



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA



SISTEMA DE ESTUDIOS DE
POSGRADO

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS

POSGRADO DE REUMATOLOGIA

**“EPIDEMIOLOGIA DE LA VASCULITIS ASOCIADAS A ANTICUERPOS CONTRA EL
CITOPLASMA DE NEUTROFILOS (ANCA), EN EL HOSPITAL CALDERON GUARDIA;
DURANTE EL PERIODO DE ENERO 2009 A DICIEMBRE 2013”**

AUTOR: DR. ARTURO RUNNEBAUM JIMENEZ

TUTOR: DR. ADOLFO PACHECO GRANADOS

SAN JOSÉ, COSTA RICA

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio

Enero 2015

Dedicatoria y Agradecimientos

La conclusión de este trabajo ha sido el fruto de mucho esfuerzo; tanto de mi persona, como de todo un grupo de personas del que me han apoyado desde el inicio.

Los principales agradecimientos son para mi tutor, el Dr. Adolfo Pacheco; por su apoyo, enseñanzas desde el inicio propiamente del posgrado, y posteriormente con la tesis; su apoyo incondicional, ha hecho este solo uno de mis primeros logros.

El otro gran agradecimiento y dedicatoria de esta tesis, es para mi esposa Natalia Ortiz; sus aportes son muchísimos; su ayuda invaluable, y su apoyo fue más que necesario; fue una de las principales bases que me sustentó en este proyecto.

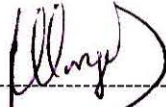
En segunda instancia; tengo un profundo agradecimiento, a gran cantidad de personas, maestros en medicina; los distintos servicios de posgrado de Reumatología; En especial al Dr. Monge, Dr. Díaz Coto; Dr. Sáenz, Dr. Méndez, Dr. Bonilla, Dr. León, Dr. Avilés, Dra. Castro, Dr. Alpízar, Dra. Cordero y Dr. Badilla. Así como los demás médicos de los distintos servicios de Reumatología, por donde tuve la suerte de rotar, que me permitieron aprender bastante de su experiencia

A mis compañeros de residencia, tanto de la especialidad, como mis amigos en el Hospital México

Así mismo, la dedicatoria es para mi familia; a quienes les debo todo lo que soy el día de hoy.

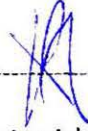
Especial agradecimiento al servicio de laboratorio de inmunología del Hospital Calderón Guardia; así como al servicio de Estadística del mismo centro; su eficaz y pronta ayuda fue lo que hizo este trabajo posible. Agradecimiento en especial al Dr. Mateo Ortiz por toda su ayuda.

Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Reumatología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Médico Especialista en Reumatología.



Dr. Pablo Monge

Jefe del Sistema de Estudios de Posgrado en Reumatología




Doctor Adolfo Pacheco

Director de tesis



Doctora Viviana García

Asesora de tesis



Doctor Arturo Runnebaum

Candidato

Tabla de Contenidos

Dedicatoria y Agradecimientos	ii
Carta de aceptación	iii
Resumen	vi
Lista de Figuras	vii
Lista de Cuadros	viii
Lista de Tablas	ix
Lista de Abreviaturas	x
Introducción	1
Antecedentes	2
1.1 Internacionales.....	2
1.2 Nacionales.....	3
Problema	3
2.1 Génesis.....	3
2.2 Situación Local.....	4
2.3 Planteamiento del Problema.....	5
Justificación	5
Objetivos	5
4.1 Generales.....	5
4.2 Específicos.....	6
Marco Teórico	7
5.1 Generalidades en Vasculitis.....	7
5.2 Clasificación de las Vasculitis.....	7

Vasculitis ANCA	13
Historia.....	13
Epidemiología.....	14
Etiología.....	16
Clínica y Manejo.....	21
Marco Metodológico	35
Consideraciones Éticas	36
Variables	36
Diseño del Estudio	39
Resultados	41
Discusión	59
Conclusiones	68
Recomendaciones	72
Bibliografía	74
Anexo#1	80

RESUMEN EJECUTIVO

Este trabajo de tesis pretende dar a conocer un poco el perfil de los pacientes que padecen de una vasculitis ANCA positiva.

Obtener un verdadero perfil de lo que representa esta enfermedad; las características de los pacientes que la portan; datos epidemiológicos, demográficos y principalmente las manifestaciones clínicas; que órganos afecta primordialmente; que laboratorios altera; con el fin de buscar establecer un diagnóstico más temprano. Las complicaciones más frecuentes, la evolución según los tratamientos utilizados.

Por esto, se realiza a continuación un estudio observacional, descriptivo que toma en cuenta todos los pacientes diagnosticados con una vasculitis ANCA positiva en el Hospital Calderón Guardia en un periodo de cinco años; con el fin de obtener un número significativo y representante de esta enfermedad. Revisando cada uno de los expedientes con el fin de obtener toda la información requerida.

Se hace una revisión exhaustiva de la literatura mundial acerca de las vasculitis; se obtuvo la lista de pacientes portadores de la enfermedad para posteriormente revisar cada uno de sus expedientes clínicos; con permiso adecuado previo tanto del organismo ético local, como de la dirección del hospital.

Se analizan los resultados obtenidos; y se comparan con la epidemiología reportada internacionalmente, buscando diferencias y similitudes con nuestro nosocomio.

Se establecen una serie de conclusiones y recomendaciones, basados en los resultados; siempre teniendo en cuenta la ayuda que requerimos para establecer un diagnóstico más temprano de una serie de enfermedades con alta morbilidad y rápidamente mortal.

LISTA DE FIGURAS DE RESULTADOS EN EL HOSPITAL CALDERON GUARDIA

Figura 1. Número de casos por año de vasculitis ANCA positiva.....	42
Figura 2. Distribución según el tipo de vasculitis ANCA positiva.....	42
Figura 3. Distribución por género de las vasculitis ANCA positivas.....	43
Figura 4. Distribución por género según el tipo de vasculitis ANCA.....	44
Figura 5. Manifestaciones nasales en las vasculitis ANCA positivas.....	45
Figura 6. Manifestaciones pulmonares en las vasculitis ANCA positivas.....	47
Figura 7. Porcentaje de manifestaciones renales según el tipo de Vasculitis ANCA.....	48
Figura 8. Manifestaciones cutáneas en las vasculitis ANCA positiva.....	49
Figura 9. Porcentaje de neuropatía periférica según vasculitis ANCA positiva.....	50
Figura 10. Resultado de biopsias transbronquiales en vasculitis ANCA positiva.....	54
Figura 11. Resultado de biopsias renales en vasculitis ANCA positivas.....	55

INDICE DE CUADROS

Cuadro 1. Latencia diagnóstica en las vasculitis ANCA positivas en el Hospital Calderón Guardia entre el 2009 y el 2013.....	44
Cuadro 2. Manifestaciones en vía aérea superior en las vasculitis ANCA positivas en el Hospital Calderón Guardia entre el 2009 y el 2013.....	46
Cuadro 3. Resultados de laboratorio positivos en las vasculitis ANCA positivas en el Hospital Calderón Guardia entre el 2009 y el 2013.....	52
Cuadro 4. Tratamiento de inducción utilizado en las vasculitis ANCA positivas en el Hospital Calderón Guardia entre el 2009 y el 2013.....	56
Cuadro 5. Tratamiento	

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de las vasculitis por tamaño del vaso que afecta.....	8
Tabla 2. Clasificación de las vasculitis según ACR 1990.....	9
Tabla 3. Nomenclatura y definición de vasculitis.....	10
Tabla 4. Esquema de Watts para vasculitis ANCA positivas.....	12

LISTA DE ABREVIATURAS

- 1- ACR: Colegio Americano de Reumatología
- 2- ANCA: Anticuerpo anti-citoplasma del Neutrófilo
- 3- ANA: Anticuerpo antinuclear
- 4- ANCA-C: Anticuerpo anti-citoplasma del Neutrófilo citoplásmico
- 5- ANCA-P: Anticuerpo anti-citoplasma del Neutrófilo peroxisomal
- 6- ACG: Arteritis de Células Gigantes
- 7- AT: Arteritis Temporal
- 8- AAT: Alfa 1 antitripsina
- 9- AZA: Azatioprina
- 10- BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score
- 11- CYCAZAREM: Estudio randomizado comparativo de ciclofosfamida vs azatioprina para manejo de remisión en vasculitis ANCA positiva.
- 12- CYCLOPS: Ciclofosfamida diaria oral versus pulsos
- 13- CI: intervalo de confianza
- 14- CFM: Ciclofosfamida
- 15- CME: Crioglobulinemia Mixta Esencial
- 16- DLCO: Capacidad de difusión de monóxido de carbono
- 17- ETN: Etarnecep/Enbrel
- 18- EMG: Electromiografía
- 19- EULAR: Liga Europea contra las Enfermedades Reumáticas
- 20- GCS: Glucocorticoides
- 21- GP: Granulomatosis con Poliangeitis (antiguo Wegener)
- 22- GCPE: Granulomatosis con Poliangeitis eosinofílica
- 23- GN: Glomerulonefritis
- 24- HLA: Antígeno Leucocitario Humano
- 25- HCG: Hospital Calderón Guardia
- 26- IMPROVE: Micofenolato vs Azatioprina en mantenimiento vasculitis ANCA positiva
- 27- IL: Interleucina
- 28- IFN: Interferón
- 29- Ig: Inmunoglobulina
- 30- LES: Lupus eritematoso Sistémico
- 31- MMF: Micofenolato Mofetilo
- 32- MEPEX: Metilprednisolona vs Plasmaferesis en glomerulonefritis por vasculitis ANCA
- 33- MTX: Metotrexate
- 34- MPO: Mieloperoxidasa
- 35- NORAM: Wegener no renal tratado con Metotrexate
- 36- OR: Odds Ratio
- 37- PAM: Poliangeitis Microscópica

- 38- PAN: Poliarteritis Nodosa
- 39- PTU: Propiltiuracilo
- 40- PHS: Púrpura de Henoch-Schonlein
- 41- PEXIVAS: Metilprednisolona vs Plasmaferesis como terapia adicional en glomerulonefritis
- 42- PCR: Proteína C reactiva
- 43- RMN: Resonancia Magnética Nuclear
- 44- RAVE: Estudio de Remisión en vasculitis ANCA positiva; Rituximab vs ciclofosfamida
- 45- SOLUTION: Tratamiento de Wegener refractario con inmunoglobulina
- 46- VCS: Vasculitis de Churg-Strauss
- 47- VCN: Velocidad de Conducción Nerviosa
- 48- VES: Velocidad de Eritrosedimentación

INTRODUCCIÓN

Las vasculitis asociadas con anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA) son desórdenes o enfermedades complejas; inmunomediadas, que afectan vasos sanguíneos de pequeño y mediano tamaño (1). Producto de una inflamación inicial asociada a una respuesta inmune altamente específica, producen lesión de distintos órganos a nivel sistémico. Incluye 3 distintas enfermedades:

- Granulomatosis con poliangeítis (anteriormente Granulomatosis de Wegener).
- Poliangeítis microscópica (PAM)
- Poliangeítis granulomatosa eosinofílica (anteriormente vasculitis de Churg-Strauss).
- Vasculitis ANCA indiferenciada (cuando no completa criterios para ninguna de las anteriores en específico)

A pesar de que son poco frecuentes, pues muestran una incidencia anual de 10 casos por millón (1); deben ser diagnosticadas y tratadas a tiempo, ya que la enfermedad no tratada puede desarrollar rápidamente un fallo multiorgánico y la muerte. Con los tratamientos modernos, estas enfermedades no son fatales, pero sí crónicas (2). El diagnóstico precoz y el tratamiento pueden prevenir la progresión del daño en los órganos, disminuyendo tanto morbilidad como mortalidad en estos pacientes. Sin embargo, se ha estimado, que existe un retraso de 3 a 12 meses entre la aparición de la enfermedad y el diagnóstico, lo que demuestra el inmenso problema que es el retraso del diagnóstico (2,3).

La Granulomatosis con Poliangeitis se ha determinado como la vasculitis anca positiva en la mayoría de las regiones (34); sin embargo la PAM predomina en otros países.

Este estudio busca determinar las principales características epidemiológicas y clínicas de los pacientes diagnosticados en el Hospital Calderón Guardia entre los años 2009 y 2013. Analizando además la tasa de recaídas que ameritan un reinternamiento, la mortalidad y la principal causa de mortalidad.

1. ANTECEDENTES

1.1 INTERNACIONALES

La prevalencia internacional de las vasculitis ANCA positiva varía según el área geográfica estudiada; así como las características clínicas que afectan estas enfermedades en las respectivas poblaciones.

La prevalencia anual de vasculitis asociada a ANCA en Europa y América del Norte es de 10 a 20 casos por millón de casos por año. De forma puntual, un reporte del Reino Unido del 2008 indica que la prevalencia de granulomatosis con poliangeítis era de 130 casos/millón y para la poliangeítis microscópica de 47.9/millón (4). Curiosamente, dependiendo del sitio geográfico la vasculitis anca que domina la prevalencia varía; así pues en Gran Bretaña y Estado Unidos, la distribución es la antes mencionada; mientras que en Japón, predomina la Poliangeítis microscópica por encima de la granulomatosis con poliangeítis con 165 casos/millón vs 35 casos/millón respectivamente (27).

En los últimos años la incidencia se comporta con una tendencia a la alza; probablemente debido a un mayor conocimiento de la enfermedad y métodos diagnósticos; en Estados Unidos se reporta actualmente 9,8 casos por millón de personas/año (35,36)

Las vasculitis anca positivas han demostrado mayor predilección por personas caucásicas. La edad de aparición varía nuevamente por región; así, en Estados Unidos la edad promedio es de 50 años (1,27); mientras que en Europa se habla de 65 años y en Asia de 45 años (4,27). En cuanto a género, es ligeramente más elevada en los hombres (1.4:1), pero las mujeres suelen desarrollar la enfermedad a una edad joven (5).

Las vasculitis anca traducen una inflamación de pequeños vasos; con lesión de los órganos a los que estos le brindan flujo vascular. Predilección por los vía respiratoria, riñones, piel principalmente; sin embargo, con la capacidad de afectar cualquier órgano.

Al igual que otras enfermedades sistémicas propiamente inflamatorias, muestra hallazgos inflamatorios en los estudios de laboratorio, como anemia normocrítica normocrómica, leucocitosis, trombocitosis; y elevación de reactantes de fase aguda como la VES y PCR (34,37). Con las alteraciones en el sedimento urinario características de cuando existe glomerulonefritis.

(38,39). La producción propiamente de los ANCA ayudan a establecer el diagnóstico de las mismas, diferenciarlas, establecer severidad y en algunos casos incluso detectar una reactivación de la enfermedad. (40,41)

Lo más temido de las vasculitis, y en particular de las vasculitis ANCA positiva, es la amplia morbilidad y rápida mortalidad que confieren; conlleva en sí una mortalidad cinco veces mayor en comparación con la población general. Para la granulomatosis con poliangeítis y la PAM, se reporta una sobrevivencia en los primeros diez años de alrededor de 75% en pacientes que están con tratamiento. (40). De aquí la importancia de un rápido diagnóstico e instauración del tratamiento.

1.2 NACIONALES

No existen estudios a nivel nacional acerca de la epidemiología o el estudio de los pacientes con vasculitis ANCA positiva; en ese sentido este estudio es innovador y el inicio de una investigación más profunda. Existe un único estudio realizado por el Dr. Badilla (26); acerca de la granulomatosis con poliangeítis en el hospital México en un periodo de 13 años; cuyas conclusiones compararemos posteriormente con nuestros resultados.

1.3 LOCALES

La epidemiología o características clínicas de los pacientes con vasculitis anca positiva no ha sido evaluada aún en el Hospital Calderón Guardia. Este estudio es por tanto una primera iniciativa para obtener verdaderos datos nacionales e información local acerca de esta enfermedad.

2. PROBLEMA

2.1 GENESIS

Las Vasculitis ANCA positivas son en sí enfermedades inflamatorias sistémicas complejas, que por definición comprometen principalmente los vasos de pequeño y mediano calibre; afectando así de forma severa los distintos órganos en el cuerpo. Los que con más frecuentemente se ven afectados son las vías aéreas tanto superiores como inferiores, el riñón, los ojos, la piel y el sistema nervioso tanto central como periférico.

Lo general que es el inicio prodrómico de la enfermedad, la diversidad de síntomas osteomusculares leves; y principalmente su baja prevalencia, hacen que el establecer un diagnóstico rápido de estas enfermedades sea sumamente difícil; este periodo de latencia entre el inicio de los síntomas, hasta que se logra dar con el diagnóstico de forma certera; sumado a la usual agresividad/severidad de estas enfermedades; abre una ventana al desarrollo de grandes complicaciones, principalmente la muerte.

Esto por entendido, un diagnóstico temprano de una vasculitis ANCA, traduce un inicio agudo del tratamiento; lo que significa menor número de complicaciones, menor severidad en cuanto a morbilidad y un mejor pronóstico al disminuir de forma significativa la mortalidad.

2.2 SITUACION LOCAL

Tomando como base todos los laboratorios positivos por ANCA hechos por el laboratorio de inmunología del HCG entre enero del 2009 y diciembre del 2013; fueron 221 pacientes que tuvieron al menos un resultado positivo; de estos, únicamente 71 de los pacientes tenían niveles significativos de ANCA en sangre. Se corroboraron estos pacientes con el departamento de estadística, en los que se determinó que solo 36 de estos pacientes habían sido diagnosticados con una vasculitis anca positiva; y 3 otros pacientes tenían el diagnóstico de vasculitis indiferenciada con ANCA positivos. El total de 39 pacientes se convirtió en la población objetivo de este estudio; para determinar sus principales características clínicas, de laboratorio y gabinete; tratamiento utilizado, complicaciones y causa de muerte en los fallecidos.

2.3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Siendo consideradas las vasculitis ANCA enfermedades muy poco frecuentes, ha generado que no se tomen en cuenta como una de las posibilidades diagnósticas iniciales al momento de abordar un paciente con afección inflamatoria sistémica; principalmente de vías aéreas, riñón u otro órgano. Es hasta que se agotan todas las otras posibilidades que se llama al reumatólogo que dé con el diagnóstico.

No obstante, en los últimos años, el mayor conocimiento de esta patología, los nuevos recursos diagnósticos y la concientización de que estas enfermedades son relativamente frecuentes en nuestro medio y mortales; han llevado un estudio más profundo de las mismas y el buscar una detección temprana.

Este tipo de trabajos son un primer paso al buscar ese diagnóstico temprano, a reducir el tiempo de latencia, a dar un tratamiento adecuado, con el fin de mejorar la sobrevida de estas enfermedades en nuestro país.

3. JUSTIFICACION

La severidad que traduce el diagnosticar una vasculitis ANCA; las grandes secuelas que pueden generar; la alta mortalidad; y en especial el aumento relativo en su prevalencia; hace que sea importante por parte del personal de salud, el reconocer y diagnosticar de forma temprana estas enfermedades; de aplicar con esa misma prontitud las recomendaciones internacionales en cuanto a manejo y atención a sus complicaciones.

Hasta hace poco no existían estudios que nos hablaran de las principales características de estos pacientes en nuestro país. El Estudio de la GP en el Hospital México (26), constituyo un primer paso para estudiar la que se considera más frecuente de las vasculitis anca en nuestro país; este sería un segundo paso, analizando no únicamente la GP, sino todas las vasculitis ANCA en otro de los Hospitales clase A de nuestro país. Seguir con esta metodología podría dar una verdadera epidemiología nacional de estas enfermedades.

El conocer la epidemiología de este hospital, nos puede dar una idea global de lo que representan estas enfermedades a nivel local, sus principales características; y así mejorar la atención de los mismos y su desenlace.

4- OBJETIVOS

4.1 GENERAL

Establecer las principales características epidemiológicas de las vasculitis anca positivas en los pacientes que asisten al Servicio de Reumatología de los Hospitales Calderón Guardia.

4.2 ESPECIFICOS

- Documentar la prevalencia de la Vasculitis Anca en el área de atracción del Calderón Guardia
- Caracterizar al grupo en estudio mediante las principales características sociodemográficas.
- Identificar las características clínicas e inmunológicas de la enfermedad en las personas estudiadas.
- Describir los principales hallazgos de laboratorio y gabinete en dichos pacientes

MARCO TEORICO

1. GENERALIDADES EN VASCULITIS

Las vasculitis como su nombre lo dice, son un proceso inflamatorio de la pared de los vasos sanguíneos; en donde cualquier vaso, en cualquier parte del cuerpo puede verse afectado; afectando así cualquier sistema del organismo. Esto se traduce en una muy amplia gama de síntomas y signos clínicos que hacen muy complicado su diagnóstico; así como el agrupar el síndrome vasculítico en un grupo específico. (42)

Los síndromes vasculíticos en sí agrupan un amplio conjunto de patologías, con clínica variada que se puede entrelazar. Estas enfermedades son a su vez muy distintas, yendo desde enfermedades leves benignas y autolimitadas, hasta enfermedades severas y mortales sin un tratamiento. (43)

Históricamente, el primer caso de vasculitis fue descrito en 1866 por Kussmaul y Meir; desde entonces se han descrito una amplia variedad de enfermedades vasculíticas, cuya clasificación siempre ha sido un objeto de controversia.

Su baja prevalencia, clínica similar, y escasos métodos diagnósticos hacen difícil agrupar las vasculitis en un sistema de clasificación adecuado. No obstante se han hecho varios sistemas de clasificación. (34).

2. CLASIFICACION

En general, como se mencionó, las vasculitis hablan de una inflamación destructiva de la porción interior de los vasos sanguíneos; estas pueden afectar vasos arteriales, venosos y capilares.

A través del tiempo, los principales entes en reumatología han intentado establecer un sistema de clasificación; en la actualidad, estos reconocen más de veinte tipos de vasculitis primarias; y mencionan varias formas de vasculitis secundarias. (37). A pesar de que ninguna clasificación es definitiva, si ayudan a brindar una guía en el diagnóstico de las vasculitis.

El primer sistema de clasificación surgió como una manera fácil de aproximarse a las vasculitis dividiéndolas según el calibre del vaso que afectaban.

TABLA 1. Clasificación de vasculitis por tamaño del vaso que afecta

Vasculitis de grandes vasos	Arteritis de células gigantes Arteritis de Takayasu
Vasculitis de vasos medianos	Panarteritis nudosa clásica Enfermedad de Kawasaki
Vasculitis de pequeños vasos	Granulomatosis de Wegener Panarteritis microscópica Síndrome de Churg-Strauss Púrpura de Schönlein-Henoch Vasculitis crioglobulinémica esencial Angitis cutánea leucocitoclástica

Bajo esta perspectiva, las vasculitis ANCA positivas pertenecen a las vasculitis de pequeños vasos.

Posteriormente, se intentó agrupar las vasculitis, según algunos hallazgos característicos; es así como existen clasificaciones según: perfil demográfico, tropismo por distintos órganos afectados; presencia o no de inflamación granulomatosa; presencia o no de inmunocomplejos y la presencia o no de autoanticuerpos característicos. Sin embargo, independiente de la clasificación utilizada, las vasculitis pueden traslapar entre una categoría y otra.

En 1990 el Colegio americano de Reumatología publica un estudio para establecer criterios de clasificación de las distintas vasculitis; con el fin de diferenciar las vasculitis, para incluirlas en distintos estudios propios de cada vasculitis. Se incluyeron pacientes con Arteritis de células Gigantes (ACG), Arteritis de Takayasu (AT), Poliarteritis Nodosa (PAN), Síndrome de Churg Strauss (SCS), Granulomatosis con Poliangiitis (GP), Púrpura de Henoch-schonlein (PHS) y vasculitis por hipersensibilidad (VH). (44). Fue un estudio innovador en el sentido que tenía una sensibilidad de 71 a 95% y una especificidad de 78 a 99%; sin embargo, no se incluye dentro del estudio la PAM, la presencia de ANCA; y dejó por fuera otras enfermedades frecuentes en algunos países como la enfermedad de Behcet o el Síndrome de Cogan.

Tabla 2. Clasificación vasculitis ACR 1990

Poliarteritis nudosa	Presencia de prurito
	<i>Livedo reticularis</i>
	Dolor testicular
	Mialgias o debilidad muscular
	Mono- o polineuropatía
	TA diastólica mayor de 90 mmHg
	BUN o creatinina elevados
	Virus de la hepatitis B
Arteritis de células gigantes (arteritis de la temporal)	Edad > 50 años
	Cefalea de reciente inicio o de características nuevas
	Hipersensibilidad o disminución de pulso de la arteria temporal
	VSG > 50 mm/h
	Biopsia compatible: infiltrados linfoplasmocitarios o inflamación granulomatosa
Arteritis de Takayasu	Edad < 40 años
	Claudicación de extremidades
	Pulsos disminuidos
	Diferencia > 10 mmHg entre la TA de ambos brazos
Púrpura de Schönlein Henoch	Edad inferior a los 20 años
	Púrpura palpable
	Dolor abdominal
	Biopsia con infiltrado de granulocitos en los vasos
Enfermedad de Wegener	Inflamación nasal u oral
	Radiografía de tórax con infiltrados, nódulos o cavidades
	Microhematuria o cilindros hemáticos
	Inflamación granulomatosa en la biopsia
Síndrome de Churg-Strauss	Asma bronquial
	Eosinofilia superior al 10%
	Neuropatía
	Infiltrados pulmonares evanescentes
	Afectación senos paranasales
	Biopsia con eosinófilos extravasculares

En 1994, un grupo internacional experto en vasculitis de varias especialidades médicas se reúnen en la conferencia de consenso en nomenclatura de las vasculitis sistémicas (CHCC). El propósito fue el de establecer una nomenclatura única, y construir las definiciones basales de cada una. Aquí finalmente se incluye la PAM como una vasculitis propia separada de la PAN. A pesar de que tienen gran éxito, las definiciones se dieron por consenso de expertos, y no fueron validadas en ningún estudio. (45). Las definiciones actuales fueron dadas en una nueva reunión dada en el 2012

Tabla3. Nomenclatura y definición vasculitis

CHCC2012 name	CHCC2012 definition	CHCC2012 name	CHCC2012 definition
Large vessel vasculitis (LVV)	Vasculitis affecting large arteries more often than other vasculitides. Large arteries are the aorta and its major branches. Any size artery may be affected.	Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA)	Eosinophil-rich and necrotizing granulomatous inflammation often involving the respiratory tract, and necrotizing vasculitis predominantly affecting small to medium vessels, and associated with asthma and eosinophilia. ANCA is more frequent when glomerulonephritis is present.
Takayasu arteritis (TAK)	Arteritis, often granulomatous, predominantly affecting the aorta and/or its major branches. Onset usually in patients younger than 50 years.	Immune complex vasculitis	Vasculitis with moderate to marked vessel wall deposits of immunoglobulin and/or complement components predominantly affecting small vessels (i.e., capillaries, venules, arterioles, and small arteries). Glomerulonephritis is frequent.
Giant cell arteritis (GCA)	Arteritis, often granulomatous, usually affecting the aorta and/or its major branches, with a predilection for the branches of the carotid and vertebral arteries. Often involves the temporal artery. Onset usually in patients older than 50 years and often associated with polymyalgia rheumatica.	Anti-glomerular basement membrane (anti-GBM) disease	Vasculitis affecting glomerular capillaries, pulmonary capillaries, or both, with GBM deposition of anti-GBM autoantibodies. Lung involvement causes pulmonary hemorrhage, and renal involvement causes glomerulonephritis with necrosis and crescents.
Medium vessel vasculitis (MVV)	Vasculitis predominantly affecting medium arteries defined as the main visceral arteries and their branches. Any size artery may be affected. Inflammatory aneurysms and stenoses are common.	Cryoglobulinemic vasculitis (CV)	Vasculitis with cryoglobulin immune deposits affecting small vessels
Polyarteritis nodosa (PAN)	Necrotizing arteritis of medium or small arteries without glomerulonephritis or vasculitis in arterioles, capillaries, or venules, and not associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA).		(predominantly capillaries, venules, or arterioles) and associated with serum cryoglobulins. Skin, glomeruli, and peripheral nerves are often involved.
Kawasaki disease (KD)	Arteritis associated with the mucocutaneous lymph node syndrome and predominantly affecting medium and small arteries. Coronary arteries are often involved. Aorta and large arteries may be involved. Usually occurs in infants and young children.	IgA vasculitis (Henoch-Schönlein) (IgAV)	Vasculitis, with IgA1-dominant immune deposits, affecting small vessels (predominantly capillaries, venules, or arterioles). Often involves skin and gastrointestinal tract, and frequently causes arthritis. Glomerulonephritis indistinguishable from IgA nephropathy may occur.
Small vessel vasculitis (SVV)	Vasculitis predominantly affecting small vessels, defined as small intraparenchymal arteries, arterioles, capillaries, and venules. Medium arteries and veins may be affected.	Hypocomplementemic urticarial vasculitis (HUV) (anti-C1q vasculitis)	Vasculitis accompanied by urticaria and hypocomplementemia affecting small vessels (i.e., capillaries, venules, or arterioles), and associated with anti-C1q antibodies. Glomerulonephritis, arthritis, obstructive pulmonary disease, and ocular inflammation are common.
ANCA-associated vasculitis (AAV)	Necrotizing vasculitis, with few or no immune deposits, predominantly affecting small vessels (i.e., capillaries, venules, arterioles, and small arteries), associated with myeloperoxidase (MPO) ANCA or proteinase 3 (PR3) ANCA. Not all patients have ANCA. Add a prefix indicating ANCA reactivity, e.g., MPO-ANCA, PR3-ANCA, ANCA-negative.	Variable vessel vasculitis (VVV)	Vasculitis with no predominant type of vessel involved that can affect vessels of any size (small, medium, and large) and type (arteries, veins, and capillaries).
Microscopic polyangiitis (MPA)	Necrotizing vasculitis, with few or no immune deposits, predominantly affecting small vessels (i.e., capillaries, venules, or arterioles). Necrotizing arteritis involving small and medium arteries may be present. Necrotizing glomerulonephritis is very common. Pulmonary capillaritis often occurs. Granulomatous inflammation is absent.	Behçet's disease (BD)	Vasculitis occurring in patients with Behçet's disease that can affect arteries or veins. Behçet's disease is characterized by recurrent oral and/or genital aphthous ulcers accompanied by cutaneous, ocular, articular, gastrointestinal, and/or central nervous system inflammatory lesions. Small vessel vasculitis, thromboangiitis, thrombosis, arteritis, and arterial aneurysms may occur.
Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) (GPA)	Necrotizing granulomatous inflammation usually involving the upper and lower respiratory tract, and necrotizing vasculitis affecting predominantly small to medium vessels (e.g., capillaries, venules, arterioles, arteries and veins). Necrotizing glomerulonephritis is common.	Cogan's syndrome (CS)	Vasculitis occurring in patients with Cogan's syndrome. Cogan's syndrome characterized by ocular inflammatory lesions, including interstitial keratitis, uveitis, and episcleritis, and inner ear disease, including sensorineural hearing loss and vestibular dysfunction. Vasculitic manifestations may include arteritis (affecting small, medium, or large arteries), aortitis, aortic aneurysms, and aortic and mitral valvulitis.

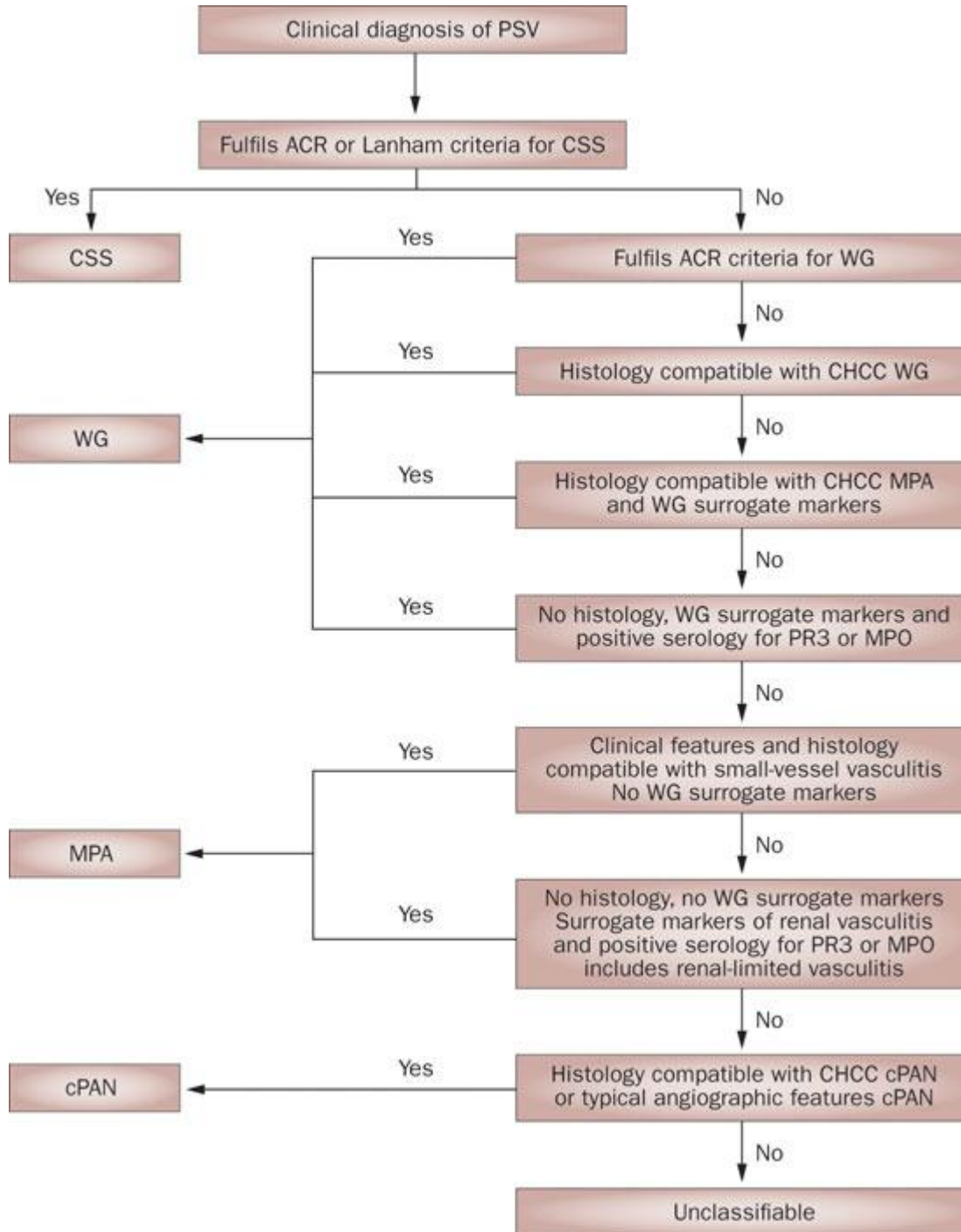
En cuanto a las vasculitis ANCA positivas, una vez establecido la PAM como vasculitis independiente; se dieron varios trabajos con el fin de determinar la utilidad de la nomenclatura de CHCC. En 1997 el Dr. Sorensen y colaboradores (46) realizan un estudio prospectivo en tres distintos hospitales daneses a cinco años; incluían 97 pacientes con vasculitis primaria y 21 con vasculitis secundaria; concluyen sin embargo, que las definiciones del CHCC no pueden ser utilizados como criterios diagnósticos de estas enfermedades; y proponen incluso otros criterios para el diagnóstico de GP y PAM.

La Dra. Lane posteriormente evalúa estos criterios de Sorensen, los de la ACR y los de CHCC; y determina que los criterios propuestos por Sorensen son sumamente limitados y ambiguos; al compararlos con los de ACR, 50 pacientes que cumplían criterios para GP en los de ACR, cumplían criterios para PAM en los de Sorensen. Posteriormente al evaluar los de ACR y CHCC, determina que los de ACR se prestan para importante sobreposición de diagnósticos; no así los de CHCC que son los más adecuados, sin embargo; ni con estos se logró clasificar a más de 35 pacientes con vasculitis. (47,48).

Este tipo de complicaciones ocurre de la misma forma en la actualidad con las vasculitis ANCA positivas; en las que tenemos, que aunque tengan presencia de ANCA, la diversidad clínica en los pacientes, en ocasiones no permite subclasificar la vasculitis en GP, PAM o SCS; y se mantiene el diagnóstico de Vasculitis ANCA positiva.

Como se verá más adelante, en cuanto a epidemiología, las vasculitis ANCA varían según la zona geográfica; siendo la GP la más frecuente en algunos sitios, y en otros la PAM. Se ha debatido acerca si más que una variante epidemiológica, se trate de una mala clasificación/definición. Justamente por esto, el Dr. Watts y colaboradores en el 2007 desarrollan un algoritmo que clasifica específicamente las vasculitis ANCA positivas; unificando criterios de ACR y CHCC (49); este algoritmo tuvo una muy buena correlación en su estudio de validación y otros de revalidación. (50).

Tabla 4. Esquema Watts para vasculitis ANCA



3. VASCULITIS ANCA POSITIVA

3.1 HISTORIA

En los últimos años, las vasculitis ANCA positivas han sufrido cambio, tanto en su clasificación como se anotaba; sino en su propio nombre. La granulomatosis de Wegener pasó a conocerse como la Granulomatosis con Poliangeitis, dado que el Dr. Frederick Wegener; quien describiera varios de los primeros casos, era parte de la ideología Nazi; y la mayoría de sus estudios los realizó durante el régimen. Situación ocurre con el Síndrome o vasculitis de Churg-Strauss, que cambia su nombre a Granulomatosis con Poliangeitis eosinofílica (GPE). (51)

Las 3 vasculitis varían en cuanto a su historia. La GP fue descrita justamente en 1931 por el Dr. Heinz Klinger, al describir una de sus pacientes durante la autopsia; observando datos de glomerulonefritis(GN) más vasculitis necrotizante en vías respiratorias. (34). Posteriormente, Frederick Wegener describe una serie de casos similares a los descritos anteriormente por el Dr. Klinger; sin embargo se refiere a ellos como una PAN con afección de senos paranasales; posteriormente, asumiendo se tratara de un compromiso atópico de origen, la llama granulomatosis rinogénica de compromiso arterial-renal. (52)

El síndrome de Churg-Strauss fue descrita por los Patólogos Jacob Churg y Lotte Strauss en New York en 1951; describiendo una serie de 13 casos de pacientes previamente categorizados como PAN; que tenían importante daño cardíaco, hipereosinofilia, afección renal leve y neuropatía periférica. El antecedente de asma en estos pacientes y la presencia de granulomas en la histología los llevo a separar esta entidad en lo que llamaron inicialmente "granulomatosis con angeítis alérgica"(57).

A mediados de los 50, Goodman y Churg, describen propiamente las características de las 3 vasculitis; y llegan a la conclusión de que las 3 eran ocasionadas por mecanismos similares de hipersensibilidad (53). Se plantea además que para el diagnóstico de GP deben de existir tres importantes características:

- 1- Lesiones granulomatosas necrotizantes en el tracto respiratorio superior e inferior
- 2- Vasculitis generalizada necrotizante en arterias y venas; principalmente en pulmón.

3- Glomerulonefritis con necrosis y trombosis de las asas capilares, con evolución granulomatosa.

En los setenta el Dr. Fauci y colaboradores, basados principalmente en pacientes con GP, describen el tratamiento con ciclofosfamida; tratamiento que se utiliza en las 3 vasculitis ANCA positivo, y llegaría a cambiar el curso de la enfermedad. (54,55).

La PAM durante muchos años se consideró parte de la PAN; incluso en 1990 cuando la ACR emite de las primeras clasificaciones. La presencia de ANCAs, y la afección de arteriolas, capilares y vénulas la diferencian de la PAN; al igual que la clínica e histología similar a las otras vasculitis ANCA; por lo que en 1994 posterior a la reunión de Chapel Hill; se separa como una entidad propia.

3.2 EPIDEMIOLOGIA

La epidemiología de las vasculitis ANCA es siempre cambiante; principalmente por la falta de definición de los propios casos, con una línea a veces poco clara entre una y otra vasculitis; a pesar de criterios actualizados de ACR y CHCC. (56)

La descripción reciente de casos de vasculitis localizada, o casos leves; principalmente de GP; hace aún más difícil su detección e inclusión dentro de las estadísticas epidemiológicas. Así como el hecho, que existen casos que se tratan de una vasculitis ANCA, justamente con ANCAs negativos, que dificulta en gran medida su diagnóstico.

3.2.1 PREVALENCIA

La prevalencia varía según la vasculitis que describamos y de la zona geográfica en la que nos localicemos. La GP en Europa se estima en 24 a 160 habitantes por millón; Solamente en el Reino unido se reporta una prevalencia de 130 casos por millón. En Asia se describe una menor prevalencia de alrededor de 2 a 5 habitantes por millón. (4,58)

La PAM se habla de que a nivel de Europa y Estados unidos ronda 1 a 10 habitantes por millón; curiosamente en Kuwait y Japón se describe una prevalencia de 18 a 25 habitantes por millón; que describe a la PAM como la principal vasculitis ANCA en Asia.

La GPE o SCS se describe en menor medida, en Australia y Asia se habla de 2.4 habitantes por millón; en Europa de 2 a 10 habitantes por millón; y donde más alta prevalencia tiene, en USA, se dice ronda los 20 habitantes por millón. (4,58).

En los 3 casos, la prevalencia si se habla de que ha tenido una tendencia al crecimiento; y en especial en países de mayor altitud

3.2.2 INCIDENCIA

En cuanto a incidencia, las curvas siempre han mostrado una tendencia al aumento. Principalmente de la GP, en donde desde los ochentas, el Dr. Andrew (35). Describe un aumento en la incidencia de la GP en el Reino Unido de 0.7 casos/millón de habitantes a 3 casos/millón de habitantes por año.

Posteriormente en Noruega, se evidencia por el Dr. Koldingsnes un aumento en la incidencia de la GP de 5.2 casos/millón (incidencia ochentas en Noruega) a 12 casos/millón anuales (59).

De la misma forma un estudio epidemiológico en Finlandia reportó un aumento de 1,9 casos/millón a 9,3 casos/millón al pasar de los noventas al año 2000. (60).

En Japón se reportó un aumento de la PAM de 12,5 casos/millón a 35 casos/millón anual; al comparar los años noventa con los 2000. (27). Esto como se mencionó anteriormente, puede deberse a un aumento en los elementos diagnósticos, así como la sospecha del clínico.

A un nivel más local, en Latinoamérica, son pocos los países que presentan estudios epidemiológicos propiamente. El Dr. Ochoa et al en el 2009 (61,62), realizan una revisión de artículos publicados, con descripción de un total de 1605 pacientes en un periodo de 62 años, con lo que calculan una incidencia de 20 casos/millón; sin embargo, habla de vasculitis primaria, y varía mucho las principales vasculitis según el país; por ejemplo, en México y Colombia, la arteritis de Takayasu fue la más frecuente; mientras que en Chile y Perú fueron las vasculitis ANCA.

El Dr. Flores de México tiene de las series de casos más amplias documentadas en Latinoamérica, donde describe 75 pacientes con GP en México, y hasta 75 pacientes con vasculitis ANCA en Perú; documentando una incidencia similar a la de USA, y denotando que las vasculitis ANCA son las principales vasculitis en estos países. (63,64).

3.2.3 GENERO

La variabilidad en cuanto a género, es ligeramente más elevada en los hombres. El Dr. Watts encontró en el estudio NORVASC una diferencia importante de casi 2.5 a 1 a favor de los hombres (65); sin embargo, la gran mayoría de estudios epidemiológicos muestra una muy pequeña diferencia de 1.4:1. Donde curiosamente se ha denotado que las mujeres suelen desarrollar la enfermedad a una edad más joven (5).

3.2.4 EDAD

La edad de aparición varía nuevamente por región. Aunque en los extremos de la vida, la presencia de estas enfermedades es todavía más rara; si se han reportado casos de pacientes tan jóvenes como de 9 años; y de 83 años al otro extremo.

En Estados Unidos la edad promedio es de 50 años (1,27); curiosamente en Europa se ha documentado que la edad promedio de aparición de la vasculitis ANCA es a los 65 años; mientras que en el continente asiático, las vasculitis ANCA se ven en personas un poco más jóvenes, con promedio de edad de 45 años (4,27).

3.3 ETIOLOGIA

Se han considerado las vasculitis ANCA como el resultado de la combinación de una predisposición genética sumado a una alteración ambiental. Se han intentado asociar enfermedades infecciosas como desencadenantes de la enfermedad; sin embargo, el único hallazgo ha sido, que los pacientes que se encuentran colonizados por *Staphylococcus aureus* tienen mayor riesgo de recaídas de la enfermedad debido a la producción de toxina de shock tóxico (28). Se describirán brevemente las hipótesis y estudios involucrados en la fisiopatogenia de estas enfermedades:

3.3.1 GENETICA

A pesar de múltiples estudios genéticos, hasta el momento solo se ha identificado que pacientes con variaciones en el HLA-DRB1-15 tienen 12 veces más riesgo de padecer de una vasculitis anca positiva que el resto de la población normal (28).

Así también, el déficit en Alpha 1 antitripsina aumenta el riesgo de padecer de este tipo de vasculitis, quizás debido a que este normalmente es un inhibidor natural de la proteinasa3.

Se ha determinado que las vasculitis ANCA afectan principalmente a pacientes de etnia caucásica; y por lo menos en cuanto a GP se evidenció que los pacientes que tienen una relación de primer grado con otro paciente con GP tienen un riesgo relativo de 1,56 de padecer de esta enfermedad respecto a otra persona. (66). Lo que habla de que si existe una predisposición genética.

Recientemente se demostró una asociación entre las vasculitis ANCA con un alelo que codifica la molécula HLA-DP*0401 y el haplotipo DPB1*0401/RXRBO3. (67).

Motivo de gran estudio; los blancos antigénicos para los ANCA propiamente, han dado alguna idea de una causa genética. El gen PRTN3 que codifica a la proteinasa 3; proteína intracelular que es la que más es atacada en la GP; se encuentra alterado; usualmente los pacientes con este tipo de vasculitis, presentan una mayor expresión de esta proteína a nivel de los neutrófilos; patrón visto incluso en gemelos dicigotos. (68)

Existen otras variantes que ya han sido demostradas tanto en pacientes con GP como en PAM:

- 1- Polimorfismo de IL-10, en la que su variación provoca una pérdida de la tolerancia inmunológica (69)
- 2- Polimorfismo en nucleótidos del antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA 4) (70)
- 3- Aumento en la concentración de receptores de IL-2, lo que se asocia a desarrollo y actividad de la enfermedad (71).

3.3.2 FACTORES AMBIENTALES

Tanto la genética, como la asociación de estas enfermedades a factores ambientales y/o a infecciones desencadenantes, podrían ser la clave en la variabilidad de la prevalencia de las vasculitis según el área geográfica.

El sol, propiamente los rayos ultravioleta se han asociado como un factor protector ambiental; observando que la incidencia de vasculitis en zonas del mundo donde los rayos ultravioleta llegan de forma directa, las incidencias son sumamente bajas (África); mientras que las mayores

prevalencias son en países nórdicos como USA o países escandinavos. El mecanismo se sospecha es por la falta de activación de vitamina D que experimentan estos últimos pacientes (72).

Así mismo, en diversos estudios se ha reportado una variación de la enfermedad según la estación; hablando de que la enfermedad propiamente y las recaídas de la misma se presentaban con más frecuencia en invierno. (73). Sin embargo ha sido desestimado en otros estudios que no han encontrado variación. (74).

Factores externos como medicamentos, han desencadenado cuadros semejantes a la vasculitis anca positiva; incluso con laboratorios ANCA positivos. Fármacos como la Rifampicina, el propiltiuracilo y el alopurinol son algunos de los ejemplos; así como el uso de drogas como el metamizol (29) La exposición a Sílice aumenta el riesgo relativo en 4.4 veces de padecer de vasculitis anca; se creó que por las lesiones inflamatorias que produce a nivel respiratorio, que predisponen a formación de granulomas (29).

3.3.3 INFECCIONES

Las infecciones, en todas las enfermedades de origen inmunológico, siempre se han considerado, no únicamente como predisponentes, sino como el gatillo que desencadena la enfermedad, o una nueva actividad de la enfermedad.

Se han estudiado virus, bacterias, hongos; pero a diferencia de otras vasculitis (como en la crioglobulinemia que se asocia al virus C de la hepatitis) no se logró evidenciar ningún nexo; a excepción de la infección y colonización del *Staphylococcus aureus*.

Desde finales de los setentas, y durante los ochentas, se vio que los pacientes que se trataban con antibióticos tipo sulfas, mostraban una mejor evolución, y menor tasa de recaídas (75)

Posteriormente, en estudios de colonización púrgena, y lavados bronqueoalveolares de pacientes con vasculitis ANCA, y en especial con GP; mostró que los pacientes colonizados por *Staphylococcus aureus*, tenían más recaídas, y en general mayor morbi-mortalidad. (76).

Esto debido a varios mecanismos; primero por la presencia del superantígeno estafilococcico, el cual es un inmunoestimulador de linfocitos T y B; así como productor por sí solo de exotoxinas (principalmente la TSST-1 o toxina-1 del síndrome de shock tóxico). Este superantígeno, in vitro se

ha demostrado una capacidad aumentada para estímulo de las ANCA, en especial de la ANCA.C. (77).

Segundo, el *Staphylococcus aureus* posee una molécula llamada Fosfatasa Ácida Estafilococcica (SACP), la cual tiene alta afinidad por membranas basales; en especial la glomerular; lo que lleva en algunos casos al depósito local de inmunocomplejos; y de actividad de linfocitos T citotóxicos; con el daño local correspondiente (78,79).

El *Staphylococcus aureus* posee además diversas exotoxinas que producen aumento de las ICAM; proteínas de adhesión endotelial de los neutrófilos, con producción propia de radicales de oxígeno que causan inflamación y destrucción tisular (80). El tratamiento en casos de colonización por *Staphylococcus aureus*; y la profilaxis en los primeros 6 meses de tratamiento inmunosupresor frente a este patógeno, ha mejorado las tasas de morbi-mortalidad de forma significativa. (81)

3.3.4 FISIOPATOLOGIA y los ANCAs

Los anticuerpos contra citoplasma neutrófilos (ANCAs), se dirigen contra antígenos presentes en gránulos de neutrófilos y monocitos. Específicamente contra 2 distintas proteínas: Proteinasa 3 (PR3) y mieloperoxidasa (MPO), las cuales están implicadas íntimamente en la fisiopatología de la enfermedad.

El test de inmunofluorescencia tiñe los antiPR3 en un patrón citoplásmico, lo que les ha derivado el nombre de ANCA-C; mientras que tiñe la MPO en un patrón perinuclear, de ahí el nombre ANCA-P.

Los ANCA fueron descritos por primera vez en 1982 por el Dr. Davies (82), al analizar 8 pacientes con “inflamación sistémica y glomerulonefritis”; observó un “manchado” citoplásmico neutrofílico a la inmunofluorescencia; este manchado desapareció en estos pacientes al tratarlos con glucocorticoides (GCS), y reapareció en 2 cuando la enfermedad se reactivó.

Posterior a varios estudios, el Dr. Falk y Jeannette, estudiaron muestras séricas de pacientes con síndrome de Riñón-Pulmón, mediante técnica de Inmunofluorescencia indirecta, observando dos tipos de patrones propiamente en los neutrófilos; una tinción central y otra perinuclear. Mediante técnica de Eliza encontraron, que unos eran anticuerpos que se dirigían contra la mieloperoxidasa (ANCA-P) y otros que no lo hacían (ANCA-C). (83)

Uno de los principales estudios utilizando ANCAs se dio en 1990, cuando se analizaron más de 7500 muestras de pacientes aleatorios; se encontraron 17 pacientes con ANCA positivo. De esos pacientes, 11 se les diagnosticó una PAM, y a 4 una GP. (84)

Distintos estudios han analizado el rol de los ANCAs para detectar brotes de la enfermedad; sin embargo, dado que no todos los ANCAs negativizan cuando el paciente entra en remisión, le resta especificidad. El Dr. Boomsma en un estudio con 100 pacientes con GP tomaron ANCAs cada 2 meses, durante 2 años; se reportaron de estos pacientes 37 recaídas; de los cuales 34 elevaron ANCAs previo el deterioro clínico. Se concluyó que 40% de los pacientes tuvieron una recaída en los siguientes 6 meses a la elevación de ANCAs; y en 30% el aumento no fue seguido de recaída; por lo que se toma que el valor predictivo es relativamente alto, pero no específico. (85).

Los ANCA se producen como resultado de exposición de epítomos en vasos lesionados, que llevan a activación del sistema humoral inmunológico con producción de auto-anticuerpos. De hecho los pacientes con vasculitis anca tienen niveles elevados de linfocitos T-helper 1 (Th-1), T-CD4 y monocitos; que lleva a una producción aumentada de citocinas proinflamatorias como el Factor de Necrosis Tumoral alpha, el Interferon gamma y la Interleucina 12. Estas citocinas, no solamente causan una inflamación local a nivel de los distintos vasos, sino que activan más linfocitos T y B. (86).

Los ANCA a su vez, aumentan el efecto inflamatorio de los linfocitos Th1, activan neutrófilos, e incluso inhibe la apoptosis de otros neutrófilos (iniciada normalmente por alta concentración de MPO). Estos neutrófilos activados por anca, se ha evidenciado tienen mayor tropismo por las membranas endoteliales que causan las lesiones en la micro-vasculatura (29). Los Anca aumentan la velocidad de degranulación de neutrófilos y su producción de quimiotácticos y radicales libres. Estos neutrófilos a su vez liberan redes de cromatina densa llamada "trampas extracelulares neutrofílicas" o NETS al espacio extracelular en algunos órganos como el riñón, donde causan aún mayor daño inflamatorio. Estas nets formadas de neutrófilos activos, liberan a su vez interleucina 8 proinflamatoria e inhiben la producción de interleucina 10 (anti-inflamatoria) (30)

Existen otros ANCAS como el Lamp2 y anticuerpo antimembrana asociado a lisosoma, que se han identificado aumentan niveles de moléculas de adhesión tisular (VCAM) y anticuerpos antiendoteliales principalmente a nivel de riñón. (31).

La sola presencia de ANCA, implica en sí una pérdida de la tolerancia inmunológica; y se puede decir que la necrosis fibrinoide endotelial (lesión patognomónica de vasculitis ANCA) es producida por estos anticuerpos casi de forma exclusiva. (87).

Los ANCA IgG logran modificar físicamente el neutrófilo; bloqueando sus integrinas CD18 y CD11; lo que hace que el neutrófilo deje su capacidad "rodante" de endotelio y se adhiera al endotelio; no solo causando lesión local endotelial, sino que aumentando la migración trans-endotelial de linfocitos T y citocinas inflamatorias a los distintos tejidos (principalmente IL-8). (87). Todos estos sería posibles blancos terapéuticos.

3.4 CLINICA DE LAS VASCULITIS ANCA

Siendo tres enfermedades sistémicas inflamatorias; pueden afectar diversos órganos. Generalmente el inicio de las vasculitis ANCA es agudo o insidioso; y puede ir desde sintomatología indolente, hasta síntomas graves, rápidamente progresivos.

En el caso de la GP, esta puede cursar con como una enfermedad sistémica; o únicamente limitada a vías aéreas superior e inferior sin otro signo de enfermedad sistémica. Las vasculitis ANCA se subdividen según su extensión y severidad por el EUVAS (Grupo Europeo para el estudio de vasculitis). (88):

- 1- **Localizada:** GP con afección de vía aérea superior y/o inferior, sin otro compromiso sistémico.
- 2- **Sistémico Temprano:** Afección de cualquier órgano, pero sin disfunción del mismo o muerte.
- 3- **Generalizada:** Compromiso Renal (creat <5,6mg/dl) o disfunción de cualquier otro órgano.
- 4- **Severa:** Fallo renal (creatinina >5,6mg/dl) o fallo de cualquier otro órgano
- 5- **Refractario:** Enfermedad sistémica sin respuesta a GCS o CFM.

SINTOMAS CONSTITUCIONALES

Los pacientes típicamente se presentan con síntomas constitucionales de varias semanas o meses de duración, como fiebre, mialgias, poliartalgias, cefalea, malestar general, anorexia y pérdida de peso involuntaria. Son signos inespecíficos, pero muy predominantes; la fiebre se observa hasta en

60% de los casos, y la pérdida de peso se documenta hasta en el 40% (de los mismos) (10). Estos síntomas inespecíficos se superponen a los síntomas de procesos no vasculíticos tales como el síndrome posviral, las infecciones o los tumores malignos (7). Se debe considerar el diagnóstico diferencial de vasculitis en los pacientes con síntomas generales y signos de enfermedad inflamatoria. Algunos pacientes inicialmente pueden presentar vasculitis de forma local, con erupción cutánea, rinitis hemático-purulenta, escleritis o artritis.

Los pacientes pueden presentar diferentes síntomas que varían a través del tiempo. Muchos síntomas de las diferentes vasculitis asociadas a ANCA se superponen; sin embargo, algunos síntomas pueden diferenciarlas; *por ejemplo*, pueden presentar compromiso del oído, la nariz y la faringe en aproximadamente el 90% de los pacientes con granulomatosis con poliangeítis y en el 35% de las personas con poliangeítis microscópica, con pérdida de la audición, otalgia, otorrea sanguinolenta, otitis media recurrente, rinorrea, sinusitis y formación de costras nasales. (8). Un gran estudio observacional demostró que las vías aéreas, el parénquima pulmonar y el riñón son comúnmente afectados, aunque el compromiso renal puede no ser evidente hasta que ocurre insuficiencia renal (9). El análisis de orina puede identificar la afectación renal al comienzo de la enfermedad. Casi el 50% de los pacientes tiene manifestaciones cutáneas de la enfermedad como urticaria o nódulos cutáneos sensibles. También es común la afección de ojos y del sistema nervioso. Es necesario un examen cuidadoso para establecer la extensión de la enfermedad (10).

Los signos y síntomas en la enfermedad son los siguientes, según el órgano afectado:

1- MANIFESTACIONES EN OJO/NARIZ Y OIDO:

Ocurren principalmente en pacientes con GCP o PAM; usualmente pueden presentarse rinorrea, epistaxis, defectos de septo nasal (“nariz en silla de montar”), obstrucciones nasales sinusitis. En boca pueden verse encías en “punteado de fresa”, úlceras en paladar o lengua, o incluso lesiones purpúricas de paladar (10). La afección nasal es una de las más frecuentes, y se encuentra en un 90, 75% con Churg Strauss y en 35% de los casos por PAM.(32)

Son sumamente frecuentes las sobreinfecciones por *Staphylococcus aureus*; y de hecho son más las recidivas y pero el daño local en pacientes colonizados por esta bacteria. Se debe realizar en todo paciente con vasculitis ANCA un hisopado nasal, con el fin de descartar este patógeno. (91).

En oído las vasculitis asociadas a anca producen hipoacusia, neurosensorial u obstructiva; además asocian con frecuencia vértigo (asocian además vértigo con frecuencia). Las manifestaciones auditivas se presentan hasta en el 60% de los casos (23). Las lesiones se sospechan se dan por un daño a nivel histológico tanto en endotelio de vasos auriculares que causa micro-infartos y pérdida de la audición /equilibrio; así como lesión de la vasa-nervorum con la consecuente hipoacusia neurosensorial. (90). La otitis media serosa es la complicación más frecuente en las vasculitis ANCA.

Existen reportes de casos de granulomas locales a nivel de membrana timpánica que requieren de timpanostomía. (93). Por granulomas locales, se han descrito parálisis del VII par craneal.

Puede existir proptosis ocular por formación de granuloma retrocular; documentarse escleritis necrotizante, epiescleritis, conjuntivitis, queratitis; o lo más frecuente, la uveítis (principalmente anterior) hasta en un 30% de los casos, sobretodo en granulomatosis con poliangeítis.(20)

2- MANIFESTACIONES VIAS AEREAS

Las manifestaciones pulmonares son las más frecuentes en la GP y la GPE. 70% de los pacientes la presentan al momento del diagnóstico y cercano al 90% de los pacientes desarrollarán patología a este nivel en algún momento en el curso de su enfermedad. (89).

A nivel pulmonar los pacientes pueden presentarse con sintomatología de broncoespasmo o disnea, tos, hemoptisis, pleuritis; sin embargo, se dice que un 30% de los pacientes con hallazgos radiológicos, no tienen sintomatología alguna. (38).

Al momento de valorar las imágenes radiológicas, se pueden observar lesiones nodulares (58%), infiltrados pulmonares bilaterales (67%), derrames pleurales, lesiones bronquiales, cavernas; y en pocos casos la presencia de hemorragia alveolar difusa, principalmente en la PAM (16).

La afección pulmonar es un punto cardinal en la enfermedad, ya que se presenta hasta en un 75% de los pacientes (87% de las granulomatosis con poliangeítis; 50% de las PAM); sin embargo, no siempre son fáciles evidenciar las lesiones, ya que estas pueden ser autolimitadas y evanescentes.

El TAC si puede revelar infiltrados pulmonares o nódulos no visibles por rayos X hasta en 63% de los casos; por lo que la mera sospecha de una vasculitis ANCA positiva, demanda la realización de un TAC. (94).

Hay que recordar que estos pacientes tienen predisposición para sufrir de infecciones tanto de tracto genitourinario, como pulmonar; por lo que la presencia de datos imagenológicos de una bronconeumonía no es rara.

En la vía aérea superior; la lesión más frecuente es la inflamación y consecuente estenosis subglótica hasta en 13% de los pacientes (33). Si bien no es tan frecuente, es una afección importante, ya que conlleva una alta morbi-mortalidad. Incluso se ha observado una tendencia; que este signo se presenta de forma más frecuente en pacientes mujeres, jóvenes y en la granulomatosis con poliangeítis. (16). Esta manifestación puede ser completamente asintomática; presentarse con disfonía, sibilancias espiratoria, disnea o incluso un estridor laríngeo.

Pacientes menores a 30 años presentan de forma más frecuente lesión de vía aérea; un estudio amplio en pacientes con GP se evidenció que 50% de los pacientes menores de 30 años desarrollaron estenosis subglótica. (92). Al realizar una exploración endoscópica, se observa una mucosa friable, eritematosa, tejido de fibrosis, y en algunos casos granulomas

3- MANIFESTACIONES RENALES

La afección típica de las vasculitis anca positiva corresponde a una glomerulonefritis rápidamente progresiva. Se presenta con hematuria, cilindros, proteinuria (en rangos menores a 3g/24 hrs) y aumento de creatinina. Hasta un tercio de los pacientes cursan con afección renal; principalmente en granulomatosis con poliangeítis y PAM; en las que su alteración causa la mayor morbi-mortalidad (19).

La GPE puede cursar con lesión renal; sin embargo, usualmente no evoluciona a una glomerulonefritis severa; o alcanza a lesionar de forma crónica los riñones.

Pacientes que no tienen lesiones renales al momento del diagnóstico, demandan la observación de la función renal. Las lesiones renales se presentan al momento del diagnóstico en 20% de los

pacientes con GP y 60% de los pacientes con PAM; sin embargo hasta 85% de los pacientes con GP y 95% de los pacientes con PAM desarrollarán una lesión renal aguda. (39,95).

La glomerulonefritis es la lesión base; puede ser local, o necrotizante rápidamente progresiva. 20% de las GP y 45% de las PAM desarrollan una Insuficiencia Renal Crónica consecuencia de esta. El haber asociado al menos un evento de lesión renal aguda, lleva a un aumento en la morbi-mortalidad del paciente. (96)

4- MANIFESTACIONES CUTANEAS

Es una de las principales manifestaciones de las vasculitis asociadas a anca; se considera que están presentes hasta en un 70% de los pacientes al momento del diagnóstico; y prácticamente el 95% de los pacientes presentan algún tipo de manifestación cutánea a lo largo de la enfermedad.(97)

Son lesiones características de vasculitis de pequeños vasos como púrpura palpable, pápulas, úlceras, lesiones vesiculo-bulosas, e incluso isquemia digital. Estas lesiones son mucho más frecuentes en los miembros inferiores. En el Churg Strauss se pueden presentar los nódulos de su mismo nombre en zonas extensoras. (21).

La histología evidencia desde vasculitis necrotizante, granulomas necrotizantes y vasculitis granulomatosa.

Hay una relación directa entre las manifestaciones en piel, y la actividad de la Vasculitis ANCA.

5- MANIFESTACIONES MUSCULOESQUELETICAS

Los pacientes cursan con mialgias frecuentemente (76%) al inicio del cuadro; a pesar de las mialgias, es *rara* la debilidad muscular. Las artralgiyas son parte del cuadro de pródrómo de la enfermedad; en caso de presentar artritis (menos del 10%) se manifiesta como oligoartritis de miembros inferiores, no erosivas y autolimitadas.

En casos con mialgias, artralgiyas, y oligoartritis inicial; se puede confundir con una Artritis Reumatoide; más que hasta 50% de los pacientes pueden tener un factor reumático positivo. (98).

6- MANIFESTACIONES CARDIACAS

Las manifestaciones cardiacas son bastas, pero raras; las vasculitis asociadas a anca pueden ocasionar trastornos de la contractilidad, procesos isquémicos y lo más frecuente, alteraciones en la conducción, presentándose como bloqueos AV. La mayoría de los hallazgos son en autopsias; 25% de los pacientes con GP presentaban miocarditis granulomatosa.

Afecta cerca de 8%-16% de los pacientes con vasculitis anca; sin embargo, en la GPE se presentan lesiones o manifestaciones hasta en un 33% de los casos; principalmente trastornos del ritmo. Los pacientes con GPE con ANCA P negativa, tienen menor riesgo de sufrir lesión renal, pero mayor riesgo de sufrir lesión cardiaca, y viceversa. (101).

7- MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS

Es rara la presencia de la afección del sistema nervioso central (SNC) o sistema nervioso periférico al inicio de la enfermedad; pero si se presentan hasta en 22% de las GP y PAM; y hasta en 50% de los pacientes con GPE. (99)

A pesar de que puede afectarse tanto el sistema nervioso central (SNC), como el periférico (SNP); la neuropatía periférica es por mucho la manifestación más frecuente.

A nivel de SNC puede presentarse como eventos cerebrovasculares tanto hemorrágicos como isquémicos; usualmente descritos como lesiones multinfarto en las imágenes.

La principal afección neurológica sin embargo, es la del SNP (más en el Churg-Strauss); en donde hay lesión de la vasa-nervorum, y se produce una neuropatía periférica; que se da en forma de mononeuritis múltiple o como polineuropatía sensitiva o motora.

Un reciente estudio epidemiológico, revelo que la alteración SNC se ve en solo 4% de los casos de las vasculitis ANCA; mientras que de SNP en 35% de los mismos; con la excepción del Churg-Strauss en la que se observa neuropatía periférica hasta en 75% de los casos (19).

Hallazgos raros, reportados en algunos casos aislados, son la presencia de meningitis aséptica, paquimeningitis; y la formación de granulomas a nivel de silla turca en la GP. (100).

8- MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES

La alteración del sistema gastrointestinal es más rara; se presenta en tan solo 5% de los pacientes con vasculitis ANCA. (102)

El paciente puede cursar con sintomatología inespecífica incluso antes del diagnóstico; con vómitos, diarrea, en algunos casos hemorragias intestinales. En el caso de la PAM, se puede presentar una vasculitis e isquemia intestinal con alto índice de morbi-mortalidad.

DIAGNOSTICO POR LABORATORIOS

En los análisis de sangre generales puede hallarse datos inflamatorios inespecíficos; como leucocitosis, trombocitosis, velocidad de eritrosedimentación y proteína C reactiva elevadas, anemia normocítica normocrómica.

En la bioquímica, se puede observar una disminución de la albúmina; aumento en algunos casos de la creatinina sérica. Se requiere complementar con un análisis de orina, incluyendo el examen del sedimento urinario, para buscar hematuria y proteinuria. Datos que reflejan daño renal son: aumento de la creatinina, proteinuria elevada en orina de 24hrs y disminución del aclaramiento endógeno de creatinina (11).

El sedimento urinario es básico para buscar daño glomerular; presencia de eritrocitos dismórficos, proteínas y cilindros, hablan de un proceso inflamatorio a este nivel. (103)

La radiografía de tórax en los pacientes con síntomas respiratorios (disnea, tos o hemoptisis) puede mostrar infiltrados, nódulos, o cavidades en el parénquima pulmonar. Usualmente es necesario complementar con un TAC de pulmón, ya que se ha comprobado que las lesiones pulmonares pueden pasar desapercibidas por una radiografía de tórax hasta en un 70% de las ocasiones (16). Debe asociarse además un TAC de senos paranasales, método gold-standard para el diagnóstico de sinusitis o lesiones de senos paranasales. La tomografía computarizada proveerá información adicional sobre la ubicación y naturaleza de las lesiones identificadas en la radiografía de tórax.

La Resonancia Magnética Nuclear, se utiliza cuando hay lesión no clara de SNC. En la misma se documenta la presencia de infartos, hemorragias, intensificación meníngea o incluso lesiones periventriculares de sustancia blanca.

En caso de afección de SNC; El líquido cefalorraquídeo es inespecífico, pero por lo menos descarta procesos infecciosos o hemorrágicos; y muestra una pleocitosis linfocítica.

El complemento sérico es normal; al igual que el anti-Péptido-citrulinado-cíclico; el ANA es negativo en el 99% de los casos. El Factor Reumático es positivo en un 40-50% de los casos; y los anticuerpos anti-membrana basal (AcAMB) son positivos hasta en un 10% de las GP y un 28% de las PAM. La presencia de AcAMB, habla de un mayor riesgo renal, y la necesidad de plasmaféresis al abordaje inicial para evitar la lesión renal crónica.

El ANCA C se dirige contra varios antígenos, pero principalmente la proteinasa 3, y es el ANCA predominante en la granulomatosis con poliangeítis; por otro lado el ANCA P se dirige principalmente contra la mieloperoxidasa; y se ve con más frecuencia en la GPE y PAM. La presencia de los dos tipos de anca (P y C) se asocia más fuertemente a la granulomatosis con poliangeítis (20).

Un análisis de ANCA es de gran ayuda en el diagnóstico; ya que se ha comprobado que, antes del tratamiento, la prueba es positiva en el 90-95% de los pacientes con granulomatosis con poliangeítis activa generalizada o con poliangeítis microscópica. Los dos tipos de análisis que se utilizan generalmente son: la inmunofluorescencia indirecta (IFI) y el ensayo por inmunoabsorción ligado a enzima (ELISA). Siendo la IFI más sensible pero el ELISA más específico (15). La norma estándar internacional actual es el uso de la IFI como prueba de detección y del ELISA como prueba de confirmación de los resultados positivos. El análisis de ANCA se debe realizar solo en laboratorios con experiencia. Las pruebas no son estándar, de manera que la sensibilidad y la especificidad varían entre laboratorios y los valores de referencia no están disponibles. Aunque el análisis de ANCA es positivo en la mayoría de los pacientes con enfermedad no tratada, un resultado negativo no excluye el diagnóstico de vasculitis asociada a ANCA porque el 5-10% de los pacientes no desarrollan estos anticuerpos. Es importante señalar que Los ANCA pueden estar positivos en otras patologías como enfermedades inflamatorias intestinales, Lupus eritematoso

sistémico y Artritis Reumatoide; además la exposición a algunos fármacos o drogas puede dar una prueba positiva, ejemplos son la D-Penicilamina, Propiltiuracilo, cocaína y crack (16).

HISTOPATOLOGIA

El diagnóstico de vasculitis asociada a ANCA se confirma por las anomalías específicas halladas en las biopsias de tejido obtenidas de los sitios de enfermedad activa: vasculitis, células gigantes, necrosis "geográfica" y granulomas. Cuando hay afectación renal, las biopsias renales tienen un mayor rendimiento diagnóstico; por lo general, muestran una cantidad variable de glomerulonefritis focal necrotizante (12,14).

La Histología frecuentemente se toman en 3 distintos niveles; vía respiratoria (biopsia de vía aérea superior o transbronquial), piel y la más valiosa, la renal. Se dice que en las vasculitis ANCA hay tres hallazgos fundamentales a nivel histológico:

- 1- Inflamación granulomatosa
- 2- Vasculitis leucocitoclástica de arterias, venas y capilares
- 3- Necrosis

No siempre pueden ser halladas, depende del sitio de la biopsia, del estadio y severidad de la enfermedad. Y aun encontrando los tres hallazgos, se deben descartar procesos infecciosos por micobacterias y hongos primero. (103)

Las biopsias de vía aérea superior son poco útiles, ya que en la mayoría de los casos solo encontraremos hallazgos inespecíficos inflamatorios (10% son diagnósticos), aun así son seguras de tomar. Las biopsias pulmonares mejoran en rango diagnóstico, 45% son diagnósticas transbronquial, y hasta 75% por toracoscopia. (104)

Los Hallazgos en las biopsias renales no son específicos, sin embargo, son requeridos en muchos casos para esclarecer el diagnóstico y manejo de la enfermedad. Típicamente presentan vasculitis local, asociado a necrosis local, con glomerulonefritis pauci-inmune; característica que lo diferencia del LES, PHS y de la enfermedad de Good Pasture. (104)

TRATAMIENTO

Historicamente, el manejo de las vasculitis ANCA dependen de: la variabilidad del curso clínico; la agresividad y actividad del proceso vasculítico y las complicaciones derivadas a la enfermedad.

Estudios recientes acerca de pronóstico en la vasculitis anca han determinado que de no darse un rápido diagnóstico y tratamiento temprano la mortalidad es sumamente alta. Sin tratamiento 82% de los pacientes no sobrevive el primer año después del diagnóstico y más del 90% de los pacientes muere en los siguientes 2 años. La principal causa de muerte son las insuficiencias renales, como resultado de la glomerulonefritis rápidamente progresiva, y la segunda causa más común fue la insuficiencia respiratoria (13).

Se debe tomar una consideración especial en el caso de las enfermedades localizadas. La inducción de estos pacientes se logra en la gran mayoría de los casos (93%) con la combinación de GCS y CFM; anteriormente se utilizó el clotrimoxazole, sin embargo se daba asociado a CFM (105). Para lo que es la terapia de mantenimiento, una vez alcanzada la remisión, se sugiere el uso de AZA principalmente; tanto EULAR como EUVAS avalan el uso de la AZA a dosis de 2mg/Kg o de MMF. El único estudio para terapia de mantenimiento en vasculitis localizada es de clotrimoxazole vs placebo (105), en la que se obtuvo un bajo índice de recaídas, con la mayor parte de los pacientes, manteniéndose en remisión; no obstante, este medicamento no es parte de las guías de manejo actual. (106)

INDUCCION DE REMISION

El medicamento que por historia cambió el curso de la enfermedad fue la ciclofosfamida. La asociación de la CFM a los GCS ha generado una remisión de hasta casi 88% de los pacientes manejados tanto por vía parenteral, como por vía oral, según estudios iniciales (107).

El pionero del uso de la CFM para inducción de remisión en vasculitis ANCA fue el Dr. Fauci; quienes utilizaron por primera vez la CFM por más de un año en pacientes con GP; reportando una alta tasa de remisión de la enfermedad, y principalmente rompiendo el 82% de mortalidad a un año que era el destino de estos pacientes. (112).

Dado los efectos adversos severos de la CFM, se han estudiado otra serie de medicamentos menos agresivos para la inducción de la remisión. El Metotrexate (MTX) ha sido uno de los más estudiados. En el 2005 el estudio NORAM (108,127) comparó MTX vs CFM oral para el tratamiento

inicial de la vasculitis ANCA; ambos asociados a GCS; con ambos grupos, la tasa de remisión a seis meses de tratamiento era de 90%; con excepción de los pacientes con afección pulmonar (64% con MTX a 6 meses); sin embargo, a los 18 meses hubo recaídas en 46% de los pacientes con CFM y de hasta 70% de los pacientes con MTX. Por lo anterior, las guías actuales no avalan la terapia de inducción con MTX.

Dada las altas concentraciones séricas de Factor de Necrosis Tumoral (FNT) en las vasculitis, y de alta concentración a nivel local de FNT en lesiones localizadas de vasculitis ANCA positiva; se planteó el uso de terapia biológica con bloqueadores de Anti-TNF para el manejo de remisión de la vasculitis ANCA.

El principal estudio fue el WGET (109,126), en el que se seleccionaron 180 pacientes con vasculitis ANCA, a los que se le suministró el tratamiento usual de remisión (CFM más GCS); en unos de los pacientes se les suministró de forma adicional Etarcept (ETN); mientras que al otro grupo de pacientes se les dio placebo. Al fin del estudio, no existió diferencia entre los pacientes con Placebo o con ETN en cuanto a remisión; y 7% de los pacientes que combinaron ETN y CFM desarrollaron neoplasias sólidas; lo que hizo suponer que la combinación de CFM con terapia anti-TNF aumenta el riesgo relativo para tumores sólidos.

Un estudio posterior con Infliximab (IFN) en únicamente 16 pacientes; mostró que el adicionar IFN al esquema usual de CFM y GCS permitía disminuir de forma más pronta las dosis de esteroides, y alcanzar remisión hasta 6 semanas antes. Sin embargo fue un estudio no controlado, y con una muestra muy limitada. (113)

Las recomendaciones actuales, tanto por EULAR, como por EUVAS, son las de inducir remisión mediante GCS más CFM oral o parenteral (106). Varios estudios fueron publicados, con la conclusión que el uso de CFM parenteral en bolos era menos efectiva que su uso oral (108,109,110); sin embargo estos estudios no utilizaron dosis iguales del medicamento, y no la aplicaron en los mismos intervalos; posteriormente un estudio comparativo, demostró que no hay diferencia de efectividad entre tratamiento oral vs parenteral en cuanto a remisión de los pacientes; pero si, que los pacientes con tratamiento parenteral se asoció a menor número de recaídas (111).

Estos estudios hizo que en el 2009 el grupo de EUVAS publicara el estudio CYCLOPS (112) donde se comparó la CFM oral (2mg/kg/día) vs CFM parenteral en pulsos (15mg/kg cada 2 semanas); ambos sumados a GCS; para la inducción de la vasculitis ANCA. En ambos el tratamiento se prolongó hasta por 3 meses posterior a la remisión, y en ambos sustituido por Azatioprina (AZA).

Ambos grupos alcanzaron remisión sin una diferencia estadística; la única diferencia se presentó en los pacientes con tratamiento oral, en los que dada la dosis acumulativa mayor, presentaron más episodios de leucopenia.

Los resultados a largo plazo del CYCLOPS, demostraron un mayor riesgo de recaída en los pacientes que utilizaron pulsos intravenosos; sin embargo con igual tasa de mortalidad y desarrollo de nefropatía crónica.

TERAPIA DE MANTENIMIENTO

Inicialmente se utilizó la CFM de forma continua; sin embargo, los efectos adversos y morbilidad que confiere este medicamento llevo a que una vez inducida la remisión de la enfermedad, se cambiara por otro inmunosupresor menos tóxico. Los clásicamente utilizados y que mayores estudios tienen son la AZA, MFM y la Leflunomida.

La AZA es de los medicamentos más utilizados, y más estudiados para vasculitis ANCA. El estudio CYCAZAREM (114) comparó pacientes con GP ya inducidos a remisión, entre el mantenimiento con AZA vs CFM; la tasa de recaídas fue igual (14%) al plazo de 18 meses de mantenimiento, y con menores efectos secundarios (11% vs 20%) en los pacientes con AZA que los pacientes con CFM.

Estudios posteriores han mostrado un porcentaje de recaída de únicamente 11% a un plazo de 24 meses con el uso de AZA (115).

El estudio WEGENT comparó la eficacia de AZA y MTX como terapias de mantenimiento por 18 meses en pacientes con GP y PAM. Ambos mostraron igual tasa de efectos adversos, y un mismo porcentaje de recaídas; con la única diferencia de que los pacientes con MTX presentaban mayor número de efectos adversos; por lo que en la actualidad se prefiere el uso de AZA. (116).

La Leflunomida también ha sido estudiada como terapia de mantenimiento. El Dr. Metzler et al; realizaron un estudio comparativo de terapia de mantenimiento en pacientes con vasculitis ANCA

positivas que comparaba MTX vs Leflunomida a un plazo de 2 años. Los pacientes con Leflunomida tuvieron 23% de recaídas a los 7 meses; mientras que los pacientes con MTX 46% tuvieron recaída en este mismo tiempo. El estudio se interrumpió a los 7 meses, dada la severidad de las recaídas de los pacientes con MTX; pero se concluyó que la Leflunomida es una alternativa válida en el mantenimiento. (117)

El MMF es el otro medicamento utilizado como terapia de mantenimiento. Diversos estudios, aunque pequeños, mostraron que su uso a 2g/día mostró pocas recaídas a corto plazo, con pocos efectos adversos (118,119). Posteriormente el estudio IMPROVE en el 2010 compara el MMF con la AZA como terapia de mantenimiento en las vasculitis ANCA positivas; y se demostró que poseían una tasa similar en efectos adversos; pero un mayor número de recaídas en pacientes con MMF. (120).

En los casos severos de actividad de vasculitis; sea renal o pulmonar; usualmente se maneja con esteroides parenterales (metilprednisolona) asociado a CFM parenteral. Incluso a pesar de este tratamiento, el 50% de los pacientes que hacen una GN rápidamente progresiva terminan con una insuficiencia renal crónica en un año plazo, (121).

El estudio MEPEX estudio el tratamiento con GCS parenterales vs uso de plasmaféresis; evidenciando una mejor sobrevida renal en 25% de los pacientes en el brazo de la plasmaféresis (122). Sin embargo otros estudios han desestimado el uso de plasmaféresis en vasculitis ANCA positiva

Finalmente el estudio PEXIVAS evidenció que el uso de plasmaféresis únicamente tiene utilidad en pacientes con vasculitis en 3 distintos casos; que es lo que se adoptará en las guías del grupo EUVAS (123):

- 1- Presencia de Hemorragia alveolar difusa
- 2- GN rápidamente progresiva con daño renal (creatinina >5,6mg/dl)
- 3- Positividad de AcAMB

En estos casos el uso de plasmaféresis aumenta la sobrevida, y disminuye la morbilidad pulmonar y renal.

ENFERMEDAD REFRACTARIA

Persistencia de actividad de vasculitis ANCA, a pesar de 6 meses de tratamiento con GCS y CFM. Son muchas las terapias que se han añadido al esquema, una vez que falla la CFM.

La inmunoglobulina humana intravenosa (IgIV) a dosis de 2g/kg ha sido utilizada con buen resultado, sin embargo con aumento en efectos secundarios. En el 2000, un estudio de pacientes con vasculitis ANCA activa, la adición de IGIV disminuyó la actividad vasculítica en 50% de los pacientes (124).

De la misma forma, y por el importante papel etiopatogénico de los linfocitos T en la vasculitis; se utilizó infusión con globulina anti-timocítica en 15 pacientes refractarios; 10 de ellos tuvieron remisión de la enfermedad en 2 semanas; sin embargo, con severos efectos adversos, principalmente infecciones severas. (125).

Por otro lado, en dos ensayos controlados aleatorizados prospectivos recientes se comprobó que el agente Rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-cd20 (reductor de las células B), es eficaz para inducir la remisión en los pacientes con vasculitis asociada a ANCA, y que su perfil de seguridad es comparable al del tratamiento estándar (18). Ambos estudios demostraron una gran efectividad en pacientes refractarios; además de una no inferioridad a la CFM; lo que haría pensar que incluso es una buena opción como primera línea de tratamiento.

Con el tratamiento moderno, la enfermedad ha pasado de ser universalmente mortal a ser una enfermedad crónica con recaídas y remisiones. Esto si se da un diagnóstico temprano, para suministrar un tratamiento igual de rápido y efectivo. Aun así, el riesgo de muerte para los pacientes tratados con los regímenes terapéuticos actuales sigue siendo 2,6 veces superior al de los controles comparados por edad. El mayor riesgo de muerte predomina en el primer año después del diagnóstico, cuando las infecciones y la vasculitis activa son las causas de la mayoría de las muertes prematuras.

4.MARCO METODOLÓGICO

El trabajo presente de tesis consiste en una revisión de casos clínicos; a manera de estudio observacional descriptivo.

Se obtuvo un listado por parte del laboratorio de inmunología del HCG; de todos los pacientes que tuvieran al menos un ANCA C o P positivo en el periodo de tiempo del 1ero de Enero 2009 al 31 de Diciembre del 2013. Posteriormente se analizó cuales pacientes tenían un valor significativo del examen.

Posteriormente se valoró el diagnóstico del paciente con la lista oficial del departamento de Reumatología del HCG y el departamento de estadística. Se confirmó al revisar el expediente, la presencia de un diagnóstico de Vasculitis ANCA efectuado por un reumatólogo, asociado a un ANCA positivo.

POBLACION

Se incluyeron todos los pacientes atendidos en los servicios de reumatología del hospital Calderón Guardia, o internados en el HCG, que tuvieran laboratorios anca positivos y un diagnóstico de vasculitis anca positiva entre enero 2009 y diciembre 2013, realizado por un médico reumatólogo.

PERIODO DEL ESTUDIO

El estudio se realizó el segundo semestre del 2014; teniendo en cuenta los datos de pacientes del primero de enero del 2009 al 31 de diciembre del 2013.

METODOLOGIA

Se realizó la revisión de expedientes clínicos de forma retrospectiva; durante los meses de setiembre y octubre 2014; anotando la información necesaria para la hoja de recolección de datos (Anexo 1). Se tomaron en cuenta las variables tanto demográficas, como del perfil clínico; así como los estudios realizados en el paciente, las variables de tratamiento, y las complicaciones o afección de órgano blanco.

Posterior a la obtención de datos, se trasladan a la base de datos; donde se realizan distintos análisis y gráficos; para posteriormente realizar la discusión de los hallazgos obtenidos. Se cierra el trabajo con las prudentes conclusiones basadas en los hallazgos.

El tipo de trabajo no implica la generación de grupos de comparación o procedimientos aplicados a seres humanos. No se utilizó ningún tipo de encuesta en los pacientes o cuestionario. El presente estudio es meramente observacional retrospectivo y descriptivo.

5. CONSIDERACIONES ETICAS

Siendo un estudio observacional, descriptivo, se respetan las normas de la Declaración de Helsinki; se respetó en todo momento los principios de autonomía y justicia, pues todos los participantes fueron tratados por igual. Así como el principio de beneficencia ya que la meta del estudio es ayudar a los pacientes con vasculitis anca positiva, tanto los diagnosticados como los que lo serán en el futuro. El estudio no lesionó de alguna forma a ningún participante cumpliendo con el principio de no maleficencia.

En sí, este trabajo cumplió con toda implicación bioética y lineamientos establecidos por el reglamento para la investigación bioética en los servicios asistenciales de la CCSS; con aprobación por el comité de ética local del HCG.

6. Variables

1- Demográficas

- A- Edad: variable cuantitativa discreta. Se determinó la edad en años del paciente al momento del diagnóstico de la enfermedad y la edad actual.
- B- Sexo: variable cualitativa nominal. Se deseaba conocer el sexo del paciente portador de vasculitis anca positiva.
- C- Latencia: variable cuantitativa. Determina el tiempo en días entre aparición de síntomas y el diagnóstico de la enfermedad.

2- Perfil Clínico y estudios del paciente:

- A- Fiebre: variable cuantitativa discreta. Presencia de temperatura corporal por encima de 38 grados Celsius al momento del diagnóstico
- B- Pérdida de Peso: variable cuantitativa discreta. Perdida de al menos 10% del peso corporal total desde el inicio de los síntomas
- C- Rinitis: Variable cualitativa nominal. Inflamación de la mucosa nasal determinada por TAC o endoscopia nasal
- D- Sinusitis: Variable cualitativa nominal. Colección a nivel de senos paranasales determinada por TAC o endoscopia nasal
- E- Vértigo: Variable cualitativa nominal. Sensación de movimiento corporal anormal no intencional. Subjetivo
- F- Hipoacusia: Variable cuantitativa discreta. Disminución de la agudeza auditiva por medio de audiometría
- G- Estenosis Subglótica: Variable cualitativa nominal. Disminución en el calibre de la vía respiratoria a nivel subglótico, determinado por TAC o endoscopia
- H- Infiltrado Pulmonar: Variable cualitativa nominal. Inflamación a nivel del intersticio pulmonar determinado por Radiografía pulmonar o TAC
- I- Hemorragia alveolar Difusa: Variable cualitativa nominal. Presencia de sangrado a nivel alveolar determinado por broncoscopia o TAC
- J- Síndrome nefrótico: Variable cuantitativa discreta. Presencia de aumento de creatinina, hipertensión arterial e hipoalbuminemia
- K- Uveítis: Variable cualitativa nominal. Inflamación de la úvea determinado por fondo de ojo por lámpara de hendidura
- L- Vasculitis: variable cualitativa nominal. Se considerará como vasculitis la presencia púrpura palpable, lesiones urticariales por más de 3 días o mononeuritis múltiple.
- M- Artritis: variable cualitativa nominal. Presencia de sinovitis documentada por un reumatólogo.
- N- Neumopatía intersticial: variable cualitativa nominal. Presencia de enfermedad pulmonar intersticial documentada por tomografía computarizada y no explicada por otra causa.
- O- Pleuritis: variable cualitativa nominal. Presencia de líquido pleural documentado por estudios radiográfico simple, tomográfico o sonográfico.
- P- Pericarditis: variable cualitativa nominal. Presencia de líquido pericárdico documentado por ecocardiografía.
- Q- Glomerulonefritis: variable cualitativa nominal. Presencia de cualquier tipo de glomerulonefritis documentada por biopsia.
- R- Neuropatía periférica: variable cualitativa nominal. Presencia de cualquier tipo de neuropatía sensitiva, sensitiva-motora documentada por velocidad de

conducción nerviosa, con excepción de aquellas neuropatías debidas a problemas compresivos.

3- Hallazgos de Laboratorio: variables cualitativas nominales; se denotan los resultados de los laboratorios en los pacientes al momento de su diagnóstico

A- Hemoglobina (Hb): tomando como referencia niveles normales $>13\text{gr/dl}$ en hombres y 12gr/dl . Debajo de este nivel se cataloga como anemia.

B- Leucograma: conteo leucocitario normal entre 5000 y 10000 cel/mm³; leucocitosis por encima de este rango, o leucopenia menor al basal.

C- Plaquetas: Conteo plaquetario normal entre 150000 a 450000 plaquetas/mm³; trombocitosis por encima de este rango o trombocitopenia menor al basal.

D- Velocidad de Eritrosedimentación: Se considera positiva $>15\text{mm/h}$ en hombres y 20mm/h en mujeres. Pacientes mayores de 50 años el valor normal se calcula según la fórmula de Miller-Green: hombres $(\text{Edad}/2)$; mujeres: $\text{Edad}/2 + 10$.

E- Proteína C Reactiva: Valor es normal si $\leq 1\text{mg/dl}$. Por encima de este es positivo.

F- Sedimento Urinario: Se contabilizaron alteraciones según fueran proteinuria, hematuria, presencia de cilindros, u Otras característica sugestiva de glomerulonefritis.

G- Orina 24 hrs: se considera normal cuando existen $<100\text{mg}/24$ horas; rango de microproteinuria entre 100 y $300\text{mg}/24\text{hrs}$; macro-proteinuria entre 300mg a $3\text{gramos}/24\text{hrs}$; y proteinuria nefrótica mayor a 3 gramos.

H- ANCA: clasificados como positivos o negativos.

I- Creatinina sérica: valores son normales por debajo de $1,3\text{mg/dl}$

4- Hallazgos de pruebas de Gabinete: variables cualitativas nominales; se denotan los resultados de los estudios de gabinete en los pacientes al momento de su diagnóstico. Tomándose como normal o anormal, según los hallazgo que son anotados

5- Otros:

A- Procesos Infecciosos: Variable cualitativa. Se catalogan según el sitio u órgano afectado.

B- Causa de Muerte: Variable cualitativa. En aquellos pacientes que hayan fallecido, se anota la causa de muerte en cada uno.

7. DISEÑO DEL ESTUDIO

El estudio realizado es observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo. En el mismo se utilizaron tanto variables cualitativas como cuantitativas; evaluando los pacientes con diagnóstico de una vasculitis ANCA positiva (Granulomatosis con poliangeitis, Granulomatosis con poliangeitis eosinofílica, Poliangeitis Microscópica o Vasculitis Anca inespecífica); consignados en el servicio de estadística, Reumatología y laboratorio de Inmunología del Hospital Calderón Guardia.

LIMITACIONES Y SESGOS

- 1- Pacientes con Laboratorios Anca, con Falso positivo.
- 2- Accesibilidad Limitada a expedientes clínicos.
- 3- Subjetividad en algunos de los estudios de gabinete.
- 4- Datos o apuntes ilegibles en el expediente clínico.
- 5- Datos no consignados en el expediente clínico
- 6- Pacientes atendidos que no pertenezcan al área de adscripción.

COSTOS

Los costos en los que se incurrieron durante la realización del estudio, fueron asumidos completamente por el investigador principal.

Los recursos fueron personales, sin patrocinio alguno. Correspondientes a papel, copias, empastado e instrumentos de trabajo.

Criterios de Inclusión:

- a. Rango de edad: no existe rango de edad en el estudio
- b. Género: Hombres y Mujeres
- c. Etnia: latinoamericanos
- d. Pruebas de laboratorio y Gabinete:
La prueba basal fueron los ancas; ya que el estudio se basa en estos laboratorios para identificar a los pacientes. Posteriormente se tomaron en cuenta: proteinuria de 24 horas, la medición del C3 y C4, Anticuerpos anti núcleo, hemograma, nitrógeno ureico, creatinina, Proteína C reactiva y Velocidad de eritrosedimentación. Dado que es un estudio meramente observacional, no se hicieron nuevas pruebas de laboratorio.

f- Inclusión:

- Laboratorio anca (C o P) positivo
- Diagnóstico de vasculitis anca asociado, establecido por un Reumatólogo.
- Con datos clínicos al diagnóstico, a los tres y seis meses posterior a este
- Diagnóstico realizado entre 2009 y 2013.

3- Criterios de exclusión:

- A- Pacientes con nefropatía crónica establecida
- B- Diagnóstico fuera del Hospital Calderón Guardia
- C- Mujeres embarazadas
- D- Determinación de ancas positivos de forma secundaria; ya sea por medicamentos o por drogas.
- E- Pacientes con diagnóstico previo de otra enfermedad reumática

RESULTADOS

Al inicio del trabajo, se obtuvo una lista de los pacientes que tuvieron un laboratorio ANCA positivo entre el 2009 y el 2013 por parte del laboratorio de Inmunología del Hospital Calderón Guardia. Posteriormente, se mantuvieron los pacientes que tuvieron resultados ANCA francamente positivos (Anca P > y ANCA C >) según la definición de EUVAS.

Se obtuvieron un total de 71 pacientes con laboratorios positivos; de los cuales, 50 pacientes tenían un laboratorio francamente positivo.

Posteriormente se obtuvo una lista del departamento de estadística del Hospital Calderón Guardia, de todos los pacientes con diagnóstico de vasculitis Anca (GP, GPE, PAM o Vasculitis ANCA) en el mismo periodo de tiempo. Se obtuvo además la lista de todos los pacientes internados por parte del servicio de Reumatología en el mismo periodo de tiempo; sin embargo, esta lista solo comprendía del 2011 al 2013.

Todos los pacientes en la lista, estaban incluidos dentro de la lista del laboratorio. Los pacientes restantes, se buscó el diagnóstico definitivo; y descartó los pacientes que a pesar de tener un laboratorio positivo, no cumplían con el diagnóstico. Se redujo la lista de pacientes de 50 a 44 pacientes que cumplían con el diagnóstico.

De estos 44 pacientes, solo se logró obtener el expediente o la información pertinente de 39 pacientes; por lo que 5 pacientes quedaron excluidos del estudio a pesar de cumplir criterios por no contar con el expediente.

El promedio de casos que se presenta por año de vasculitis ANCA en el HCG es de 7.8 casos por año; siendo la distribución de casos por años como se presenta a continuación:

2009: un total de 9 casos

2010: un total de 10 casos

2011: un total de 5 casos

2012: un total de 5 casos

2013: un total de 10 casos

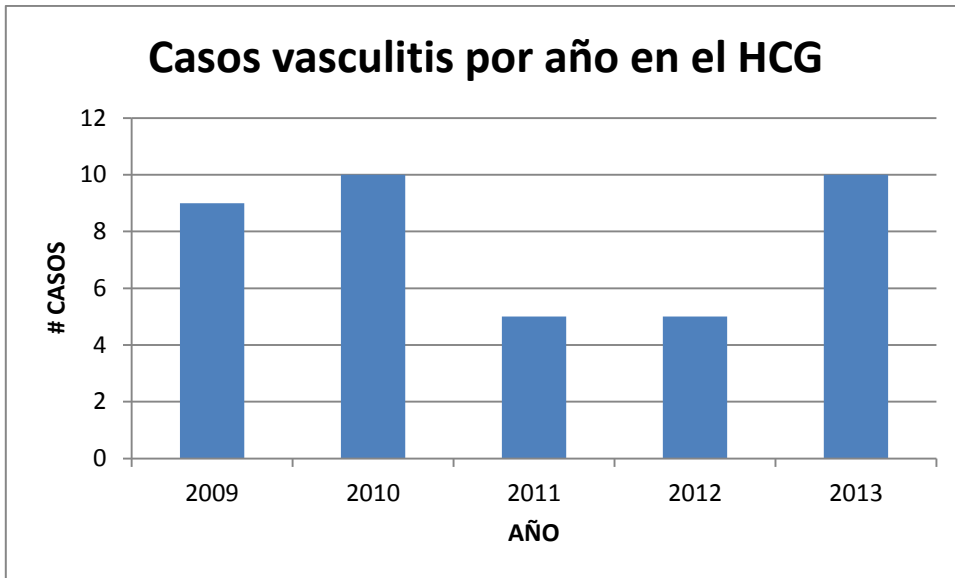


Grafico #1: Número de casos por año de vasculitis ANCA positiva en el HCG

En cuanto a la distribución según las enfermedades, la distribución fue la siguiente: Granulomatosis con Poliangeitis fue la principal con 28 casos de los 39 totales; la Granulomatosis con Poliangeitis eosinofílica o Churg-Strauss 3 casos; la Poliangeitis Microscópica 4 casos y finalmente en 4 casos no se logró determinar el tipo de vasculitis ANCA, y el diagnóstico se mantuvo como vasculitis ANCA positiva indiferenciada.

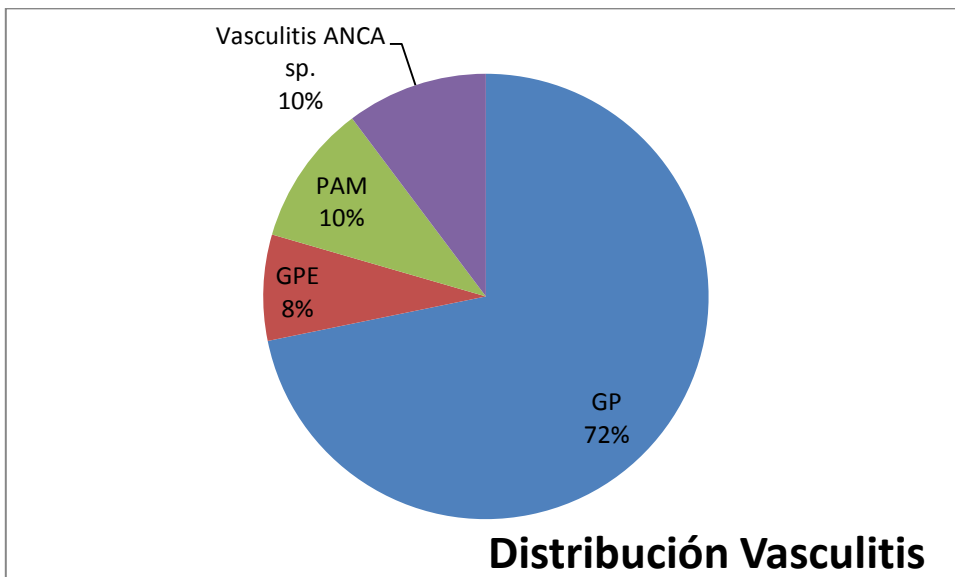


Grafico #2: Distribución según tipo de vasculitis ANCA positiva en el HCG del 2009 al 2013

En cuanto a la edad; el paciente más joven con vasculitis ANCA positivo tiene 15 años; y por otro lado el más añoso 73 años al momento del diagnóstico; lo cual da un promedio de edad al momento de diagnóstico de 44 años; con una Media de 45 años.

En cuanto a la distribución por género; tal y como se muestra en el gráfico número 3, predomina ligeramente la presencia de Vasculitis ANCA en pacientes masculinos. 22 pacientes eran masculinos, y 16 pacientes femeninos; para una relación de 1.4:1; lo cual no se considera una diferencia estadísticamente significativa.



Grafico #3. Distribución por género de las vasculitis ANCA positivas en el HCG del 2009 al 2013.

Esto a nivel general; si distribuimos por género y según tipo de vasculitis obtenemos; que en cuanto a la Granulomatosis con Poliangeitis la predominancia se dio en las mujeres (54%); en la PAM, Churg Strauss y la vasculitis ANCA indiferenciada fue más vista en el género masculino, 75%, 100% y 75% respectivamente.

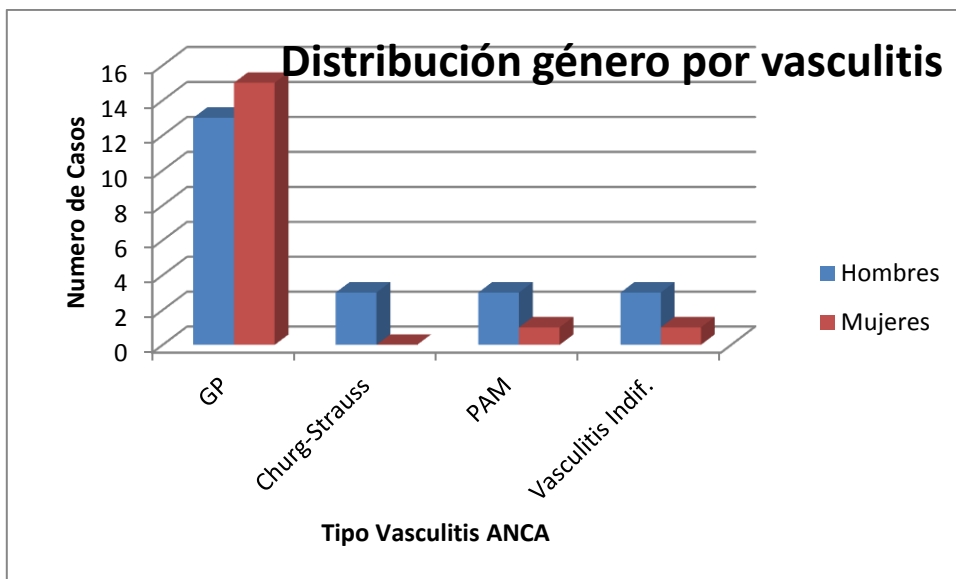


Grafico #4: Distribución de género según vasculitis ANCA en el HCG entre el 2009 y el 2013.

Basados en los datos de los expedientes clínicos, se determinó la latencia del diagnóstico. Este tiempo es el transcurrido en meses entre el momento en el que iniciaron los síntomas de la enfermedad; y el momento en el que finalmente se realiza el diagnóstico. Este tiempo tuvo una media de 16,3 meses, con una desviación estándar de +/- 10,6 meses. Siendo el mínimo tiempo 3.5 meses y el máximo de 58 meses. Con un promedio cercano a los 30 meses, sin embargo, por la heterogeneidad de la muestra, la media nos da una mejor idea de la latencia en el diagnóstico de estas enfermedades.

Tiempo Mínimo	Tiempo Máximo	Promedio	Media	Desviación Estándar
3.5	58	30,75	16,3	10,6

Cuadro#1: Latencia Diagnóstica en la vasculitis ANCA positiva en el HCG entre el 2009 y el 2013.

En cuanto a las comorbilidades; al momento del diagnóstico, se obtuvo datos acerca de si los pacientes padecían ya fuera de HTA, DM o ambas. Basado nuevamente en los expedientes clínicos, 8 pacientes (21%) eran Hipertensos; 4 pacientes eran diabéticos (10%); y 3 pacientes eran tanto hipertensos como diabéticos (8%); por lo que se puede considerar que de nuestra muestra, 15 pacientes padecían de una enfermedad crónica (38%); un valor alto que puede influenciar de forma indirecta en resultados de afección a órgano blanco.

Para los síntomas constitucionales, dado lo inespecíficos que pueden ser estos, se tomó en cuenta únicamente dos (fiebre y pérdida de peso); los que los libros de texto y artículos mencionan son los más frecuentes y por ende nos pueden orientar a un mejor diagnóstico.

21 pacientes tuvieron fiebre documentada (54%); y 14 pacientes (36%) tuvieron una pérdida de peso significativa documentada; porcentajes que como se discutirá más adelante, se asemejan mucho a lo dado a nivel internacional.

Las manifestaciones nasales al momento del diagnóstico se presentaron en 20 de los 39 pacientes (51%). De estos pacientes, la principal manifestación fue la de sinusitis en 15 de ellos (38% del total); en un segundo plano quedan epistaxis en 5 pacientes (13% del total), úlceras orales en 4 pacientes (10%) y destrucción del septo nasal en 3 pacientes (8%).



Gráfico #5: Manifestaciones nasales en las Vasculitis ANCA positivas en el HCG entre el 2009 y el 2013.

Si bien no todos los pacientes tenían TAC de senos paranasales (20 de los 39), todos los que no tenían la imagen, tenían al menos una valoración endoscópica por parte de un especialista en Otorrinolaringología.

En cuanto a manifestaciones auditivas; se logró documentar la presencia de hipoacusia en 12 de los 39 pacientes (30%). Cabe resaltar que en 11 pacientes no se realizó una audiometría. De estos 8 de los pacientes tuvieron una hipoacusia de origen nerviosa (21% del total de pacientes); y 4 hipoacusia de conducción (10% del total). En cuanto al vértigo, valor ya de por sí subjetivo; fue

descrito en el expediente de 9 pacientes (23% del total de pacientes ANCA); de los cuales 7 fueron pacientes en los que se documentó algún tipo de hipoacusia.

En lo que se refiere al resto de la vía aérea superior; en 5 de las pacientes se presentó una lesión; propiamente estenosis subglótica. En los 5, se trataba de pacientes femeninas, portadoras de Granulomatosis con Poliangeitis. Lo anterior corresponde a un 13% del total de los pacientes con Vasculitis ANCA positiva, y a un alarmante 18% de los pacientes con Granulomatosis con Poliangeitis; dado la severidad de lo que esta lesión representa. 4 de los Casos contaban con TAC de vía respiratoria positivo; y en los 5 casos se documentó la lesión mediante broncoscopía; mediante la misma se catalogó la estenosis como “leve-moderada” en 3 de los casos; y “severa” en 2 de ellos.

Cuadro #2 Manifestaciones de Vía aérea superior en pacientes con vasculitis ANCA positiva del HCG entre el 2009 y el 2013.

Manifestación	Pacientes	%
Sinusitis	15	38
Epistaxis	5	13
Ulceras Orales	4	10
Destrucción septo	3	8
Rinitis	1	2
Hipoacusia	12	31
Vértigo	9	23
Disfonía	2	5
Estenosis Subglótica	5	13

A nivel pulmonar; 12 pacientes tenían alteraciones en la radiografía de tórax (30%); y un total de 33 pacientes tenían alteración a nivel de TAC pulmonar. Cabe resaltar que se realizó TAC en 37 de los 39 casos; en los 2 que no se realizó fue por un aumento en el valor de la creatinina. Las principales manifestaciones anotadas fueron: Infiltrado Intersticial Bilateral; Nódulos Pulmonares, Derrame pleural, Cavitaciones pulmonares, Bronquiectasias; y en un caso la presencia de “datos sugestivos de hemorragia alveolar”.

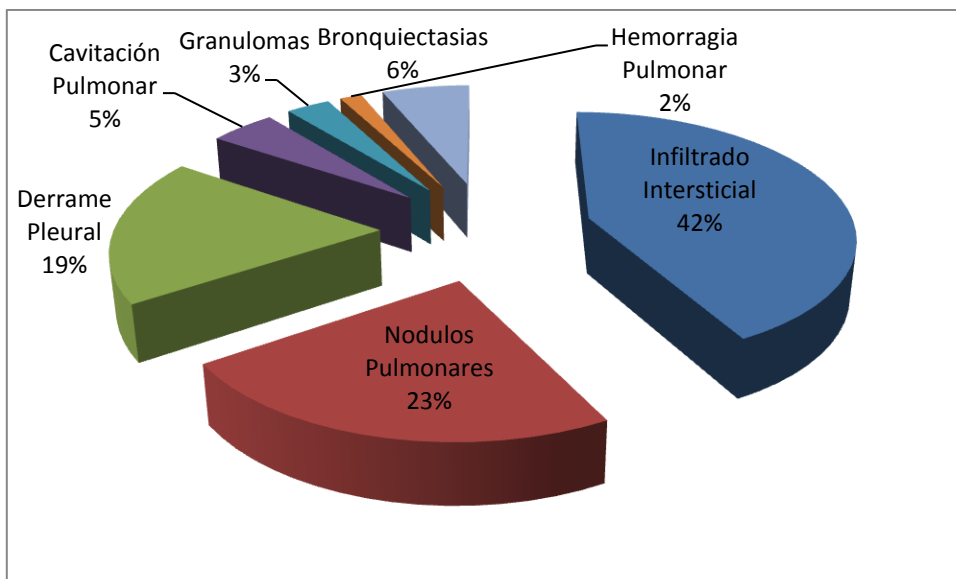


Grafico #6: Manifestaciones pulmonares de las vasculitis ANCA positivas en el HCG entre el 2009 y el 2013.

Las manifestaciones renales fueron otro punto esencial en la enfermedad. Estuvieron presentes en 15 de los pacientes (38%); cabe destacar que tanto los pacientes con vasculitis indiferenciada, como los que tenían diagnóstico de Churg-Strauss no presentaron ningún tipo de lesión renal. Los 4 pacientes con PAM y 11 de los 28 pacientes con GP (39%) presentaron algún tipo de manifestación renal. Hubo 2 pacientes con GP que manifestaron eritrocituria; sin embargo, esta no se presentó al diagnóstico, sino posterior al inicio de la ciclofosfamida; y en ambos casos desapareció al ajustar la dosis de la misma; por lo anterior se consideró un efecto adverso al medicamento y no una manifestación clínica de la enfermedad como tal.

Propiamente de los 15 pacientes, en 9 (60%) se encontró alteración en el sedimento urinario; los 15 presentaron proteinuria y hematuria. 8 de los pacientes presentó macro-proteinuria en la orina de 24 horas; y en 5 casos, la creatinina aumento en al menos 2 veces su valor normal (2 PAM y 2 GP).

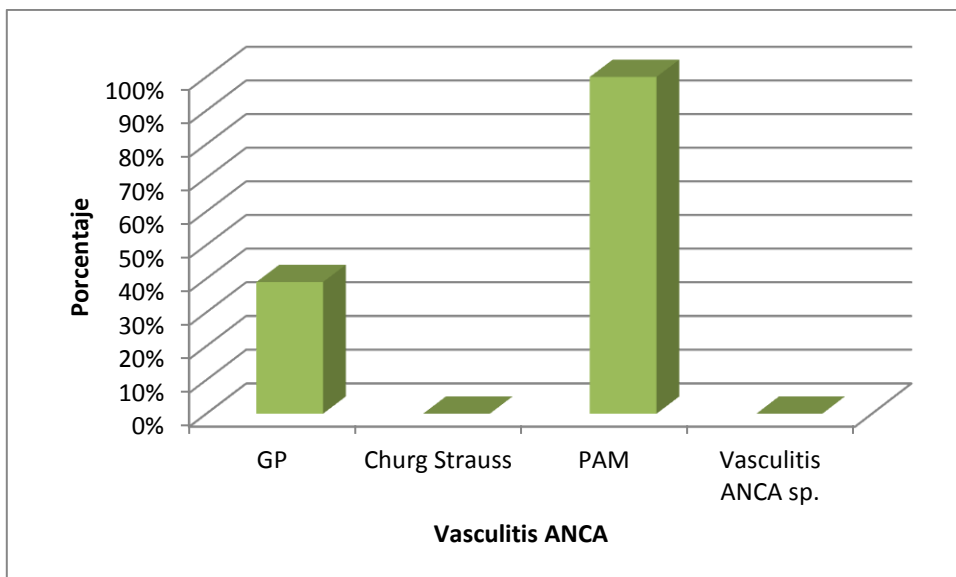


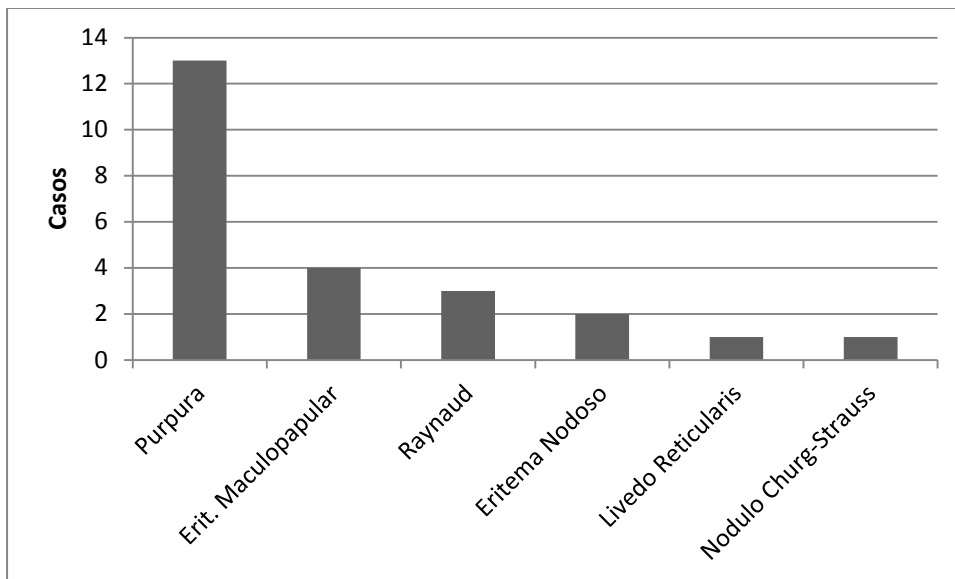
Grafico #7: Porcentaje de manifestación renal según tipo de vasculitis ANCA en el HCG entre el 2009 y 2013.

En las manifestaciones oculares, se presentaron en 9 pacientes en total. En total fueron 5 pacientes en los que el fondo de ojo realizado por parte del especialista en oftalmología reveló una Uveítis anterior; 2 casos era bilateral, y en los 3 restantes era unilateral y en los 3 del ojo derecho. Interesante que los 5 casos se trataban de una Granulomatosis con Poliangeitis. Los otros 4 pacientes con clínica oftálmica presentaron una epiescleritis; 2 de ellos eran portadores de GP, uno con GCPE o Churg-Strauss y uno con vasculitis ANCA indiferenciada. Los pacientes con PAM no tuvieron manifestaciones oculares.

Las manifestaciones cutáneas fueron sumamente frecuentes; se presentó en 24 de los 39 pacientes (62%).

2 de los pacientes con vasculitis ANCA indiferenciada presentaron un “eritema maculo-papular”; de los pacientes con Churg-Strauss uno presentó “lesiones purpúricas”, y en uno se describieron nódulos de Churg-Strauss. 3 de los pacientes con PAM presentaron purpura a nivel de miembros inferiores. De los 28 pacientes con GP, 17 presentaron lesiones cutáneas; en su mayoría “lesiones purpúricas”; 2 presentaron eritema nodoso, 3 se presentaron con fenómeno de Raynaud y en 1 de los pacientes se describió Livedo Reticularis.

Grafico #8: Manifestaciones cutáneas en las vasculitis ANCA positivas del HCG entre el 2009 y el 2013.



A nivel osteomuscular; 27 pacientes cursaron con lo que referían ser mialgias o artralgias (69%); manifestación meramente subjetiva, anotado en el cuadro inicial sintomático del paciente. 4 pacientes cursaron con artritis propiamente (10%), documentada en el expediente; 3 de ellos con artritis de rodilla, y en un caso con artritis de ambos tobillos. En los 4 casos, la artritis cedió de forma “autolimitada”. Llama la atención que 2 de los 4 pacientes fueron los pacientes diagnosticados con vasculitis de Churg-Strauss, lo que corresponde a un 66% de esta población.

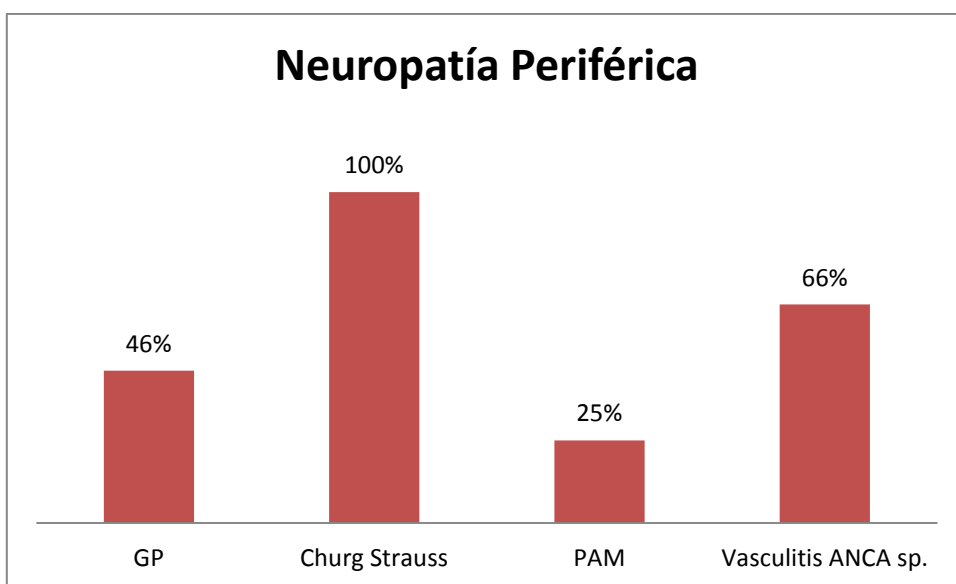
A nivel neurológico se marca una pauta importante; 3 pacientes con GP (10%) tuvieron manifestaciones de sistema Nervioso Central; en 2 de estos casos el TAC de SNC evidenciaba “zonas hipodensas parieto-temporales, en relación a pequeño evento isquémico”; en el caso remanente el TAC de SNC anota la presencia de “zonas de microinfarto a nivel occipital, con pequeña zona hiperdensa a correlacionar con pequeño hematoma”. En los 3 casos el Líquido cefalorraquídeo únicamente mostró un aumento en cuanto al nivel normal de proteínas y leucocitos (linfocitos); sin datos de un proceso infeccioso.

A nivel periférico, únicamente se realizaron EMG/VCN en 28 de los 39 pacientes, lo que limita un poco el diagnóstico de las enfermedad neurológica periférica. Cabe anotar que en todos los casos en que los pacientes referían sintomatología tipo parestesias o disestesias, se le realizó una VCN. El resultado final, fue una VCN positiva por “polineuropatía axonal asimétrica o mononeuritis

múltiple” en 19 de estos pacientes. Lo anterior corresponde a un 49% del total de pacientes con vasculitis ANCA; o bien un 68% de los pacientes que se le realizó un estudio nervioso.

Llama la atención dentro de los estudios positivos, que los 3 pacientes con GPE o Churg-Strauss tuvieron un diagnóstico de neuropatía periférica; 2 de los pacientes con Vasculitis ANCA indiferenciada fueron positivos; 1 de los pacientes con PAM y 13 de los pacientes con GP (46%). Cabe resaltar que de los 19 pacientes con una VCN positiva, se incluían 6 pacientes que padecían de base Diabetes Mellitus, comorbilidad que podría dar un falso positivo de esta prueba.

Grafico #9: porcentaje de neuropatía periférica según vasculitis ANCA en el HCG entre el 2009 y el 2013.



A nivel abdominal, se documentó un dolor abdominal en 8 de los pacientes (21%), al inicio del cuadro clínico, que se catalogó como inespecífico. De igual forma, 5 de los pacientes cursaron con diarrea aguda al momento del inicio de la sintomatología (13%). A pesar de que está descrito, y principalmente en la PAM; no se documentó ningún abdomen isquémico en los pacientes.

Finalmente, a nivel cardiaco; únicamente se vieron manifestaciones en 3 pacientes. 2 de ellos presentaron un cuadro descrito como “Insuficiencia Cardiaca Congestiva”, uno era portador de GP y el otro de GCPE, y cabe resaltar que ambos eran pacientes conocidos hipertensos de base; los 2 cuadros cedieron ante tratamiento usual (diuréticos). El tercer paciente, portador de GCPE presentó un Bloqueo Cardiaco de primer grado de “novo” o que no se observó en EKG previos; no era conocido hipertenso o diabético, y no utilizaba tratamiento betabloqueador, por lo que se consideró una complicación de la enfermedad.

En resumen, la afección cardíaca se presentó en 4% de los pacientes con GP; y en 66% de los pacientes con GCPE.

RESULTADOS RELACIONADOS A LOS HALLAZGOS DE LABORATORIO EN LOS PACIENTES CON VASCULITIS ANCA POSITIVA

Una gran parte de las variables tomadas en cuenta para este estudio fueron determinar cuáles son los hallazgos más importantes y frecuentes relacionados a estudios de laboratorio en las vasculitis ANCA positivas. Importante destacar que todos los laboratorios incluidos en el instrumento de recolección de datos (Anexo 1) fueron solicitados para la totalidad de los pacientes de la muestra; con excepción de las crioglobulinas, que únicamente fueron solicitadas en 2 pacientes con GP; en los cuales fueron negativas.

En primer lugar, en el hemograma se obtuvieron varios datos interesantes. 24 de los 39 pacientes mostraban la presencia de anemia (62%); a pesar de que no se analizó la anemia, si por datos de hemograma se anota que los 24 pacientes presentaron una anemia Normocrómica- Normocítica. A su vez, la hemoglobina promedio fue de 9,8gr/dl. Ocho pacientes cursaron con leucocitosis (21%), en ningún caso mayor a 14mil leucocitos/mm³; de hecho con un promedio de 12,800 leucocitos/mm³. 13 pacientes mostraron trombocitosis (33%), con un promedio de conteo de 545,000 plaquetas/mm³.

Si bien por las características del estudio, y propiamente para la inclusión de un paciente dentro del mismo, debían de presentar al menos un laboratorio ANCA positivo (P o C); si se obtuvo que existieron 10 pacientes con diagnóstico final de GP (35%) que tuvieron ambos significativamente positivos (tanto ANCA p como c); así como un paciente catalogado como PAM con ambos ANCA positivos. Dato que como se menciona en la literatura, la presencia de ambos ANCA positivos sugiere predominantemente una Granulomatosis con Poliangeitis.

La VES estuvo elevada en 36 de los 39 pacientes (92%); con un promedio de 57mm/h; de hecho en 18 pacientes (46%) estuvo documentada por encima de 70mm/h; dato que es sumamente útil a la hora de considera un diagnóstico. La PCR fue otro de los datos constantemente elevados en las distintas vasculitis ANCA; siendo positiva en 31 pacientes (79%), con un promedio de 52mg/dl.

El factor Reumático fue positivo en 12 pacientes con vasculitis ANCA (31%); mientras que el ANA fue positivo en tan solo 5 pacientes, y todos en títulos bajos (promedio de 1,8mg/dl).

Respecto al resto de los valores; la hipergammaglobulinemia se observó en 15 pacientes (38%); por otro lado, ninguno de los pacientes cursó con disminución del complemento (C3 o C4) de forma significativa; y como se mencionó anteriormente, en los 2 casos que se realizaron Crioglobulinas, en ambos fueron negativas.

Cuadro#3: Resultados de laboratorio positivos en pacientes con vasculitis ANCA positiva en el HCG entre el 2009 y el 2013.

Hallazgo de laboratorio	Porcentaje
Anemia N-N	62%
Leucocitosis	21%
Trombocitosis	33%
Ambos ANCA +	28%
FR +	31%
ANA +	13%
VES elevada	92%
PCR elevada	79%
Hipergammaglobulinemia	38%
Hipocomplementemia	0%

RESULTADOS RELACIONADOS A LOS HALLAZGOS DE ESTUDIOS DE GABINETE EN LOS PACIENTES CON VASCULITIS ANCA POSITIVA.

Las radiografías tomadas en cuenta para el estudio son únicamente las radiografías de tórax. Las radiografías de senos paranasales o con técnica de "Waters", actualmente no se considera una herramienta diagnóstica de sinusitis por parte del colegio americano de otorrinolaringología, por lo que no se tomaron en cuenta.

Para la radiografía de tórax se tomó en cuenta la presencia de un reporte de la misma, o la anotación de su descripción por parte del médico tratante en el expediente. Se realizó al menos una radiografía de tórax en cada paciente de la muestra; solo en 1 caso existía un reporte como tal de un radiólogo, en el resto existían anotaciones en el expediente. En 12 pacientes, se reportó una radiografía como "anormal" (31%). 4 pacientes reportaron infiltrado intersticial perihiliar y bilateral, 2 pacientes con infiltrado pulmonar apical; 3 con nódulos pulmonares, 2 casos con derrame pleural bilateral y en un caso cavitaciones pulmonares.

Se tomaron en cuenta tanto TAC de senos paranasales, como pulmonares. Se realizaron en total 20 TAC de senos paranasales; los cuales reportaron en 1 caso una destrucción del septo nasal; y en 12 casos una sinusitis; en 8 casos se reportó como normal. La principal sinusitis reportada fue la maxilar en 66 % de los casos; en segundo lugar la etmoidal en 25% de los casos.

El TAC de tórax se realizó en 37 de los 39 pacientes; una cifra que considero sumamente importante, y que habla de una muy buena orientación diagnóstica; de hecho en los 2 casos que no se realizó, claramente se anota que no se hizo ante la limitante de la posible lesión renal (aumento en creatinina). 33 pacientes tuvieron un TAC de pulmón alterado; lo que habla nuevamente, de la importancia del TAC de tórax como herramienta diagnóstica, y de su necesidad a pesar de tener un paciente con una radiografía de tórax normal. Las principales manifestaciones anotadas en el reporte fueron como ya se anotó anteriormente: Infiltrado Intersticial Bilateral; Nódulos Pulmonares, Derrame pleural, Cavitaciones pulmonares, Bronquiectasias; y en un caso la presencia de “datos sugestivos de hemorragia alveolar” (ver Gráfico #6).

En cuanto a procedimientos endoscópicos; se tomaron en cuenta para el estudio tanto la endoscopia nasal realizada por el servicio de Otorrinolaringología, como las broncoscopias realizadas por el servicio de Neumología.

Se realizaron en total de 20 endoscopías nasales; de las cuales, se anotan en 14 casos positiva por sinusitis inflamatoria; y en 3 casos una destrucción del cartílago nasal. De los 20 procedimientos se realizaron 8 biopsias de mucosa nasal, y 1 de una úlcera oral. Los resultados son poco alentadores e inespecíficos, siendo el diagnóstico de “Proceso inflamatorio inespecífico” el predominante en 6 de las biopsias, y 3 biopsias reportadas como normales.

Se realizaron en total once broncoscopias, en 9 pacientes; 7 pacientes portadores de GP y dos pacientes portadores de PAM. De las 11 broncoscopias se reportaron como anormales o “patológicas” nueve de ellas (2 normales; una PAM y una GP). Se observaron 5 pacientes con presencia de una estenosis subglótica; los 5 pacientes eran portadores de GP; 4 de ellos con “edema de cuerdas vocales”. Se reportó además presencia de una estenosis bronquial en 2 pacientes (con GP), en ambos casos en el Bronquio principal izquierdo; un paciente con necrosis bronquial, y en un paciente con diagnóstico de PAM se reportaron “remanentes hemáticos” a nivel bronquial.

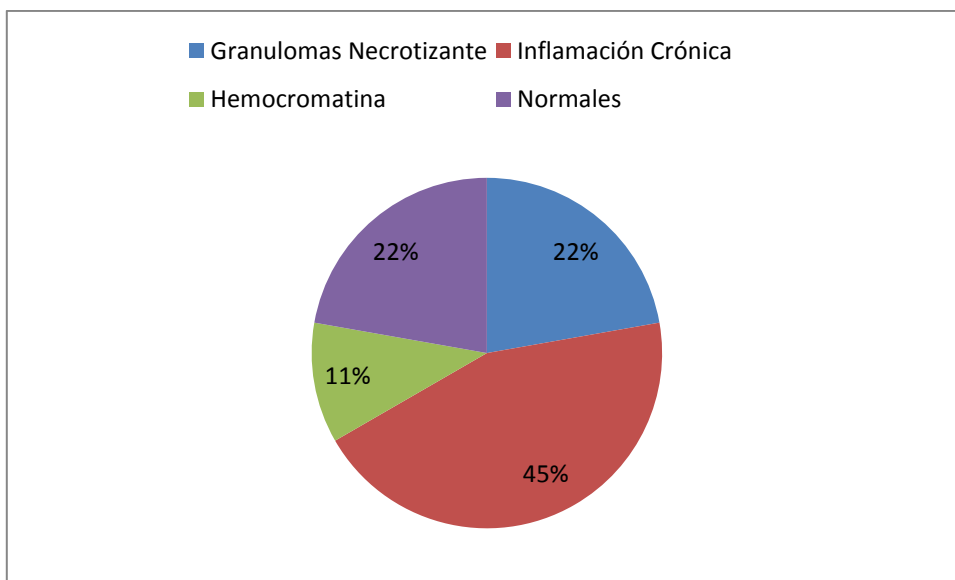
Los resultados del resto de los estudios de gabinete tomados en cuenta (VCN, audiometría), ya fueron mencionados anteriormente

RESULTADOS RELACIONADOS A LOS HALLAZGOS HISTOLOGICOS EN LOS PACIENTES CON VASCULITIS ANCA POSITIVA.

Al momento de realizar endoscopías nasales, se realizaron 8 biopsias de mucosa nasal, y 1 de una úlcera oral. Los resultados como se mencionaron anteriormente fueron muy inespecíficos, siendo el diagnóstico de “Proceso inflamatorio inespecífico” el predominante en 6 de las biopsias, y 3 biopsias reportadas como normales (incluido el de la úlcera oral). El pobre desempeño diagnóstico de las biopsias nasales ya ha sido descrito desde hace mucho en la literatura, y parece que a nivel local no existe una excepción.

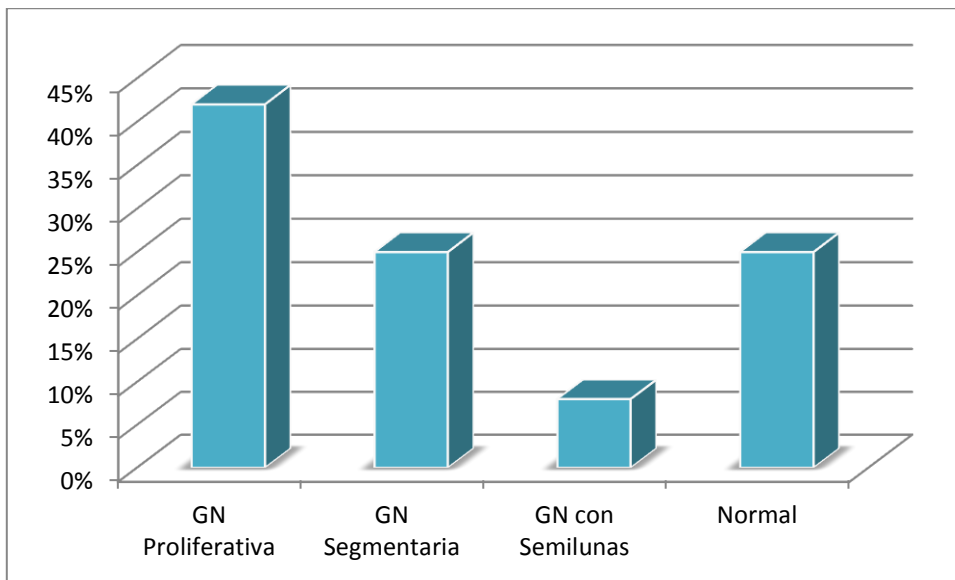
De 9 biopsias pulmonares realizadas, las 9 fueron transbronquiales tomadas durante la broncoscopia. 8 de los pacientes portadores de GP, y uno portador de PAM. 2 fueron reportadas como normales, 1 se reportó con “hematíes, hemocromatina como remanentes de sangrado recientes” en el paciente con diagnóstico de PAM; 4 pacientes con “inflamación crónica”, y en 2 casos se reportaron la presencia de “Granulomas de centro necrotizante negativos por BAAR”

Grafico #10: Resultado de biopsias transbronquiales en pacientes con vasculitis ANCA positiva en el HCG entre el 2009 y el 2013.



A nivel renal, se realizaron un total de 12 biopsias; 9 en pacientes con GP, 2 en pacientes con PAM y 1 en un paciente con vasculitis ANCA inespecífica. 3 de ellas (2 GP y la vasculitis inespecífica) fueron reportadas como normales. Las 9 restantes se presentaron con datos de “glomerulonefritis evidente”; 5 de ellas con un compromiso Proliferativo; 3 de ellas (una de las PAM) con un compromiso segmentario; y en 1 caso (PAM) con presencia de semilunas. En 7 de estas biopsias se logró montar un estudio de inmunohistoquímica; y en las 7 se determinó que se trataba de una glomerulonefritis “pauci-inmune”.

Grafico #11: Histología Renal en pacientes con vasculitis ANCA positiva en el HCG entre el 2009 y el 2013.



Se realizaron además 3 biopsias de piel; los 3 pacientes eran portadores de GP y fue donde presentaron lesiones “purpúricas” en miembros inferiores. 2 de las biopsias diagnosticaron la presencia de una vasculitis leucocitoclástica, y una fue reportada como “Proceso inflamatorio agudo”.

Se realizó una única biopsia de nervio sural, la cual fue reportada como normal; esta en un paciente con una vasculitis ANCA inespecífica.

RESULTADOS RELACIONADOS AL TRATAMIENTO, REINTERNAMIENTOS Y FALLECIMIENTOS EN LOS PACIENTES CON VASCULITIS ANCA POSITIVA

Dentro de las variables analizadas, se obtuvieron los datos de los principales tratamientos, con los cuales se inició el manejo de la enfermedad. En general, el esquema descrito de inducción para vasculitis ANCA severa fue utilizado en 34 pacientes (87%); esta inducción fue realizada con esteroides orales (parenterales en 12 de los casos), y ciclofosfamida oral. 2 pacientes con Churg-Strauss recibieron ciclofosfamida oral sumado a una dosis menor de esteroide (aproximadamente 0,5mg/kg de peso diario); y en 3 casos (1 paciente con GP y 2 de vasculitis indiferenciada); se utilizó una inducción únicamente con esteroides.

Cabe resaltar, que de los 36 pacientes que recibieron ciclofosfamida como inducción; únicamente en 13 de ellos se utilizó profilaxis con Trimetoprim-Sulfametoxazol.

La terapia de mantenimiento que se utiliza primordialmente es la Azatioprina; la misma fue el medicamento de elección en 33 de los 39 pacientes (85%); en segundo lugar se utilizó el Metotrexate en 5 pacientes (13%) y en un único caso se requirió de Micofenolato Mofetilo (3%).

El tratamiento con Rituximab fue utilizado en 3 pacientes; los 3 pacientes eran portadores de GP. En los 3 casos se justificó como una reactivación de la enfermedad a pesar del tratamiento basal; 2 por actividad renal (elevación de la proteinuria en la orina de 24 horas); y en un caso por estenosis subglótica. En los 3 casos se anota una buena evolución del paciente a los 6 meses.

Cuadro #4: Tratamiento de inducción utilizado en las vasculitis ANCA positivas en el HCG entre el 2009 y el 2013.

Tratamiento	Pacientes	Porcentaje
GCS oral + CCF IV	0	0%
GCS oral (1mg/kg/día) + CCF oral	22	56%
GCS oral (0,5mg/kg/d) + CCF oral	2	5%
GCS IV + CCF IV	12	31%
GCS IV + CCF oral	0	0
GCS oral solos	3	8%

Cuadro #5: Tratamiento de mantenimiento utilizado en las vasculitis ANCA positivas en el HCG entre el 2009 y el 2013.

Tratamiento	Pacientes	Porcentaje
Azatioprina	30	77%
Metotrexate	5	13%
Micofenolato	1	3%
Rituximab	3	8%

Se tomaron en cuenta además notas del expediente en el primer año posterior al diagnóstico del paciente; con el fin de observar el porcentaje de recaídas de la enfermedad, manejadas ya fuera en forma ambulatoria, o mediante internamiento; de la misma forma se dio seguimiento por un año, esperando la presencia de infecciones significativas.

En total 27 de los 39 pacientes (69%) sufrieron de una recaída o reactivación de su enfermedad; de estos 27 pacientes, 13 ameritaron un reinternamiento (33%). El promedio del tiempo de la recaída fue de 9,8 meses. La distribución corresponde a 21 pacientes con GP, 3 de los pacientes con PAM, y los 3 pacientes con GCPE; ninguno de los pacientes con la vasculitis ANCA inespecífica. La principal razones de recaída fueron: actividad pulmonar (48%), actividad renal (37%), manifestaciones cutáneas (7%) principalmente.

En cuanto a procesos infecciosos en el primer año posterior al diagnóstico; se dieron en 18 pacientes (46%); con un promedio de infección de 3,8 meses. El principal sitio de infección fue de vía respiratoria (61%), y en segundo lugar de Tracto Urinario (33%). Importante resaltar que los 18 pacientes con infección 10 eran parte del grupo de pacientes con una enfermedad más severa, que habían requerido inducción con esteroide y CCF parenteral; los otros 8 eran pacientes que ameritaron inducción con GCS y CCF oral. Y todavía llama más la atención que únicamente uno de los pacientes que recibió Trimetoprim-Sulfametoxazol como profilaxis sufrió una infección (Vía urinaria); lo que habla en favor de la protección brindada por este medicamento.

Como parámetro final del estudio, se investigó el número de pacientes fallecidos; así como sus causas. De 39 pacientes diagnosticados con vasculitis ANCA positiva en estos 5 años del estudio; al momento de cierre del mismo (noviembre 2014), se habían documentado un total de 5 fallecimientos (13%). El tiempo promedio del fallecimiento desde el diagnóstico al mismo, fue de 13,2 meses. Los 5 pacientes se componían de 3 pacientes con diagnóstico de GP y 2 con diagnóstico de PAM. 3 de las muertes (60%) fueron por causas infecciosas (2 infecciones de vía aérea baja y una endocarditis bacteriana), 1 paciente por neoplasia de fondo (Linfoma no Hodgkin) y un paciente con diagnóstico de “insuficiencia Renal Crónica”.

DISCUSION

Las vasculitis ANCA positivas son enfermedades únicas; con una muy amplia variedad de manifestaciones clínicas; que afectan uno y generalmente varios órganos al mismo tiempo. Lo anterior sumado a su baja incidencia lleva frecuentemente a diagnósticos tardíos y por ende tratamiento iniciado tardíamente; lo que finalmente lleva a un pronóstico más sombrío en cuanto a morbi-mortalidad del paciente.

La población del presente estudio fue tomada de la totalidad de pacientes que estuvieron hospitalizados en al menos una ocasión entre el 1ero de enero del 2009 y el 31 de diciembre del 2013; los cuales presentaran un laboratorio ANCA positivo y fueran diagnosticados finalmente con alguna de las patologías que constituyen las vasculitis ANCA positivas.

Se obtuvo una lista de todos los pacientes con un laboratorio ANCA positivo en esas fechas, y luego, correlacionando con la oficina de estadística del HCG y el censo del Servicio de Reumatología, se obtuvo un total de 39 pacientes con estos diagnósticos en 5 años.

La oficina de Bioestadística del Hospital Calderón Guardia, refiere que la población adscrita a este nosocomio para el año 2013 fue de 1.475.715 personas; si tomamos en cuenta que fueron un total de 39 casos de vasculitis ANCA positivas; obtenemos una prevalencia de estas enfermedades de 0,000026% (26 casos por millón de pacientes). La Vasculitis ANCA más prevalente sin duda alguna fue la Granulomatosis con Poliangeitis (GP); cuya prevalencia según este estudio fue de 18 casos por millón de habitantes; prevalencia un poco inferior, pero cercana a la reportada en Estados Unidos y en general a nivel mundial.

En relación a la edad de inicio de la enfermedad; la mayoría de los estudios varían el promedio de edad en los que se presentan las enfermedades dependiendo de la zona en la que se presente el estudio. En este estudio en particular la edad promedio fue de 44 años (edad mínima de 15 años y máxima de 73 años), con una media de 45 años. Datos similares a los observados en las mismas latitudes (estudios Asiáticos); y un poco similares a los 32 años de promedio observado en el estudio de GP en el Hospital México.

Al igual que en estudios Norteamericanos y Europeos, la principal Vasculitis ANCA positiva en el estudio fue por mucho la Granulomatosis con Poliangeitis, que representó un 72% de la muestra.

La distribución por género de las vasculitis siempre se ha considerado cambiante; en el sentido de que algunos estudios no encuentran diferencia entre masculino/femenino; y otros como el estudio NORVASC encuentra una leve predominancia en el sexo masculino. En el presente estudio, fue interesante el hallazgo que en cuanto a vasculitis ANCA en general, la relación fue claramente a favor de los hombres con una relación de 1.4:1 (semejante a lo documentado en estudios grandes); este patrón se observó con más claridad en las vasculitis ANCA menos predominante; sin embargo, en lo que respecta a la GP, la predominancia se dio en mujeres (54% vs 46%). En términos generales, las diferencias no son estadísticamente significativas, y se considera que las vasculitis ANCA se presentan igual por sexo; sin embargo, la leve predominancia en el género femenino es semejante a la encontrada en otro estudio realizado en el país.

El tiempo de latencia rara vez se describe en los estudios; prácticamente no se estudia; en algunos estudios se menciona un tiempo de latencia de hasta 18 meses para la GP. En nuestro caso, la medida fue sumamente similar, con una media de 16,3 meses. Esta es una de las principales causas del estudio, ya que evidencia que los diagnósticos se están realizando en una fase tardía de la enfermedad que acarrea comorbilidades. El diagnóstico debe de ser sospechado en los primeros meses, con el fin de realizar una referencia oportuna con un especialista.

El análisis de comorbilidades se hizo principalmente para valorar 2 de las enfermedades más prevalentes de nuestro país, que puedan confundir en cuanto a la presentación clínica y complicaciones de las vasculitis ANCA. Se encontró que hasta un 39% de los casos analizados era conocido portador de al menos una de estas enfermedades (HTA o DM); lo cual lleva a tener nuevas consideraciones en cuanto al diagnóstico, así como al manejo una vez establecido el diagnóstico de la vasculitis; principalmente por las complicaciones de las enfermedades; así como efectos adversos de los medicamentos, como por ejemplo, la hiperglicemia esteroidea en un paciente ya diabético de base.

El análisis de la clínica presentada por estos pacientes da hallazgos interesantes. En cuanto a síntomas constitucionales, se tomaron los que por literatura se consideran más importantes como lo son la fiebre y la pérdida de peso. La fiebre se documentó en más de la mitad de los pacientes (54%), y la pérdida de peso en una tercera parte de la población (36%). Si bien son signos inespecíficos; obligan a descartar importantes enfermedades de alta morbilidad, que podrían llevar a una sospecha más temprana de las vasculitis en el contexto clínico adecuado.

En cuanto a los signos de vía aérea superior, se encontró que al menos la mitad de los pacientes tenían manifestaciones nasales; siendo la principal la sinusitis; manifestación clínica, que usualmente puede ser incluso sospechada de forma clínica a un nivel primario. El 51% de los pacientes con manifestaciones nasales semeja los reportes en la literatura que hablan de un 50-65% dependiendo de la vasculitis (62). El resto de las manifestaciones nasales, son valorables con una buena historia clínica y examen físico; epistaxis, rinorrea, úlceras orales, inclusive destrucción de septo nasal. Las manifestaciones en general coinciden en porcentajes, con lo descrito para la GP por parte del Dr. Fauci en su estudio Epidemiológico (105).

A nivel oral, no se encontró ninguna lesión típica; si bien un único paciente tuvo una úlcera oral, no se observó ningún paciente con lesiones en "strawberry". Si las lesiones a nivel subglótico descritas hasta en 15% de los pacientes con GP en forma de estenosis traqueal (87), fue vista en 5 pacientes con GP (18%); y justamente como describen algunos trabajos al respecto, se vio más en pacientes femeninas y menores de 40 años (105).

Nuestro estudio en cuanto a manifestaciones otológicas, evidenció una hipoacusia en 30% de los pacientes, que asemeja lo descrito en la literatura (97), que habla de hipoacusia semejante entre las distintas vasculitis ANCA entre un 25-42%. En general el vértigo se presentó en un mayor porcentaje al descrito (se dice son menos de 10%) en un 23%; sin embargo, hay que tener en cuenta que es un síntoma sumamente subjetivo, imposible de medir de alguna forma y en nuestra serie se asoció primordialmente a la hipoacusia.

A nivel osteomuscular; para ninguna de las vasculitis representa una sintomatología que nos haga pensar en estos diagnósticos. La presencia de mialgias o artralgiás son sumamente subjetivas y frecuentes en distintas patologías; en nuestro estudio no se dio la excepción; presentes en 70% de los pacientes, traducen poco debido a su sin fin de etiologías probables. Si llama la atención que 10% de los pacientes desarrollaron artritis propiamente; en un porcentaje como descrito en la literatura que habla de un 10%-18% (104). De hecho se asemeja a lo descrito, en el sentido de que predomina a nivel de miembros inferiores, usualmente es transitoria; y según estudios epidemiológicos, se presenta con más frecuencia en la GCPE, como en nuestra serie de casos.

Las manifestaciones oculares se menciona en la literatura se presentan en un 13-25% al momento del diagnóstico; y hasta en un 40% de los casos durante la evolución. En este estudio, se presentaron en un porcentaje acorde con el de la literatura (23%); De hecho, las manifestaciones

principales vistas en el estudio coinciden con los signos que usualmente se presentan las vasculitis ANCA; que son la Uveítis anterior, y la epiescleritis. Si cabe resaltar que ningún paciente presentó proptosis ocular por formación de pseudotumor cerebral.

El punto pivote en estas enfermedades sigue siendo las manifestaciones pulmonares; y como se observó en el presente estudio, realmente son los datos clínicos que nos terminan de orientar; o que por el contrario, ante su ausencia nos hace considerar otros diagnósticos. Las principales series epidemiológicas mencionan que en la PAM y en la GP se presentan síntomas pulmonares entre un 50-87% de los casos; 64% si se considera una GCPE (104); En nuestra serie, considerando la tomografía pulmonar, 84% de los pacientes presentaron una afección pulmonar; con síntomas que iban desde tos hasta disnea principalmente; y con hallazgos principalmente los de un infiltrado intersticial o nódulos pulmonares como los 2 principales hallazgos imagenológicos.

Las manifestaciones renales se presentaron en 38% de los pacientes con vasculitis ANCA en general. La literatura lo que ha documentado es que la afección renal se ve primordialmente en la GP en un 20% en su etapa inicial (39% en nuestro caso) y hasta en un 48% de las PAM en su etapa inicial (100% con alteraciones); siendo la afección renal una manifestación rara en la GCPE (en este estudio ningún paciente con GCPE tuvo lesión renal). (62,88). Las manifestaciones son muy importantes, ya que la lesión renal es de los principales órganos afectados, y tal vez el que más traduce una aumentada morbi-mortalidad al menos en la GP y PAM. En este estudio, se mostró que las manifestaciones iniciales tales como eritrocituria, alteración del sedimento urinario, proteinuria; aumento en la creatinina e incluso la macroproteinuria; son estudios disponibles en un primer nivel; que con la sospecha adecuada un médico general puede referir prontamente un paciente a un especialista para inicio de un tratamiento que le salvará la vida. Dentro de los resultados, es importante señalar que de los 9 pacientes que tenían un sedimento urinario alterado, 8 tuvieron datos de macro-proteinuria en la orina de 24 horas; lo que habla de una cercana relación; y de la importancia que transfiere la alteración de un sedimento, o de uno normal.

La afección neurológica se denota como rara; la del SNC se presenta rara vez al momento del diagnóstico, aunque si se describe que tiene mayor probabilidad de ocurrir en los primeros 3 años de la enfermedad; y especialmente en GP. Una amplia gama de lesiones se describen, desde datos sugestivos de eventos isquémicos, pseudo-tumores hasta paquimeningitis. En nuestro estudio fueron 3 los pacientes (justamente con GP) que presentaron una manifestación de SNC; con los 3

presentando lesiones hipo/hiperdensas semejantes a un evento cerebro-vascular. Cabe destacar que 1 de esos pacientes era portador de DM, y uno de los otros dos era Hipertenso; enfermedades que aumentan el riesgo propiamente de un evento cerebrovascular; sin embargo, el hallazgo al líquido cefalorraquídeo de una pleocitosis linfocitaria como se encontró en estos pacientes, puede sugerir una actividad de la enfermedad. En cuanto a neuropatía periférica, los estudios epidemiológicos describen que es más raro (20% en GP), pero que principalmente se da en la GCPE; caso que ocurrió en este estudio; donde se documentó una neuropatía periférica en casi la mitad de los pacientes; y de ellos, la vasculitis que predominó fue la GCPE como se describe en la literatura; sin embargo, impresiona que los porcentajes son sumamente elevados; esto se puede deber a varios factores que podrían estudiarse a posterior en otros estudios; como el hecho de que se incluyen pacientes diabéticos que ya de por sí pueden tener un daño neuropático basal; y se debe de tomar en cuenta que la realización de la VCN es un método muy “operador dependiente”, con alta variabilidad interoperador.

Las manifestaciones cutáneas se presentan hasta en un 34% de los casos de vasculitis ANCA positiva al momento del diagnóstico (104); en este estudio se documentaron en un 62% de los pacientes; porcentaje también bastante alto; sin embargo, se tomó en cuenta la descripción de un “eritema maculo-papular” que es un hallazgo sumamente inespecífico. Si se cambia este hallazgo, se obtiene un porcentaje de 48%, más cercano a lo descrito. Aun así, la presencia de una púrpura palpable fue la principal manifestación; y se mantiene como un signo que nos debe hacer sospechar el diagnóstico de una vasculitis.

Importante resaltar que, como se mencionó en el marco teórico, la GCPE si bien no afecta riñón, es la vasculitis ANCA que más afecta el corazón. En esta serie se encontraron 2 casos con signos adjudicables a la vasculitis sistémica; un caso con ICC y otro con un bloqueo cardiaco del nodo Atrio Ventricular; sintomatología que se ha descrito como las principales manifestaciones de la vasculitis ANCA. Dichosamente los casos no tuvieron un progreso cardiológico y se controlaron junto con la enfermedad.

Dentro de los pacientes no hubo ningún tipo de afección de hipófisis como se describe en algunas series; ni tampoco existieron mujeres embarazadas en el estudio.

Respecto a los estudios de laboratorio; es importante resaltar, que a excepción de los laboratorios inmunológicos esenciales para un diagnóstico final; la sospecha puede darse con recursos de

laboratorio y gabinete de gran accesibilidad; razón que obliga a médicos generales del sector primario a conocer este tipo de enfermedades, con el fin de reducir el tiempo de latencia diagnóstica. Solamente en el hemograma se observaron alteraciones en más dos terceras partes de los pacientes con vasculitis ANCA (62%); manifestaciones que obligan a la investigación y el descarte de una enfermedad de fondo como lo son la anemia normo-normo (62%), la leucocitosis (21%) y la trombocitosis (33%). Tanto la leucocitosis como trombocitosis obedecen a un proceso inflamatorio crónico, al igual que la misma anemia. Las cifras promedio obedecen a los valores descritos en la literatura internacional (anemia normo-normo descrita como entre 9 y 10gr/dl).

Si bien la presencia de un ANCA positivo era indispensable para la inclusión del paciente en el estudio; si se logró observar que 35% de los pacientes presentaban ambos ANCAs positivos de forma significativa; y tal como lo describen los estudios epidemiológicos (60), en su mayoría, al asociar ambos positivos predomina la presencia de una GP.

Los reactantes de fase aguda, como ha sido descrito, son un punto pivote en estas enfermedades; su bajo costo, accesibilidad y sensibilidad brindan una ayuda importante. La VES estuvo aumentada en 92% de los pacientes, y la PCR en 79% de ellos; porcentajes sumamente altos; que llevan a cualquier clínico a sospechar de una enfermedad de origen inmunológico; y más cuando se evidencia que poco menos de la mitad de los pacientes (46%) presentaron una VES sumamente alta. Si bien la VES puede elevarse por varios mecanismos de forma “falsamente positiva”; como por ejemplo la anemia, un resultado por encima de 70mm/h difícilmente se puede explicar por algo que no sea una enfermedad inflamatoria.

El Factor Reumático, descrito en la literatura positivo en 50% de los pacientes con vasculitis ANCA; en esta serie fue positivo en 31% de los casos. Dato que podría confundir inicialmente, si se trata de un paciente que inicia con síntomas osteomusculares, incluido artritis.

Los estudios de gabinete son pruebas de gran importancia diagnóstica; para seguimiento del paciente, y toma de decisiones en cuanto a tratamiento de un paciente. La radiografía de tórax, si bien se describe que tiene poca sensibilidad en detección de fenómenos pulmonares en estos pacientes, en nuestro caso fue positiva en 31% de los pacientes con vasculitis ANCA; que si bien es un dato bajo; analizando desde la perspectiva de riesgo/beneficio, y por costo es un estudio esencial, y que significa una gran diferencia para ese tercio de pacientes con Vasculitis.

Sin duda alguna; y como lo describe la literatura internacional (mencionado en marco teórico), el TAC es el método ideal para el diagnóstico de enfermedades pulmonares vasculíticas. En nuestra serie 84% tuvieron una alteración evidenciada en la Tomografía (y a 2 pacientes no se les realizó); cifra que coincide con lo estipulado en estudios epidemiológicos; incluso el hecho de que cerca de 40% de pacientes con Radiografía de tórax normal, presentan una TAC anormal. Esto mantiene la importancia, del abordaje extenso de este tipo de enfermedades en un centro completamente capacitado tanto para el diagnóstico como para el tratamiento. Las principales manifestaciones fueron las esperadas: infiltrado pulmonar, granulomas, cavitaciones, derrames; manifestaciones que no varían por tipo de vasculitis ANCA. Hubo un caso, en el que se sospechó de una hemorragia alveolar, justamente en un paciente con PAM; que si bien tenía una biopsia sugestiva, la imagen y evolución no fue la esperada para una hemorragia alveolar difusa.

En cuanto a las audiometrías y velocidad de conducción nerviosa; son pruebas sencillas, no costosas; que por lo encontrado en la serie son de gran ayuda. La hipoacusia se presentó en una tercera parte de los pacientes con vasculitis ANCA; que se logró documentar gracias a la acuciosidad de los médicos tratantes; sin embargo, no es un estudio que realicemos con frecuencia, a menos que la hipoacusia sea evidente. De la misma forma la VCN suministra una información importante; que en nuestra serie en particular son muchos los pacientes en los que se documentó una neuropatía. Ambos estudios no únicamente orientan hacia el diagnóstico de la enfermedad, sino que implican una afección sistémica, y un tratamiento específico para ese paciente; por lo anterior, me parece debería de incluirse dentro del protocolo de estudio de estos pacientes.

En relación a los procesos invasivos; la estenosis subglótica fue muy similar a la descrita por la literatura para la GP. Al tener porcentajes evidenciados similares a los de la literatura tanto de sinusitis, destrucción septo nasal y estenosis subglótica; de la misma forma los estudios endoscópicos nasal/bronquial se vuelven esenciales para diagnóstico, tratamiento y continuación de cada paciente.

Los estudios histopatológicos también se ajustaron mucho a lo descrito mundialmente. En cuanto a las biopsias nasales, en nuestro caso fueron inespecíficas, sin una orientación franca hacia el diagnóstico; hecho ya documentado de que los hallazgos típicos en una biopsia nasal es de alrededor de 10%. Por otro lado, la presencia de “necrosis + inflamación granulomatosa” esperada en 16% de las biopsias transbronquiales; se presentó en 25% de las muestras de GP de nuestra

serie; por lo que uno podría valorar el beneficio que nos pueda brindar el biopsiar estos pacientes, que ya de por sí idealmente deberían realizarse broncoscopías de base.

La histología renal fue la esperable, en pacientes que tenían proteinuria o alteración del sedimento; mostrando una glomerulonefritis pauci-inmune; lo que podría brindar un arma diagnóstica en la histología renal; que por un lado nos orienta hacia una GP o PAM, y por otro descarta otras enfermedades con clínica similar como el LES.

En lo que al tratamiento se refiere; el análisis fue sumamente sencillo; en todos los pacientes con diagnóstico de una vasculitis ANCA se utilizaron esteroides. Afortunadamente, existía el dato del peso del paciente, por lo que se pudo ver que en 5 pacientes se utilizó la prednisona a una dosis cercana a 0,5mg/kg/día; mientras que en 34 dosis de 1mg/kg.

La Ciclofosfamida se utilizó en casi todos los pacientes a manera de inducción (36 de 39 pacientes); con excepción de pacientes con vasculitis ANCA que se consideró "localizada". Como se mencionó en el marco teórico, la literatura ha evidenciado beneficio en su uso en forma tanto oral como parenteral; y se podría decir que queda a decisión de cada especialista su vía de administración basados en los riesgos de cada uno. En nuestros casos es evidente la preferencia por la CCF oral, 66% vs 33% del total de pacientes que recibieron CCF. Aunque el propósito del estudio no era analizar efectos adversos de los medicamentos; si se documentó en 2 casos cistitis hemorrágica, ambos con CCF parenteral; efecto adverso que resolvió con un ajuste de dosis.

El tratamiento de mantenimiento fue adecuado en todos los pacientes; iniciado en promedio a los 6 meses de la inducción; y con una clara preferencia por la Azatioprina; con el que pareciera haber existido una buena evolución de la mayoría de los pacientes; ya que la mayoría de los pacientes con recaídas, fueron designadas como "leves", y manejados de forma ambulatoria. Llama la atención que de los 13 pacientes que ameritaron reinternamiento por reactividad de su enfermedad, incluía los 5 pacientes con Metotrexate y el paciente con Micofenolato; sin embargo, al no ser objetivos del estudio; se deben realizar otros análisis más profundos para analizar efectividad o no de la terapia de mantenimiento a nivel local.

Cabe resaltar que los 3 pacientes en los que se utilizó el Rituximab, eran pacientes con falla a su inducción y en 2 casos a un inmunosupresor; y en los 3 pacientes la respuesta fue "muy buena" tanto clínica como por laboratorios. Efectividad ya descrita en estudios grandes como RITUXVAS y RAVE; que podrían motivar a un análisis más extenso a nivel nacional.

Los procesos infecciosos fueron más (46%) de lo descrito en la literatura (12-26%); con promedio de 3,8 meses que si se ajusta a lo observado en estudios epidemiológicos; y siendo la infección pulmonar y de vías urinarias las primordiales (como se espera). Cabe resaltar que, prácticamente todos los pacientes en los que se brindó una profilaxis con Trimetoprim-Sulfametoxazol durante los 6 meses de inducción, no sufrieron o tuvieron que ser internados por un proceso séptico. Lo anterior se ajusta a lo ya descrito en la literatura (105) y esta profilaxis, creo es por demás mandatorio para estos pacientes.

Finalmente; para el análisis de fallecimientos, se contó con la colaboración tanto del departamento de estadística, como de Archivo del hospital. La mortalidad fue relativamente baja; sin embargo, no despreciable; justamente mortalidad que podría evitarse con diagnósticos y tratamientos más pronto. La mortalidad descrita si evidencia la severidad que transmite la PAM (50% mortalidad); y el hecho que la primer causa sigue siendo los procesos infecciosos y como segunda causa la nefropatía, como descrita a nivel internacional. De resaltar que el paciente con Linfoma, ya era conocido portador de esta neoplasia hematológica desde antes del diagnóstico de la vasculitis (GP).

10. CONCLUSIONES

- 1- Las vasculitis ANCA positiva son enfermedades sistémica caracterizadas por afección multisistémica; pero con afinidad por ciertos órganos; principalmente pulmón y riñón en el caso de la GP y PAM; y de Pulmón y SNP en la GCPE; que son los órganos que confieren la mayor morbi-mortalidad
- 2- Las vasculitis ANCA positivas se presentaron en la población adscrita al Hospital Calderón Guardia en el 2013 con una prevalencia de 26 casos por millón de habitantes.
- 3- La vasculitis ANCA con mayor prevalencia en el Hospital Calderón Guardia en este periodo de estudio fue la Granulomatosis con Poliangeitis, antiguo Wegener; con una prevalencia de 18 casos por millón de habitantes.
- 4- En esta población, la edad promedio de aparición de esta enfermedad, es de 44 años; dato corroborado por una edad media de aparición de la enfermedad de 45 años.
- 5- En cuanto a género, a nivel general, existió una leve preferencia hacia el género masculino (1.4:1) en las vasculitis ANCA positivas. Relación aún mayor cuando se trata de la vasculitis de Churg-Strauss o de la PAM. Se determinó, sin embargo, que contrario a lo publicado o conocido, en nuestra población, hay una leve preferencia por las mujeres en la Granulomatosis con Poliangeitis; dato que concuerda con el otro estudio nacional de esta vasculitis.
- 6- El estudio encontró que a nivel local existe un tiempo medio de latencia entre la aparición de síntomas y el diagnóstico de la enfermedad de 16,3 meses. Lapso que se debe a múltiples factores, que son los que se deben encontrar, numerar y corregir, con el fin de mejorar la evolución en estos pacientes.
- 7- En general las manifestaciones clínicas de las distintas vasculitis, se presentaron en porcentajes similares a los descritos en la literatura mundial; en especial la norteamericana
- 8- Enfermedades crónicas de base como la hipertensión arterial, o la diabetes mellitus, están presentes en 39% de los casos de vasculitis ANCA positiva; esto confiere un mayor riesgo

para este paciente; desde un mayor retraso en el diagnóstico de la enfermedad, mayor morbilidad, restricción en cuanto a tratamientos y mayor riesgo de inmunosupresión y daño a órganos elementales, que confiere en sí una mayor mortalidad.

- 9- A nivel clínico; la presencia de fiebre y pérdida de peso; si bien no siempre pueden ser obtenidos de una forma objetiva; constituyen una importante base para sospecha de una enfermedad crónica. Las vasculitis ANCA positivas presentan estas afecciones en 54 y 36% de los casos respectivamente; por lo que deben ser básicas en la búsqueda de este diagnóstico.
- 10- Manifestaciones consideradas como menores en las vasculitis anca positivas, no dejaron de estar presentes, y en un porcentaje significativo de nuestra población. Manifestaciones nasales como la sinusitis; oculares como la uveítis; purpura palpable en piel, e incluso la afección cardíaca en pacientes con GCPE, rondan porcentajes entre los 30 y 50% de la población; y por ende los resalta como puntos clave en el diagnóstico y manejo de la enfermedad.
- 11- La hipoacusia estuvo presente hasta en una tercera parte de la población; y si bien no es un signo que normalmente busquemos en estas enfermedades; estamos a una audiometría de distancia de un fenómeno que no solo agrega mucha morbilidad al paciente; sino que nos puede llevar a un diagnóstico más temprano y a un mejor tratamiento de la enfermedad.
- 12- Como se ha dicho siempre; independiente de la vasculitis ANCA; el principal sitio de afección es el pulmón. Justamente en este estudio evidenció que este órgano se afecta en un 84% de los casos en cuanto a vía respiratoria inferior; y un 20% de los casos a nivel subglótico (en el caso de la GP). Siendo la principal fuente diagnóstica y de morbilidad en estas enfermedades.
- 13- Se evidenció además que el método ideal para evaluar pulmón es la Tomografía Axial Computarizada. Si bien cerca de 30% de los pacientes presentaron una alteración en la

radiografía convencional, 40% de los pacientes con un TAC alterado, tenían una radiografía normal.

- 14- El otro órgano con gran afección por prevalencia y la alta morbi-mortalidad que confiere es el riñón; al menos en la GP y PAM. En el presente estudio, un 38% de la población tuvo algún tipo de manifestación renal; porcentaje un poco más elevado de lo que se espera de forma aguda de la enfermedad. Que puede ser explicado por el amplio tiempo de latencia; incluso, a pesar de que se trató de una enfermedad “aguda”, 3 pacientes desarrollaron cifras de creatinina de insuficiencia renal. Se concluyó además que el sedimento urinario y otros datos de glomerulonefritis como hematuria o proteinuria fueron completamente fidedignos de una alteración glomerular (histológica evidente); esto pone al alcance del primer nivel la posibilidad de descartar lesión a este órgano.
- 15- Especial atención se le debe dar a las manifestaciones nerviosas; en específico al sistema nervioso periférico; la cual se dio en cifras sumamente elevadas; incluso en el 100% de los pacientes con GCPE; lo que agrega morbilidad importante, y ameritó un tratamiento específico y más agresivo. Es imperativo realizar estudios como la VCN para descartar lesiones a este nivel.
- 16- En cuanto a laboratorios, hasta un 62% de los pacientes tuvieron una alteración en el hemograma. Lo que habla de que un examen tan básico como un hemograma debe dar un alto índice de sospecha que estamos ante una enfermedad inflamatoria severa. De la misma forma, marcadores de fase aguda como la VES y PCR tuvieron altos índices de sensibilidad; lo que puede orientar a cualquier médico, a la necesidad de internamiento de un paciente para un análisis exhaustivo y especializado para un inicio agudo de tratamiento específico.
- 17- Los estudios endoscópicos son vitales en estas enfermedades; la endoscopia nasal nos puede brindar importante información para establecer un pronto diagnóstico. La broncoscopia es básica y sumamente necesaria; con el fin de descartar lesiones a nivel subglótico o pulmonar, y si se puede, realizar una biopsia transbronquial.

- 18- La terapia utilizada en el HCG, va de acuerdo a lo estipulado por los entes internacionales; con un buen efecto en la mayoría de los pacientes, tanto de inducción como de mantenimiento. La elevada tasa de recaídas, si bien son leves en su mayoría, se pueden explicar por un difícil control dado el aumentado tiempo de latencia diagnóstica.
- 19- Los procesos infecciosos fueron la principal causa de reinternamiento de los pacientes, y la principal causa de mortalidad. Buen efecto profiláctico tuvo el Trimetroprim-Sulfametoxazol en los 6 meses de terapia de inducción; en los que prácticamente ningún paciente sufrió una infección severa en esos 6 meses; por lo que debe ser mandatorio en el esquema de tratamiento.

11. RECOMENDACIONES

- 1- En la medida de lo posible, se debe de intentar que las vasculitis ANCA positivas sean del conocimiento del médico general, y en realidad de todo médico no reumatólogo; dado que se tratan de vasculitis con una prevalencia relativamente alta, y que confiere una alta morbi-mortalidad en el paciente, y un alto costo para el país.
- 2- El abordaje diagnóstico es amplio; pero inicia con exámenes básicos de laboratorio y gabinete; e incluso antes que eso; como todo en medicina; la más amplia información la obtendremos de una buena historia clínica, y un detallado examen físico
- 3- En todos los pacientes que se sospeche de una vasculitis ANCA positiva, se deben de realizar: audiometría, VCN, TAC de Tórax, Endoscopía nasal y bronquial, orina de 24 horas. Eso sumado a laboratorios y gabinete general. Lo anterior nos puede dar piezas claves en el diagnóstico, y de manejo. De ser normales, pueden proporcionar un estado basal, en el cual apoyarnos posteriormente ante una recaída de la enfermedad.
- 4- Recordar que tanto el abordaje, como los estudios diagnósticos, el seguimiento, e incluso tratamiento son de carácter multidisciplinario con otras especialidades.
- 5- Se debe dar una continuidad idealmente cada 3 meses de estos pacientes una vez ya diagnosticados; dado tasas de recaídas y procesos infecciosos; obtendremos una mejor evolución, con solo cambiar un parámetro de tiempo.
- 6- El tratamiento profiláctico con Trimetoprim sulfametoxazol es indispensable; se deben realizar aun así más estudios destinados a valorar efectividad de este.
- 7- Se debe crear una base de datos electrónica para combinar con un expediente electrónico. El país se ha quedado atrás en investigación y en otros departamentos; los gastos que genera un expediente desordenado o “perdido” son altísimos. Si bien se logra realizar un trabajo con la ayuda de muchos departamentos, resulta muy laborioso y de largas horas; que con una base electrónica se simplificaría. Esto no solo beneficia al médico, sino al paciente, a la institución y al País.

- 8- El orden en los expedientes; el mantener información de consultas, características del paciente (peso, talla), laboratorios y reportes de exámenes es imposible; todo se mantendría con un expediente electrónico; que ahorre tiempo y dinero a la institución; y se preste para un sinnúmero de investigaciones que nos lleven a dar un mejor servicio.

- 9- Elaborar un protocolo de estudio y abordaje diagnóstico a nivel de la institución. Con el fin de ganar tiempo ante estas enfermedades.

12. Bibliografía

- 1- Finkelstein JD, Lee AS, Hummel AM, et al. ANCA are detectable in nearly all patients with active severe Wegener's granulomatosis. *Am J Med* 2007;120(7):643.e9-643.14
- 2- Brons RH; Falk RJ. The Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 2005;352:351-61.
- 3- Jones RB, Tervaert JWC, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:211-20-25 Stone JH, Hoffman
- 4- Sablé-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, Pagnoux C, Mouthon L, Jayne D, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med.* 2005;143(9):632-8.16
- 5- Dabague J, Pedroza J, Zuñiga J. Tratamiento de mantenimiento en las vasculitis asociadas a anticuerpos contra citoplasma de neutrófilo (ANCA). *Reumatol Clin* 2011; 7(S3): s37-s40
- 6- Finkelstein JD, Lee AS, Hummel AM et al. ANCA are detectable in nearly all patients with active severe Wegener's granulomatosis. *Am J Med* 2007;120:643
- 7- Pollock W, Jovanovich S, Savige J. Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) testing of routine sera varies in different laboratories but concordance is greater for cytoplasmic fluorescence (C-ANCA) and myeloperoxidase specificity (MPO-ANCA). *J Immunol Methods* 2009;347: 19_23.
- 8- Terrier B, Saadoun D, Sene D et al. Antimyeloperoxidase antibodies are a useful marker of disease activity in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1564_71.
- 9- Jennette JC, Xiao H, Falk RJ: Pathogenesis of vascular inflammation by anti-neutrophil cytoplasmic antibodies. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1235-1242.
- 10- Stasi R, Stipa E, Del Poeta G, et al: Long-term observation of patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with rituximab. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 1432-1436.
- 11- Pepper RJ, Fabre MA, Pavesio C, et al: Rituximab is effective in the treatment of refractory Churg-Strauss syndrome and is associated with diminished T-cell interleukin-5 production. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 1104-1105.
- 12- Falk RJ, Gross WL, Guillevin L, et al. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2011; 63:863
- 13- Sinico RA, Radice A. Anca testing: detection methods and clinical application. *Clin Exp Rheumatol.* 2014 May-Jun;32 Suppl 82(3):112-117. Epub 2014 May
- 14- Fumeaux D, de Seigneux S, Chizzolini C, Martin PY. Renal disease in anca associated vasculitis. *Rev Med Suisse.* 2014 Feb 26;10(419):493-7.
- 15- Galesic K, Ljubanovic D, Horvatic I. Treatment of renal manifestations of ANCA-associated vasculitis. *J Nephropathol.* 2013 Jan;2(1):6-19. Epub 2013 Jan 1.
- 16- Khan I, Watts RA. Classification of ANCA associated vasculitis. *Curr Rheumatol Rep.* 2013 Dec;15(12):383. doi: 10.1007/s11926-013-0383-6
- 17- Charles Jennette J, Xiao H, Hu P. *Semin Nephrol.* 2013 Nov;33(6):557-64. doi: 10.1016/j.semnephrol.2013.08.006
- 18- Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. RAVE-INT research Group. Rituximab vs cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010; 363:221.
- 19- Corral-Gudino L, Borao-Cengotita-Bengoia M et al. Overall survival, renal survival and relapse in patients with microscopic polyangiitis: a systematic review of current evidence. *Rheumatology (Oxford).* 2011; 50:1414.
- 20- Kallenberg CG. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70 (suppl 1): i59-63.

- 21- Sable-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, et al. French Vasculitis study group. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and Churg Strauss syndrome. *Ann Intern Med.* 2005;143:632.
- 22- Hoffman, GS; Kerr, G; Leavitt, R, et al. Wegener granulomatosis: An analysis of 158 patients, *Ann J Med* 116 (2002) 488-498.
- 23- Seo, P; Wegener granulomatosis: Managing more than inflammation, *Curr Opin Rheumatol* 20 (2008) 10-16.
- 24- Pagnoux, C; Guilpain, P; Guillevin, L. Churg Strauss syndrome, *Curr Opin Rheumatol* 19 (2007) 25-32.
- 25- Jayne, D; Challenges in the management of microscopic polyangiitis: Past, present and future, *Curr Opin Rheumatol* 20 (2008) 3-9.
- 26- Badilla, J. Descripción de los casos de Granulomatosis de Wegener en el Hospital México de enero 1997 a mayo del 2010. Trabajo final de graduación.2012. Universidad de Costa Rica. Pp 1-185.
- 27- Kobashi,S; Fujimoto,S. Epidemiology of Vasculitides: differences between Japan, Europe and North America. *Clin Exp Nephrol* (2013) 17:611–614
- 28- Popa ER, Stegeman CA, Abdulahad WH, et al. Staphylococcal toxic-shock-syndrome-toxin-1 as a risk factor for disease relapse in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46:1029.
- 29- Beaudreuil S, Lasfargues G, Lauériere L, et al. Occupational exposure in ANCA-positive patients: a case-control study. *Kidney Int* 2005; 67:1961.
- 30- Pendergraft WF 3rd, Preston GA, Shah RR, et al. Autoimmunity is triggered by cPR-3(105-201), a protein complementary to human autoantigen proteinase-3. *Nat Med* 2004; 10:72.
- 31- Mayet WJ, Meyer zum Büschenfelde KH. Antibodies to proteinase 3 increase adhesion of neutrophils to human endothelial cells. *Clin Exp Immunol* 1993; 94:440.
- 32- Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 1997; 337:1512.
- 33- Gómez-Puerta JA, Hernández-Rodríguez J, López-Soto A, Bosch X. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides and respiratory disease. *Chest* 2009; 136:1101.
- 34- Harris E; Budd R; Firestein G; Kelley Tratado de Reumatología. Sétima edición, Vol 2. Pp 1552-1557.
- 35- Andrews M, Edmunds M, Campbell A; Systemic vasculitis in the 1980's. *J R Coll Physicians Lond* 1990; 24 (4): 284-288.
- 36- Mohammad AJ, Jacobsson LT, Westman K. Incidence and survival rates in Wegener's granulomatosis, Microscopic Polyangeitis, Churg Strauss syndrome and polyarteritis nodosa. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48 (12): 1560-1560.
- 37- Hochberg M, Silman A, Smolen J; *Rheumatology*. Quinta edición. Vol 2; pp 1533-1543
- 38- Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992; 116: 488-498.
- 39- Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum* 2000; 43:1021-32.
- 40- Falk RJ, Jennette JC. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1988;318: 1651-7
- 41- Kallenberg CG, Brouwer E, Weening JJ. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies: Current Diagnostic and Pathophysiological potencial. *Kidney Int.* 1994; 46: 1-15.
- 42- Jennette JC, FalkRJ. Small vessel vasculitis. *N Engl J Med* 1997; 337:1512-1523.
- 43- Seo P, Stone J, Small vessel and Medium Vessel Vasculitis. *Arthritis Rheum* 2007; Vol 57, No8: 1552-1557.
- 44- Fries JF, Hunder GG, Bloch Da. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis Summary. *Arthritis Rheum.* 1990; 33: 1135-6.

- 45- Basu N, Watts R, Bajema I. EULAR points to consider in the development of classification and diagnostic criteria in systemic vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2010; 58: 1-10.
- 46- Sorensen SF, Slot O, Tvede N. A prospective study of vasculitis patients collected in a five year period: evaluation of the Chapel Hill nomenclature. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 478-482
- 47- Lane SE, Watts RA, Scott DGI. Primary systemic vasculitis: clinical features and mortality. *Q J Med* 2005; 98:97-112.
- 48- Lane SE, Watts RA, Barker TH. Evaluation of the Sorensen diagnostic criteria in the classification of systemic vasculitis. *Rheumatology* 2002; 41: 1138-41.
- 49- Watts R, Lane S, Hanslik T. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA associated vasculitis and Polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum. Dis* 2007; 66: 222-227.
- 50- Liu L, Chen M, Yu F. Evaluation of a New Algorithm in classification of systemic vasculitis. *Rheumatology* 2008; 47:708-712.
- 51- Falk R, Gross W, Gulleivin L. Granulomatosis with Polyangiitis: an alternative name for Wegener's Granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2011; 63(4): 863-864.
- 52- Ball G. The History of ANCA-associated vasculitis. *Rheum Dis Clin N Am.* 2010; 36:439-446.
- 53- Godman G, Churg J. Wegener's Granulomatosis. Pathology and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med.* 1954; 58:533-53.
- 54- Fauci AS, Wolff SM. Treatment of Wegener's Granulomatosis with Cyclophosphamide. *J Clin Invest* 1971; 50:28a.
- 55- Fauci AS, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: studies in eighteen patients and review of the literature. *Medicine* 1976; 52:536-56.
- 56- Ntatsaki E, Watts R, Scott D. Epidemiology of ANCA associated vasculitis. *Rheum Dis N Am* 2010; 36:447-461.
- 57- Helmich B, Ehlers S. Update on the pathogenesis of Churg Strauss Syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 21(6suppl 32) 2003. 569-77.
- 58- Gibson A, Stamp LK, Chapman PT. The epidemiology of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis in a southern Hemisphere region. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45 (5):624-8.
- 59- Koldingsnes W, Nossent H. Epidemiology of Wegener's granulomatosis in northern Norway. *Arthritis Rheum* 2000; 43 (11): 248-287.
- 60- Watts RA, Lane S, Bentham G. Epidemiology of systemic vasculitis. *Arthritis Rheum*; 2000 (43) 2: 414-419.
- 61- Ochoa C, Ramirez F, Quintana G. Epidemiología de las vasculitis primarias en Colombia y su relación con lo informado por latinoamerica. *Rev Colomb Reumatol* 2009; vol 6, no 3:248-263.
- 62- Iglesias-Gamarra A, Coral P, Quintana G. Historia de las vasculitis primarias. *Rev Colomb Reumatol* 2007; vol 14, no 4: 261-286.
- 63- Flores L, Castañeda V, Mercado U. Risk Factors for End Stage renal disease in Mexican patients with Wegener's Granulomatosis. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25:s99.
- 64- Sanchez A, Acevedo E, Sanchez C. Incidences of the primary systemic vasculitis in a Peruvian population. *J Clin Rheumatol* 2006; 12 (233), 65-75.
- 65- Watts RA, Gonzalez-Gay SA, Lane SE. Geoeidemiology of systemic vasculitis: comparison on the incidence in two regions of Europe. *Ann Rheumat Dis* 2001; 60; 170-172.
- 66- Pedrini H, Fernandez SRM, Billis A. Glomerulonefrite granulomatosa com necrose papilar renal em granulomatose de Wegener. *J Bras Nefrol* 1988; 10: 75-78.
- 67- Jagiello P, Gencik M, Arnig L. New genomic region for Wegener's granulomatosis as revealed by extended association screen with 202 apoptosis-related genes. *Hum Genet* 2004; 114: 468-77.

- 68- Witko-Sarsat V, Lesaura P, Lopez S. A large subset of neutrophil expression membrane proteinase 3 is a risk factor for vasculitis and reumathoid arthritis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1224-1233.
- 69- Barfai Z, Gaede KI, Russell KA. Different gender-associated genotype risks of Wegener's Granulomatosis and Microscopic Polyangitis. *Clin Immunol* 2003, 109: 330-337.
- 70- Steiner K, Moosig F, Csernok E. Increased expression of CTLA-4 (CD 152) by T and B lymphocytes in Wegener's granulomatosis. *Clin Exp Immunol* 2001, 126: 143-150.
- 71- Carr EJ, Clatworthy MR, Lowe CE. Contrasting genetic association of IL2RA with SLE and ANCA-associated vasculitis. *BMC Med Genet* 2009, 10:22.
- 72- Gatenby PA, Lucas RM, Engelsens O. Antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitides: could geographic patterns be explained by ambient ultraviolet radiation? *Arthritis Rheum* 2009; 61 (10): 1417-1424.
- 73- Lane SE, Watts RA, Bentham G. Are environmental factors important in primary systemic vasculitis? *Arthritis Rheum* 2003; 48: 814-23.
- 74- Aries PM, Herlyn K, Reinhold E. No seasonal variation in the onset of symptoms of 445 patients with Wegener's Granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 2008; 59 (6): 904.
- 75- Stegeman CA, Cohen T, De Jong PE. Trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. *New Engl J Med* 1996, 335: 16-20.
- 76- Katsunori F, Yuasa K. Three cases of Wegener's granulomatosis treated
- 77- Popa E, Stegeman C, Kallenberg C. Staphylococcus aureus and Wegener's granulomatosis. *Arthritis Res* 2002; 4: 77-79.
- 78- Yousif Y, Okada K, Batsford S. Induction of glomerulonephritis in rats with staphylococcal phosphatase: new aspects in post-infectious ICGN. *Kidney Int*. 1996, 50: 290-297.
- 79- Brons RH, Klok P, Van Dijk. Staphylococcal acid phosphatase induces severe crescentic glomerulonephritis in immunized Brown-Norway rats: relevance for Wegener's granulomatosis?. *Clin Exp Immunol* 2000, 119: 566-573.
- 80- Taekema-Roelvink ME, Kooten C, Kooji SV. Proteinase 3 enhances endothelial monocyte chemoattractant protein-1 production and induces increased adhesion of neutrophils to endothelial cells by upregulating intercellular cell adhesion molecule-1. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 932-940.
- 81- Yang JJ, Preston GA, Pendergraft WF. Internalization of proteinase 3 is concomitant with endothelial cell apoptosis and internalization of myeloperoxidase with generation of intracellular oxidants. *Am J Pathol* 2001; 158: 581-592.
- 82- Davies DJ, Moran JE, Niall JF. Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus etiology? *BMJ* 1982; 285:606.
- 83- Niles JL, McCluskey RT, Ahmad RF. Wegener's Granulomatosis is a novel neutrophil serine protease. *Blood* 1989; 74: 1888-93.
- 84- MacIsaac AI, Moran JE, Davies DJ. Antineutrophil cytoplasmic antibody ANCA associated-vasculitis. *Clin Nephrol* 1990; 34 (1): 5-8.
- 85- Boomsma MM, Stegeman CA, Van der Leij MJ. Prediction of relapses in Wegener's granulomatosis by measurement of antineutrophil cytoplasmic antibody levels. *Arthritis Rheum* 2000; 43 (9): 2025-33.
- 86- Thomeer M, Haper L, Heeringa P. Classification and new developments in the pathogenesis of vasculitis. *Eur Respi Mon*. 2006; 34: 50-68.
- 87- Calderwood JW, Williams JM, Morgan MD. ANCA induces b2 integrin and CXC chemokine-dependent neutrophil-endothelial cell interactions that mimic those of highly cytokine activated endothelium. *J Leukoc Biol*. 2005; 77: 33-43.
- 88- Rasmussen N, Jayne RWD, Abramowicz D. European therapeutic trials in ANCA associated systemic vasculitis: disease scoring, consensus regimens and proposed clinical trials. *Clin Exp Immunol* 1995; 101(1): 29-34.

- 89- Rosenberg D. Functional correlates of lung involvement in Wegener's granulomatosis: use of pulmonary function test in staging and follow up. *Am J Med* 1980; 69:387.
- 90- Vartiainen E, Nuutinen J. Head and Neck manifestations of Wegener's granulomatosis. *Ear Nose Throat J* 1992; 71: 423-4.
- 91- Knight JM, Hayduu MJ, Summerlin DJ. Strawberry gingival hyperplasia: a pathognomonic mucocutaneous finding in Wegener's Granulomatosis. *Arch Dermatol.* 2000; 136: 171-3.
- 92- Rottem M, Fauci AS, Hallahan CW. Wegener Granulomatosis in children and adolescents: clinical presentation and outcome. *J Pediatr* 1993; 122:26-31
- 93- Kornblut AD, Wolff SM, Fauci AS. Ear disease in patients with Wegener's Granulomatosis. *Laryngoscope* 1982; 92: 713-7.
- 94- Cordier JF. Pulmonary Wegener's Granulomatosis: a clinical and imaging study of 77 cases. *Chest* 1990; 97: 906.
- 95- Abdou NI, Kullmann GJ, Hoffman GS. Wegener's Granulomatosis: survey of 701 patients in North America. Changes in outcome in the 1990s. *J Rheumatol* 2002; 29: 309-16.
- 96- Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1004-10.
- 97- Patten S, Tomecki K. Wegener's Granulomatosis: cutaneous and oral mucosal disease. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 710-8.
- 98- Noritake DT. Rheumatic manifestations of Wegener's Granulomatosis. *J Rheumatol* 1987; 14: 949.
- 99- Seror R, Alfred M, Ramanoelina J. Central Nervous System Involvement in Wegener's Granulomatosis. *Medicine* 2006; 85: 54-65.
- 100- De Groot K, Schmidt DK, Arlt AC. Standardized neurologic evaluations of 128 patients with Wegener's granulomatosis. *Arch Neurol.* 2001; 58: 1215-1221
- 101- Panoux C, Guillevin L. Cardiac involvement in small and medium sized vessel vasculitides. *Lupus.* 2009; 14: 718-722.
- 102- Cunningham J, Jois R. Diabetes insipidus as a complication of Wegener's Granulomatosis and its treatment with biologic agents. *Int J Rheum* 2009; (34) 3116-3120.
- 103- Kinkielman JD. ANCA are detectable in nearly all patients with active ANCA vasculitis. *Am J Med* 2007; 120:643.e9-e14.
- 104- Mukhtyar C, Guillevin L, Cid M. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68:310-17.
- 105- Reinhold-Keller E, De Groot K, Rudert H. Response to trimethoprim/sulfamethoxazole in Wegener's granulomatosis depends on the phase of disease. *QJM.* 1996; 89(1): 15-23.
- 106- DeRemee RA. The treatment of Wegener's granulomatosis with Trimethoprim/sulfamethoxazole: illusion or vision? *Arthritis Rheum.* 1988; 31(8): 1068-1074.
- 107- Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS. The treatment of Wegener's granulomatosis with glucocorticoids and methotrexate. *Arthritis Rheum.* 1992; 35: 1322-9.
- 108- De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA. Randomized trial of Cyclofosfamide versus Methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 2461-9.
- 109- Wegener's Granulomatosis Etarget Trial (WGET) Research Group. Etarget plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med.* 2005; 352(4): 351-361.
- 110- Le Thi, Papo T, Piette JC. Monthly intravenous pulse cyclophosphamide therapy in Wegener's granulomatosis. *Clin Exp Rheumatol.* 1996; 14(1): 9-16.
- 111- Dhaygude A, Griffith M, Cairns T. Prolonged treatment with low dose intravenous pulse cyclophosphamide may reduce rate of relapse in ANCA associated vasculitis. *Nephron Clin Pract.* 2004; 97(4): c154-c159.

- 112- De Groot K, Harper L, Jayne D. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009; 150: 670-80.
- 113- Booth A, Harper L, Hammad T. Prospective study of TNF-alpha blockade with Infliximab in ANCA associated vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15(3): 717-721.
- 114- Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with ANCA. *N Engl J Med.* 2003; 349(1): 36-44.
- 115- Westman K, Bygren P, Olsson H. Relapse rate, renal survival, and cancer morbidity in patients with Wegener's granulomatosis or Microscopic Polyangiitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol.* 1998; 9(5): 842-852.
- 116- Pagnoux C, Mahr A, Hamidou M. Azathioprine or Methotrexate maintenance for ANCA associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2008; 349: 2790-2803.
- 117- Metzler C, Miehle N, Manger K. Elevated relapse rate under oral methotrexate versus Leflunomide for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 1087-91.
- 118- Nowack R, Gobel U, Klooker P. Mycophenolate mofetil for maintenance therapy of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis: a pilot study in 11 patients with renal involvement. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10(9): 1965-1971.
- 119- Langford CA, Talar-William C, Sneller M. Mycophenolate mofetil for remission maintenance in the treatment of Wegener's Granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 2004; 51(2): 278-283.
- 120- Booth A, Almond M, Burns A. Outcome of ANCA associated renal vasculitis: a 5 year retrospective study. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41(4): 776-784.
- 121- Jayne D, Gaskin G, Rasmussen N. Randomized trial of plasma exchanged or high dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 2180-2188.
- 122- Walsh M, Catapano F, Szpirit W. Plasma exchange for renal vasculitis and idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2011; 57: 566-574.
- 123- Jayne D, Merkel P. Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of ANCA associated vasculitis (PEXIVAS). NCT00987389. www.clinicaltrials.gov.
- 124- Jayne D, Chapel H, Adu D. Intravenous immunoglobulin for ANCA associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM* 2000; 93(7): 433-439.
- 125- Schmitt W, Hagen E, Neumann I. Treatment of refractory Wegener's granulomatosis with antithymocyte globulin (ATG): an open study in 15 patients. *Kidney Int* 2004; 65(4): 1440-48.
- 126- Koldingsnes W, Gran J, Omdal R. Wegener's granulomatosis: long term follow-up of patients treated with pulse cyclophosphamide. *Br J Rheumatol.* 1998; 37(6): 659-664.
- 127- Guillevin L, Cordier J, Lhote F. . A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheu.* 1997; 40: 2187-98.

ANEXO #1 INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

Código _____

Características sociodemográficas

- Edad _____ años cumplidos
- Edad al diagnóstico _____ años cumplidos
- Género _____ masculino _____ femenino
- Diagnóstico : _____ Wegener ___ Churg-Strauss ___ PAM _____ Vasculitis anca indiferenciada

Características clínicas al diagnóstico

PRODROMO

- Fiebre (>38 grados) _____ sí _____ no
- Pérdida de peso (>10% basal) _____ sí _____ no
- Comorbilidades : _____ HTA _____ Diabetes Mellitus
- Latencia Diagnóstica : _____ meses _____ semanas

NASAL

- TAC senos paranasales _____ positivo _____ negativo _____ no realizado
- Endoscopia nasal _____ positiva _____ negativa _____ no realizada
- Trastorno nasal _____ Rinitis _____ Sinusitis ___úlceras ___Epistaxis ___Daño

Cartilago

OIDO

- Vértigo : _____ sí _____ no
- Hipoacusia : _____ Conductiva _____ Neurosensorial ___ mixta

VIA RESPIRATORIA SUPERIOR

- Estenosis subglótica : _____ sí _____ no

PULMONAR

- TAC de tórax : ___ sí ___ no
- Neumopatía intersticial ___ sí ___ no
- Pleuritis ___ sí ___ no
- Infiltrado Pulmonar : ___ sí ___ no
- Nódulos pulmonares : ___ sí ___ no
- Cavitaciones/cavernas : ___ sí ___ no
- Hemorragia alveolar difusa : ___ sí ___ no

RENAL

- Glomerulonefritis : ___ sí ___ no
- Síndrome nefrótico : ___ sí ___ no
- Elevación creatinina (LRA->1,5mg/dl) : ___ sí ___ no

OCULAR

- Uveitis : ___ sí ___ no
- Epiescleritis : ___ sí ___ no

PIEL

- Vasculitis : ___ urticarial ___ púrpura palpable ___ Livedo
- Nódulos : ___ Eritema Nodoso ___ Nódulos Churg-Strauss

OSTEOMUSCULAR

- Artralgias : ___ sí ___ no
- Mialgias : ___ sí ___ no
- Artritis ___ sí ___ no

CARDIACO

- Bloqueo cardiaco de novo ___ sí ___ no
- Trastorno contractilidad : ___ sí ___ no

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Evento cerebro vascular : ____ sí ____ no

SISTEMA NERVIOSO PERIFERICO

- Neuropatía periférica ____ sensitiva ____ sensitivo-motora
 ____ ausente

TRACTO GASTRO-INTESTINAL

- Dolor abdominal : ____ sí ____ no
- Enfermedad diarreica aguda : ____ sí ____ no
- Isquemia intestinal documentada : ____ sí ____ no

Laboratorios generales :

- VES elevada : ____ sí ____ no
- PCR elevada : ____ sí ____ no
- Anemia : ____ sí ____ no
- Trombocitosis : ____ sí ____ no
- Eosinofilia : ____ sí ____ no

Características inmunológicas

- Anticuerpos antinucleares ____ sí ____ no
- Factor reumatoide ____ sí ____ no
- Hipergammaglobulinemia policlonal ____ sí ____ no
- Crioglobulinas ____ sí ____ no
- Hipocomplementemia ____ sí ____ no
- ANCA : ____ C ____ P ____ Ambas

TRATAMIENTO

- Esteroide : ____ Parenteral ____ Oral

- Inducción : ___Ciclofosfamida ___Micofenolato ___Rituximab
- Mantenimiento : ___Azatioprina ___Micofenolato ___Metotrexate
___Rituximab

EVOLUCION

- Reinternamiento en primero año : ___ sí ___ no ___meses
- Fallecido : ___ sí ___ no ___meses del diagnóstico