sup>32</sup>.

En 2018 se publicó el estudio PEXIVAS, que contó con el mayor número de pacientes (n=704) con VAA, y evaluó el efecto de la plasmaféresis y de dos esquemas de corticoides. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de GPA y PAM con enfermedad severa (compromiso renal y/o pulmonar). Un grupo recibió 7 cursos de plasmaféresis dentro de los 14 días posteriores a la randomización. Además, todos recibieron tratamiento de inducción con CF o RTX según criterio del médico tratante, y corticoides en dosis variables (dosis estándar vs. dosis reducida de acuerdo con el protocolo). A las 52 semanas no se hallaron diferencias significativas en el objetivo primario: falla renal terminal/muerte entre los grupos tratados con o sin el agregado de plasmaféresis. Tampoco hubo diferencias en la tasa de recaída ni en la incidencia de eventos adversos serios<sup>33</sup>.

Por último, un estudio observacional de casos y controles evaluó el efecto de la adición de plasmaféresis en pacientes con GPA/PAM que presentaron mala respuesta inicial al tratamiento de inducción estándar (CF + corticoides). No se encontraron diferencias en cuanto a la mortalidad, dependencia de hemodiálisis ni frecuencia de infecciones entre los grupos<sup>34</sup>.

En la síntesis cuantitativa de los estudios se mantuvieron las medidas mencionadas de los estudios individuales, destacando que la proporción de pacientes libre de diálisis en el estudio MEPEX fue mayor en el grupo que realizó plasmaféresis (Tabla 9, Suplemento).

En resumen, no recomendamos en forma universal el uso de plasmaféresis en pacientes con vasculitis ANCA grave con compromiso renal y pulmonar, tampoco el empleo de plasmaféresis en casos de hemorragia alveolar aislada (sin compromiso renal). Sin embargo, en virtud de la evidencia detallada, entendemos que existen escenarios clínicos particulares en los cuales el agregado de plasmaféresis podría tener beneficio (compromiso renal severo rápidamente progresivo) debiendo sopesar su utilidad caso a caso.

#### **8. En pacientes con GPA/PAM de reciente diagnóstico o recaída no se recomienda la triple terapia con ciclofosfamida + rituximab + corticoides vs. doble terapia ciclofosfamida o rituximab + corticoides**

En esta recomendación existe una baja calidad de la evidencia sin hallar un ECA para esta comparación, lo cual genera una débil recomendación en contra a pesar de datos positivos. Se describen dos estudios observacionales: uno incluyó pacientes con enfermedad moderada y otro con enfermedad severa.

El primer estudio se realizó en 66 pacientes con GPA y PAM moderada (se excluyeron aquellos con insuficiencia renal terminal, hemorragia alveolar y compromiso del sistema nervioso central) que recibieron terapia combinada con CF en dosis bajas (3 g de dosis media acumulada), RTX 2 g y corticoides. Este grupo se comparó con una cohorte de 198 pacientes tomados de la base de datos del EUVAS que recibieron tratamiento de inducción estándar (CF a dosis habituales o RTX más corticoides). A los 5 años de seguimiento, en el análisis multivariado, hubo diferencias significativas en el número de los pacientes con recaída de la enfermedad entre ambos grupos, siendo menor en el grupo de terapia combinada. Además, también se observó una menor dosis acumulada de CF y corticoides en la terapia combinada. Por otro lado, en el análisis multivariado se encontró una reducción en el riesgo de muerte, progresión a insuficiencia renal terminal y tasa de recaídas en el grupo de terapia combinada vs. la cohorte control<sup>35</sup>.

El segundo estudio de cohorte incluyó 37 pacientes con enfermedad severa que comparó el esquema de tratamiento de RTX + corticoides con o sin uso asociado de CF. Este estudio retrospectivo concluyó que en los pacientes con VAA y enfermedad renal grave los desenlaces fueron similares, independientemente del agregado de CF o no al esquema al tratarse con RTX + corticoides<sup>36</sup> (Tabla 10, Suplemento).

#### **9. En pacientes con GPA/PAM recaída no se recomienda la adición de gammaglobulinas al tratamiento estándar**

Se analizó la utilidad del agregado de inmunoglobulina intravenosa (IgIV) al tratamiento en pacientes con VAA que no logran alcanzar la remisión con distintos regímenes de induc-

ción<sup>37,38,39</sup>. Se incluyó un ECA en la síntesis cuantitativa donde se aleatorizaron 34 pacientes con VAA refractarios a la terapia de inducción estándar a recibir IgIV en una dosis total de 2 g/kg o continuar con el tratamiento que estaban recibiendo. Se halló que quienes recibieron gammaglobulinas lograron menores niveles de proteína C reactiva (PCR) y actividad de la enfermedad respecto de aquellos que no la recibieron, aunque presentaron mayores eventos adversos en la rama intervención, en su mayoría leves<sup>39</sup>. Debido a la escasa evidencia y a la baja/moderada calidad, no se recomienda su uso en pacientes con VAA, tanto en recaída como refractaria (Tabla 11, Suplemento).

**10. En pacientes con GPA/PAM con enfermedad de reciente diagnóstico o recaídas no se recomienda avacopán + terapia estándar (ciclofosfamida + rituximab) sobre el tratamiento con corticoides altas dosis + ciclofosfamida o rituximab**

Estas preguntas se responden de manera conjunta ya que los datos recolectados provienen de la misma evidencia.

En 2017 se publicaron los resultados del ECA doble ciego de fase II, donde se incluyeron 67 pacientes con GPA/PAM con enfermedad reciente o recaída, y compromiso moderado por su enfermedad (se excluyeron formas severas). Fueron aleatorizados en tres grupos: 1) PDN 60 mg/día; 2) PDN 20 mg/día + avacopán 30 mg dos veces al día; 3) avacopán 30 mg dos veces al día. Todos los grupos recibieron CF o RTX como parte del tratamiento de inducción que duró 12 semanas y los pacientes tuvieron seguimiento hasta la semana 24. A los fines de responder nuestra pregunta, solo consideramos los resultados comparativos entre el grupo 1 y 3 para demostrar la no inferioridad de avacopán en comparación con los corticoides en la tasa de respondedores en todos los subgrupos analizados<sup>40</sup>.

En 2021 se publicó el ECA doble ciego fase III. En este estudio se randomizaron 330 pacientes con GPA/PAM con compromiso moderado (se excluyeron formas severas) en dos grupos: 1) PDN 60 mg/día + CF o RTX; 2) avacopán 30 mg dos veces al día + CF o RTX. La aleatorización se estratificó de acuerdo con el tipo de tratamiento de inducción (CF oral, EV o RTX), tipo de especificidad del ANCA (anti-PR3 o anti-MPO), enfermedad nueva o recaída. A la semana 26

y 52 de seguimiento avacopán demostró la no inferioridad en comparación con PDN. Además, avacopán mostró una reducción en la toxicidad relacionada a corticoides, siendo comparables ambos esquemas en el resto de los aspectos de seguridad evaluados<sup>41</sup>.

En la síntesis cuantitativa de estos estudios se concluye que, en todos los desenlaces evaluados, avacopán y corticoides son comparables. Con menor calidad de la evidencia, también se muestran en las tablas los datos de los análisis de subgrupo para las vasculitis de reciente diagnóstico o recaídas, con similares resultados (Tablas 12 y 13, Suplemento). A pesar de estos datos favorables para el uso del avacopán en reemplazo de los corticoides (en combinación con RTX o CF), este panel de expertos no recomienda por el momento su uso generalizado en pacientes con VAA debido al alto costo y las potenciales dificultades en el acceso a este en nuestro medio.

**Mantenimiento GPA/PAM**

**11. En pacientes con GPA/PAM que alcanzaron la remisión luego del tratamiento de inducción se recomienda el tratamiento de mantenimiento con rituximab vs. tratamiento con azatioprina**

En 2014 se publicó el estudio MAINRITSAN que incluyó 115 pacientes con GPA, PAM y vasculitis limitada al riñón, en el cual se logró la remisión luego de un tratamiento de inducción con corticoides y CF. En ese momento, los pacientes fueron aleatorizados a recibir RTX a una dosis de 500 mg al día 0 y 14, y luego cada 6 meses hasta el mes 18 o AZA (dosis inicial de 2 mg/kg con descenso a partir de los 12 meses y discontinuación al mes 22). El objetivo primario fue comparar la tasa de recaídas mayores a los 28 meses. RTX fue superior, con una tasa de recaídas mayor del 5% vs. 29% en el grupo AZA ( $p=0,0002$ ), ambos con un perfil de seguridad comparable<sup>42</sup>.

En 2018 se presentaron los resultados de extensión del estudio MAINRITSAN a 60 meses, donde se mantuvo la diferencia en la tasa de recaídas a favor del RTX, incluso habiendo suspendido los tratamientos de mantenimiento<sup>43</sup>.

El estudio RITAZAREM, un ECA abierto, evaluó dos esquemas de mantenimiento en pacientes con VAA con enfermedad recaída. Se aleatorizaron a 190 pacientes con PAM y GPA recaída que habían logrado la remisión luego de un trata-

miento de reinducción con RTX a recibir tratamiento de mantenimiento en dos grupos aleatorizados: 1) mantenimiento con RTX 1 g cada 4 meses por 5 dosis; 2) AZA 2 mg/kg/día. Los pacientes fueron seguidos por un mínimo de 36 meses. RTX fue superior a AZA en prevenir las recaídas de la enfermedad con un HR de 0,36 (IC 95% 0,23-0,57) y una menor incidencia de eventos adversos serios<sup>44</sup>. En la síntesis cuantitativa se demostró la superioridad de RTX respecto de AZA en el número de pacientes que tuvo recaídas al seguimiento (Tabla 18, Suplemento).

Teniendo en cuenta el costo y la accesibilidad al RTX en nuestro país, si bien el grupo de expertos recomienda, en base a la evidencia disponible, el uso de RTX por sobre AZA para el mantenimiento de pacientes con VAA en remisión, en caso de no poder acceder al mismo, existe amplia experiencia con el uso de AZA en la práctica clínica, sin dejar de resultar una buena opción de tratamiento para un gran número de pacientes.

### **12. En pacientes con GPA/PAM que alcanzaron la remisión tras el tratamiento de inducción, azatioprina y metotrexato son comparables como tratamiento de mantenimiento**

Debido a la evidencia acerca de la toxicidad del uso prolongado de CF (con dosis acumuladas altas)<sup>45,46</sup>, tanto AZA como MTX ampliamente se emplean como tratamientos de mantenimiento en pacientes con VAA en remisión luego de los regímenes de inducción con CF<sup>47,48,49</sup>.

En la síntesis cuantitativa se incluyeron dos estudios donde se comparó AZA y MTX. El primero -un ensayo prospectivo, abierto y multicéntrico publicado en 2008- incluyó 159 pacientes con GPA/PAM en remisión tras inducción con CF + corticoides aleatorizados a recibir AZA (en una dosis de 2 mg/kg de peso por día) o MTX (dosis de 0,3 mg/kg/semana, hasta dosis de 25 mg/semana) durante 12 meses. El desenlace primario fue la seguridad del tratamiento (suspensión del fármaco o muerte); los eventos adversos de seguridad ocurrieron en 29 pacientes que recibieron AZA y 35 MTX. Respecto de la eficacia, no hubo diferencia en recaídas entre los grupos<sup>50</sup>.

El segundo estudio fue un análisis a largo plazo del ensayo previamente mencionado, donde se confirmó que AZA y MTX son opciones de tratamiento comparables para mantener la remisión de GPA o PAM<sup>51</sup>. La síntesis cuantitativa

de estos estudios demuestra la comparabilidad entre ambos, sin poder recomendar el uso de uno sobre el otro (Tabla 15, Suplemento).

### **13. En pacientes con GPA/PAM que alcanzaron la remisión luego del tratamiento de inducción, no se recomienda el tratamiento de mantenimiento con ciclofosfamida sobre azatioprina**

Para responder esta pregunta se incluyó un ensayo clínico randomizado que estudió pacientes con reciente diagnóstico de GPA/PAM con compromiso renal u otro órgano vital, ANCA positivo y/o confirmación histológica de vasculitis. Las 155 personas recibieron tratamiento de inducción con el mismo esquema: prednisolona (PDNL) (1 mg/kg/día) + CF (2 mg/kg/día) VO. Quienes alcanzaron la remisión fueron randomizados a recibir AZA (2 mg/kg/día) o continuar con CF vía oral (1,5 mg/kg/día) hasta los 18 meses de iniciado el estudio. Al completar el seguimiento, no se encontraron diferencias en eficacia (recaídas totales, leves o graves, progresión a falla renal terminal) entre ambos tratamientos, tampoco en cuanto a eventos adversos ni eventos adversos serios. El tratamiento con AZA en mantenimiento resultó ser comparable al de CF en eficacia y seguridad<sup>47</sup>.

En un estudio observacional -que evaluó la sobrevida libre de enfermedad entre pacientes en mantenimiento con CF o AZA, luego de la inducción con CF + corticoides- se halló que cuando la terapia de mantenimiento con AZA se iniciaba en pacientes con anti-PR3 con títulos positivos al momento del cambio, se asociaba significativamente con mayor tasa de recaída que en aquellos que realizaban mantenimiento con CF. Sin embargo, en las personas con títulos de ANCA negativos al momento del cambio a AZA, la sobrevida libre de enfermedad a los 2 y 4 años fue del 80 y 62% respectivamente, similar a la de los pacientes tratados solo con CF<sup>48</sup> (Tabla 16, Suplemento). Teniendo en cuenta la toxicidad acumulada de la CF a largo plazo, no se recomienda su uso como tratamiento de mantenimiento en vasculitis ANCA.

### **14. En pacientes con GPA/PAM que alcanzaron la remisión luego del tratamiento de inducción no se recomienda el tratamiento de mantenimiento con mofetil micofenolato sobre azatioprina**

En esta pregunta se incluyó el estudio IMPROVE, un ensayo multicéntrico, randomizado, abierto, diseñado para evaluar la sobrevida libre de recaídas en pacientes de 18 a 75 años, con diagnóstico de GPA/PAM y ANCA positivos. Todos los pacientes se incluyeron al momento del diagnóstico y recibieron inducción de remisión con corticoides (1 mg/kg/día, máximo 80 mg/día) con esquema de descenso escalonado, y CF VO o EV a dosis habituales. Quienes alcanzaron la remisión (BVAS 0) entre los meses 3 y 6 fueron randomizados a recibir AZA 2 mg/kg/día, máximo 200 mg/día, durante los 12 primeros meses, luego 1,5 mg/kg/día hasta el mes 18 y completaban 42 meses de tratamiento con 1 mg/kg/día, o bien MMF (2000 mg/d, 1500 mg/día luego de 12 meses, 1000 mg/d luego de 18 meses con suspensión al mes 42). Con una media de seguimiento de 39 meses, se observó menor proporción de recaídas globales en el grupo que recibió AZA, sin hallar diferencias entre recaídas mayores o menores. Tampoco se encontró diferencia en la dosis acumulada de corticoides, cambio medio del índice de daño desde el basal, cambio en la media de filtrado glomerular ni eventos adversos. El MMF demostró mayor número de recaídas a largo plazo (39 meses) respecto de AZA, sin haber otras diferencias entre ambos tratamientos<sup>52</sup> (Tabla 17, Suplemento).

**15. En pacientes con GPA/PAM que alcanzaron la remisión luego del tratamiento de inducción no se recomienda el mantenimiento con leflunomida sobre metotrexato**

Esta pregunta se respondió con un estudio multicéntrico y randomizado que incluyó pacientes de 18 a 75 años con diagnóstico de GPA, quienes luego de una inducción de remisión con CF VO (2 mg/kg/día) y corticoides (1 mg/kg/día con esquema de descenso) fueron randomizados a recibir leflunomida (LFN) 100 mg/día por 3 días, 20 mg/día del día 4 a 44 y luego 30 mg/día vs. MTX 7,5 mg/semana de semana 1 a 4, 15 mg/semana de semana 5 a 8 y 20 mg/semana a partir de la semana 8.

El objetivo primario del estudio fue el número de recaídas. La dosis de LFN de 30 mg/día fue eficaz en la prevención de recaídas importantes, sin embargo, se asoció a una mayor frecuencia de eventos adversos<sup>53</sup>. En la síntesis cuantitativa, las tasas de recaídas como las infecciones fueron similares entre ambos grupos (Tabla 19, Suplemento).

**16. En pacientes con GPA/PAM que alcanzaron la remisión luego del tratamiento de inducción se recomienda continuar con inmunosupresión acompañada de corticoesteroides a la menor dosis efectiva posible, el menor tiempo posible**

No se encontró evidencia para evaluar si la adición de corticoides al tratamiento de mantenimiento con un agente inmunosupresor es superior al tratamiento inmunosupresor solo, tampoco si el descenso de corticoides a dosis fijas es superior al descenso a dosis estructuradas.

Todas las guías de práctica clínica revisadas recomiendan el inicio de la terapia de mantenimiento asociada a una dosis baja de corticoides<sup>54,55,56,57</sup>. La *British Society for Rheumatology* y la *British Health Professionals in Rheumatology* (BSR/BHPR) recomiendan iniciar el *tapering* de corticoides luego de un año de remisión<sup>56</sup>, en cambio las guías canadienses reportan que no existe evidencia respecto de la óptima duración del tratamiento con corticoides<sup>56</sup>. A pesar de no existir evidencia sobre el tiempo y las dosis de tratamiento esteroideo, la recomendación es usarlos en la menor dosis efectiva, el menor tiempo posible.

**17. En pacientes con GPA/PAM que alcanzaron la remisión no se recomienda el tratamiento de mantenimiento por tiempo indefinido respecto del tratamiento limitado a 24 o 42 meses en cuanto a eficacia y seguridad**

Para responder esta pregunta se analizaron tres estudios. El estudio AZA-ANCA<sup>58</sup> incluyó pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de vasculitis ANCA-PR3 positivos que recibieron inducción de remisión con CF (2 mg/kg/día) y corticoides (1 mg/kg/día) con esquema de descenso. Luego de 3 meses de haber alcanzado la remisión sostenida fueron randomizados a recibir tratamiento de mantenimiento estándar con AZA (durante el primer año y luego disminuir 25 mg cada 3 meses) resultando en una duración del tratamiento de 24 a 30 meses. El otro grupo de pacientes fue aleatorizado a tratamiento extendido con AZA por 4 años desde el diagnóstico, con plan de descenso de 25 mg cada 3 meses hasta discontinuar. La conclusión del estudio fue que la sobrevida sin recaídas a los 4 años no difirió entre AZA estándar y la terapia prolongada con AZA. Tampoco hubo diferencias según el status de ANCA al comien-



zo del tratamiento, sugiriendo entonces que la terapia de mantenimiento prolongada con AZA tiene solo un efecto limitado en la prevención de las recaídas<sup>58</sup>.

El estudio REMAIN, multicéntrico y randomizado, comparó el tratamiento de mantenimiento con AZA prolongado vs. tratamiento limitado a 2 años. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de GPA/PAM, con 18-24 meses de tratamiento en remisión clínica, que fueron aleatorizados a suspender el tratamiento de mantenimiento o continuarlo. El objetivo primario del estudio fue la proporción de recaídas en ambas ramas del tratamiento siendo este porcentaje mayor en el grupo que discontinuó el tratamiento tempranamente<sup>58,59</sup>.

Finalmente, el ensayo MAINRITSAN 3 (2020) comparó un régimen de mantenimiento en GPA/PAM de RTX a largo plazo (50 pacientes) contra placebo (47 pacientes). Los resultados demostraron que prolongar el tratamiento con RTX (500 mg infundidos cada 6 meses durante 18 meses adicionales después de un régimen de mantenimiento inicial de 18 meses) fue eficaz para mantener la remisión, con recaídas en solo dos de 50 pacientes (4% [IC, 0% a 9%]) en el grupo de RTX vs. 12 de 47 (26% [IC, 12% a 37%]) en el grupo de placebo, durante los 28 meses de seguimiento. La terapia de mantenimiento con RTX a largo plazo

no aumentó el número de eventos adversos ni su gravedad. La incidencia de infección grave en el grupo de RTX fue del 12%, que no fue superior a la del grupo placebo. En este estudio, las recaídas parecieron ocurrir con más frecuencia en pacientes con ANCA PR3 positivos que en aquellos con ANCA MPO positivos. Estos hallazgos son consistentes con otros estudios y sugieren que la administración de RTX a largo plazo puede ser beneficiosa y podría ser una opción terapéutica para esta subpoblación de pacientes<sup>60</sup>.

La duración óptima del tratamiento de mantenimiento en pacientes con VAA permanece indefinida. En este sentido, hay que tener en cuenta que aquellos con ANCA PR3 positivos tienden a recaer más que aquellos con ANCA MPO, por lo tanto, probablemente en pacientes PR3 la duración del tratamiento de mantenimiento debería ser más prolongada<sup>60,61</sup>.

**18. En pacientes con GPA/PAM no se recomienda el uso de estatinas para la reducción de la morbilidad global y de causa cardiovascular**

No se encontró evidencia respecto del uso de estatinas para disminuir la morbilidad cardiovascular y global en pacientes con vasculitis ANCA, más allá de lo conocido para la población general.

**Tabla 1: Recomendaciones de tratamiento para GPA/PAM.**

	Nivel de la evidencia	Fuerza de la recomendación	Voto final de los expertos (porcentaje)
<b>Inducción de la remisión en GPA y PAM</b>			
1. En pacientes con GPA/PAM de reciente diagnóstico y enfermedad con compromiso de órgano vital se recomiendan los pulsos endovenosos de corticoides sobre los corticoides vía oral	Baja/moderada	Débil a favor	93%
2. En pacientes con GPA/PAM con enfermedad severa/activa se recomiendan las dosis reducidas de corticoides vs. las dosis estándar de corticoides	Baja/moderada	Débil a favor	86%
3. En pacientes con GPA/PAM se recomienda el uso de CF EV sobre CF vía oral para el tratamiento de la inducción	Moderada/alta	Fuerte a favor	86%
4. En pacientes con GPA/PAM con DOB de inicio reciente se recomienda el uso de RTX o CF EV para el tratamiento de inducción	Alta	Fuerte a favor	100%

**Tabla 1: Recomendaciones de tratamiento para GPA/PAM.**

	Nivel de la evidencia	Fuerza de la recomendación	Voto final de los expertos (porcentaje)
<b>Inducción de la remisión en GPA y PAM</b>			
5. En pacientes con GPA/PAM recaída con DOB se recomienda el uso de RTX por sobre CF para el tratamiento de la reinducción	Alta	Fuerte a favor	100%
6. En pacientes con GPA/PAM sin DOB y con enfermedad localizada se recomienda para tratamiento de inducción el uso de MTX sobre CF	Moderada	Débil a favor	100%
7. En pacientes con GPA/PAM con enfermedad leve a moderada (particularmente anti MPO+) el MMF es comparable a la CF en eficacia y en seguridad y puede ser una opción en el tratamiento de inducción	Débil	Débil en contra	72%
8. En pacientes con GPA/PAM con DOB o enfermedad severa no se recomienda el uso de plasmaféresis como adyuvante a la terapia estándar con CF o RTX + corticoides	Moderada alta	Débil en contra	100%
9. En pacientes con GPA/PAM recaída no se recomienda la adición de gammaglobulinas al tratamiento estándar	Baja	Débil en contra	79%
10. En pacientes con GPA/PAM con enfermedad de reciente diagnóstico o recaídas no se recomienda avacopán + terapia estándar (CF + RTX) sobre el tratamiento con corticoides altas dosis + CF o RTX	Moderada	Débil en contra	100%
<b>Mantenimiento en GPA y PAM</b>			
11. En pacientes con GPA/PAM que alcanzaron la remisión luego del tratamiento de inducción se recomienda el tratamiento de mantenimiento con RTX vs. tratamiento con AZA	Baja/moderada	Débil a favor	86%
12. En pacientes con GPA/PAM que alcanzaron la remisión tras el tratamiento de inducción, AZA es comparable a MTX como tratamiento de mantenimiento	Moderada	Débil en contra	79%
13. En pacientes con GPA/PAM que alcanzaron la remisión luego del tratamiento de inducción no se recomienda el tratamiento de mantenimiento con CF sobre AZA	Baja	Fuerte en contra	100%
14. En pacientes con GPA/PAM que alcanzaron la remisión luego del tratamiento de inducción no se recomienda el tratamiento de mantenimiento con MMF sobre AZA	Moderada	Débil en contra	72%
15. En pacientes con GPA/PAM que alcanzaron la remisión luego del tratamiento de inducción no se recomienda el mantenimiento con LFN sobre MTX	Baja	Débil en contra	86%
16. En pacientes con GPA/PAM que alcanzaron la remisión luego del tratamiento de inducción, se recomienda continuar con inmunosupresión acompañada de corticoesteroides a la menor dosis efectiva posible, el menor tiempo posible	Muy baja	Fuerte a favor	100%
17. En pacientes con GPA/PAM que alcanzaron la remisión no se recomienda el tratamiento de mantenimiento por tiempo indefinido respecto del tratamiento limitado a 24 o 42 meses en cuanto a eficacia y seguridad	Moderada	Débil en contra	79%

GPA: *granulomatosis con poliangitis*; PAM: *poliangitis microscópica*; CF: *ciclofosfamida*; EV: *endovenosa*; DOB: *daño de órgano blanco, riesgo para la vida o enfermedad severa*; RTX: *rituximab*; MTX: *metotrexato*; MPO: *mieloperoxidasa*; MMF: *mofetil micofenolato*; AZA: *azatioprina*; LFN: *leflunomida*.

## **Inducción de la remisión GEPA sin DOB**

### **19. En pacientes con GEPA sin DOB no se recomienda la adición de azatioprina ni metotrexato, ni mofetil micofenolato al tratamiento con corticoesteroides**

Para responder esta pregunta, en primer lugar, se tuvo en cuenta el estudio CHUSPAN, que incluyó pacientes con GEPA con *Five Factor Score* (FFS)=0 tratados exclusivamente con corticoides, demostrando buena eficacia y alta tasa de sobrevida a los 5 años. No obstante, un tercio de los pacientes, especialmente aquellos con neuropatía periférica, requirió la adición de un agente inmunosupresor<sup>62</sup>.

Analizando cada IS en particular, existe en primer lugar un ECA de 51 pacientes que comparó corticoesteroides vs. AZA + corticoides para la inducción en GEPA no grave (FFS=0) de reciente diagnóstico, concluyendo que la adición de AZA no mejora ni las tasas de remisión, ni el riesgo de recaídas ni la sobrevida a 2 y 5 años. El agregado de AZA tampoco fue efectivo para el ahorro de dosis de corticoesteroides<sup>63</sup>.

No existen estudios específicos que hayan comparado corticoesteroides vs. MTX + corticoesteroides en pacientes con GEPA sin compromiso de órgano blanco. Sin embargo, en un ensayo clínico abierto no controlado se realizó inducción de pacientes con GEPA no severa con MTX junto con PDN, y se encontró remisión (definida como ausencia de manifestaciones clínicas o bioquímicas de la enfermedad) en 6 de 11 pacientes. Al tratarse de un estudio carente de grupo control, no es posible determinar si la adición de MTX proporcionó un efecto beneficioso para lograr la remisión en estos pacientes<sup>64</sup>.

En cuanto al MMF, no hay estudios donde se haya realizado la comparación de este agente con o sin esteroides<sup>65</sup>.

En resumen, si bien carecemos de datos que demuestren que en este subgrupo de pacientes (GEPA con FFS=0, es decir, sin DOB) la adición de un agente IS resulte beneficioso, entendemos que cuando existen manifestaciones vasculíticas progresivas de GEPA, aún sin modificaciones en el FFS, podría considerarse la adición de algún agente inmunosupresor convencional (AZA, MTX, LEF, MMF)<sup>62,63,64,66</sup> (Tabla 24, Suplemento).

### **20. En pacientes con GEPA sin DOB no se recomienda la adición de ciclofosfamida a la terapia con corticoesteroides**

No existen ECA directamente realizados en pacientes con GEPA sin DOB donde se compare el uso de CF + corticoides vs. corticoides solos. Sin embargo, hay datos indirectos de su eficacia. Se incluyó un ensayo clínico abierto, multicéntrico, que incorporó pacientes con GEPA sin DOB refractarios al tratamiento con corticoides como monoterapia. De un total de 19, nueve fueron randomizados a recibir AZA y 10 CF, encontrando la remisión (definida como la ausencia de manifestaciones clínicas o biológicas de vasculitis por al menos 3 meses) en 77% (7/9) vs. 50% (5/10) de los pacientes, respectivamente<sup>67</sup>.

Similar a la pregunta anterior, si bien CF podría considerarse en combinación con corticoides en pacientes sin DOB con manifestaciones vasculíticas progresivas de GEPA<sup>65</sup>, consideramos que primero debería optarse por otras opciones con mejor perfil de seguridad (AZA, MTX, LEF, MMF).

### **21. En pacientes con GEPA sin DOB no se recomienda la adición de mepolizumab al tratamiento corticoesteroide**

Si bien no existen estudios que respondan esta pregunta (mepolizumab -MEP-en GEPA sin DOB), dentro del estudio MIRRA (pivotal de MEP) se describe un subgrupo de pacientes sin DOB no respondedores a corticoides. En este ECA se comparó MEP (300 mg por vía subcutánea cada 4 semanas) contra placebo en 136 pacientes con GEPA refractaria, recidivante o dependiente de glucocorticoides (se excluyeron aquellos en debut de la enfermedad o con la enfermedad grave). El criterio principal de valoración de la remisión (definido como un *score* de *Birmingham Vasculitis Activity Score*, [BVAS])=0 en las semanas 36 y 48) ocurrió con más frecuencia en el grupo de MEP (OR 16,74; IC 95%: 3,6 a 77,6) que en el grupo placebo. Asimismo, las tasas de recaídas se redujeron en el grupo tratado con MEP (56%) contra el grupo placebo (82%), aunque globalmente se trata de tasas altas de recaídas en ambos grupos. No hubo diferencias en los eventos adversos graves. Adicionalmente, el ensayo no pudo determinar la eficacia de MEP para las manifestaciones vasculíticas agudas o la miocarditis<sup>68</sup>.

A su vez, en otro estudio retrospectivo se comparó el tratamiento de inducción en GEPA refractaria/recaída sin DOB, con IS clásicos como MTX vs. MEP o RTX (comparación indirecta del estudio MIRRA), y se halló que de 24

pacientes tratados con IS clásicos, el 41,6% logró la remisión (definida como BVAS= 0 y con menos de 7,5 mg/día de PDN) vs. el 45% con MEP (n=136) observado en el estudio MIRRA<sup>68</sup>.

En conclusión, a pesar de no existir evidencia directa, MEP podría ser de utilidad en cierto subgrupo de pacientes con GEPA sin DOB, por ejemplo, en aquellos resistentes o con contraindicaciones para recibir corticoides.

### **Inducción de la remisión en GEPA con enfermedad grave (DOB)**

**22. En pacientes con GEPA con DOB para el tratamiento de inducción se recomienda la adición de ciclofosfamida al tratamiento corticoesteroide**

El grado de evidencia para el uso de CF en GEPA con DOB es menor que para GPA/PAM. Se describe un estudio donde se comparó el uso de CF en GEPA a una dosis de CF 0,6 mg/m<sup>2</sup> en esquema corto vs. prolongado (6 vs. 12 pulsos), utilizados inicialmente cada 2 semanas durante un mes y luego cada 4 semanas. El brazo de intervención recibió seis pulsos en total, mientras que el brazo de control recibió 12 pulsos. La remisión completa se logró en ambos grupos a una tasa similar y la recaída también fue similar entre los grupos. Igualmente 12 pulsos lograron controlar la GEPA grave de forma más efectiva que el régimen de 6 pulsos<sup>69</sup>.

A pesar de la baja evidencia, y probablemente extrapolando mayormente la vasta experiencia de su uso en pacientes con GPA/PAM, resulta razonable el uso de CF en pacientes con GEPA con DOB.

**23. En pacientes con GEPA con DOB para el tratamiento de inducción se recomienda la adición de rituximab al tratamiento corticoesteroide**

Si bien la calidad de la evidencia es baja, existen estudios retrospectivos acerca de la efectividad de RTX en el tratamiento de inducción de GEPA severa. En un estudio se compararon 14 pacientes que recibieron RTX vs. 14 pacientes que recibieron CF. Lograron la remisión definida por un BVAS=0 y una dosis de PDN < a 7,5 mg/día un 36% de los pacientes en el grupo de RTX (el 64% de los pacientes había sido tratado previamente con CF) vs. 29% de los pacientes en el grupo CF<sup>71</sup>. Otro estudio retrospectivo de 41 pacientes con GEPA que recibieron diferentes regímenes de RTX encontró que el 34% logró la remisión completa (BVAS=0) a los 6 meses y el 49% a los 12 meses<sup>71</sup>. Por último, se evaluó la

respuesta al tratamiento de inducción con RTX en 69 pacientes refractarios o con contraindicación para recibir CF. Encontraron remisión (BVAS=0 y dosis de PDN < a 5 mg/día) en el 22% de los pacientes y mejoría de respuesta (definida por un BVAS=0, independientemente de la dosis de corticoides) en el 40,6%<sup>72</sup>. Al momento de la publicación de la presente Guía, un ECA se está desarrollando para evaluar la eficacia de RTX en GEPA (NCT 02807103; Estudio REOVAS). Mientras tanto, en virtud de la evidencia mencionada, resulta razonable el uso de RTX en GEPA con DOB como una opción al uso de CF.

**24. En pacientes con GEPA con DOB para el tratamiento de inducción no se recomienda la adición de azatioprina al tratamiento con corticoides**

No existe evidencia sobre el uso de AZA como inmunosupresor de inducción en pacientes con GEPA con enfermedad grave.

**25. En pacientes con GEPA con DOB no se recomienda el agregado de plasmaféresis a la terapia estándar para el tratamiento de inducción de remisión**

Se analizó un único estudio que incluyó pacientes de 16 a 74 años, con diagnóstico de PAN o GEPA y al menos un factor de mal pronóstico. Todos recibían tratamiento con corticoides (pulsos 15 mg/kg/día de metilprednisolona por 3 días) y CF 0,6 g/m<sup>2</sup> por mes durante un año y fueron aleatorizados en dos grupos a recibir solo este tratamiento o agregar nueve sesiones de plasmaféresis. A los 6 meses de tratamiento no se observaron diferencias en las proporciones alcanzadas de remisión, recaídas ni muerte. En el seguimiento a 30 meses se detectó una diferencia a favor del agregado de plasmaféresis en cuanto a remisión sostenida. En otros desenlaces como falla de tratamiento a los 12 meses, requerimiento de otro tratamiento o muerte a 30 meses, no se encontraron diferencias<sup>73</sup>. Por lo tanto, no recomendamos el uso de plasmaféresis en GEPA con DOB (Tabla 33, Suplemento).

### **Mantenimiento GEPA grave**

**26. En pacientes con GEPA con DOB que alcanzaron la remisión tras el tratamiento de inducción se recomienda la adición de azatioprina o mofetil micofenolato o metotrexato al tratamiento corticoide y se desaconseja el uso de leflunomida**

A diferencia de las otras VAA, la cantidad y calidad de estudios para evaluar la eficacia del tratamiento de mantenimiento con AZA, MMF, MTX o LFN en GEPA es menor.

En un estudio prospectivo se evaluó la eficacia de la inducción con corticoides y CF en pacientes con GEPA con DOB, siendo la sobrevida general sin terapia de mantenimiento del 97 y 92% a los 5 y 8 años, respectivamente. Sin embargo, las tasas de recaída también fueron altas, 73,8 y 85,7% respectivamente, según si los pacientes habían recibido 6 o 12 pulsos de CF<sup>67</sup>. Es por este motivo que se recomienda que los pacientes con GEPA reciban tratamiento de mantenimiento.

La eficacia de MTX para el mantenimiento de la remisión se evaluó en un ECA que lo comparó con CF como tratamiento de mantenimiento. La tasa de sobrevida libre de recaídas a los 24 meses fue de 82 vs. 77%, respectivamente en los grupos MTX y CF<sup>71</sup>.

En otro ensayo clínico abierto no controlado, previamente descrito, se realizó mantenimiento de pacientes con GEPA no severa en remisión con MTX, con una tasa de recaídas del 52% (13/25 pacientes), una mediana de 9 meses y sin eventos adversos graves<sup>62</sup>. Extrapolando indicaciones de GPA/PAM, y con los datos particulares de MTX<sup>75</sup>, se recomienda terapia de mantenimiento con algún IS de los mencionados<sup>59</sup>.

**27. En pacientes con GEPA con DOB que alcanzaron la remisión tras el tratamiento de inducción no se recomienda el uso de rituximab para el mantenimiento de la remisión**

Al momento del desarrollo de la presente Guía, no se cuenta con información respecto del uso de RTX como terapia de mantenimiento en vasculitis GEPA, pero un ECA se encuentra

en desarrollo (NCT 03164473, Estudio MAIN-RITSEG), motivo por el cual no se recomienda el uso de RTX en mantenimiento en GEPA.

### **GEPA refractaria**

**28. En pacientes con GEPA refractaria se recomienda el uso de mepolizumab en adición a la terapia estándar**

Previamente se describió el estudio MIRRA que comparó MEP contra placebo en 136 pacientes con GEPA refractaria, recidivante o resistente a corticoides. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir MEP 300 mg cada 4 semanas subcutáneo (SC) o placebo hasta la semana 52. MEP demostró mayores tasas de remisión con menos recaídas durante las 52 semanas de seguimiento, particularmente en el grupo de pacientes con eosinofilia mayor a 1500 eosinófilos/ml al momento de la randomización. No hubo diferencias en la incidencia de eventos adversos entre los grupos<sup>68</sup>.

En la síntesis cuantitativa de este estudio, se observaron mayores índices de remisión en los pacientes con MEP con menores recaídas a la semana 52, por tanto, se recomienda su uso en GEPA refractaria.

**29. En pacientes con GEPA refractaria no se recomienda el uso de omalizumab en adición a la terapia estándar**

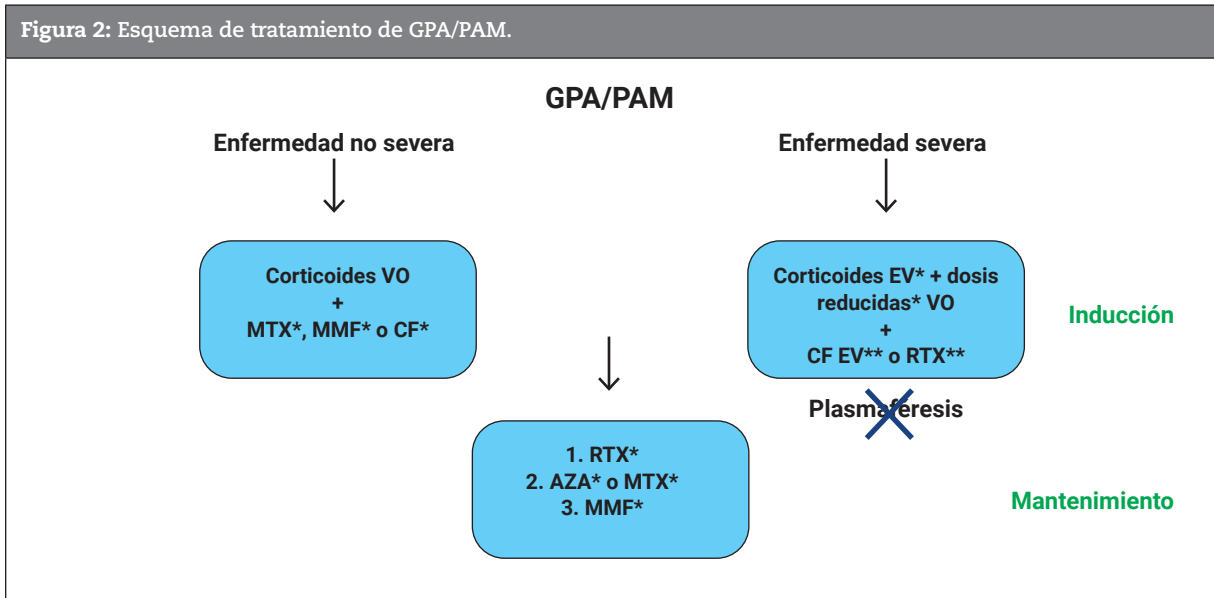
Con respecto a GEPA refractaria, existen reportes de casos y estudios pequeños que muestran la utilidad del omalizumab (OMA) en el control del asma en algunos pacientes con asma de difícil control, al reducir las exacerbaciones asmáticas y la necesidad de corticoides orales. Sin embargo, es necesario contar con más datos antes de recomendar el uso generalizado de OMA en pacientes con GEPA<sup>75,76,77</sup>.

## Vasculitis ANCA

Tabla 2: Evidencia, fuerza de recomendación y votación final para cada tratamiento.			
	Nivel de la evidencia	Fuerza de la recomendación	Voto final de los expertos (porcentaje)
<b>Inducción de la remisión en GEPA sin DOB</b>			
1. En pacientes con GEPA sin DOB no se recomienda la adición de AZA ni MTX ni MMF al tratamiento con corticoesteroides	Muy baja (MTX-MMF) /moderada (AZA)	Débil en contra	79% (AZA) 86% (MTX-MMF)
2. En pacientes con GEPA sin DOB no se recomienda la adición de CF a la terapia con corticoesteroides	Muy baja	Fuerte en contra	93%
3. En pacientes con GEPA sin DOB no se recomienda la adición de MEP al tratamiento corticoesteroide	Muy baja	Débil en contra	93%
<b>Inducción de remisión en GEPA enfermedad severa/DOB</b>			
4. En pacientes con GEPA con DOB se recomienda para el tratamiento de inducción la adición de CF al tratamiento corticoesteroide	Baja	Débil a favor	86%
5. En pacientes con GEPA con DOB para el tratamiento de inducción se recomienda la adición de RTX al tratamiento corticoesteroide	Baja	Débil a favor	100%
6. En pacientes con GEPA con DOB para el tratamiento de inducción no se recomienda el uso de AZA	Muy baja	Débil a favor	79%
7. En pacientes con GEPA con DOB no se recomienda el agregado de plasmaféresis a la terapia estándar para el tratamiento de la inducción de remisión	Moderada	Débil en contra	79%
<b>Mantenimiento de GEPA severa/DOB</b>			
9. En pacientes con GEPA con DOB que alcanzaron la remisión tras el tratamiento de inducción se recomienda la adición de AZA o MMF o MTX como tratamiento de mantenimiento y se desaconseja el uso de LFN	Muy baja	Débil a favor (MTX, AZA, MMF) Débil en contra (LFN)	100%
10. En pacientes con GEPA con DOB que alcanzaron la remisión tras el tratamiento de inducción no se recomienda el uso de RTX como tratamiento de mantenimiento	Muy baja	Débil en contra	100%
<b>GEPA refractaria</b>			
11. En pacientes con GEPA refractaria se recomienda el uso de MEP en adición a la terapia estándar	Moderada	Débil a favor	71%
12. En pacientes con GEPA refractaria no se recomienda el uso de OMA en adición a la terapia estándar	Muy Baja	Débil en contra	100 %

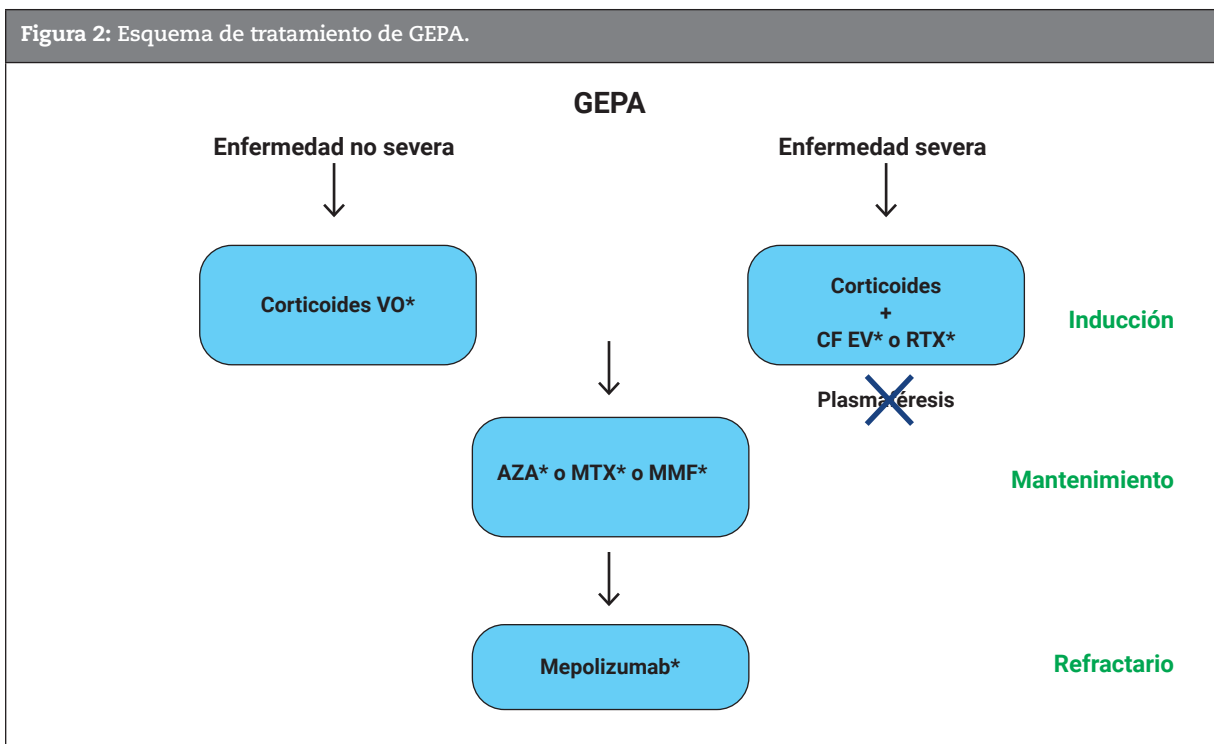
GEPA: *granulomatosis eosinofílica con poliangitis*; DOB: *daño de órgano blanco, riesgo para la vida o enfermedad severa*; AZA: *azatioprina*; MTX: *metotrexato*; MMF: *mofetil micofenolato*; CF: *ciclofosfamida*; RTX: *rituximab*; LFN: *leflunomida*; MEP: *mepolizumab*; OMA: *omalizumab*.

Figura 2: Esquema de tratamiento de GPA/PAM.



GPA: granulomatosis con poliangitis; PAM: poliangitis microscópica; VO: vía oral; EV: endovenosa; MTX: metotrexato; MMF: mofetil micofenolato; CF: ciclofosfamida; RTX: rituximab; AZA: azatioprina.  
Fuerza de recomendación: \*débil; \*\*fuerte.

Figura 2: Esquema de tratamiento de GEPA.



GEPA: Granulomatosis eosinofílica con poliangitis; VO: vía oral; CF: ciclofosfamida; EV: endovenosa; RTX: rituximab; AZA: azatioprina; MTX: metotrexato; MMF: mofetil micofenolato.  
Fuerza de recomendación: \*débil; \*\*fuerte.

## BIBLIOGRAFÍA

- Jennette JC et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715.
- Kronbichler A, Lee KH, Denicolò S, Choi D, Lee H, Ahn D, et al. Immunopathogenesis of ANCA-associated vasculitis. *Int J Mol Sci* 2020;21(19):7319.
- Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* 2016 Dec 5;5(1).
- Review Manager (RevMan) Computer program. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014 Internet. Citado: 22/04/22. Disponible en: <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman>.
- GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool. Software. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.) Internet. Disponible en: <https://www.gradeapro.org/product>.
- Zoom software. Disponible en: <https://zoom.us/>.
- Adu D, Pall A, Luqmani RA, Richards NT, Howie AJ, Emery P, et al. Controlled trial of pulse versus continuous prednisolone and cyclophosphamide in the treatment of systemic vasculitis. *QJM Mon J Assoc Physicians* 1997;90(6):401-9.
- Huang L, Zhong Y, Ooi JD, Zhou Y-O, Zuo X, Luo H, et al. The effect of pulse methylprednisolone induction therapy in Chinese patients with dialysis-dependent MPO-ANCA associated vasculitis. *Int Immunopharmacol* 2019;76:105883.
- Walsh M, Merkel PA, Peh C-A, Szpirt WM, Puéchal X, Fujimoto S, et al. Plasma exchange and glucocorticoids in severe ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2020;382(7):622-31.
- Novack SN, Pearson CM. Cyclophosphamide therapy in Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 1971;284(17):938-42.
- Guillevin L, Cordier JF, Lhote F, Cohen P, Jarrousse B, Royer I, et al. A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* Dic1997;40(12):2187-98.
- Hubitz M, et al. Intravenous pulse administration of cyclophosphamide versus daily oral treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and renal involvement: a prospective, randomized study. *Arthritis Rheum* 1998;41(10):1835-44. doi: 10.1002/1529-0131(199810)41:10<1835::AID-ART16>3.0.CO;2-Q.
- de Groot K, Harper L, Jayne DRW, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150(10):670-80.
- Harper L, Morgan MD, Walsh M, Høglund P, Westman K, Flossmann O, 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.
- Jones RB, Tervaert JWC, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med*. 15 de julio de 2010;363(3):211-20.
- Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363(3):221-32.
- van Daalen EE, et al. Effect of rituximab on malignancy risk in patients with ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2017;76(6). doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209925.
- Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS, Fauci AS. The treatment of Wegener's granulomatosis with glucocorticoids and methotrexate. *Arthritis Rheum* 1992;35(11):1322-9.
- Sneller MC, Hoffman GS, Talar-Williams C, Kerr GS, Hallahan CW, Fauci AS. An analysis of forty-two Wegener's granulomatosis patients treated with methotrexate and prednisone. *Arthritis Rheum* 1995;38(5):608-13.
- Stone JH, Tun W, Hellman DB. Treatment of non-life threatening Wegener's granulomatosis with methotrexate and daily prednisone as the initial therapy of choice. *J Rheumatol* 1999;26(5):1134-9.
- Langford CA, et al. Use of methotrexate and glucocorticoids in the treatment of Wegener's granulomatosis. Long-term renal outcome in patients with glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 2000;43(8).
- Faurschou M, Westman K, Rasmussen N, de Groot K, Flossmann O, Høglund P, et al. Brief Report: long-term outcome of a randomized clinical trial comparing methotrexate to cyclophosphamide for remission induction in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012;64(10):3472-7.
- Hu W, Liu C, Xie H, Chen H, Liu Z, Li L. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for inducing remission of ANCA vasculitis with moderate renal involvement. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(4):1307-12.
- Gg S, Yh L. Comparative efficacy and safety of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide in patients with active antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a meta-analysis of randomized trials. *Z Rheumatol* 2021;80(5).
- Bones RB, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis. A randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis* 2019;78(3).
- Tuin J, Stassen PM, Bogdan DI, Broekroelofs J, van Paassen P, Cohen Tervaert JW, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for the induction of remission in nonlife-threatening relapses of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: randomized, controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14(7):1021-8.
- Klemmer PJ, et al. Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. *Am J Kidney Dis* 2003;42(6).
- Levy JB, Hammad T, Coulthart A, Dougan T, Pusey CD. Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. *Kidney Int* 2004;66(4):1535-40.
- Levy JB, et al. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med* 2001;134(11).
- Cole E, Cattran D, Magil A, Greenwood C, Churchill D, Sutton D, et al. A prospective randomized trial of plasma exchange as additive therapy in idiopathic crescentic glomerulonephritis. The Canadian Apheresis Study Group. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 1992;20(3):261-9.



31. Jayne DRW, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(7):2180-8.
32. Szpirt WM, Heaf JG, Petersen J. Plasma exchange for induction and cyclosporine A for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis. A clinical randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(1):206-13.
33. Walsh M, et al. The effects of plasma exchange and reduced-dose glucocorticoids during remission-induction for treatment of severe ANCA-associated vasculitis. Abstract. *Arthritis Rheumatol* 2018;70 (suppl 9).
34. de Joode AAE, et al. Plasmapheresis rescue therapy in progressive systemic ANCA-associated vasculitis: single-center results of stepwise escalation of immunosuppression. *J Clin Apher* 2014;29(5).
35. McAadoo SP, Medjeral-Thomas N, Gopaluni S, Tanna A, Mansfield N, Galliford J, et al. Long-term follow-up of a combined rituximab and cyclophosphamide regimen in renal anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34(1):63-73.
36. Geetha D, Hruskova Z, Segelmark M, Hogan J, Morgan MD, Caverio T, et al. Rituximab for treatment of severe renal disease in ANCA associated vasculitis. *J Nephrol* 2016;29(2):195-201.
37. Rayne DR, et al. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM* 2000;93(7).
38. Kivity S, Katz U, Daniel N, Nussinovitch U, Papageorgiou N, Shoenfeld Y. Evidence for the use of intravenous immunoglobulins. A review of the literature. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010;38(2):201-69.
39. Fortin PM, et al. Intravenous immunoglobulin as adjunctive therapy for Wegener's granulomatosis. *Cochrane Database* 2009;(3).
40. Jayne DRW, et al. Randomized trial of C5a receptor inhibitor avacopan in ANCA-associated vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(9).
41. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P. Avacopan for the treatment of ANCA-associated Vasculitis. *N Engl J Med* 2021;384(7):599-609.
42. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014;371(19):1771-80.
43. Terrier B, Pagnoux C, Perrodeau É, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, et al. Long-term efficacy of remission-maintenance regimens for ANCA-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2018;77(8):1150-6.
44. Smith RM, Jones RB, Specks U, Bond S, Nodale M, Aljayyousi R, et al. Rituximab as therapy to induce remission after relapse in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2020;79(9):1243-9.
45. Talar-Williams C, et al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1996;124(5).
46. Knight A, Askling J, Granath F, Sparen P, Ekblom A. Urinary bladder cancer in Wegener's granulomatosis: risks and relation to cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2004;63(10):1307-11.
47. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JWC, Dadoniené J, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003;349(1):36-44.
48. Slot MC, Tervaert JWC, Boomsma MM, Stegeman CA. Positive classic antineutrophil cytoplasmic antibody (C-ANCA) titer at switch to azathioprine therapy associated with relapse in proteinase 3-related vasculitis. *Arthritis Rheum* 2004;51(2):269-73.
59. Langford CA, Talar-Williams C, Barron KS, Sneller MC. Use of a cyclophosphamide-induction methotrexate-maintenance regimen for the treatment of Wegener's granulomatosis: extended follow-up and rate of relapse. *Am J Med* 2003;114(6):463-9.
50. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boffa J-J, Ruivard M, Ducroix J-P, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2008;359(26):2790-803.
51. Puéchal X, Pagnoux C, Perrodeau É, Hamidou M, Boffa JJ, Kyndt X, et al. Long-term outcomes among participants in the WEGENT trial of remission-maintenance therapy for granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) or microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ* 2016;68(3):690-701.
52. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, de Groot K, Harper L, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304(21):2381-8.
53. Metzler C, Miehle N, Manger K, Iking-Konert C, de Groot K, Hellmich B, et al. Elevated relapse rate under oral methotrexate versus leflunomide for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis. *Rheumatol Oxf Engl* 2007;46(7):1087-91.
54. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis *Annals of the Rheumatic Diseases* 2016;75:1583-1594.
55. Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K, D'Cruz D, Harper L, Jayne D, et al. BSR and BHRP guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatol Oxf Engl* 2014;53(12):2306-9.
56. Mendel A, Ennis D, Go E, Bakowsky V, Baldwin C, Benseler SM, et al. CanVasc Consensus Recommendations for the management of antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: 2020 Update. *J Rheumatol* 2021;48(4):555-66.
57. de Souza AWS. Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the induction therapy of ANCA-associated vasculitis. *Rev Bras Reumatol Eng Ed* 2017;57(suppl2):484-496.
58. Karras A, Pagnoux C, Haubitz M, Groot K de, Puechal X, Tervaert JWC, et al. Randomised controlled trial of prolonged treatment in the remission phase of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2017;76(10):1662-8.
59. Springer J, Nutter B, Langford CA, Hoffman GS, Villa-Forte A. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): impact of maintenance therapy duration. *Medicine (Baltimore)* 2014;93(2):82-90.
60. Puéchal X, Terrier B, Ravaud P, Mouthon L, Guillevin L; French Vasculitis Study Group. Long-term rituximab use to maintain remission of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2020 Aug 4;173(3):179-187. doi: 10.7326/M19-3827.
61. Tanaka H, Yamaguchi M, Katsuno T, Sugiyama H, Iwagaitu S, Nobata H, et al. Association between sinusitis and relapse and changes in the myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody in microscopic polyangiitis. *PLoS ONE* 2020;15(12):e0243572.

62. Samson M, Puéchal X, Devilliers H, Ribí C, Cohen P, Stern M, et al. Long-term outcomes of 118 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome) enrolled in two prospective trials. *J Autoimmun* 2013;43:60-9.
63. Puéchal X, Pagnoux C, Baron G, Quémeneur T, Néel A, Agard C, et al. Adding azathioprine to remission-induction glucocorticoids for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss), microscopic polyangiitis, or polyarteritis nodosa without poor prognosis factors. A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheumatol* 2017;69(11):2175-86.
64. Metzler C, Hellmich B, Gause A, Gross WL, de Groot K. Churg Strauss syndrome successful induction of remission with methotrexate and unexpected high cardiac and pulmonary relapse ratio during maintenance treatment. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22(6 Suppl 36):S52-61.
65. Groh M, Pagnoux C, Baldini C, Bel E, Bottero P, Cottin V, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *Eur J Intern Med* 2015;26(7):545-53.
66. Doubelt I, Pulenzas N, Carette S, Pagnoux C, Canadian Vasculitis Network (CanVasc). Efficacy of conventional immunosuppressants in relapsing or refractory eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: evidence from a Canadian single-centre cohort. *Clin Exp Rheumatol* 2020;38 Suppl 124(2):171-5.
67. Ribí C, Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Arène J-P, Lauque D, et al. Treatment of Churg-Strauss syndrome without poor-prognosis factors: a multicenter, prospective, randomized, open-label study of seventy-two patients. *Arthritis Rheum* 2008;58(2):586-94.
68. Wechsler ME, et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med* 2017;376(20):1921-1932.
69. Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Arène J-P, Mouthon L, Le Guern V, et al. Churg-Strauss syndrome with poor-prognosis factors. A prospective multicenter trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in forty-eight patients. *Arthritis Rheum* 2007;57(4):686-93.
70. Thiel J, Troilo A, Salzer U, Schleyer T, Halmschlag K, Rizzi M, et al. Rituximab as induction therapy in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis refractory to conventional immunosuppressive treatment. A 36-month follow-up analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5(6):1556-63.
71. Mohammad AJ, Hot A, Arndt F, Moosig F, Guerry M-J, Amudala N, et al. Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Ann Rheum Dis* 2016;75(2):396-401.
72. Teixeira V, Mohammad AJ, Jones RB, Smith R, Jayne D. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *RMD Open* 2019;5(1):e000905.
73. Guillevin L, Lhote F, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O, Gènereau T, et al. Corticosteroids plus pulse cyclophosphamide and plasma exchanges versus corticosteroids plus pulse cyclophosphamide alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome patients with factors predicting poor prognosis. A prospective, randomized trial in sixty-two patients. *Arthritis Rheum* 1995;38(11):1638-45.
74. Maritati F, Alberici F, Oliva E, Urban ML, Palmisano A, Santarsia F, et al. Methotrexate versus cyclophosphamide for remission maintenance in ANCA-associated vasculitis. A randomised trial. *PloS One* 2017;12(10):e0185880.
75. Celebi-Sozener Z, Gorgulu B, Mungan D, Sin BA, Misirligil Z, Aydin O, et al. Omalizumab in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA): single-center experience in 18 cases. *World Allergy Organ J* 2018;11(1):39.
76. Detoraki A, Tremante E, Poto R, Morelli E, Quaremba G, Granata F, et al. Real-life evidence of low-dose mepolizumab efficacy in EGPA: a case series. *Respir Res* 2021;22(1):185.
77. Jachiet M, Samson M, Cottin V, Kahn J-E, Le Guenno G, Bonniaud P, et al. Anti-IgE monoclonal antibody (omalizumab) in refractory and relapsing eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): data on seventeen patients. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ* 2016;68(9):2274-82.

## Guías Argentinas de vasculitis asociadas a ANCA Suplemento. Tablas vasculitis asociadas a ANCA

### Argentine Guidelines for ANCA-associated vasculitis Supplement. ANCA-associated vasculitis tables

Revista Argentina de Reumatología 2022; Vol. 33 N° 5 (22-49)

#### PREGUNTA PICO 1-a

Resumen de los resultados:

**En pacientes con GPA/PAM de diagnóstico reciente y enfermedad con compromiso órgano vital/vida, ¿son los pulsos endovenosos de corticoides superiores a los corticoides vía oral en eficacia y en seguridad?**

**Población:** Pacientes con GPA/PAM diagnóstico reciente y enfermedad con compromiso órgano vital/vida.

**Intervención:** Pulsos endovenosos de corticoides.

**Comparador:** Corticoides vía oral.

**Desenlaces:** Eficacia y seguridad.

N° de estudios	Evaluación de calidad						N° de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Pulsos CTC	CTC VO	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
<b>Remisión Completa. Seguimiento medio: 40 semanas.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>a</sup>	8/24 (33.3%)	7/30 (23.3%)	RR 1.43 (0.60 a 3.38)	100 por 1,000 (de -93 a 555)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO
<b>Remisión Parcial. Seguimiento medio: 40 semanas.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>a</sup>	12/24 (50.0%)	19/30 (63.3%)	RR 0.79 (0.49 a 1.28)	-133 por 1,000 (de -323 a 177)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO
<b>Recaídas. Seguimiento medio: 40 semanas.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>a</sup>	7/24 (29.2%)	8/30 (26.7%)	RR 1.09 (0.46 a 2.59)	24 por 1,000 (de -144 a 424)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO
<b>Falla al Tratamiento. Seguimiento medio: 40 semanas.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	Serio <sup>b</sup>	Evidencia de un EC <sup>a</sup>	4/24 (16.7%)	4/30 (13.3%)	RR 1.25 (0.35 a 4.49)	33 por 1,000 (de -87 a 465)	⊕⊕○○ BAJA	9 CRÍTICO
<b>Muerte. Seguimiento medio: 40 semanas.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	Serio <sup>b</sup>	Evidencia de un EC <sup>a</sup>	5/24 (20.8%)	4/30 (13.3%)	RR 1.56 (0.47 a 5.19)	75 por 1,000 (de -71 a 559)	⊕⊕○○ BAJA	9 CRÍTICO

Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Pulsos CTC	CTC VO	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
<b>Requerimiento de diálisis. Seguimiento medio: 40 semanas.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	Serio <sup>c</sup>	No es serio	Serio <sup>b</sup>	Evidencia de un EC <sup>a</sup>	2/24 (8.3%)	3/30 (10.0%)	RR 0.83 (0.15 a 4.59)	-17 por 1,000 (de -85 a 359)	⊕⊕○○ BAJA	9 CRÍTICO
<b>Diabetes Inducida CTC - Sin Diálisis. Seguimiento medio: 40 semanas.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	Serio <sup>c</sup>	No es serio	Serio <sup>b</sup>	Evidencia de un EC <sup>a</sup>	0/24 (0.0%)	1/30 (3.3%)	RR 0.41 (0.02 a 9.71)	-20 por 1,000 (de -33 a 290)	⊕⊕○○ BAJA	9 CRÍTICO

### PREGUNTA PICO 1-b

Resumen de los resultados:

**En pacientes con GPA/PAM de diagnóstico reciente y enfermedad con compromiso órgano vital/vida, ¿son los pulsos endovenosos de corticoides superiores a los corticoides vía oral en eficacia y en seguridad?**

**Población:** Pacientes con GPA/PAM diagnóstico reciente y enfermedad con compromiso órgano vital/vida (renal).

**Intervención:** IS+pulsos endovenosos de corticoides.

**Comparador:** IS sin esteroides.

**Desenlaces:** Eficacia y seguridad.

Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Pulsos CTC	No CTC	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
<b>Muerte - Deterioro severo de función renal o en diálisis. Seguimiento medio: 12 a 31 meses.</b>												
2	Cohortes retrospectivas	Serio <sup>c</sup>	Serio <sup>c</sup>	No es serio	No es serio	Ninguna	19/87 (21.8%)	29/93 (31.2%)	RR 0.70 (0.42 a 1.14)	-94 por 1,000 (de -181 a 44)	⊕○○○ MUY BAJA	9 CRÍTICO
<b>Infecciones - Deterioro severo de función renal o en diálisis. Seguimiento medio: 12 a 31 meses.</b>												
2	Cohortes retrospectivas	Serio <sup>c</sup>	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguna	43/87 (49.4%)	43/93 (46.2%)	RR 1.07 (0.79 a 1.45)	32 por 1,000 (de -97 a 208)	⊕⊕○○ BAJA	9 CRÍTICO
<b>Siguieron en Diálisis - Seguimiento medio: 12 a 31 meses.</b>												
2	Cohortes retrospectivas	Serio <sup>c</sup>	Serio <sup>c</sup>	No es serio	Serio <sup>a</sup>	Ninguna	36/87 (41.4%)	51/93 (54.8%)	RR 0.76 (0.56 a 1.04)	-132 por 1,000 (de -241 a 22)	⊕○○○ MUY BAJA	9 CRÍTICO
<b>Salieron de Diálisis. Seguimiento medio: 12 a 31 meses.</b>												
2	Cohortes retrospectivas	Serio <sup>c</sup>	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguna	28/87 (32.2%)	49/93 (52.7%)	RR 0.58 (0.41 a 0.81)	-221 por 1,000 (de -311 a -100)	⊕⊕○○ BAJA	9 CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo.

#### Explicaciones

a. Un solo estudio incluido.

b. Bajos eventos o participantes totales en ambos grupos.

c. Sesgos inherentes a estudios de cohorte. Por ejemplo, sesgo de indicación.

d. Heterogeneidad entre estudios.

## PREGUNTA PICO 2

### Resumen de los resultados:

**En pacientes con GPA/PAM de diagnóstico reciente y enfermedad con compromiso órgano vital/vida, ¿son las dosis reducidas de corticoides superiores a las dosis estándar en eficacia y en seguridad?**

**Población:** Pacientes con GPA/PAM diagnóstico reciente y enfermedad con compromiso órgano vital/vida.

**Intervención:** Corticoides dosis reducidas.

**Comparador:** Corticoides dosis estándar.

**Desenlaces:** Eficacia y seguridad a los 12 meses.

Nº de estudios	Evaluación de calidad						Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	CTC dosis reducidas	CT dosis estándar	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
<b>Recaídas. Seguimiento: 12 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>a</sup>	32/353 (9.1%)	23/351 (6.6%)	RR 1.38 (0.83 a 2.32)	25 por 1,000 (de -11 a 86)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO
<b>Infecciones serias. Seguimiento: 12 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>a</sup>	142/353 (40.2%)	180/351 (51.3%)	RR 0.78 (0.67 a 0.92)	-113 por 1,000 (de -169 a -41)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO
<b>EA cardiovasculares. Seguimiento: 12 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>a</sup>	68/353 (19.3%)	56/351 (16.0%)	RR 1.21 (0.88 a 1.66)	34 por 1,000 (de -19 a 105)	⊕⊕⊕○ MODERADA	7 CRÍTICO
<b>Índice combinado muerte/enfermedad renal terminal. Seguimiento: 12 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>a</sup>	107/353 (30.3%)	102/351 (16.0%)	RR 1.04 (0.83 a 1.31)	12 por 1,000 (de 49 a 50)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo.

### Explicaciones

a. Un solo estudio incluido en comparación.

## PREGUNTA PICO 3

### Resumen de los resultados:

**En pacientes con GPA/PAM de diagnóstico reciente y enfermedad con compromiso órgano vital/vida, ¿es la ciclofosfamida endovenosa superior a ciclofosfamida vía oral en eficacia y en seguridad?**

**Población:** Pacientes con GPA/PAM diagnóstico reciente y enfermedad con compromiso órgano vital/vida.

**Intervención:** Ciclofosfamida EV.

**Comparador:** Ciclofosfamida VO.

**Desenlaces:** Eficacia y seguridad 9 m 6 m.

Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	CF EV	CF VO	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
<b>Remisión Completa. Seguimiento: 6-35 meses.</b>												
3	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguna	179/224 (79.9%)	161/211 (76.3%)	RR 1.06 (0.96 a 1.16)	46 por 1,000 (de -31 a 122)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	9 CRÍTICO
<b>Remisión Completa – 6 meses. Seguimiento: 6-35 meses.</b>												
3	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguna	107/125 (85.6%)	94/121 (77.7%)	RR 1.10 (0.98 a 1.24)	78 por 1,000 (de -16 a 186)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	9 CRÍTICO
<b>Remisión Completa - &gt; 12 meses. Seguimiento: 6-9 meses.</b>												
2	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguna	72/99 (72.7%)	67/90 (74.4%)	RR 0.99 (0.84 a 1.17)	-7 por 1,000 (de -119 a 127)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	9 CRÍTICO
<b>Recaídas - 0-12 meses. Seguimiento medio: 35 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	Serio <sup>a</sup>	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	3/22 (13.6%)	5/25 (20.0%)	RR 0.68 (0.18 a 2.53)	-64 por 1,000 (de -164 a 306)	⊕⊕○○ BAJA	9 CRÍTICO
<b>Recaídas - &gt;12 meses. Seguimiento: 6 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	Serio <sup>a</sup>	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	12/23 (52.2%)	3/25 (12.0%)	RR 4.35 (1.40 a 13.48)	402 \ por 1,000 (de 48 a 1,000)	⊕⊕○○ BAJA	9 CRÍTICO
<b>Leucopenia. Seguimiento: 6-9 meses.</b>												
2	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	Serio <sup>a</sup>	Ninguna	24/98 (24.5%)	48/98 (49.0%)	RR 0.50 (0.33 a 0.75)	-245 por 1,000 (de -328 a -122)	⊕⊕○○ MODERADA	6 IMPORTANTE
<b>Infecciones. Seguimiento: 6-9 meses.</b>												
2	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	Serio <sup>a</sup>	Ninguna	31/103 (30.1%)	27/96 (28.1%)	RR 1.07 (0.69 a 1.65)	20 por 1,000 (de -87 a 183)	⊕⊕○○ MODERADA	9 CRÍTICO
<b>Infecciones Serias. Seguimiento: 6-35 meses.</b>												
3	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	Serio <sup>a</sup>	Ninguna	17/125 (13.6%)	29/121 (24.0%)	RR 0.58 (0.33 a 1.00)	-101 por 1,000 (de -161 a 0)	⊕⊕○○ MODERADA	9 CRÍTICO
<b>PCP. Seguimiento: 6 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	Serio <sup>a</sup>	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	3/27 (11.1%)	7/23 (30.4%)	RR 0.37 (0.11 a 1.25)	-192 por 1,000 (de -271 a 76)	⊕⊕○○ BAJA	6 IMPORTANTE
<b>Falla al tratamiento. Seguimiento: 9 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	Serio <sup>a</sup>	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	2/76 (2.6%)	3/73 (4.1%)	RR 0.64 (0.11 a 3.72)	-15 por 1,000 (de -37a 112)	⊕⊕○○ BAJA	9 CRÍTICO
<b>Mortalidad - 0-12 meses. Seguimiento: 6-9 meses.</b>												
3	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	Serio <sup>a</sup>	Ninguna	7/125 (5.6%)	14/121 (11.6%)	RR 0.48 (0.21 a 1.11)	-60 por 1,000 (de -91 a 13)	⊕⊕○○ MODERADA	9 CRÍTICO
<b>Mortalidad - &gt;12 meses. Seguimiento: 6-9 meses.</b>												
3	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	Serio <sup>a</sup>	Ninguna	16/125 (12.8%)	27/121 (22.3%)	RR 0.55 (0.32 a 0.93)	-100 por 1,000 (de -152 a -16)	⊕⊕○○ MODERADA	9 CRÍTICO
<b>Dosis acumulada media de CYC recibida. Seguimiento: 6-9 meses.</b>												
2	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	Serio <sup>a</sup>	Ninguna	103	96	-	MD -7.92 (-10.67 a -5.17)	⊕⊕○○ MODERADA	7 CRÍTICO

Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	CF EV	CF VO	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
<b>Dosis de Corticoides. Seguimiento: 6-9 meses.</b>												
2	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	Serio <sup>a</sup>	Ninguna	103	96	-	<b>MD 0.5</b> (-5.85 a 6.85)	⊕⊕○○ BAJA	6 IMPORTANTE
<b>Dosis de corticoides - Dosis media inicial. Seguimiento: 6 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	Serio <sup>a</sup>	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	27	23	-	<b>MD 0.5</b> (-5.85 a 6.85)	⊕⊕⊕○ MODERADA	6 IMPORTANTE
<b>Dosis de Corticoides - Dosis media acumulada. Seguimiento: 9 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	76	73	-	<b>MD 1</b> (-551.95 a 553.95)	⊕⊕⊕○ MODERADA	6 IMPORTANTE

IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media.

### Explicaciones

a. Bajos eventos o participantes totales en ambos grupos.

b. Un solo estudio incluido.

## PREGUNTA PICO 4

### Resumen de los resultados:

## En pacientes con GPA/PAM de diagnóstico reciente con enfermedad con compromiso órgano vital/vida, ¿es el tratamiento con rituximab superior a la ciclofosfamida en eficacia y en seguridad?

**Población:** Pacientes con GPA/PAM diagnóstico reciente con enfermedad con compromiso órgano vital/vida.

**Intervención:** RTX.

**Comparador:** CF.

**Desenlaces:** Eficacia y seguridad.

Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad Nº de pacientes	Importancia Efecto
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	RTX	CF	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
<b>Remisión. Dosis de esteroides=0. Seguimiento: 52 semanas.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>a</sup>	29/48 (60.4%)	31/48 (64.6%)	<b>RR 0.94</b> (0.69 a 1.28)	<b>-39 por 1,000</b> (de -200 a 181)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO
<b>Remisión sostenida. Seguimiento: 52 semanas.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>a</sup>	25/33 (75.8%)	9/11 (81.8%)	<b>RR 0.93</b> (0.66 a 1.30)	<b>-57 por 1,000</b> (de -278 a 245)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO
<b>Remisión en algún corte de las 52 semanas de seguimiento.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>a</sup>	30/33 (90.9%)	10/11 (90.9%)	<b>RR 1.00</b> (0.09 a 10.74)	<b>0 por 1,000</b> (de -435 a 82)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO
<b>Eventos adversos serios. Seguimiento: 52 semanas.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>a</sup>	12/33 (36.4%)	4/11 (36.4%)	<b>RR 1.00</b> (0.41 a 2.47)	<b>0 por 1,000</b> (de -215 a 535)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO

Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad Nº de pacientes	Importancia Efecto
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	RTX	CF	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
<b>Muertes. Seguimiento: 52 semanas.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>a</sup>	6/33 (18.2%)	2/11 (18.2%)	RR 1.00 (0.24 a 4.25)	0 por 1,000 (de -138 a 591)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO
<b>Infecciones serias. Seguimiento: 52 semanas.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>a</sup>	6/33 (18.2%)	2/11 (18.2%)	RR 1.00 (0.24 a 4.25)	-57 por 1,000 (de -278 a 245)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo.

### Explicaciones

- Estudio abierto, algunos desenlaces podrían perder objetividad.
- Evidencia proveniente solo de un EC.

## PREGUNTA PICO 4 y 5

### Resumen de los resultados:

### En pacientes con GPA/PAM de diagnóstico reciente y recaída, y enfermedad con compromiso órgano vital/vida, ¿es el tratamiento con rituximab superior a la ciclofosfamida en eficacia y en seguridad?

**Población:** Pacientes con GPA/PAM diagnóstico reciente y recaída, y enfermedad con compromiso órgano vital/vida.

**Intervención:** RTX.

**Comparador:** CF.

**Desenlaces:** Eficacia y seguridad.

Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad Nº de pacientes	Importancia Efecto
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	RTX	CF	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
<b>Remisión CTC=0. Seguimiento: 6 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>a</sup>	63/99 (63.6%)	52/98 (53.1%)	RR 1.20 (0.94 a 1.52)	106 por 1,000 (de -32 a 276)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO
<b>Remisión CTC=0 solo GPA. Seguimiento: 6 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>a</sup>	46/73 (63.0%)	37/74 (50.0%)	RR 1.26 (0.95 a 1.68)	130 por 1,000 (de -25 a 340)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO
<b>Remisión CTC=0 solo PAM. Seguimiento: 6 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>a</sup>	16/24 (66.7%)	15/24 (62.5%)	RR 1.07 (0.70 a 1.62)	44 por 1,000 (de -188 a 388)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO
<b>Remisión CTC &lt;10 mg. Seguimiento: 6 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>a</sup>	70/99 (70.7%)	61/98 (62.2%)	RR 1.14 (0.93 a 1.39)	87 por 1,000 (de -44 a 243)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO



Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad Nº de pacientes	Importancia Efecto
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	RTX	CF	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
<b>Brotos de actividad de la enfermedad a 6 meses. Seguimiento: 6 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>a</sup>	17/99 (17.2%)	24/98 (24.5%)	RR 0.70 (0.40 a 1.22)	-73 por 1,000 (de -147 a 54)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO
<b>Infecciones serias. Seguimiento: 6 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>a</sup>	7/99 (7.1%)	7/98 (7.1%)	RR 0.99 (0.36 a 2.72)	-1 por 1,000 (de -46 a 123)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO
<b>Malignidad. Seguimiento: 6-24 meses.</b>												
2	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguna	16/353 (4.5%)	28/429 (6.5%)	RR 0.80 (0.44 a 1.46)	-13 por 1,000 (de -37 a 30)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	8 CRÍTICO
<b>Eventos adversos serios. Seguimiento: 6 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>a</sup>	29/99 (29.3%)	29/98 (29.6%)	RR 0.99 (0.64 a 1.53)	-3 por 1,000 (de -107 a 157)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO
<b>EA serios que llevan a discontinuación del tratamiento. Seguimiento: 6 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>a</sup>	6/99 (6.1%)	8/98 (8.2%)	RR 0.74 (0.27 a 2.06)	-21 por 1,000 (de -60 a 87)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo.

## Explicaciones

a. Evidencia proveniente solo de un EC.

## PREGUNTA PICO 4

Resumen de los resultados:

**En pacientes con GPA/PAM de diagnóstico reciente y enfermedad con compromiso órgano vital/vida, ¿es el tratamiento con rituximab superior a la ciclofosfamida en eficacia y en seguridad?**

**Población:** Pacientes con GPA/PAM diagnóstico reciente y enfermedad con compromiso órgano vital/vida.

**Intervención:** RTX.

**Comparador:** CF.

**Desenlaces:** Eficacia y seguridad.

Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad Nº de pacientes	Importancia Efecto
Evaluación de calidad	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	RTX	CF	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
<b>Remisión CTC=0. Seguimiento: 6 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>a</sup>	29/48 (60.4%)	31/48 (64.6%)	RR 0.94 (0.69 a 1.28)	-39 por 1,000 (de -200 a 181)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo.

## Explicaciones

a. Evidencia proveniente solo de un EC.

### PREGUNTA PICO 5

#### Resumen de los resultados:

**En pacientes con GPA/PAM recaída y enfermedad con compromiso órgano vital/vida, ¿es el tratamiento con rituximab superior a la ciclofosfamida en eficacia y en seguridad?**

**Población:** Pacientes con GPA/PAM diagnóstico recaída y enfermedad con compromiso órgano vital/vida.

**Intervención:** RTX.

**Comparador:** CF.

**Desenlaces:** Eficacia y seguridad.

Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad Nº de pacientes	Importancia Efecto
Evaluación de calidad	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	RTX	CF	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
<b>Remisión CTC=0. Seguimiento: 6 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>a</sup>	34/51 (66.7%)	21/50 (42.0%)	RR 1.59 (1.09 a 2.32)	248 por 1,000 (de 38 a 554)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo.

#### Explicaciones

a. Evidencia proveniente solo de un EC.

### PREGUNTA PICO 7

#### Resumen de los resultados:

**En pacientes con GPA/PAM de diagnóstico reciente y sin compromiso órgano vital/vida, ¿es micofenolato superior a ciclofosfamida endovenosa en eficacia y en seguridad? Ambos grupos con CTC de inducción**

**Población:** Pacientes con GPA/PAM de diagnóstico reciente y enfermedad sin compromiso órgano vital/vida.

**Intervención:** MMF+CTC.

**Comparador:** Ciclofosfamida EV+CTC.

**Desenlaces:** Eficacia y seguridad.

Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	MMF+ CTC	CF+CTC	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
<b>Remisión. Seguimiento: 6 meses.</b>												
4	Ensayos aleatorios	No es serio	Serio <sup>a</sup>	No es serio	No es serio	Ninguna	103/148 (69.6%)	100/152 (65.8%)	RR 1.06 (0.91 a 1.24)	39 por 1,000 (de -59 a 158)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO
<b>Recaídas luego de remisión. Seguimiento: 6 meses.</b>												
2	Ensayos aleatorios	No es serio	Serio <sup>a</sup>	No es serio	No es serio	Ninguna	36/90 (40.0%)	29/99 (29.3%)	RR 1.41 (0.95 a 2.10)	120 por 1,000 (de -15 a 322)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO
<b>Recaídas menores. Seguimiento: 6 meses.</b>												
2	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	Serio <sup>b</sup>	Ninguna	8/104 (7.7%)	19/107 (17.8%)	RR 0.52 (0.23 a 1.15)	-101 por 1,000 (de -142 a -9)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO

Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	MMF+ CTC	CF+CTC	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
<b>Recaídas mayores: Seguimiento: 6 meses.</b>												
2	Ensayos aleatorios	No es serio	Serio <sup>a</sup>	No es serio	No es serio	Ninguna	28/104 (26.9%)	20/107 (18.7%)	RR 1.44 (0.87 a 2.40)	82 por 1,000 (de -24 a 262)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO
<b>Recaídas. Seguimiento: 6 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	Serio <sup>a</sup>	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>c</sup>	5/70 (7.1%)	8/70 (11.4%)	RR 0.63 (0.22 a 1.82)	-42 por 1,000 (de -89 a 94)	⊕⊕○○ BAJA	9 CRÍTICO
<b>Muerte Seguimiento: 6 meses luego de inducción.</b>												
3	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	Serio <sup>b</sup>	Ninguna	7/130 (5.4%)	8/135 (5.9%)	RR 0.91 (0.34 a 2.45)	-5 por 1,000 (de -39 a 86)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO
<b>Leucopenia. Seguimiento: 6 meses.</b>												
3	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	Serio <sup>b</sup>	Ninguna	4/78 (5.1%)	7/82 (8.5%)	RR 0.63 (0.21 a 1.93)	-32 por 1,000 (de -67 a 79)	⊕⊕⊕○ MODERADA	6 IMPORTANTE
<b>Infecciones. Seguimiento: 6 meses.</b>												
4	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguna	33/148 (22.3%)	35/152 (23.0%)	RR 0.98 (0.64 a 1.48)	-5 por 1,000 (de -83 a 111)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	9 CRÍTICO
<b>Progresión a ESRD - Requerimiento de diálisis.</b>												
2	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	Serio <sup>b</sup>	Ninguna	3/89 (3.4%)	5/92 (5.4%)	RR 0.64 (0.16 a 2.63)	-20 por 1,000 (de -46 a 89)	⊕⊕⊕○ MODERADA	8 CRÍTICO
<b>Sobrevida libre de enfermedad - 2 años.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	17/41 (41.5%)	35/43 (81.4%)	RR 0.51 (0.34 a 0.75)	-399 por 1,000 (de -537 a -203)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO
<b>Sobrevida libre de enfermedad. Seguimiento: 4 años.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	6/41 (14.6%)	7/43 (16.3%)	RR 0.90 (0.33 a 2.45)	-16 por 1,000 (de -109 a 236)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO
<b>Malignidad.</b>												
2	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	Serio <sup>b</sup>	Ninguna	4/111 (3.6%)	4/113 (3.5%)	RR 1.04 (0.27 a 3.98)	1 por 1,000 (de -26 a 105)	⊕⊕⊕○ MODERADA	8 CRÍTICO
<b>Eventos adversos serios. Seguimiento: 6 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	35/70 (50.0%)	28/70 (40.0%)	RR 1.25 (0.86 a 1.81)	100 por 1,000 (de -56 a 324)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO
<b>Media de vasculitis Damage Index . Seguimiento: 6 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	Serio <sup>b</sup>	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	41	43	-	MD- 0.1 (-0.9 a 0.7)	⊕⊕○○ BAJA	7 CRÍTICO
<b>Media de Vasculitis Damage Index. Seguimiento: 12 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	Serio <sup>b</sup>	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	70	70	-	MD 394 (301.7 a 486.3.)	⊕⊕⊕○ MODERADA	6 IMPORTANTE
<b>Dosis media de Metilprednisolona en todo el estudio. Seguimiento: 6 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	19	22	-	MD -14.6 (-88.73 a 59.53)	⊕⊕⊕○ MODERADA	6 IMPORTANTE

IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media.

### Explicaciones

- a. Heterogeneidad entre estudios.
- b. Bajos eventos o participantes totales en ambos grupos.
- c. Un solo estudio incluido

## PREGUNTA PICO 8

### Resumen de los resultados:

### En pacientes con GPA/PAM sin compromiso de órgano vital/vida, ¿es el metotrexato superior a ciclofosfamida vía oral en eficacia y en seguridad?

**Población:** Pacientes con GPA/PAM diagnóstico reciente y enfermedad con compromiso órgano vital/vida.

**Intervención:** MTX.

**Comparador:** Ciclofosfamida.

**Desenlaces:** Eficacia y seguridad.

Nº de estudios	Evaluación de calidad						Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	MTX	CF	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
<b>Remisión. Seguimiento: 18 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>a</sup>	44/49 (89.8%)	43/46 (93.5%)	RR 0.96 (0.85 a 1.08)	-37 por 1,000 (de -140 a 75)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO
<b>Recaídas. Seguimiento: 18 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>a</sup>	32/46 (69.6%)	20/43 (46.5%)	RR 1.50 (1.03 a 2.17)	233 por 1,000 (de 14 a 544)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO
<b>Infecciones. Seguimiento: 18 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	Serio <sup>b</sup>	Evidencia de un EC <sup>a</sup>	5/47 (10.6%)	5/44 (11.4%)	RR 0.94 (0.29 a 3.01)	-7 por 1,000 (de -81 a 228)	⊕⊕○○ BAJA	9 CRÍTICO
<b>Infecciones serias. Seguimiento: 18 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	Serio <sup>b</sup>	Evidencia de un EC <sup>a</sup>	4/47 (8.5%)	4/44 (9.1%)	RR 0.94 (0.25 a 3.52)	-5 por 1,000 (de -68 a 229)	⊕⊕○○ BAJA	9 CRÍTICO
<b>Eventos adversos serios. Seguimiento: 18 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	Serio <sup>b</sup>	Evidencia de un EC <sup>a</sup>	9/49 (18.4%)	6/46 (13.0%)	RR 1.41 (0.54 a 3.65)	53 por 1,000 (de -60 a 346)	⊕⊕○○ BAJA	9 CRÍTICO
<b>Muertes. Seguimiento: 18 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	Serio <sup>b</sup>	Evidencia de un EC <sup>a</sup>	2/49 (4.1%)	2/46 (4.3%)	RR 0.94 (0.14 a 6.39)	-3 por 1,000 (de -37 a 234)	⊕⊕○○ BAJA	9 CRÍTICO
<b>Dosis de acumulada de corticoides. Seguimiento: 18 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>a</sup>	49	46	-	MD 2.21. (1.04 a 3.38)	⊕⊕⊕○ MODERADA	6 CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media.

### Explicaciones

- a. Un solo estudio incluido.
- b. Bajos eventos o participantes totales en ambos grupos.

## PREGUNTA PICO 9

### Resumen de los resultados:

### En pacientes con GPA/PAM con compromiso órgano vital/vida, ¿es la plasmaféresis como adyuvante de ciclofosfamida + CTC superior a ciclofosfamida + CTC en eficacia y en seguridad?

**Población:** Pacientes con GPA/PAM diagnóstico reciente y enfermedad con compromiso órgano vital/vida.

**Intervención:** Plasmaféresis+CF+CTC.

**Comparador:** CF+CTC.

**Desenlaces:** Eficacia y seguridad.

Nº de estudios	Evaluación de calidad						Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Plasmaféresis +CF+CTC	CF+CTC	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
<b>Recaídas. Seguimiento: 12 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>a</sup>	23/352 (6.5%)	32/352 (9.1%)	RR 0.72 (0.43 a 1.20)	-25 por 1,000 (de -52 a 18)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO
<b>Infecciones totales. Seguimiento: 12 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>a</sup>	31/70 (44.3%)	30/67 (44.8%)	RR 0.99 (0.68 a 1.44)	-4 por 1,000 (de -143 a 197)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO
<b>Infecciones serias. Seguimiento: 12 meses.</b>												
2	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguna	156/422 (37.0%)	131/419 (31.3%)	RR 1.18 (0.98 a 1.43)	56 por 1,000 (de -6 a 134)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	9 CRÍTICO
<b>Dependencia de diálisis. Seguimiento: 12 meses.</b>												
2	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguna	5/32 (15.6%)	12/32 (37.5%)	RR 0.42 (0.17 a 1.05)	-218 por 1,000 (de -311 a 19)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	9 CRÍTICO
<b>Libre de diálisis. Seguimiento: 12 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>a</sup>	48/70 (68.6%)	33/67 (49.3%)	RR 1.39 (1.04 a 1.86)	192 por 1,000 (de 20 a 424)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO
<b>Índice combinado muerte+ESKD. Seguimiento: 12 meses.</b>												
2	Ensayos aleatorios	No es serio	Serio <sup>b</sup>	No es serio	No es serio	Ninguna	141/422 (33.4%)	138/419 (32.9%)	RR 1.01 (0.84 a 1.22)	3 por 1,000 (de -53 a 72)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO
<b>Mortalidad. Seguimiento: 12 meses.</b>												
3	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguna	15/112 (13.4%)	17/133 (12.8%)	RR 1.00 (0.52 a 1.93)	0 por 1,000 (de -61 a 119)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	9 CRÍTICO
<b>Eventos adversos serios. Seguimiento: 12 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>a</sup>	35/70 (50.0%)	32/67 (47.8%)	RR 1.05 (0.74 a 1.48)	24 por 1,000 (de -124 a 229)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo.

### Explicaciones

a. Un solo estudio incluido.

b. Inconsistencia entre estudios.

### PREGUNTA PICO 10-a

#### Resumen de los resultados:

**En pacientes con GPA/PAM activa leve/moderada de reciente diagnóstico, ¿es el esquema de CF + RTX + CTC descenso rápido superior a CF + RTX + CTC dosis altas en eficacia y en seguridad?**

**Población:** Pacientes con GPA/PAM leve/moderada de reciente diagnóstico.

**Intervención:** De CF+RTX+CTC descenso rápido.

**Comparador:** CF+CTC dosis altas.

**Desenlaces:** Eficacia y seguridad.

Nº de estudios	Evaluación de calidad						Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	CF+RTX+CTC descenso rápido	CF+CTC dosis altas	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
<b>Remisión. Seguimiento: 56 meses.</b>												
1	Estudio observacional	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un estudio <sup>a</sup>	62/66 (93.9%)	141/151 (93.4%)	RR 1.01 (0.93 a 1.08)	9 por 1,000 (de -65 a 75)	⊕⊕○○ BAJA	9 CRÍTICO
<b>Recaídas. Seguimiento: 56 meses.</b>												
1	Estudio observacional	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un estudio <sup>a</sup>	14/66 (21.2%)	61/198 (30.8%)	RR 0.69 (0.41 a 1.15)	-96 por 1,000 (de -182 a 46)	⊕⊕○○ BAJA	9 CRÍTICO
<b>Progresión a falla renal (ESKD). Seguimiento: 56 meses.</b>												
1	Estudio observacional	No es serio	No es serio	No es serio	Serio <sup>a</sup>	Evidencia de un estudio <sup>a</sup>	4/66 (6.1%)	28/198 (14.1%)	RR 0.43 (0.16 a 1.18)	-81 por 1,000 (de -119 a 25)	⊕○○○ MUY BAJA	9 CRÍTICO
<b>Muertes de cualquier causa. Seguimiento: 56 meses.</b>												
1	Estudio observacional	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un estudio <sup>a</sup>	9/66 (13.6%)	46/198 (23.2%)	RR 0.59 (0.30 a 1.13)	-95 por 1,000 (de -163 a 30)	⊕⊕○○ BAJA	9 CRÍTICO
<b>Dosis de ciclofosfamida recibida en la inducción. Seguimiento: 56 meses.</b>												
1	Estudio observacional	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un estudio <sup>a</sup>	66	198	-	MD -10.6 (-10.95 a -10.25)	⊕⊕○○ BAJA	7 CRÍTICO
<b>Dosis de CTC acumulada. Seguimiento: 56 meses.</b>												
1	Estudio observacional	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un estudio <sup>a</sup>	66	198	-	MD -1.16 (-1.51 a -0.81)	⊕⊕○○ BAJA	6 IMPORTANTE
<b>Cambio en el cl. de creatinina. Seguimiento: 56 meses.</b>												
1	Estudio observacional	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un estudio <sup>a</sup>	66	198	-	MD 1.81 (0.35 a 3.27)	⊕⊕○○ BAJA	8 CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media.

#### Explicaciones

a. Un solo estudio observacional se incluyó en el análisis.

### PREGUNTA PICO 10-b

Resumen de los resultados:

**En pacientes con GPA/PAM activa severa de reciente diagnóstico, ¿es el esquema de CF + RTX + CTC descenso rápido superior a CF + RTX + CTC dosis altas en eficacia y en seguridad?**

**Población:** Pacientes con GPA/PAM severa de reciente diagnóstico.

**Intervención:** de CF+RTX+CTC.

**Comparador:** RTX+CTC.

**Desenlaces:** Eficacia y seguridad.

Nº de estudios	Evaluación de calidad						Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	CF+RTX+CTC descenso rápido	RTX+CTC dosis altas	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
<b>Remisión. Seguimiento: 56 meses.</b>												
1	Estudio observacional	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un estudio <sup>a</sup>	21/25 (84.0%)	11/12 (91.7%)	RR 0.92 (0.72 a 1.17)	-73 por 1,000 (de -257 a 156)	⊕⊕○○ BAJA	9 CRÍTICO
<b>Progresión a falla renal (ESKD). Seguimiento: 56 meses.</b>												
1	Estudio observacional	No es serio	No es serio	No es serio	Serío <sup>b</sup>	Evidencia de un estudio <sup>a</sup>	8/25 (32.0%)	4/12 (33.3%)	RR 0.96 (0.36 a 2.57)	-13 por 1,000 (de -213 a 523)	⊕○○○ MUY BAJA	9 CRÍTICO
<b>Infecciones. Seguimiento: 56 meses.</b>												
1	Estudio observacional	No es serio	No es serio	No es serio	Serío <sup>b</sup>	Evidencia de un estudio <sup>a</sup>	8/25 (32.0%)	2/12 (16.7%)	RR 1.92 (0.48 a 7.69)	153 por 1,000 (de -87 a 1,000)	⊕○○○ MUY BAJA	9 CRÍTICO
<b>Muertes de cualquier causa. Seguimiento: 56 meses.</b>												
1	Estudio observacional	No es serio	No es serio	No es serio	Serío <sup>b</sup>	Evidencia de un estudio <sup>a</sup>	3/25 (12.0%)	0/12 (0.0%)	RR 3.50 (0.20 a 62.81)	-	⊕○○○ MUY BAJA	9 CRÍTICO
<b>Cambio en el cl. de creatinina. Seguimiento: 56 meses.</b>												
1	Estudio observacional	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un estudio <sup>a</sup>	25	12	-	MD -5 (-19.72 a 9.72)	⊕⊕○○ BAJA	8 CRÍTICO

#### Explicaciones

a. Un solo estudio observacional se incluyó en el análisis.

b. Eventos o totales con bajo número. Inconsistencia, amplios IC.

### PREGUNTA PICO 11

Resumen de los resultados:

**En pacientes con GPA/PAM refractaria o recaída, ¿es el tratamiento estándar (CF+CTC) + globulinas superior a tratamiento estándar (CF+CTC) en eficacia y en seguridad?**

**Población:** Pacientes con GPA/PAM refractaria o recaída.

**Intervención:** Tratamiento estándar (CF+CTC) + globulinas.

**Comparador:** Tratamiento estándar (CF+CTC).

**Desenlaces:** Eficacia y seguridad.

Evaluación de calidad							N° de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
N° de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Tratamiento estándar (CF+CTC) + globulinas	Tratamiento estándar (CF+CTC)	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
<b>Disminución de BVAS a 50%. Seguimiento: 3 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>a</sup>	14/17 (82.4%)	6/17 (35.3%)	RR 2.33 (1.18 a 4.61)	469 por 1,000 (de 64a 1,000)	⊕⊕⊕○ MODERADA	7 CRÍTICO
<b>Disminución media de BVAS. Seguimiento: 3 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>a</sup>	17	17	-	MD 1.8 (0.15 a 3.45)	⊕⊕⊕○ MODERADA	7 CRÍTICO
<b>Recaídas. Seguimiento: 3 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>a</sup>	5/17 (29.4%)	4/17 (23.5%)	RR 1.25 (0.40 a 3.87)	59 por 1,000 (de -141 a 675)	⊕⊕○○ BAJA	9 CRÍTICO
<b>Eventos adversos. Seguimiento: 18 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>a</sup>	12/17 (70.6%)	4/17 (23.5%)	RR 3.00 (1.21 a 7.45)	471 por 1,000 (de 49 a 1,000)	⊕⊕○○ BAJA	9 CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media.

### Explicaciones

- Un solo estudio incluido.
- Bajo número de eventos detectados.

## PREGUNTA PICO 12 y 13

Resumen de los resultados:

**En pacientes con GPA/PAM de diagnóstico reciente o recaída, ¿es el avacopán + tratamiento estándar (CF o RTX+CTC) superior al tratamiento estándar (CF o RTX+CTC) en eficacia y en seguridad?**

**Población:** Pacientes con GPA/PAM diagnóstico reciente o recaída.

**Intervención:** Avacopán+tratamiento estándar (CF o RTX+CTC).

**Comparador:** Tratamiento estándar (CF o RTX+CTC).

**Desenlaces:** Eficacia y seguridad.

Evaluación de calidad							N° de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
N° de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Avacopán + tratamiento estándar (CF o RTX+CTC)	Tratamiento estándar (CF o RTX+CTC)	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
<b>Remisión. Seguimiento: 12 semanas.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	Serio <sup>a</sup>	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	7/21 (33.3%)	8/20 (40.0%)	RR 0.83 (0.37 a 1.87)	-68 por 1,000 (de -252 a 348)	⊕⊕○○ BAJA	9 CRÍTICO
<b>Remisión. Seguimiento: 26 semanas.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	120/166 (72.3%)	115/164 (70.1%)	RR 1.03 (0.90 a 1.18)	21 por 1,000 (de -70 menos a 126)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO



Evaluación de calidad							N° de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
N° de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Avacopán + tratamiento estándar (CF o RTX+CTC)	Tratamiento estándar (CF o RTX+CTC)	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
<b>Remisión sostenida. Seguimiento: 52 semanas.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	Serio <sup>a</sup>	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	109/166 (65.7%)	90/164 (54.9%)	RR 1.20 (1.00 a 1.43)	110 por 1,000 (de 0 a 236)	⊕⊕○○ BAJA	9 CRÍTICO
<b>Reducción de BVAS 50%. Seguimiento: 12 semanas.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	17/21 (81.0%)	14/20 (70.0%)	RR 1.16 (0.81 a 1.65)	112 por 1,000 (de -133 a 455)	⊕⊕○○ BAJA	7 CRÍTICO
<b>Reducción de BVAS 50%. Seguimiento: 24 semanas.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	16/20 (80.0%)	15/21 (71.4%)	RR 1.12 (0.79 a 1.59)	86 por 1,000 (de -150 a 421)	⊕⊕⊕○ MODERADA	7 CRÍTICO
<b>Cambio medio de BVAS. Seguimiento: 12 semanas.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	21	20	-	MD -17 (-23.83 a -10.17)	⊕⊕⊕○ MODERADA	7 CRÍTICO
<b>Infecciones. Reducción de BVAS 50%. Seguimiento: 12 semanas.</b>												
2	Ensayos aleatorios	Serio <sup>c</sup>	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguna	23/188 (12.2%)	26/187 (13.9%)	RR 0.88 (0.52 a 1.47)	-17 por 1,000 (de -67 a 65)	⊕⊕⊕○ MODERADA	7 CRÍTICO
<b>Eventos adversos. Reducción de BVAS 50%. Seguimiento: 12 semanas.</b>												
2	Ensayos aleatorios	Serio <sup>c</sup>	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguna	78/188 (41.5%)	78/187 (41.7%)	RR 0.99 (0.78 a 1.26)	-4 por 1,000 (de -92 a 108)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO
<b>Mejoría media en filtrado glomerular (eGFR ml/min). Seguimiento: 12 semanas.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	21	20	-	MD -4.8 (-6.18 a -3.42)	⊕⊕⊕○ MODERADA	8 CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo.

### Explicaciones

- Bajos eventos o participantes totales en ambos grupos.
- Un solo estudio incluido.
- Un estudio incluido en formato *abstract*. No es posible analizar ROB en su totalidad.

### Resumen de los resultados:

**En pacientes con GPA/PAM diagnóstico reciente, ¿es el avacopán + tratamiento estándar (CF o RTX+CTC) superior al tratamiento estándar (CF o RTX+CTC) en eficacia y en seguridad?**

**Población:** Pacientes con GPA/PAM diagnóstico reciente (subgrupo).

**Intervención:** Avacopán+tratamiento estándar (CF o RTX+CTC).

**Comparador:** Tratamiento estándar (CF o RTX+CTC).

**Desenlaces:** Eficacia y seguridad.

Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Avacopán + tratamiento estándar (CF o RTX+CTC)	Tratamiento estándar (CF o RTX+CTC)	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
<b>Respuesta (reducción del BVAS del 50%). Seguimiento: 12 semanas.</b>												
1	Ensayos aleatorios	Serio <sup>a</sup>	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	13/15 (86.7%)	11/15 (73.3%)	RR 1.18 (0.82 a 1.70)	132 por 1,000 (de -132 a 513)	⊕⊕○○ BAJA	7 CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo.

### Explicaciones

- Análisis de subgrupo.
- Un solo estudio incluido.

### Resumen de los resultados:

**En pacientes con GPA/PAM refractaria, ¿es el avacopán + tratamiento estándar (CF+RTX+CTC) superior al tratamiento estándar (CF+RTX+CTC) en eficacia y en seguridad?**

**Población:** Pacientes con GPA/PAM refractaria (subgrupo).  
**Intervención:** Avacopán + tratamiento estándar (RTX+CTC).  
**Comparador:** Tratamiento estándar (RTX+CTC).  
**Desenlaces:** Eficacia y seguridad.

Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Avacopán + tratamiento estándar (CF+ RTX+CTC)	Tratamiento estándar (CF+ RTX+CTC)	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
<b>Respuesta (reducción del BVAS del 50%). Seguimiento: 12 semanas.</b>												
1	Ensayos aleatorios	Serio <sup>a</sup>	No es serio	No es serio	Serio <sup>b</sup>	Evidencia de un EC <sup>c</sup>	3/5 (60.0%)	3/3 (100.0%)	RR 0.67 (0.31 a 1.44)	-330 por 1,000 (de -690 a 440)	⊕○○○ MUY BAJA	7 CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo.

### Explicaciones

- Análisis de subgrupo.
- Bajos eventos o participantes totales en ambos grupos.
- Un solo estudio incluido.

### Resumen de los resultados:

**En pacientes con GPA/PAM refractaria, ¿es el avacopán + tratamiento estándar (CF+CTC) superior al tratamiento estándar (CF+CTC) en eficacia y en seguridad?**

**Población:** Pacientes con GPA/PAM refractaria (subgrupo).  
**Intervención:** Avacopán+tratamiento estándar (CF +CTC).  
**Comparador:** Tratamiento estándar (CF+CTC).  
**Desenlaces:** Eficacia y seguridad.

Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Avacopán + Tratamiento estándar (CF+CTC)	Tratamiento estándar (CF+CTC)	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
<b>Respuesta (reducción del BVAS del 50%). Seguimiento: 12 semanas.</b>												
1	Ensayos aleatorios	Serio <sup>a</sup>	No es serio	No es serio	Serio <sup>b</sup>	Evidencia de un EC <sup>c</sup>	14/16 (87.5%)	11/17 (64.7%)	RR 1.35 (0.91 a 2.01)	226 por 1,000 (de -58 a 654)	⊕○○○ MUY BAJA	7 CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo.

### Explicaciones

- Análisis de subgrupo.
- Bajos eventos o participantes totales en ambos grupos.
- Un solo estudio incluido.

### Resumen de los resultados:

**En pacientes con GPA/PAM refractaria, ¿es el avacopán + tratamiento estándar (CF o RTX+CTC) superior al tratamiento estándar (CF o RTX+ CTC) en eficacia y en seguridad?**

**Población:** Pacientes con GPA/PAM refractaria (subgrupo).

**Intervención:** Avacopán+tratamiento estándar (CF o RTX +CTC).

**Comparador:** Tratamiento estándar (CF o RTX +CTC).

**Desenlaces:** Eficacia y seguridad.

Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Avacopán + Tratamiento estándar (CF+CTC)	Tratamiento estándar (CF+CTC)	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
<b>Respuesta (reducción del BVAS del 50%). Seguimiento: 12 semanas.</b>												
1	Ensayos aleatorios	Serio <sup>a</sup>	No es serio	No es serio	Serio <sup>b</sup>	Evidencia de un EC <sup>c</sup>	4/6 (66.7%)	3/5 (60.0%)	RR 1.11 (0.45 a 2.77)	66 por 1,000 (de -330 a 1,000)	⊕○○○ MUY BAJA	7 CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo.

### Explicaciones

- Análisis de subgrupo.
- Bajos eventos o participantes totales en ambos grupos.
- Un solo estudio incluido.

## PREGUNTA PICO 15

### Resumen de los resultados:

**En pacientes con GPA/PAM mantenimiento, ¿es el metotrexato superior a la azatioprina en eficacia y en seguridad?**

**Población:** Pacientes con GPA/PAM diagnóstico reciente y enfermedad con compromiso órgano vital/vida.

**Intervención:** MTX.

**Comparador:** AZA.

**Desenlaces:** Eficacia y seguridad.

Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	MMF	AZA	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
<b>Recaídas. Seguimiento: 12 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	Serio <sup>a</sup>	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	23/63 (36.5%)	21/63 (33.3%)	RR 1.10 (0.68 a 1.77)	33 por 1,000 (de -107 a 257)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO
<b>Infecciones severas. Seguimiento: 12 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	Serio <sup>a</sup>	No es serio	No es serio	Serio <sup>c</sup>	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	1/63 (1.6%)	5/63 (7.9%)	RR 0.20 (0.02 a 1.66)	-63 por 1,000 (de -78 a 52)	⊕⊕○○ BAJA	9 CRÍTICO
<b>Eventos adversos serios. Seguimiento: 12 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	Serio <sup>a</sup>	No es serio	No es serio	Serio <sup>c</sup>	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	5/63 (7.9%)	11/63 (17.5%)	RR 0.45 (0.17 a 1.23)	-96 por 1,000 (de -145 a 40)	⊕⊕○○ BAJA	9 CRÍTICO
<b>Sobrevida sin recaídas. Seguimiento: 24 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	Serio <sup>a</sup>	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	45/63 (71.4%)	47/63 (74.6%)	RR 0.96 (0.77 a 1.18)	-30 por 1,000 (de -172 a 134)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO
<b>Discontinuación por EA o muerte. Seguimiento: 6 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	Serio <sup>a</sup>	No es serio	No es serio	Serio <sup>c</sup>	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	7/63 (11.1%)	12/63 (19.0%)	RR 0.58 (0.25 a 1.38)	-80 por 1,000 (de -143 a 72)	⊕⊕○○ BAJA	9 CRÍTICO
<b>Sobrevida. Seguimiento: 10 años.</b>												
1	Estudio observacional	Serio <sup>a</sup>	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un estudio <sup>d</sup>	47/63 (74.6%)	50/63 (79.4%)	RR 0.94 (0.78 a 1.14)	-48 por 1,000 (de -175 a 111)	⊕⊕○○ BAJA	9 CRÍTICO
<b>Sobrevida sin recaídas. Seguimiento: 10 años.</b>												
2	Estudio observacional	Serio <sup>a</sup>	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un estudio <sup>d</sup>	16/63 (25.4%)	21/63 (33.3%)	RR 0.76 (0.44 a 1.32)	-80 por 1,000 (de -187 a 107)	⊕⊕○○ BAJA	9 CRÍTICO
<b>Muerte.</b>												
1	Estudio observacional	Serio <sup>a</sup>	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un estudio <sup>d</sup>	63	63	-	MD 0.3 (-2.19 a 2.79)	⊕⊕○○ BAJA	7 CRÍTICO
<b>Media de cambio respecto a basal el Vasculitis Damage Index (VDI). Seguimiento: 10 años.</b>												
1	Estudio observacional	Serio <sup>a</sup>	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un estudio <sup>d</sup>	63	63	-	MD 0.1 (-0.69 a 0.89)	⊕⊕○○ BAJA	7 CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media.

### Explicaciones

- a. ROB no claro en cegamiento de personal, participantes.
- b. Un solo EC incluido.
- c. Bajo número de pacientes o eventos en esa comparación.
- d. Un solo estudio observacional incluido en la comparación.

## PREGUNTA PICO 15

Resumen de los resultados:

**En pacientes con GPA/PAM mantenimiento, ¿es la ciclofosfamida superior a la azatioprina en eficacia y en seguridad?**

**Población:** Pacientes con GPA/PAM diagnóstico reciente y enfermedad con compromiso órgano vital/vida.

**Intervención:** CF.

**Comparador:** AZA.

**Desenlaces:** Eficacia y seguridad.

Evaluación de calidad							N° de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
N° de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	CF	AZA	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
<b>Recaídas leves. Seguimiento: 12 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	Serio <sup>a</sup>	No es serio	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	6/71 (8.5%)	10/73 (13.7%)	RR 0.62 (0.24 a 1.61)	-52 por 1,000 (de 104 a -84)	⊕⊕○○ BAJA	9 CRÍTICO
<b>Recaídas graves. Seguimiento: 12 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	Serio <sup>a</sup>	No es serio	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	5/71 (7.0%)	5/73 (6.8%)	RR 1.03 (0.31 a 3.40)	2 por 1,000 (de -47 a 164)	⊕⊕○○ BAJA	9 CRÍTICO
<b>Eventos adversos severos o con riesgo de vida. Seguimiento: 12 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	Serio <sup>a</sup>	No es serio	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	8/71 (11.3%)	7/73 (9.6%)	RR 1.18 (0.45 a 3.07)	17 por 1,000 (de -53 a 198)	⊕⊕○○ BAJA	9 CRÍTICO
<b>Infecciones. Seguimiento: 12 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	Serio <sup>a</sup>	No es serio	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	9/71 (12.7%)	10/73 (13.7%)	RR 0.93 (0.40 a 2.14)	-10 por 1,000 (de -82 a 156)	⊕⊕○○ BAJA	9 CRÍTICO
<b>Infecciones Serias. Seguimiento: 12 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	Serio <sup>a</sup>	No es serio	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	4/71 (5.6%)	3/73 (4.1%)	RR 1.37 (0.32 a 5.91)	15 por 1,000 (de -28 a 202)	⊕⊕○○ BAJA	9 CRÍTICO
<b>Evolución a Fala Renal Terminal. Seguimiento: 12 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	Serio <sup>a</sup>	No es serio	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	2/71 (2.8%)	2/73 (2.7%)	RR 1.03 (0.15 a 7.10)	1 por 1,000 (de -23 a 167)	⊕⊕○○ BAJA	9 CRÍTICO
<b>Recaídas. Seguimiento: 12 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	Serio <sup>a</sup>	No es serio	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	11/71 (15.5%)	10/73 (13.7%)	RR 1.13 (0.51 a 2.50)	18 por 1,000 (de -67 a 205)	⊕⊕○○ BAJA	9 CRÍTICO
<b>Discontinuaciones. Seguimiento: 12 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	Serio <sup>a</sup>	No es serio	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	3/71 (4.2%)	2/73 (2.7%)	RR 1.54 (0.27 a 8.96)	15 por 1,000 (de -20 a 218)	⊕⊕○○ BAJA	9 CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo.

### Explicaciones

a. Bajo número de pacientes o eventos en la comparación.

b. Un solo EC incluido.

## PREGUNTA PICO 17

Resumen de los resultados:

**En pacientes con GPA/PAM que alcanzaron remisión, ¿es el esquema con micofenolato superior a azatioprina en eficacia y en seguridad?**

**Población:** Pacientes con GPA/PAM que finalizaron inducción, están en remisión e inician mantenimiento.

**Intervención:** MMF.

**Comparador:** AZA.

**Desenlaces:** Eficacia y seguridad.

Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	MMF	AZA	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
<b>Recaídas. Seguimiento: 39 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>a</sup>	42/76 (55.3%)	30/80 (37.5%)	RR 1.47 (1.04 a 2.09)	176 por 1,000 (de 15 a 409)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO
<b>Recaídas mayores. Seguimiento: 39 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>a</sup>	18/76 (23.7%)	10/80 (12.5%)	RR 1.89 (0.93 a 3.84)	111 por 1,000 (de -9 a 355)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO
<b>Eventos adversos serios. Seguimiento: 39 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>a</sup>	8/76 (10.5%)	13/80 (16.3%)	RR 0.65 (0.28 a 1.47)	-57 por 1,000 (de -117 a 76)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO
<b>Dosis media acumulada de esteroides. Seguimiento: 39 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>a</sup>	76	80	-	MD 113 (-803.51 a 1029.5)	⊕⊕⊕○ MODERADA	6 IMPORTANTE
<b>Cambio medio de VDI desde el basal. Seguimiento: 39 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>a</sup>	76	80	-	MD 0 (2.2 a 2.2)	⊕⊕⊕○ MODERADA	7 IMPORTANTE
<b>Media de filtrado glomerular estimado al finalizar estudio. Seguimiento: 39 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>a</sup>	76	80	-	MD -6.4 (-26.1 a 13.3)	⊕⊕⊕○ MODERADA	8 CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media.

## Explicaciones

a. Un solo estudio incluido.

## PREGUNTA PICO 18

Resumen de los resultados:

**En pacientes con GPA/PAM en remisión que inician mantenimiento luego de la inducción, ¿es rituximab superior a azatioprina vía en eficacia y en seguridad?**

**Población:** Pacientes con GPA/PAM que inician mantenimiento.

**Intervención:** RTX.

**Comparador:** AZA.

**Desenlaces:** Eficacia y seguridad.

Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	RTX	AZA	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
<b>Recaídas mayores. Seguimiento: 28 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	Serio <sup>a</sup>	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	2/45 (4.4%)	13/47 (27.7%)	RR 0.16 (0.04 a 0.67)	-232 por 1,000 (de -266 a -91)	⊕⊕○○ BAJA	9 CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo.

### Explicaciones

- Bajos eventos o participantes totales en ambos grupos.
- Un solo estudio incluido.

## PREGUNTA PICO 18-a

### Resumen de los resultados:

## En pacientes con GPA/PAM con recaída, ¿es rituximab superior a azatioprina en eficacia y en seguridad?

**Población:** Pacientes con GPA/PAM con recaída.

**Intervención:** RTX.

**Comparador:** AZA.

**Desenlaces:** Eficacia y seguridad.

Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	RTX	AZA	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
<b>Recaídas. Seguimiento: 24 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	12/85 (14.1%)	19/85 (22.4%)	RR 0.63 (0.33 a 1.22)	-83 por 1,000 (de -150 a 49)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO
<b>Recaídas mayores. Seguimiento: 28 meses.</b>												
2	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	Serio <sup>b</sup>	Ninguna	3/97 (3.1%)	17/96 (17.7%)	RR 0.17 (0.05 a 0.56)	-147 por 1,000 (de -168 a -78)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO
<b>Infecciones no severas. Seguimiento: 24 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	42/85 (49.4%)	41/85 (48.2%)	RR 1.02 (0.75 a 1.39)	10 por 1,000 (de -121 a 188)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO
<b>Eventos adversos serios. Seguimiento: 24 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	19/85 (22.4%)	31/85 (36.5%)	RR 0.61 (0.38 a 1.00)	-142 por 1,000 (de -226 a 0)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo.

### Explicaciones

- Bajos eventos o participantes totales en ambos grupos.
- Un solo estudio incluido.

### PREGUNTA PICO 18-b

Resumen de los resultados:

## En pacientes con GPA en remisión que fueron inducidos y continúan mantenimiento o recaídas con RTX o AZA, ¿es rituximab superior a azatioprina vía en eficacia y en seguridad?

**Población:** GPA en remisión que fueron inducidos o recaídas.

**Intervención:** RTX.

**Comparador:** AZA.

**Desenlaces:** Eficacia y seguridad.

Nº de estudios	Evaluación de calidad						Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	RTX	AZA	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
<b>Recaídas menores. Seguimiento: 28 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	Serio <sup>a</sup>	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	6/57 (10.5%)	9/58 (15.5%)	RR 0.68 (0.26 a 1.78)	-50 por 1,000 (de -115 a 121)	⊕⊕○○ BAJA	9 CRÍTICO
<b>Recaídas mayores. Seguimiento: 28 meses.</b>												
2	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	Serio <sup>a</sup>	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	3/57 (5.3%)	17/58 (29.3%)	RR 0.18 (0.06 a 0.58)	-240 por 1,000 (de -276 a -123)	⊕⊕○○ BAJA	9 CRÍTICO
<b>Recaídas menores. Seguimiento: 60 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	13/57 (22.8%)	12/58 (20.7%)	RR 1.10 (0.55 a 2.21)	21 por 1,000 (de -93 a 250)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO
<b>Recaídas mayores. Seguimiento: 60 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	16/57 (28.1%)	28/58 (48.3%)	RR 0.58 (0.35 a 0.95)	-203 por 1,000 (de -314 a -24)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO
<b>Infecciones serias. Seguimiento: 28 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	11/57 (19.3%)	8/57 (14.0%)	RR 1.38 (0.60 a 3.16)	53 por 1,000 (de -56 a 303)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO
<b>Eventos adversos serios. Seguimiento: 28 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	45/57 (78.9%)	44/58 (75.9%)	RR 1.04 (0.85 a 1.27)	30 por 1,000 (de -114 a 205)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO
<b>Dosis acumulada de esteroides (mg de prednisona). Seguimiento: 60 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	57	58	-	MD -1922 (-4313.84 a 469.84)	⊕⊕⊕○ MODERADA	7 CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo.

### Explicaciones

a. Un solo estudio incluido.

b. Bajos eventos o participantes totales en ambos grupos.



### PREGUNTA PICO 18-c

Resumen de los resultados:

**En pacientes con PAM en remisión que fueron inducidos y continúan mantenimiento con RTX o AZA, ¿es rituximab superior a azatioprina en eficacia y en seguridad?**

**Población:** Pacientes con PAM.

**Intervención:** RTX.

**Comparador:** AZA.

**Desenlaces:** Eficacia y seguridad.

Nº de estudios	Evaluación de calidad						Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	RTX	AZA	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
<b>Recaídas mayores. Seguimiento: 28 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	Serio <sup>a</sup>	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	0/10 (0.0%)	3/18 (16.7%)	RR 0.25 (0.01 a 4.35)	-125 menos por 1,000 (de -165 a 55)	⊕⊕○○ BAJA	9 CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo.

#### Explicaciones

a. Bajos eventos o participantes totales en ambos grupos.

b. Un solo estudio incluido.

### PREGUNTA PICO 19

Resumen de los resultados:

**En pacientes con GPA/PAM que inician mantenimiento luego de la inducción, ¿es leflunomida superior a metotrexato en eficacia y en seguridad?**

**Población:** Pacientes con GPA/PAM en remisión tras inducción e inician mantenimiento.

**Intervención:** LFN.

**Comparador:** MTX.

**Desenlaces:** Eficacia y seguridad.

Nº de estudios	Evaluación de calidad						Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	LFN	MTX	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
<b>Recaídas mayores. Seguimiento: 2 años.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	Serio <sup>a</sup>	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	6/26 (23.1%)	13/28 (46.4%)	RR 0.50 (0.22 a 1.11)	-232 por 1,000 (de -362 a 51)	⊕⊕○○ BAJA	9 CRÍTICO
<b>Recaídas menores. Seguimiento: 2 años.</b>												
2	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	Serio <sup>a</sup>	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	5/26 (19.2%)	6/28 (21.4%)	RR 0.90 (0.31 a 2.59)	-21 por 1,000 (de -148 a 341)	⊕⊕○○ BAJA	9 CRÍTICO

Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	LFN	MTX	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
<b>Recaídas mayores. Seguimiento: 2 años.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	Serio <sup>a</sup>	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	1/26 (3.8%)	7/28 (25.0%)	RR 0.15 (0.02 a 1.17)	-213 por 1,000 (de -245 a 42)	⊕⊕○○ BAJA	9 CRÍTICO
<b>Infecciones. Seguimiento: 2 años.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	Serio <sup>a</sup>	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	13/26 (50.0%)	12/28 (42.9%)	RR 1.17 (0.66 a 2.07)	73 por 1,000 (de -146 a 459)	⊕⊕○○ BAJA	9 CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo.

### Explicaciones

- a. Bajos eventos o participantes totales en ambos grupos.
- b. Un solo estudio incluido.

## PREGUNTA PICO 22

### Resumen de los resultados:

**En pacientes con GPA/PAM que alcanzaron remisión, ¿es el esquema indefinido de tiempo de mantenimiento superior al esquema de 24 meses en eficacia y en seguridad?**

**Población:** Pacientes con GPA/PAM diagnóstico reciente y enfermedad con compromiso órgano vital/vida.

**Intervención:** Esquema de mantenimiento indefinido.

**Comparador:** Esquema de mantenimiento por 24 meses.

**Desenlaces:** Eficacia y seguridad.

Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Esquema de mantenimiento indefinido	Esquema de mantenimiento por 24 meses	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
<b>Recaídas: Seguimiento: 4 años desde diagnóstico.</b>												
3	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	Serio <sup>a</sup>	Ninguna	62/105 (59.0%)	90/214 (42.1%)	RR 1.86 (1.43 a 2.42)	362 por 1,000 (de 181 a 597)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO
<b>Sobrevida sin recaídas. Seguimiento: 2 años desde diagnóstico.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	33/48 (68.8%)	31/42 (73.8%)	RR 0.93 (0.72 a 1.21)	-52 por 1,000 (de -207 a 155)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO
<b>Sobrevida sin recaídas. Seguimiento: 4 años desde diagnóstico.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	12/24 (50.0%)	15/21 (71.4%)	RR 0.70 (0.43 a 1.13)	-214 por 1,000 (de -407 a 93)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO
<b>Infecciones. Seguimiento: 4 años desde diagnóstico.</b>												
2	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	Serio <sup>a</sup>	Ninguna	15/80 (18.8%)	18/82 (22.0%)	RR 0.85 (0.46 a 1.57)	-33 por 1,000 (de -119 a 125)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO
<b>Diabetes inducida por esteroides. Seguimiento: 4 años desde diagnóstico.</b>												
2	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	Serio <sup>a</sup>	Ninguna	4/49 (8.2%)	7/153 (4.6%)	RR 1.00 (0.30 a 3.39)	0 por 1,000 (de -32 a 109)	⊕⊕⊕○ MODERADA	6 IMPORTANTE

Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Esquema de mantenimiento indefinido	Esquema de mantenimiento por 24 meses	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
<b>Malignidad. Seguimiento: 4 años desde diagnóstico.</b>												
2	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	Serío <sup>a</sup>	Ninguna	2/49 (4.1%)	8/153 (5.2%)	RR 0.79 (0.15 a 4.08)	-11 por 1,000 (de -44 a 161)	⊕⊕⊕○ MODERADA	8 CRÍTICO
<b>Eventos Adversos. Seguimiento: 4 años desde diagnóstico.</b>												
2	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	Serío <sup>a</sup>	Ninguna	23/81 (28.4%)	55/193 (28.5%)	RR 0.73 (0.43 a 1.17)	-77 por 1,000 (de -162 a 48)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO
<b>Eventos Adversos Serios. Seguimiento: 4 años desde diagnóstico.</b>												
2	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	Serío <sup>a</sup>	Ninguna	5/81 (6.2%)	24/193 (12.4%)	RR 0.48 (0.18 a 1.22)	-65 por 1,000 (de -102 a 27)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo.

### Explicaciones

- Bajos eventos o participantes totales en ambos grupos.
- Un solo estudio incluido.

## PREGUNTA PICO 24

### Resumen de los resultados:

**En pacientes con GEPA no grave, ¿es el tratamiento con azatioprina + CTC superior a esquema CTC solos en eficacia y en seguridad?**

**Población:** Pacientes con GEPA no grave.

**Intervención:** AZA+CTC.

**Comparador:** CTC.

**Desenlaces:** Eficacia y seguridad.

Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	AZA+CTC	CTC	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
<b>Remisión. Seguimiento: 24 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	25/25 (100.0%)	25/26 (96.2%)	RR 1.04 (0.93 a 1.15)	38 por 1,000 (de -67 a 144)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO
<b>Recaídas. Seguimiento: 24 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	12/25 (48.0%)	10/24 (41.7%)	RR 1.15 (0.62 a 2.15)	62 por 1,000 (de -158 a 479)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO
<b>Eventos adversos serios. Seguimiento: 24 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	22/46 (47.8%)	23/49 (46.9%)	RR 1.02 (0.67 a 1.56)	9 por 1,000 (de -155 a 263)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO
<b>Eventos adversos relacionados con el tratamiento. Seguimiento: 24 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	Serío <sup>b</sup>	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	8/46 (17.4%)	3/49 (6.1%)	RR 2.84 (0.80 a 10.06)	113 por 1,000 (de -12 a 555)	⊕⊕○○ BAJA	9 CRÍTICO

Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Esquema de mantenimiento indefinido	Esquema de mantenimiento por 24 meses	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
<b>Recadas Mayores. Seguimiento: 24 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	Serío <sup>b</sup>	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	4/25 (16.0%)	3/24 (12.5%)	RR 1.28 (0.32 a 5.13)	35 por 1,000 (de -85 a 516)	⊕⊕○○	9 CRÍTICO
<b>Dosis media acumulada de esteroides (equivalente a Prednisona). Seguimiento: 24 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	29	30	-	MD -0.3 (-3.47 a 2.87)	⊕⊕⊕○	6 IMPORTANTE
<b>Muerte. Seguimiento: 24 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	Serío <sup>b</sup>	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	0/46 (0.0%)	2/49 (4.1%)	RR 0.21 (0.01 a 4.32)	-32 por 1,000 (de -40 a 136)	⊕⊕○○	9 CRÍTICO
<b>Diferencia media de BVAS respecto al basal. Seguimiento: 24 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	29	30	-	MD 0.1 (-1.93 a 2.13)	⊕⊕⊕○	7 CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media.

### Explicaciones

- a. Un solo estudio incluido.
- b. Bajos eventos o participantes totales en ambos grupos.

## PREGUNTA PICO 33

Resumen de los resultados:

**En pacientes con GEPA con compromiso de órgano blanco/grave, ¿es el tratamiento de base + plasmaféresis superior a esquema sin plasmaféresis en eficacia y en seguridad?**

**Población:** Pacientes con GEPA grave.

**Intervención:** Tratamiento de base+plasmaféresis.

**Comparador:** Tratamiento de base.

**Desenlaces:** Eficacia y seguridad.

Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Tratamiento de base+ plasmaféresis	Tratamiento base	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
<b>Remisión. Seguimiento: 6 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>a</sup>	28/36 (77.8%)	35/42 (83.3%)	RR 0.93 (0.75 a 1.16)	-58 por 1,000 (de -208 a 133)	⊕⊕⊕○	9 CRÍTICO
<b>Remisión Sostenida. Seguimiento medio: 30 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>a</sup>	22/36 (61.1%)	16/42 (38.1%)	RR 1.60 (1.01 a 2.55)	229 por 1,000 (de 4 a 590)	⊕⊕⊕○	9 CRÍTICO
<b>Recadas. Seguimiento: 6 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>a</sup>	10/36 (27.8%)	8/42 (19.0%)	RR 1.46 (0.64 a 3.30)	88 por 1,000 (de -69 a 438)	⊕⊕⊕○	9 CRÍTICO

Evaluación de calidad							N° de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
N° de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Tratamiento de base+plasmaféresis	Tratamiento base	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
<b>Falla al tratamiento. Seguimiento: 12 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>a</sup>	14/36 (38.9%)	12/42 (28.6%)	RR 1.36 (0.73 a 2.55)	103 por 1,000 (de -77 a 443)	⊕⊕⊕○ MODERADA	8 CRÍTICO
<b>Requerimiento de otro tratamiento. Seguimiento: 12 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>a</sup>	10/36 (27.8%)	6/42 (14.3%)	RR 1.94 (0.78 a 4.83)	134 por 1,000 (de -31 a 547)	⊕⊕⊕○ MODERADA	8 CRÍTICO
<b>Muerte. Seguimiento: 6 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	Serio <sup>b</sup>	Evidencia de un EC <sup>a</sup>	5/36 (13.9%)	3/42 (7.1%)	RR 1.94 (0.50 a 7.58)	67 por 1,000 (de -36 a 470)	⊕⊕○○ BAJA	9 CRÍTICO
<b>Muerte. Seguimiento medio: 30 meses.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>a</sup>	6/36 (16.7%)	9/42 (21.4%)	RR 0.78 (0.31 a 1.98)	-47 por 1,000 (de -148 a 210)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo.

### Explicaciones

- Un solo estudio incluido.
- Bajos eventos o participantes totales en ambos grupos.

## PREGUNTA PICO 33

### Resumen de los resultados:

**En pacientes con GEPA con compromiso de órgano blanco/grave, ¿es el tratamiento con mepolizumab + tratamiento estándar superior + tratamiento estándar en eficacia y en seguridad?**

**Población:** Pacientes con GEPA grave.

**Intervención:** Tratamiento con mepolizumab+tratamiento estándar.

**Comparador:** Tratamiento estándar.

**Desenlaces:** Eficacia y seguridad.

Evaluación de calidad							N° de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
N° de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Tratamiento con mepolizumab+tratamiento estándar	Tratamiento estándar	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
<b>Remisión general. Seguimiento: semana 52.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	Serio <sup>a</sup>	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	19/68 (27.9%)	2/68 (2.9%)	RR 9.50 (2.30 a 39.21)	250 por 1,000 (de 38 a 1,000)	⊕⊕○○ BAJA	9 CRÍTICO
<b>Remisión en pacientes con recuento de eosinófilos &lt; de 150 ml. Seguimiento: semana 52.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	Serio <sup>a</sup>	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	6/29 (20.7%)	2/28 (7.1%)	RR 2.90 (0.64 a 13.16)	136 por 1,000 (de -26 a 869 más)	⊕⊕○○ BAJA	9 CRÍTICO

Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Tratamiento con mepolizumab+ tratamiento estándar	Tratamiento estándar	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
<b>Remisión en pacientes con recuento de eosinófilos &gt; de 150 ml. Seguimiento: semana 52.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	Serío <sup>a</sup>	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	13/39 (33.3%)	0/40 (0.0%)	RR 27.68 (1.70 a 450.06)	0 menos por 1,000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕○○ BAJA	9 CRÍTICO
<b>Remisión general. Seguimiento: semana 48.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	Serío <sup>a</sup>	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	22/68 (32.4%)	2/68 (2.9%)	RR 11.00 (2.69 a 44.96)	294 por 1,000 (de 50 a 1,000)	⊕⊕○○ BAJA	9 CRÍTICO
<b>Recaídas. Seguimiento: semana 52.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	38/68 (55.9%)	56/68 (82.4%)	RR 0.68 (0.53 a 0.86)	264 menos por 1,000 (de 387 menos a 115 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA	8 CRÍTICO
<b>Reacciones en sitio de inyección.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	10/68 (14.7%)	9/68 (13.2%)	RR 1.11 (0.48 a 2.56)	15 por 1,000 (de -69 a 206)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO
<b>Eventos adversos serios. Seguimiento: semana 48.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	12/68 (17.6%)	18/68 (26.5%)	RR 0.67 (0.35 a 1.28)	-87 por 1,000 (de -172 a 74)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO
<b>Muertes. Seguimiento: semana 48.</b>												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es serio	Serío <sup>a</sup>	Evidencia de un EC <sup>b</sup>	1/68 (1.5%)	0/68 (0.0%)	RR 3.00 (0.12 a 72.37)	-	⊕⊕○○ BAJA	9 CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo.



Sociedad Argentina  
de **Reumatología**