

**UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

“Poliangeítis con Granulomatosis: Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo de las características clínicas, respuesta a ciclofosfamida, falla terapéutica y necesidad del uso de anticuerpo monoclonal anti CD20, en el Hospital San Juan de Dios, en el Periodo del 2000 al primer semestre del 2014.”

Dr. Giovanni Alejandro Sandí Salazar

Tutor: Dr. José Acuña Feoli.

**Ciudad Universitaria Rodrigo Facio
Costa Rica
2014**

Dedicatoria

A Dios que es lo más importante en la vida, que me permitió estar y lograr esto hoy. Sin Dios no existo no soy nada, con El soy todo lo que me proponga y lo que El me permita lograr.

A mi Mama por ser mi ejemplo de perseverar, guardar la calma y confiar en Dios, gracias por enseñarme a ser Ale, por estar conmigo en las horas de estudio con café cuando lo necesitaba, aunque en muchas veces no podíamos hablar. Lo que he logrado lo he logrado por Usted, por eso es la primera persona que dedico mi residencia, soy especialista gracias a usted, infinitas gracias, la amo.

A Mari y Leo, mis hermanos, los amo mucho, gracias porque existen y han estado cerca mío, forjando mi forma de ser y enseñándome a que no todos pensamos igual. Gracias por escucharme y ponerme atención cuando lo necesitaba y hacer silencio cuando estudiaba.

A mi abuela Coralia, por ser una de las razones por la que estudie medicina por enseñarme humildad y lo que realmente es importante en la vida. A mi tía Sady gracias también por todo.

A Diana Monge por estar en esta última etapa de mi Residencia, por darme ánimos e ilusión, gracias por existir y estar Junto a mí, agradezco a la vida por estar juntos y que sea mi novia, compañera, amiga, confidente, consejera. Le Dedico esto y muchas cosas más, estamos juntos en esto.

Agradecimientos

Gracias al Dr. José Acuña Feoli, por aceptar ser el tutor del presente trabajo, por sus consejos, conocimientos y recomendaciones. Gracias además por ese espíritu Internista, por transmitir la pasión por la Medicina Interna, gracias por la amistad y creer en mí.

Dra. Roxana Chin, le agradezco sus consejos y confianza desde el primer año de residencia, gracias por la serenidad al enseñar y ante las situaciones de vida, aprendí medicina de usted pero sobre todo muchas otras cosas más y que son mucho más importantes para mi vida. Gracias por siempre.

Dr. Carlos Araya Fonseca, le agradezco su ejemplo de Médico Internista pero más que eso gracias por ser mi amigo y consejero de vida.

Dr. Andrés Castillo. Por aceptar ser el lector de mi Tesis, por las correcciones y recomendaciones e ideas que me brindo y así quedara de la mejor manera. Gracias por los conocimientos transmitidos durante la rotación en el Hospital Calderón Guardia

Dr. Mario Sibaja, por los consejos y ayuda que me brindo durante los años de residencia.

Unidad de Medicina 1: Dr. Barguil, Dra. Figueroa, Dra. Vargas, Dr. Morales, Dr. Quesada. Por la amistad y enseñanza y por la gran confianza que depositaron en mí.

Unidad de Medicina 2: Dra. Chin, Dr. Duarte, Dr. Cerdas, Dr. Vindas, gracias por los conocimientos, por enseñarme a mejorar mi forma de analizar y pensar como internista, gracias por confiar en mi como persona, como amigo y médico.

Unidad de Medicina 4: Dr. Alvarado, Dr. Acuña, Dr. Sedo, Dra. Monge, Dr. Rodríguez, Dr. Jara por los conocimientos y enseñarme a replantear los diagnósticos, gracias por confiar en mí.

A los médicos de Cuidados Intensivos: Dra. Piedra, Dr. Silesky, Dr. Solis. Dr. Gonzales. Por la amistad y confianza que me brindaron, les agradezco el enseñarme el abordaje rápido y manejo del paciente crítico

Dr. Briceño, por enseñarme la pasión por la enseñanza de la medicina y análisis clínico.

A los demás servicios, en especial a Neurología: Dr. Henriquez, Dra. Garro y Dr. Carazo. Nefrología: Dr. Herrera. Dr. Barquero. Dr. Hernández. Dr. Barber y Dr. Brenes. Reumatología: Dr. Avilés, Dr. Méndez, Dr. Bonilla, Dr. “Charlie” León. Por depositar la confianza, amistad y hacerme crecer como Médico Internista


Al C.L.O.B.I y servicio de estadística por colaborar en facilitar los trámites realizar el trabajo.


A mis amigos y compañeros de residencia, les agradezco la ayuda y la compañía en las horas de desvelo, sueño y estrés. Gracias por hacer que la residencia sea un poco más fácil de llevar.

Hoja de Aprobación

“Esta tesis fue aceptada por la comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Medicina Interna, de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado de Especialista en Medicina Interna.”

Firmas:

D. A. Castillo Sobarín 

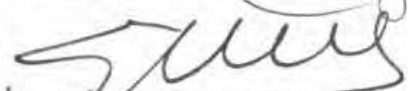
José Alonso Acuña Feb 

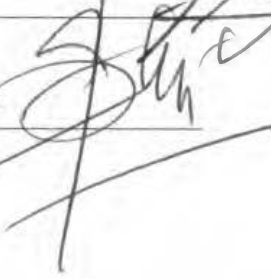
Dr. Carlos Cerdas Méndez

D. Carlos Arayo Fariñas



Eduardo Frede



Quirina Varela 

Índice

1	Introducción.....	Pág. 1
2	Desarrollo.....	Pág. 2
	Marco Teórico.....	Pág. 2
	Historia y Antecedentes.....	Pág. 2
	Epidemiología.....	Pág. 2
	Fisiopatología.....	Pág. 4
	Manifestaciones Clínicas.....	Pág. 5
	Vía Aérea superior.....	Pág. 6
	Orbita.....	Pág. 6
	Vía Aérea inferior.....	Pág.6
	Renales.....	Pág.7
	Oftalmológicas.....	Pag.7
	Dermatológicos.....	Pag.7
	Musculoesqueléticos.....	Pág.7
	Neurológicos.....	Pag.8
	Criterios Diagnósticos.....	Pag.8
	Laboratorio.....	Pág. 9
	Imágenes.....	Pág. 9
	Histopatológicos.....	Pág. 9
	Tratamiento.....	Pág. 10
3.	Procedimiento Metodológico.....	Pág. 14
	3.1.1 Finalidad.....	Pág. 14
	3.1.2 Marco de la investigación.....	Pág. 14
	3.1.3 Naturaleza.....	Pág. 15
	3.1.4 Dimensión.....	Pág. 15
	3.2 Sujetos y fuentes de investigación.....	Pág. 15
	3.3 Técnicas e instrumentos.....	Pág. 16

4 Resultados y Discusión.....	Pág. 17
4.1 Análisis e interpretación de resultados y Discusión.....	Pág. 17
5 Conclusiones.....	Pág. 40
6 Recomendaciones.....	Pág. 41
7 Bibliografía.....	Pág. 43
8 Anexos.....	Pág. 46

Resumen en Español

Tipo de estudio: estudio descriptivo, observacional, retrospectivo de las características clínicas, respuesta a Ciclofosfamida, falla terapéutica y necesidad del uso del anticuerpo monoclonal anti CD-20, en el Hospital San Juan de Dios, en el periodo de enero del 2000 al primer semestre del 2014.

Metodología: de un total de 29 expedientes con el diagnóstico de Granulomatosis de Wegener (Poliangeitís con granulomatosis), se excluyeron 7 pacientes fallecidos y 8 pacientes cuyos expedientes se encontraban extraviados, además de un paciente con vasculitis inducida por cocaína. Se realizó en total la revisión de 13 expedientes.

Resultados: Se documentó que la prevalencia de la enfermedad en la totalidad de los pacientes fue mayor en mujeres que en hombres. La mayoría de los pacientes se les realizó de forma temprana en diagnóstico. Los picos de aparición de la enfermedad por edad fueron entre los 21 y 30 años y los 51 a 60 años, similar a lo reportado en la literatura. Se presentaron manifestaciones en casi todos los órganos y sistemas, únicamente no se documentó en el sistema cardiovascular. El 100% de los pacientes presentó manifestación renal, seguida por la vía respiratoria superior y el parénquima pulmonar. Fueron ANCA C positivos en el 90% de los pacientes. Los datos tomográficos más frecuentemente encontrados fueron los nódulos pulmonares seguidos de infiltrado reticulonodular. La sinusitis se diagnosticó en el 48% de los pacientes por tomografía. El 77% de los pacientes cumplían con 2 o más criterios del colegio Americano de reumatología, por lo que la especificidad diagnóstica de estos pacientes es mayor al 92%. La VES nunca llegó a ser de tres cifras. El esquema terapéutico más empleado fue ciclofosfamida oral con esteroide, un 38% de pacientes presentó adecuada respuesta. La falla terapéutica en el 46% de los casos. El 40% de los pacientes presentó efectos secundarios con la ciclofosfamida entre ellos cistitis hemorrágica y neutropenia. El 46% de los pacientes amerito uso de anticuerpo monoclonal anti CD 20, las indicaciones fueron por falla terapéutica y efectos secundarios. El 100 % de los pacientes presentaron respuesta adecuada al uso del anticuerpo monoclonal. El VES disminuyó en todos los pacientes que se le administró el anticuerpo monoclonal anti CD-20.

Conclusiones: Las manifestaciones clínicas son similares a lo que reporta la literatura mundial, llama la atención que en esta estadística que la lesión renal se presenta en el 100 % de los pacientes. Hay una alta incidencia de fallo terapéutico con la ciclofosfamida. Los efectos secundarios no fueron despreciables con ciclofosfamida. La respuesta al anticuerpo monoclonal anti CD20 ha sido adecuada en el 100% de los pacientes que se les brindo y no se ha documentado efectos adversos en los pacientes. La VES se puede recomendar como parámetro de laboratorio para evaluar la respuesta inflamatoria en los paciente que se les brindo anticuerpo monoclonal anti CD20. Se recomienda dar seguimiento a estos pacientes y realizar estudios multicéntricos y con mayor cantidad de pacientes para evaluar la reproducibilidad de los datos obtenidos en este estudio.

Resumen en Inglés
Abstract

Study Design: It is a descriptive, observational and retrospective study of the clinical characteristics of patients with cyclophosphamide, their outcome and necessity for the use of anti CD-20 as a monoclonal antibody in the Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica, during January 2000 and the first semester of 2014.

Methodology: From twenty-nine patients with the diagnosis of Wegener Granulomatosis we excluded seven patients who have died and eight patients with no clinical history available, as well as another patient with cocaine-induced vasculitis. A total of thirteen patients were included.

Results: The prevalence of this disease was higher among women. Most of the patients were diagnosed in an early stage. The highest incidence was found between 21 and 30 years and between 51 and 60 years, as previous literature has shown. Clinical symptoms were observed in almost every organ and system, with the exception of the cardiovascular one. All patients had renal manifestations followed by upper airway and lung parenchyma symptoms. ANCA-c positivity was reported in 90% of patients. Tomographic findings included lung nodules followed by reticonodular infiltrates. Sinusitis was diagnosed in 48% of patients through tomography findings. 77% of patients had 2 or more criteria for the diagnosis of this disease according to the American College of Rheumatology. Hence, the specificity for these criteria was 92%. Erythro sedimentation rate never reached three digits. The most used therapeutic agent was oral cyclophosphamide with steroids. 38% of patients had a good outcome with this drug combination. Therapeutic failure was reported in 46% of cases. 40% of patients had secondary effects such as haemorrhagic cystitis and neutropenia. 46% of patients did not use anti-CD20 monoclonal antibody. It was only prescribed due to secondary effects or to therapeutic failure. All patients had an adequate response to the monoclonal antibody. Erythro sedimentation rate was diminished in all patients who received anti CD-20 antibody.

Conclusions: Clinical manifestations of patients with this disease are similar to the reported by previous literature. In our data, kidney damage was found in 100% of patients. There is a high therapeutic failure rate among patients receiving cyclophosphamide and its use was associated with secondary effects. The outcome for patients receiving anti-CD20 monoclonal

antibody was good and there were not any adverse reactions reported for these patients. Erythro sedimentation rate can be recommended as a parameter for the evaluation of inflammatory response among patients receiving anti-CD20 antibody. It is recommended that these patients must be followed by their clinicians and to do multicentre trials to evaluate the clinical significance of our data.

Lista de Tablas

Tabla 1. Prevalencia de la Poliangeítis con Granulomatosis.....	Pág. 2
Tabla 2. Criterios Diagnósticos de Poliangeítis con granulomatosis.....	Pág. 8
Tabla 3. Tratamiento de inducción.....	Pág. 10
Tabla 4. Tratamiento de Mantenimiento.....	Pág. 11
Tabla 5. Tratamiento para pacientes resistente a tratamiento.....	Pág. 12
Tabla 6. Características clínicas de los pacientes según órgano afectado.....	Pág. 22

Lista de ilustraciones y Figuras

Figura 1. Fisiopatología de las vasculitis ANCAS positivos.....	Pág. 4
Figura 2. Formación del Granuloma pulmonar.....	Pág. 5
Grafico 1. Edad de los pacientes.....	Pág. 17
Grafico 2. Edad Inicio de síntomas.....	Pág. 18
Grafico 3 Edad en que se realizó el diagnóstico.....	Pág. 18
Grafico 4 Distribución por genero.....	Pág. 19
Gráfico 5 Cantón de residencia.....	Pág. 20
Grafico 6 Características clínicas.....	Pág. 20
Grafico 7 Tipo de Nefropatía.....	Pág. 24
Grafico 8 Positividad de los ANCA.....	Pág. 25
Grafico 9 Características en la radiografía simple.....	Pág. 26
Grafico 10 Datos tomográficos.....	Pág. 27
Grafico 11 Criterios Diagnósticos.....	Pág. 28
Grafico 12 Tratamiento con ciclofosfamida.....	Pág. 29
Grafico 13 Dosis de esteroide asociada a ciclofosfamida.....	Pág. 30
Grafico 14 Niveles de VES.....	Pág. 31
Grafico 15 Niveles de ANCA.....	Pág. 32
Grafico 16 Respuesta clínica a ciclofosfamida.....	Pág. 33
Grafico 17 Efecto secundarios a ciclofosfamida.....	Pág. 34
Grafico 18 Uso de anticuerpo monoclonal anti CD20.....	Pág. 35
Grafico 19 Respuesta clínica al anticuerpo monoclonal anti CD20.....	Pág. 36

Grafico 20 Niveles de ANCA.....Pág. 37

Grafico 21. Niveles de VES antes y después de anti CD20.....Pag.38

Grafico 22 Niveles de Proteinuria con el uso de anti CD20.....Pag.39

Lista de Abreviaturas

-G. W: Granulomatosis de Wegener's

-P.G: Poliangeítis con Granulomatosis

-VES: Velocidad de eritrosedimentación

-ANCA: Anticuerpo anticitoplasmático del Neutrófilo

-ANCA C: Anticuerpo anticitoplasmático del Neutrófilo dirigido contra antígenos Citoplasmáticos.

-ANCA P: Anticuerpo anticitoplasmático del Neutrófilo dirigido contra antígenos perinucleares.

-MTX: Metotrexate

-TMP-SMX: Trimetoprim Sulfametoxazol

INTRODUCCIÓN

Las vasculitis son patologías que tienen afección de múltiples órganos y sistemas, muchas veces su presentación inicial no es clásica y la sospecha diagnóstica debe ser alta para poder así realizar un diagnóstico oportuno, generalmente al tener sintomatología diversa, el médico especialista en Medicina Interna es de los primeros en evaluar a los pacientes ya que son referidos de atención primaria y secundaria. Estas enfermedades son raras por su baja prevalencia, y la Poliangeítis con Granulomatosis es una de ellas, por lo que es importante caracterizar los datos clínicos con los que se presenta en nuestra población para poder así tener un alto nivel de sospecha diagnóstica y con esto evitar el retraso del diagnóstico. Es así como surge uno de los interrogantes del estudio: ¿Cuáles son las características clínicas de los pacientes con Poliangeítis con Granulomatosis en la población del Hospital San Juan de Dios de Enero del 2000 a junio del 2014? Por lo que se evaluaron distintas variables entre ellas, edad de inicio de los síntomas, características clínicas por aparato o sistema, criterios diagnósticos, datos radiológicos y tomográficos encontrados, respuesta al tratamiento y abordaje.

Esta enfermedad de etiología autoinmune es difícil de controlar y con el paso del tiempo se ha brindado distintos enfoques terapéuticos; existen guías internacionales que con recomendaciones para iniciar distintos fármacos inmunomoduladores, sin embargo queda a criterio clínico iniciar el medicamento según las características del paciente o contraindicaciones de los mismos. Se han hecho reportes de casos y series de casos con respuesta adecuada al tratamiento indicado, sin embargo no son exentos de efectos secundarios, por esta razón nos aparecen otras interrogantes a nuestro estudio clínico: ¿Cuál es la respuesta clínica al uso de ciclofosfamida, la frecuencia de fallo terapéutico y cuáles son los efectos secundarios?; así como ¿cuál fue la necesidad de utilizar el anticuerpo monoclonal anti CD-20 en éstos pacientes y la respuesta al mismo? Para estas interrogantes se utilizaron variables como la valoración clínica del médico tratante, los niveles de proteinuria y los niveles de velocidad de eritrosedimentación.

DESARROLLO

Marco Teórico

Historia y Antecedentes

La Granulomatosis de Wegener o Granulomatosis con polangeítis se define como una vasculitis sistémica de pequeño vaso, con afección multiorgánica y que se caracteriza por causar a nivel histológico necrosis y la formación de granulomas⁽¹⁾. Las características clínicas de esta enfermedad aparecieron descritas en los informes de patología desde 1931⁽²⁾, sin embargo fue Friederich Wegener en 1939, médico patólogo, quien caracterizó la enfermedad⁽³⁾, y que luego en 1954 los médicos Godman y Churg hicieron la denominación final de la enfermedad y la nombran en honor al Dr. Friederich Wegener, Granulomatosis de Wegener.⁽⁴⁾

La nominación de ésta enfermedad ha ido cambiando y luego de varias décadas de continuar con su nombre Granulomatosis de Wegener se ha solicitado que se continúe llamando Granulomatosis con poliangeítis esto con el fin de las recomendaciones internacionales sobre la nominación de enfermedades dejando atrás a los nombres propios y iniciando a nombrar por las características principales de la enfermedad. Además de que por ser el Dr. Friederich un comandante del grupo paramilitar Nazi⁽⁵⁾, se ha ido recomendando que los médicos que se relacionaron en situaciones no favorables para la humanidad, no se deberían de honrar con el nombre de enfermedades que descubrieron, así que se recomienda que las siguientes publicaciones sobre la enfermedad se realicen con el nombre de Poliangeítis con Granulomatosis.

Epidemiología

Ésta enfermedad es más frecuente en hombres, su incidencia se sitúa en 8-10 por mil/año, con un pico de edad entre los 64 y 65 años, sin embargo en niños en una enfermedad rara presentándose con una incidencia de 0.3/ millón por año. La prevalencia varía según la población y los criterios de clasificación que se utilicen como se muestra en la tabla 1⁽⁶⁾. Respecto a la etnia no hay una mayor predisposición de la enfermedad en alguna raza sin embargo si es menos frecuente que la Poliangeítis Microscópica en Chinos, Japoneses y personas de descendencia no Europea. Los casos Familiares son raros, el riesgo relativo de la enfermedad es de 1.56. Además se ha

relacionado con un HLA DPB *0401 y se han reportado que personas portadoras del déficit de alfa 1 antitripsina tienen un factor de susceptibilidad ⁽⁶⁾.

Se ha descrito mayor incidencia en invierno que en verano, por lo que se cree que la luz ultravioleta tiene un efecto inmunomodulador vitamina D dependiente. Otro factor de riesgo que interviene en la incidencia de la enfermedad es la infección por *Staphylococcus aureus*, la hipótesis es la toxicidad directa, o activación de la inmunidad humoral o celular por la vía de los inmunocomplejos. El riesgo relativo de la enfermedad luego de presentar síndrome de shock tóxico por *Staphylococcus aureus* es de 13.3 y posterior a infección por *Staphylococcus aureus* es de 3.2 ⁽⁷⁾. Respecto a Drogas y medicamentos no se ha relacionado ninguno como factor desencadenante de la enfermedad, a pesar de que si se describe vasculitis asociadas a ANCA en pacientes que utilizan derivados de Erytroxalon Coca. Como Factores ocupacionales en algún momento se sospechó que trabajar con metales, sin embargo con diversos estudios no se encontró relación, el sílice se relaciona pero no tiene significancia estadística, por lo que se puede concluir que no existe relación ocupacional ⁽⁸⁾.

Tabla 1. Prevalencia de Poliangeítis con Granulomatosis

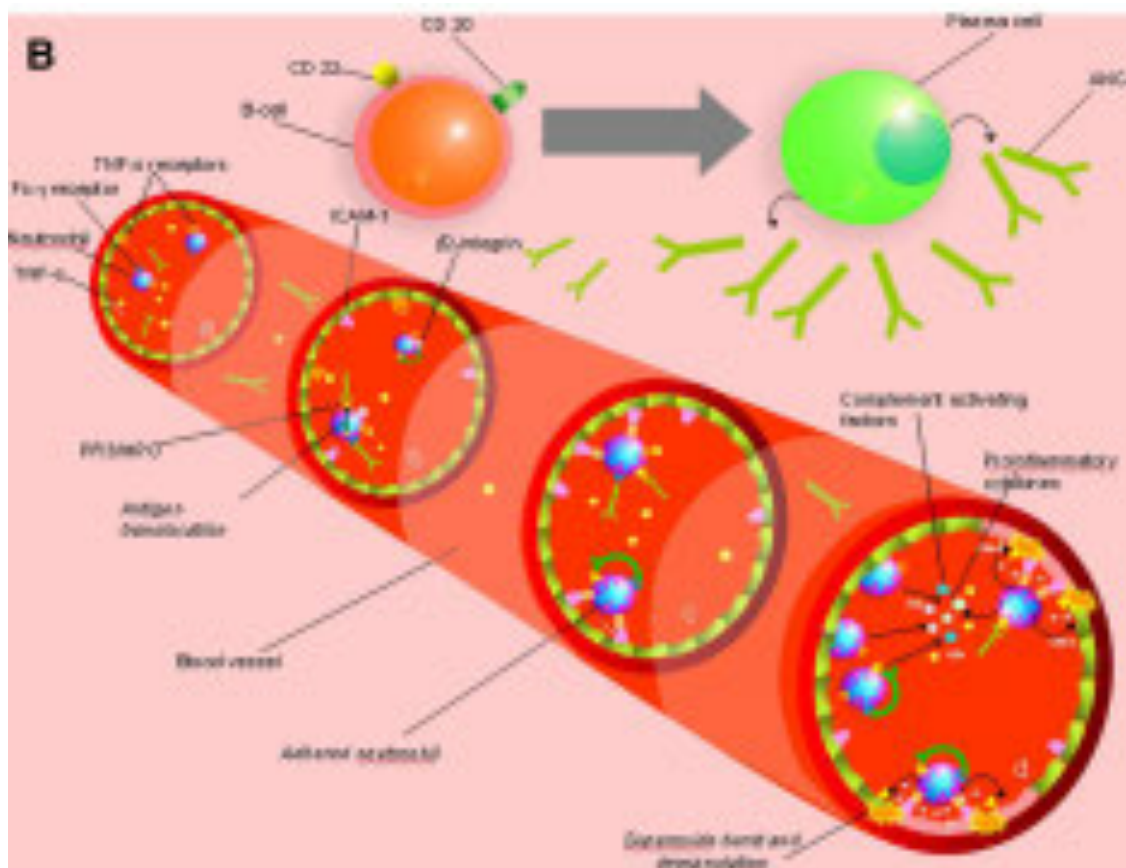
Año	Clasificación	Lugar	Prevalencia por millón de habitantes
2008	EMEA	Reino Unido	130
2005	ACR	Reino Unido	64.8
1994	CHCC	Alemania Norte	58
1994	CHCC	Alemania Sur	42
1986-1990	ACR	NY, EEUU	32
1986	ACR	EEUU	26
2004	ACR	Montana EEUU	90

CHCC: Chapel Hill Consensus Conference Definition EMEA: European Medicines Agency Algorithm Rheumatic Disease Clinics of North America. Epidemiology of ANCA associated Vasculitis August 2010, Vol 36;3:447:461

Fisiopatología

Las células linfocitos B CD⁺ se diferencian en células plasmáticas, y producen anticuerpos anti citoplasma de neutrófilos que entran en circulación sistémica y se ponen en contacto con la mieloperoxidasa y la proteinasa 3 de los neutrófilos, interactuando el ANCA-P con los antígenos perinucleares y el ANCA-C con los antígenos que se encuentran en el citoplasma, además de que también se adhieren al receptor Fc- γ generando liberación de moléculas de adhesión endotelial como selectinas, ICAM, esta molécula genera mayor atracción al endotelio de los neutrófilos, esto aunado al sinergismo del factor de necrosis tumoral alfa. La interacción con los ANCAS produce liberación de citocinas y genera liberación de especies reactivas de oxígeno ocasionando inflamación y destrucción vascular con necrosis ⁽⁹⁾.

Figura 1. Fisiopatología vasculitis

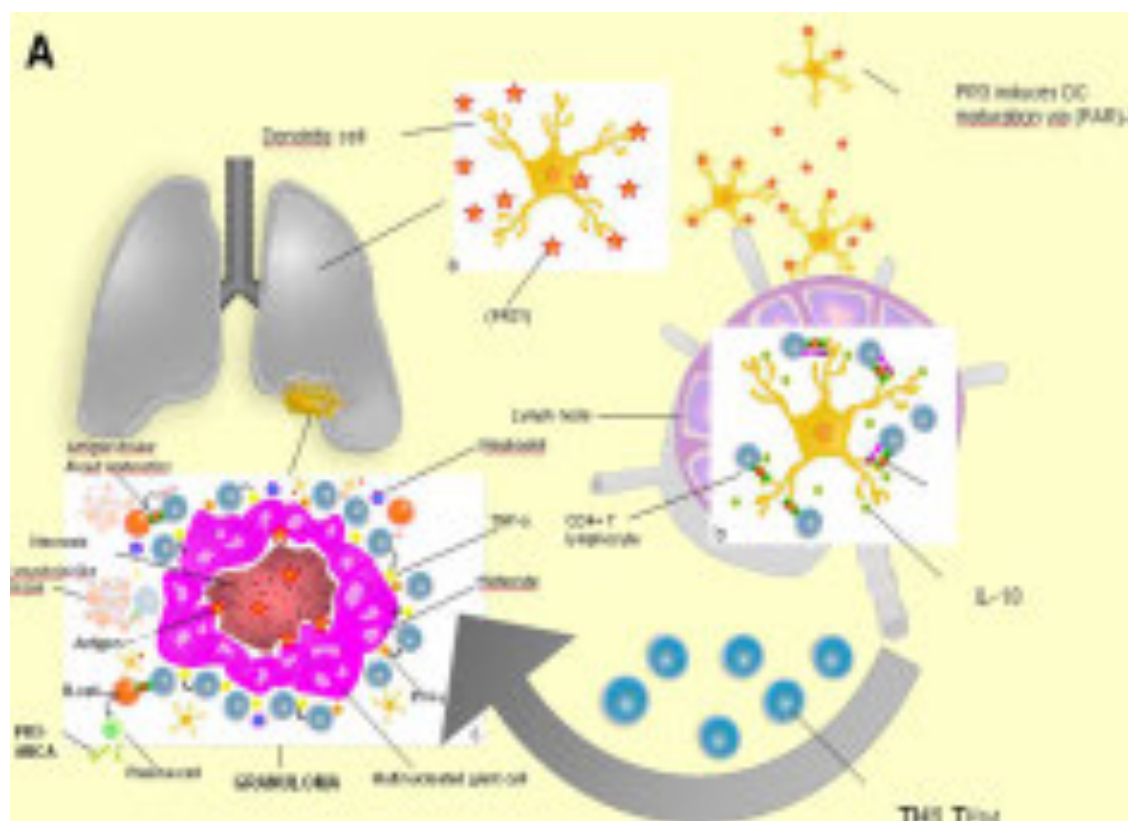


Gomez Puerta, Bosch Xavier. Review Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody Pathogenesis in Small- Vessel Vasculitis. American Journal Pathology. 2009, 175:1790-1798.

La formación de granulomas tiene un fenómeno fisiopatológico con hipótesis menos claras, y se piensa que las células presentadoras de antígenos a nivel pulmonar se exponen a antígenos (probablemente proteinasa 3) el antígeno es llevado en nódulos

linfáticos periféricos y se presenta a los linfocitos T CD4+. Las células presentadoras de antígenos produce liberación de IL-18 y otras citocinas asociadas promoviendo el cambio a células T-Helper 1, estas células activan las células T de memoria que regresan hacia el pulmón donde el antígeno aún permanece. Las células T de memoria secretan cantidades abundantes de IFN- γ y FNT- α que inducen el reclutamiento y maduración de macrófagos y la formación de granulomas con destrucción tisular. Se describe que la activación crónica de linfocitos T promueve la formación de tejido similar al linfoide, que tiene afinidad por la maduración y mayor reactividad de células B y células plasmáticas que van a generar mayor cantidad de anticuerpos ANCA y van a perpetuar la vasculitis ⁽⁹⁾.

Figura 2. Formación del granuloma



Gomez Puerta, Bosch Xavier. Review Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody Pathogenesis in Small- Vessel Vasculitis. American Journal Pathology. 2009, 175:1790-1798.

Manifestaciones Clínicas

La variedad de los síntomas y signos que se presentan en éstos pacientes dependen de los órganos afectados y la severidad del daño en cada aparato y sistema, ya que se han

descrito casos autolimitados y localizados con muy buena respuesta clínica a monoterapia brindada generando remisión completa. Para poder abordar de la mejor forma y revisar la presentación clínica siempre en Medicina Interna es necesario hacer un esquema según sistemas afectados. Se describe la tríada de vía respiratoria Superior, Inferior y lesión renal.

Vía Aérea Superior

Este sistema puede ser el primero en generar sintomatología y el único, si esto ocurre el pronóstico es excelente, se puede afectar entre el 75-93 % de los pacientes y generalmente lo que genera es una rinosinusitis con costras doradas (meliséricas)⁽¹⁰⁾, la vasculitis intensa con necrosis del cartílago genera destrucción del mismo produciendo el signo de silla de montar que se presenta hasta en el 28 % de los pacientes. Se puede producir disminución de la capacidad auditiva esto por congestión del conducto que drena el oído medio a través de la trompa de Eustaquio. Se ha descrito Gingivitis hiperplásica y también estomatitis ulcerosa en el 10% de los pacientes.

Órbita

Se puede presentar una masa o granuloma retroorbitario hasta en el 15% de los pacientes, en el 14 % de los pacientes puede ser bilateral, y se presenta con dificultad para los movimientos extraoculares, además con disminución de la agudeza visual por compromiso del nervio óptico. En algunas ocasiones se presentan fistulas orbitonasales. La clínica más evidente es la presentación con proptosis, lo cual es un signo que debe de alertar para hacer la sospecha diagnóstica.

Vía Aérea Inferior

Se pueden presentar úlceras en la mucosa de todo el árbol bronquial inferior, además de estenosis subglóticas y bronquiales hasta en el 15% de los pacientes. El parénquima pulmonar presentara signos en un 60-80% de los casos y se puede presentar con hemoptisis, disnea, tos y con hemorragia alveolar difusa. Además de que radiológicamente presentan infiltrados pulmonares algodonosos, cavitaciones pero lo más característico son nódulos pulmonares múltiples⁽¹¹⁾, y que si se presentan nódulos o masas de más de 3 cm son indicativos de actividad de la enfermedad. Si se realizan lavado bronquioalveolares se puede documentar alveolitis con un líquido compuesto por neutrófilos y linfocitos T CD4. La hemorragia alveolar difusa puede manifestarse en un

7-45% de los pacientes con el agravante de que la mortalidad en éstos casos es elevada (12).

Renales

La glomerulonefritis es la lesión más característica y se presenta entre 38-70% de los pacientes, generalmente se presenta cuando el paciente tiene enfermedad generalizada, y en la presentación inicial del paciente los niveles de creatinina se relacionan con la evolución del daño renal. Por laboratorio se sospecha observando en el sedimento urinario Cilindros Granulares en el 55% de los pacientes, Cilindros Eritrocitarios 14% y proteinuria en rango subnefrótico de hasta 1g/d en el 60% de los pacientes. Histológicamente se observa glomerulonefritis focal y segmentaria con necrosis tanto intra como extracapilar en el 60% de los pacientes.

Oftalmológicas

Una característica que puede distinguir a la granulomatosis con Poliangeítis de otras vasculitis es el compromiso ocular que se presenta entre el 20-50% de los pacientes. Se describe (13) que puede generar conjuntivitis –queratitis 12-20%, epiescleritis-escleritis 12-27%, uveítis en el 2 a 7%, neuritis óptica 12-16% de los pacientes, Dacriocistitis en el 18% de los pacientes.

Dermatológicos

Las lesiones cutáneas pueden presentarse en el 20 % de los pacientes, sin embargo durante el curso de la enfermedad pueden ocurrir hasta en el 50% de los pacientes, sin embargo no hay manifestaciones clínicas específicas y la variedad clínica incluye púrpura palpable, vesículas, pápulas, erosiones y úlceras (14) por lo que se debe de prestar atención y siempre que sea posible realizar biopsia.

Manifestaciones musculoesqueléticas

La frecuencia de las manifestaciones es elevada entre el 60-80% (10) de los pacientes, sin embargo no son específicas ni tienen características que orienten a esta enfermedad, entre ellas se encuentran artritis no erosiva, artralgias y mialgias sin embargo es más frecuente que se presente asociado vasculitis leucocitoclástica.

Neurológicos

Como manifestación se presenta en el 5 % de los pacientes, sin embargo durante la evolución de la enfermedad puede llegar a afectar hasta en un 54%; compromete el Sistema Nervioso Central en el 10% de los pacientes y Sistema Nervioso Periférico en el 22% ⁽¹⁵⁾. Entre las manifestaciones del sistema nervioso central se ha descrito enfermedad cerebrovascular, cerebritis, meningitis linfocitaria crónica, diabetes insípida y cefalea crónica. A nivel periférico mononeuritis múltiple y polineuropatía.

Manifestaciones Cardíacas

No son manifestaciones específicas, se presentan hasta en el 15% de los pacientes, se ha descrito miocarditis, pericarditis, insuficiencia cardíaca y vasculitis coronaria.

Gastrointestinales

Se presentan del 4 al 10% de los pacientes y las manifestaciones son: dolor abdominal crónico, recurrente, sangrado digestivo y/o perforación, sin embargo se puede demostrar vasculitis del tracto gastrointestinal hasta en el 39% de los pacientes que se encuentran asintomáticos ⁽¹⁶⁾.

Criterios Diagnósticos

El Colegio Americano de Reumatología en 1990 describió los criterios diagnósticos, que tienen una sensibilidad del 88% y especificidad del 92% con un valor predictivo positivo del 44% y un valor predictivo negativo del 100%.

Tabla 2. Criterios diagnósticos para Poliangeítis con Granulomatosis

Criterio	Descripción
1-Inflamación Oral o Nasal	úlceras dolorosas o no dolorosas, descarga nasal purulenta o sanguinolenta
2-Radiológicos	Radiografía de tórax con nódulos, infiltrados fijos o cavidades
3- Anormalidades Urinarias	Microhematuria, cilindros hemáticos
4- Biopsia infiltrado granulomatoso	Cambios Histológicos con infiltrado granulomatoso en la pared de una arteria o área perivascular o extravascular (arteria o arteriola)

Laboratorio

Entre los laboratorios generales se encuentra anemia, trombocitosis, leucocitosis 30-40% de los pacientes, hiperglobulinemia policlonal en el 50%, el complemento se encuentra normal, y se pueden elevar los reactantes de fase aguda en estados de actividad de la enfermedad, y en la orina se puede demostrar un sedimento telescopado. Los ANCA se utilizan como diagnóstico y ocasionalmente como marcador de actividad de la enfermedad, se puede encontrar niveles elevados entre el 90-95 % de los pacientes que presentan enfermedad generalizada y entre el 40 -70% de la enfermedad localizada ⁽¹⁷⁾, los niveles pueden variar según la actividad de la enfermedad sin embargo en el 30-40% de los pacientes que se encuentran en remisión clínica franca pueden persistir elevados dichos niveles y el incremento tampoco se relaciona con la reactivación de la enfermedad.

Imágenes

En las radiografías, como se mencionó en el apartado de manifestaciones pulmonares es probable observar infiltrados, cavitaciones, nódulos que predominan en las bases, atelectasias y también sinusitis. La tomografía axial computarizada demuestra sinusitis, puede caracterizar los nódulos que generalmente son fijos, estenosis y engrosamientos del árbol bronquial así como infiltrado reticular en vidrio esmerilado.

Histopatología

A nivel pulmonar se describe, necrosis caseosa-supurativa coagulativa, histiocitos alrededor de las zonas necróticas, así como vasculitis en arterias y venas compuesta de infiltración granulomatosa, linfocítica e histiocítica ⁽¹⁸⁾, se puede encontrar capilaritis si se presenta hemorragia alveolar difusa. La histología dermatológica muestra vasculitis leucocitoclástica en 31 % de los pacientes con infiltración granulomatosa en algunas lesiones.

A nivel renal se puede observar glomerulonefritis focal y segmentaria necrotizante con semilunas, también se puede demostrar glomerulonefritis difusa necrotizante con formación de semilunas, además de infiltrados de neutrófilos, hiper celularidad capilar y engrosamiento de paredes capilares. Por lo tanto el diagnóstico se puede sospechar en el

paciente que muestre la triada histopatológica de vasculitis, necrosis y granulomas asociado a la triada clínica de compromiso de vía aérea superior, vía aérea inferior y riñón en el contexto de un paciente con ANCA positivo.

Tratamiento

Consiste en dos fases, la primera inducir la remisión que tarda entre 3 a 6 meses y la segunda la de mantenimiento

El tratamiento se debe de individualizar en cada paciente y queda a criterio médico según las comorbilidades que éste presente, sin embargo se han creado guías terapéuticas para poder unificar tratamiento y se indica el según el compromiso clínico (19).

Tabla 3. Tratamiento de inducción para pacientes con Granulomatosis de Wegener

Clasificación	Tratamiento
Sistémica temprana	MTX 15 mg/sem oral o parenteral aumentar hasta 20-25 mg/sem + Esteroides IB, grado B 3-6 m Oral 6-9 m pulsos IV Rituximab podría ser alternativa
Generalizada	Ciclofosfamida IV/oral + Esteroides I A/1 B, grado A
Severa	Terapia de generalizada + Plasmaferesis
Localizada	TMP-SMT+ Esteroides II A/ grado A

Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC et al. EULAR recommendation for the management of primary small- vessel vasculitis. Ann Rheum Dis 2009; 68:310-7

La dosis de esteroide que se recomienda es prednisona a 1 mg/kg y luego disminuir de forma paulatina hasta 15mg/d. Cuando la enfermedad se presenta de forma localizada a nivel de vía respiratoria superior se puede utilizar trimetoprim- sulfametoxazol asociado a esteroides con buena respuesta clínica. Sin embargo si la enfermedad es sistémica y se aborda de forma temprana se utilizan esteroides asociado a metotrexate, y el grupo EULAR ⁽¹⁹⁾ indican que el anticuerpo monoclonal anti CD20 puede ser una opción terapéutica. Cuando la enfermedad es generalizada sobre todo con lesión renal se debe de iniciar la ciclofosfamida asociado a esteroides y si la enfermedad es severa en la que se encuentra en riesgo la vida del paciente está indicado iniciar en conjunto con la ciclofosfamida y esteroides la terapia con plasmaferesis.

Luego de generar una adecuada remisión se utiliza la combinación de esteroides a dosis bajas asociado a fármacos inmunomoduladores y que además son ahorradores de esteroides, se ofrecen diferentes esquemas los cuales se deben de seleccionar según la disponibilidad del fármaco, las contraindicaciones de los mismos según antecedentes y comorbilidades.

Tabla 4. Tratamiento de mantenimiento en pacientes con Granulomatosis con Poliangeítis

Clasificación	Tratamiento
Luego de una adecuada inducción a la remisión	1-Azatioprina 2mg/kg/d oral + Dosis bajas de esteroides. 1B, grado A 2-Leflunomida 20mg/d oral+ Dosis bajas de esteroides 1B, grado B 3- MTX 20-25 mg/sem+ Dosis bajas de esteroides 1B, grado A Duración 18 meses
Glucocorticoides	Prednisona 10mg/d

Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC et al. EULAR recommendation for the management of primary small- vessel vasculitis. Ann Rheum Dis 2009; 68:310-7

Si los pacientes presentan fallo terapéutico a la terapia inicialmente brindada se le puede ofrecer distintos esquemas con fármacos que se han dado reportes de casos de efectividad, entre los cuales se encuentra inmunoglobulina, Rituximab (anticuerpo monoclonal anti CD20), Infliximab, Micofenolato de Mofetilo, 15 Deoxyspergualina y Globulina Antitimocito.

Tabla 5. Tratamiento para pacientes con falla terapéutica.

Etapa	Tratamiento
Fallo a terapia	1- Inmunoglobulina IV 2g/kg x 5 d 2- Rituximab IV 3-Infliximab 3-5 mg/Kg IV x 1 -2 meses 4-Micofenolato de Mofetilo 2g/d oral 5- 15- Deoxyspergualina 0.5 mg/Kg/d SC, 6 ciclos 6-Globulina Antitimocito 2.5 mg/kg/d IV x 10 d

Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC et al. EULAR recommendation for the management of primary small- vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:310-7

En nuestro medio con la terapia que contamos se encuentra el rituximab, el cual es un anticuerpo monoclonal anti CD20, produciendo destrucción de Linfocitos B y por ende la producción de auto anticuerpos, y se han reportado tasas de remisión de hasta un 75 % de las vasculitis refractarias a las terapias brindadas de forma inicial, siempre se debe utilizar de forma concomitante con esteroides y otros inmunosupresores, y puede producir remisión clínica entre 2 a 6 meses de iniciada la terapia ⁽²⁰⁾ .

El rituximab parece ser una nueva arma terapéutica con resultados alentadores; cuando se compara el rituximab contra ciclofosfamida para el tratamiento de las vasculitis ANCA positivos ⁽²¹⁾ y del total de 99 casos para ambos grupos (74 de cada grupo pertenecían a Granulomatosis de Wegener) se encontró que al utilizar Rituximab a dosis de 375mg /m² más placebo contra ciclofosfamida a 2 mg/Kg más placebo ambos asociados a metilprednisolona 1 gramo cada día por 3 días, seguidos de prednisona a 1 mg/kg y con el punto primario fue la remisión a 6 semanas, y como puntos secundarios la remisión de enfermedad recurrente y la efectividad en enfermedad renal mayor y hemorragia alveolar difusa. Para el grupo de Rituximab el punto final primario mostró 64% remisión con un criterio de no inferioridad significativo (P<0.001) y para remisión en enfermedad recurrente 67% con una P=0.01. Para el grupo de ciclofosfamida más placebo el punto final primario mostró 53% de remisión y la remisión de enfermedad

recurrente fue 42% $p=0.01$. Ambos mostraron efectividad pero sin estadística significativa para el tratamiento de la enfermedad renal mayor y la hemorragia alveolar difusa, clínicamente sin efectos adversos significativos. Por lo que en conclusión el Rituximab es no inferior al tratamiento de ciclofosfamida para el tratamiento de la inducción a la remisión en las Vasculitis asociadas a ANCAS y puede ser superior en la enfermedad recurrente.

Sin duda alguna con los estudios y los resultados el anticuerpo monoclonal brinda una alternativa importante para tratar a los pacientes sobre todo a los que se clasifican en enfermedad recurrente o fallo terapéutico, es por éste motivo que se caracterizará la necesidad del uso de anticuerpo monoclonal anti CD20 en los pacientes del Hospital San Juan de Dios, así como las características clínicas de y respuesta al tratamiento en estos pacientes.

3 PROCEDIMIENTO METODOLOGICO

3.1 TIPO DE ESTUDIO

3.1.1 Finalidad

La finalidad de ésta investigación es de tipo descriptiva, ya que con este trabajo se pretende conocer las principales características clínicas y el tratamiento brindado así como su respuesta a los pacientes que fueron ingresados al servicio de medicina del Hospital San Juan de Dios con el diagnóstico de poliangeítis con Granulomatosis; por lo tanto, ésta investigación se concentra más en describir el tema y la problemática en estudio. Además se hace una comparación de los hallazgos del estudio con lo publicado en la literatura mundial.

3.1.2 Marco de la investigación

En éste trabajo no se utiliza muestra sino que se analizaran todos los casos de los pacientes con Poliangeítis con Granulomatosis que fueron hospitalizados en los servicios de medicina del Hospital San Juan de Dios en el periodo de Enero del 2000 al primer semestre del 2014, pues se analiza la totalidad de la población, ya que es una enfermedad rara y la prevalencia e incidencia es poca; es así como se trabajara y hará el análisis con el universo. Se excluyen únicamente los pacientes fallecidos y los que no tengan el diagnóstico claro de Poliangeítis con Granulomatosis. Se hizo la revisión de la lista de pacientes que aparecieron con el diagnóstico de Poliangeítis de Wegener, entregada por el servicio de estadística, y se obtuvo un total de 29 números de expedientes, los cuales se solicitaron al servicio de archivo. Del total de los 29 pacientes (universo) 7 pacientes habían fallecido y no se realizó la revisión de los mismos ya que el objetivo del estudio era la descripción de pacientes ingresados y que no estén fallecidos además no era posible encontrar dichos expedientes por que se encontraban en un trámite administrativo de archivar en una bodega. Además un paciente tenía el diagnóstico de vasculitis inducida por tóxicos aaminados de la cocaína, de los 21 pacientes restantes 8 expedientes se encontraban en proceso de microfilmación o extraviados por lo que no fue posible tener acceso a los mismos a pesar de que se intentó buscarlos en múltiples ocasiones, quedando así un total final de 13 expedientes en 14 años, para poder realizar el estudio, recordando que es una enfermedad catalogada entre las enfermedades raras y cuya prevalencia es poca según distintas poblaciones.

3.1.3 Naturaleza

La naturaleza de ésta investigación es de tipo cuantitativa; en el siguiente capítulo se analizará e interpretará la información estadística de los pacientes luego de que se recopiló y se ingresaron los datos en programas de cómputo y se generaron tablas, gráficos, porcentajes y promedios.

3.1.4 Dimensión

Temporal: En ésta investigación se hará el análisis de los pacientes con diagnóstico de Poliangeítis con Granulomatosis que habían sido ingresados en el periodo de enero del 2000 a junio del 2014, se decidió este periodo ya que abarca más de 14 años para poder realizar la mayor captura de pacientes; se decide incluir los últimos años ya que es cuando se inicia el uso del anticuerpo monoclonal anti CD-20 en el esquema de terapéutica de éstos pacientes y esto es una de las variables de estudio.

Espacial: La investigación se realiza en el Hospital San Juan de Dios, ya que es un hospital de referencia clase A, de tercer nivel de atención y alta complejidad para manejo de enfermedades sistémicas e inmunológicas a través de la especialidad de Medicina Interna y de Reumatología donde se manejan los pacientes con la patología en estudio referido a nivel nacional según área de atracción. Se excluyeron clínicas periféricas en donde por la complejidad de la enfermedad y limitación de especialistas no manejan a éstos pacientes así como tampoco hay disponibilidad de los tratamientos inmunomoduladores. Se decide realizarlo además en el Hospital San Juan de Dios para poder caracterizar a la población que asiste a dicho nosocomio.

3.2 SUJETOS Y FUENTES DE INVESTIGACION

Primarias: En esta investigación la única fuente de información son los expedientes de los pacientes que han sido ingresados a los servicios de Medicina del Hospital San Juan de Dios en el periodo de enero del 2000 a junio del 2014, se escoge este documento, porque es confiable, ya que es llenado por el médico especialista o el médico residente, de ésta manera se podrán obtener datos reales y se conocerán de una manera segura cuales son los tratamientos y la respuesta clínica a los mismos entre otras características. Se excluyeron encuestas y entrevistas a los pacientes ya que muchas veces generan información con errores, ya que no conocen bien y de forma segura el diagnóstico, tratamientos, efectos secundarios, así como los resultados de laboratorio, de ésta manera se redujo la probabilidad de error al no evaluar variables subjetivas

Secundarias: las fuentes secundarias de información que se utilizaron en el estudio fueron libros, revistas, información tomada de internet, ya que son documentos en donde se encuentran literatura del tema en estudio.

3.3 LIMITANTES

Los limitantes del estudio son el tamaño de la casuística, sin embargo hay que recordar que es una enfermedad rara con prevalencia pequeña. Otro inconveniente fue no poder revisar los expedientes que se encontraban extraviados o en proceso de microfilmación perdiendo esa cantidad de pacientes para poder aumentar el número de pacientes. Otro limitante fue que no se les realizó los laboratorios a todos los pacientes de forma similar por lo que no se pudo comparar a todos los pacientes los resultados de algunos parámetros de laboratorio antes y después de algún tratamiento brindado.

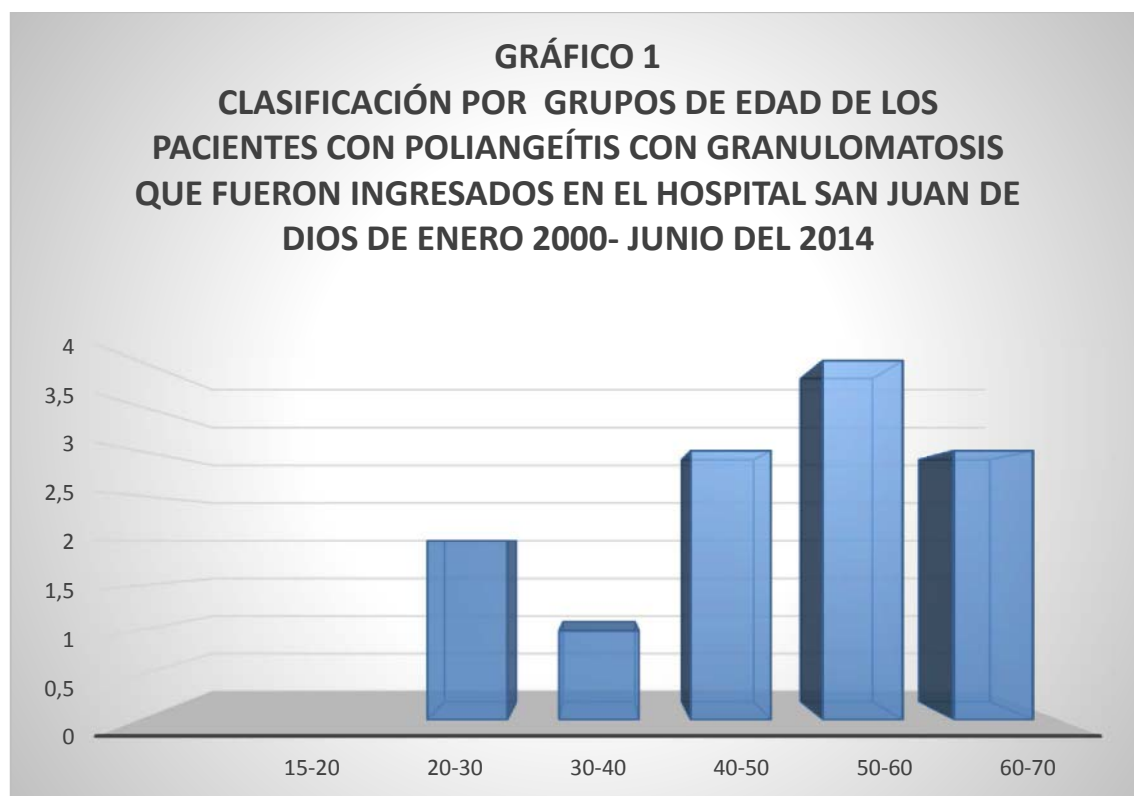
3.4 TECNICAS E INSTRUMENTOS

En la investigación se realizó la revisión directa de los expedientes de los pacientes que tienen el diagnóstico de Poliangeitis con Granulomatosis del Hospital San Juan de Dios, los cuales tienen la información necesaria que se requiere para poder así cumplir con los objetivos de la investigación. No se revisaron los expedientes extraviados o que se encontraban en proceso de microfilmación ya que fue imposible localizarlos. Se utilizó como instrumento una hoja de recolección de datos, en la que se anotó la información para luego realizar la estadística y analizarla (Anexo 1).

4. Resultados y Discusión

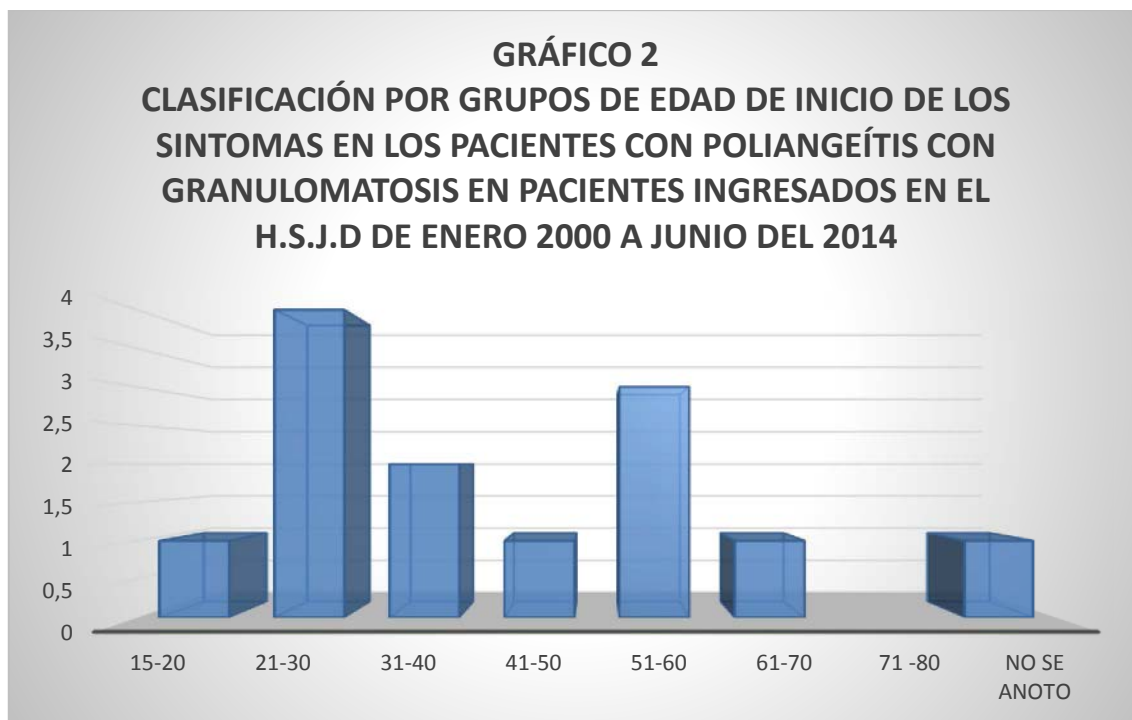
4.1 Análisis e interpretación de resultados

En el presente capítulo se realiza el análisis y la interpretación de los datos obtenidos en esta investigación. Las características en estudio serán presentadas en diferentes formas como gráficos y tablas según se consideró que era la mejor manera de interpretarlos.

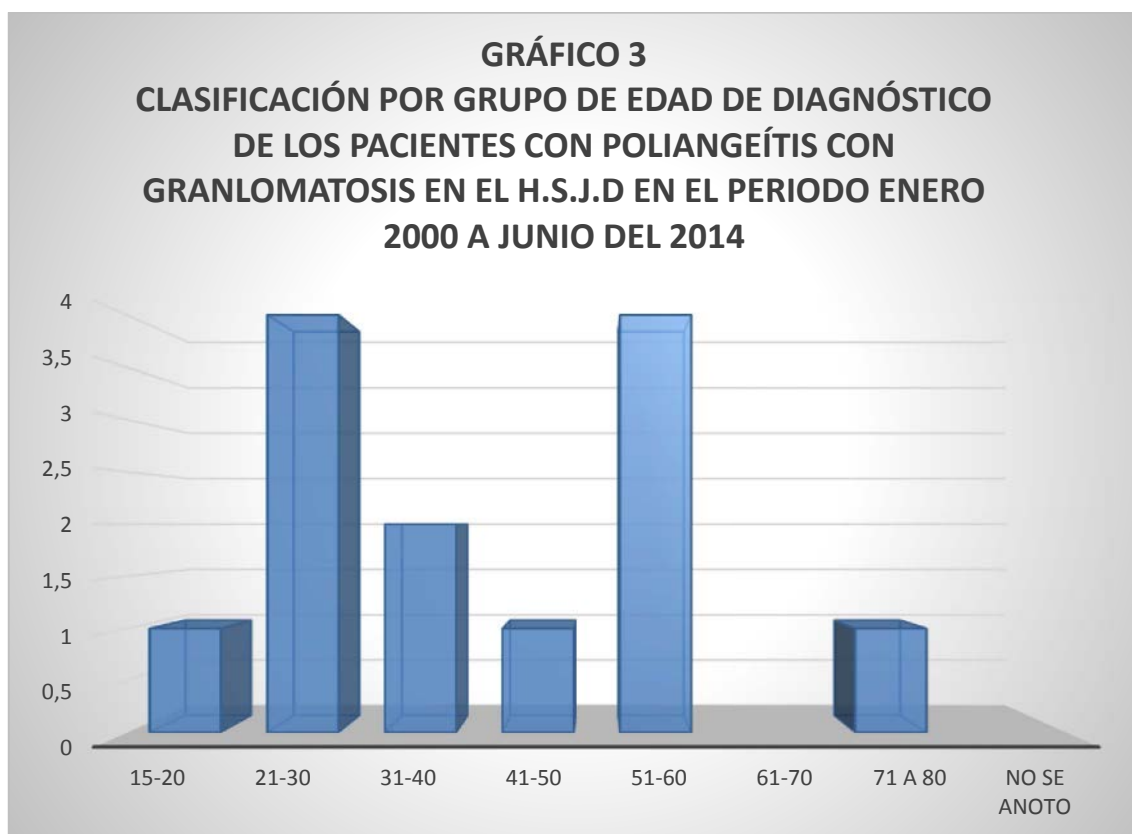


Fuente: Elaboración propia con información de los expedientes.

La edad de los pacientes que se evaluaron con el diagnóstico de Poliangéitis con Granulomatosis (P.G) en los pacientes del Hospital San Juan de Dios fue mayor de veinte años, ocurriendo un pequeño pico de prevalencia en los pacientes mayores de 50 años. Esta variable es sólo descriptiva de la población en estudio ya que se está observando en un único momento y no se está realizando el seguimiento de una población sana, la incidencia de aparición de la enfermedad según inicio de los síntomas se describe en el siguiente gráfico.



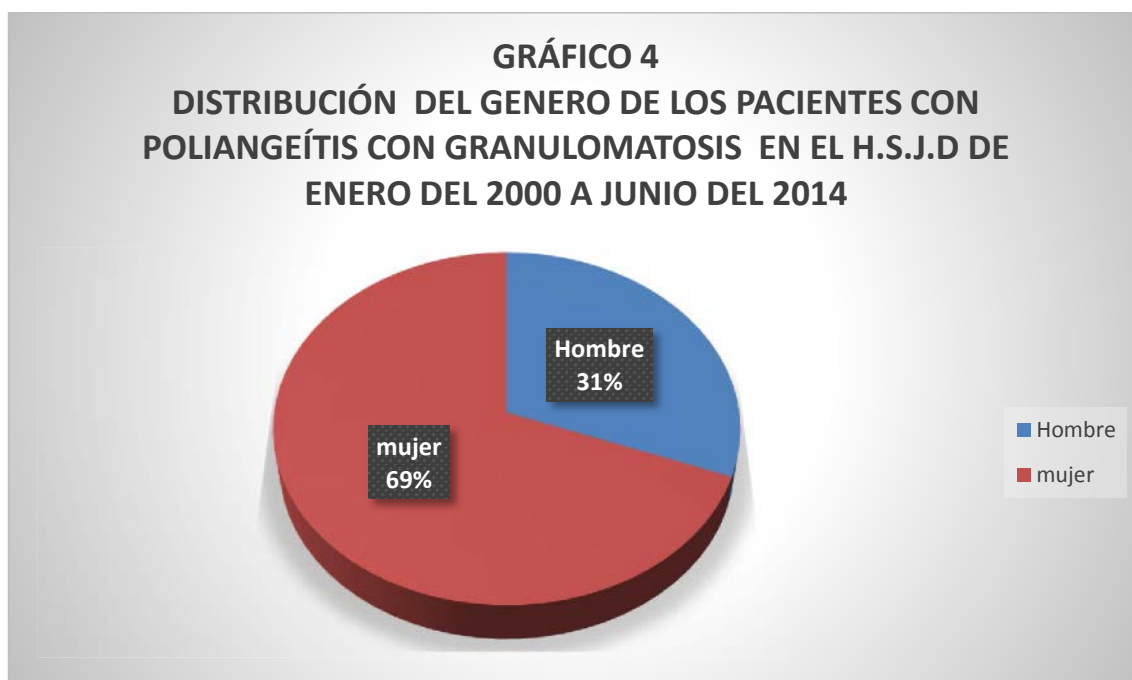
Fuente: Elaboración propia con información de los expedientes.



Fuente: Elaboración propia con información de los expediente

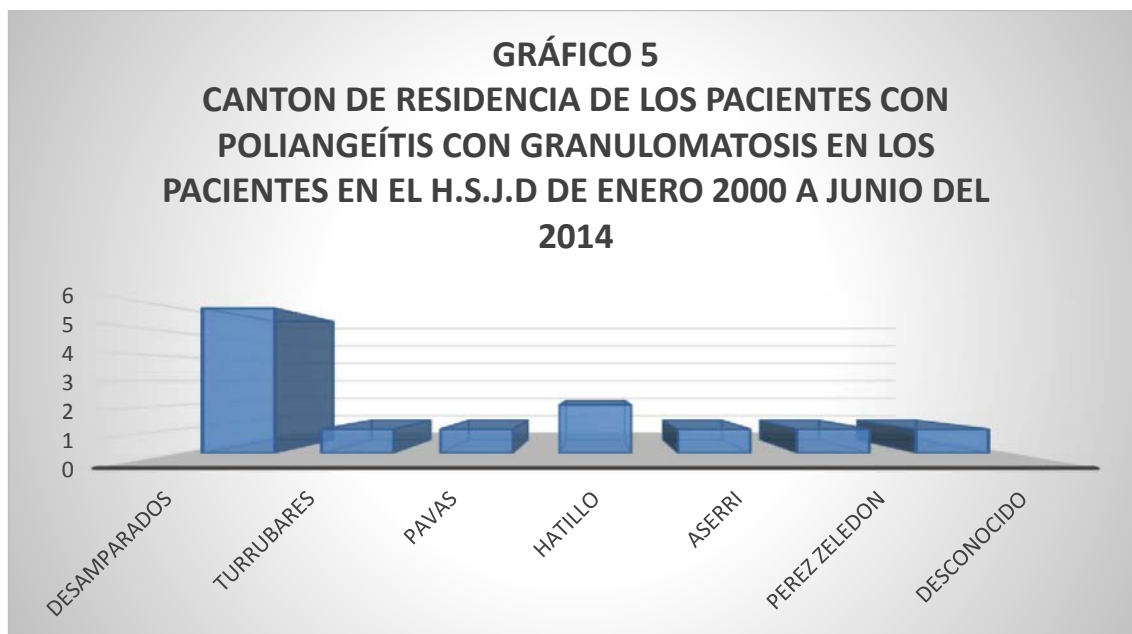
La edad de aparición de los síntomas de los pacientes fue variada, pero se encontraron dos picos en adultos jóvenes y en adultos mayores de 50 años. El promedio de edad de inicio de los síntomas fue de 40,1 años, con edades máximas entre los 17 y 70 años. La mediana fue de 36

años. Se describe en la literatura un pico entre los 60 y 64 años ⁽⁶⁾, sin embargo en el presente estudio fue algunos años menor. La edad en que se realiza el diagnóstico por el reumatólogo o por el médico internista tuvo un comportamiento similar al tiempo de inicio de los síntomas y en el 92% de los pacientes se realizó en menos del año de iniciado los síntomas lo que traduce una adecuada capacidad diagnóstica luego de sospechar la enfermedad.



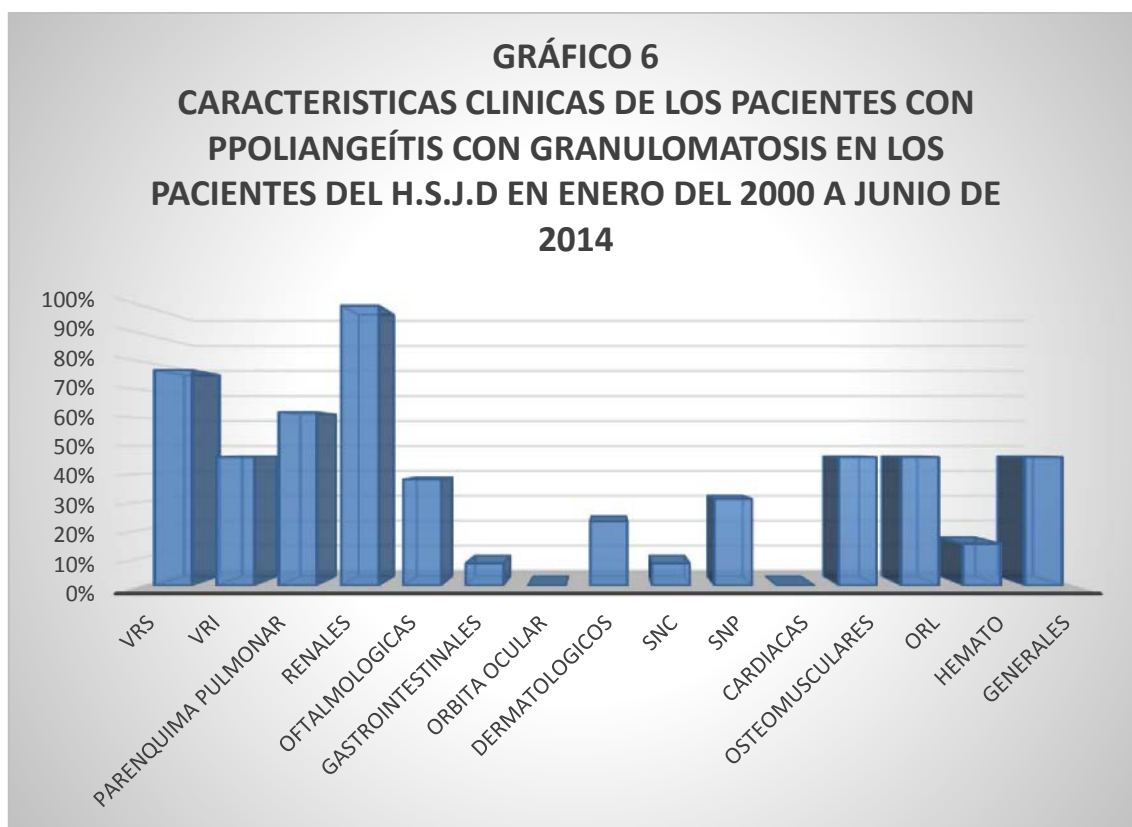
Fuente: Elaboración propia con información de los pacientes.

En la literatura mundial se describe que la prevalencia de la enfermedad es mayor en hombres que en mujeres ⁽⁶⁾, sin embargo se demostró en ésta muestra del hospital San Juan de Dios que la prevalencia fue fueron mujeres fue más de la mitad de los casos, haciendo el análisis de los pacientes vivos. Sin embargo al obtener la totalidad de las identificaciones de los pacientes en el servicio de estadística (incluyendo los que no se analizaron tanto fallecidos como extraviados) para así obtener la frecuencia real total por género de la enfermedad se demostró que el 53% de la totalidad de los pacientes son del género femenino contra un 43% del masculino, por lo que difiere a lo descrito a nivel mundial en la literatura. Los pacientes fallecidos se distribuyeron un 55% hombres y un 45% mujeres.



Fuente: Elaboración propia con información de los pacientes.

Se presentó una mayor frecuencia de pacientes que residen en el cantón de Desamparados sin embargo esto es esperable porque es de los sitios de mayor población en el área de atracción del Hospital San Juan de Dios, con mayor cantidad de usuarios por lo que no se puede atribuir a algún factor ambiental.



Fuente: Elaboración propia con información de los pacientes.

Respecto a las variables clínicas de presentación y compromiso de órganos de la enfermedad, siendo ésta una enfermedad multisistémica, se demostró que únicamente no se evidenció sintomatología o datos objetivos al examen físico de los pacientes en la órbita ocular y aparato cardiovascular. Es importante destacar la afección renal que se presentó en el 100 % de los pacientes y se reportan según distintas series el 78% de los pacientes ⁽²⁴⁾. La literatura reporta síntomas constitucionales en el 48% de los pacientes en éste análisis se encontró una cifra muy similar, se documenta afección de VRS desde el 82% de los pacientes según distintas series de casos hasta un 50% ^(24, 25) y para nuestra serie es de un 76%. Al comparar la afección pulmonar se encontró en un 62% contra un 57% para los reportes de series de casos ⁽²⁴⁾. La afección oftalmológica fue de un 38% contra un 35% en la distinta bibliografía consultada ⁽²⁴⁾. Las lesiones dermatológicas en éste estudio se observaron en el 23% de los pacientes contra un 40% a un 11 % reportados en la literatura ^(26 -24). La lesión del sistema nervioso central se presentó únicamente en el 8 % de los pacientes comparable con el 7 a 30 % que se ha observado ^(26,24). Cuando se revisó la lesión osteomuscular que se documenta en distintos estudios descriptivos entre el 38 a 50% ^(25,26) de los pacientes, se obtuvo un 46% de este estudio. Se realizó el desglose del síntoma o signo o enfermedad asociada según aparato o sistema y se comparó con la literatura existente en la tabla Numero 6, de esta manera se realiza la descripción de las características clínicas de la población en estudio.

Las encontradas en el sistema otorrinolaringológico fueron de un 46% contra un 70% a 80% ^(27,26). La lesión del Sistema nervioso periférico se documentó en el 32 % de los pacientes mientras que en los reportes de series de casos aparece en el 15 a 40% por lo que se encuentra entre lo esperado. Las características de afección Gastrointestinal se presentó en el 8% de los pacientes y datos hematológicos (anemia) se presentaron en el 16% de los pacientes, cabe de anotar que se identificaron con los hallazgo en la consulta del médico tratante y algunas veces no había el laboratorio inicial de la presentación. Tampoco se pudo hacer la revisión del laboratorio en el sistema de labcore ya que la base de datos se encuentra del 2009 en adelante y la muestra abarca un tiempo mayor a esa fecha.

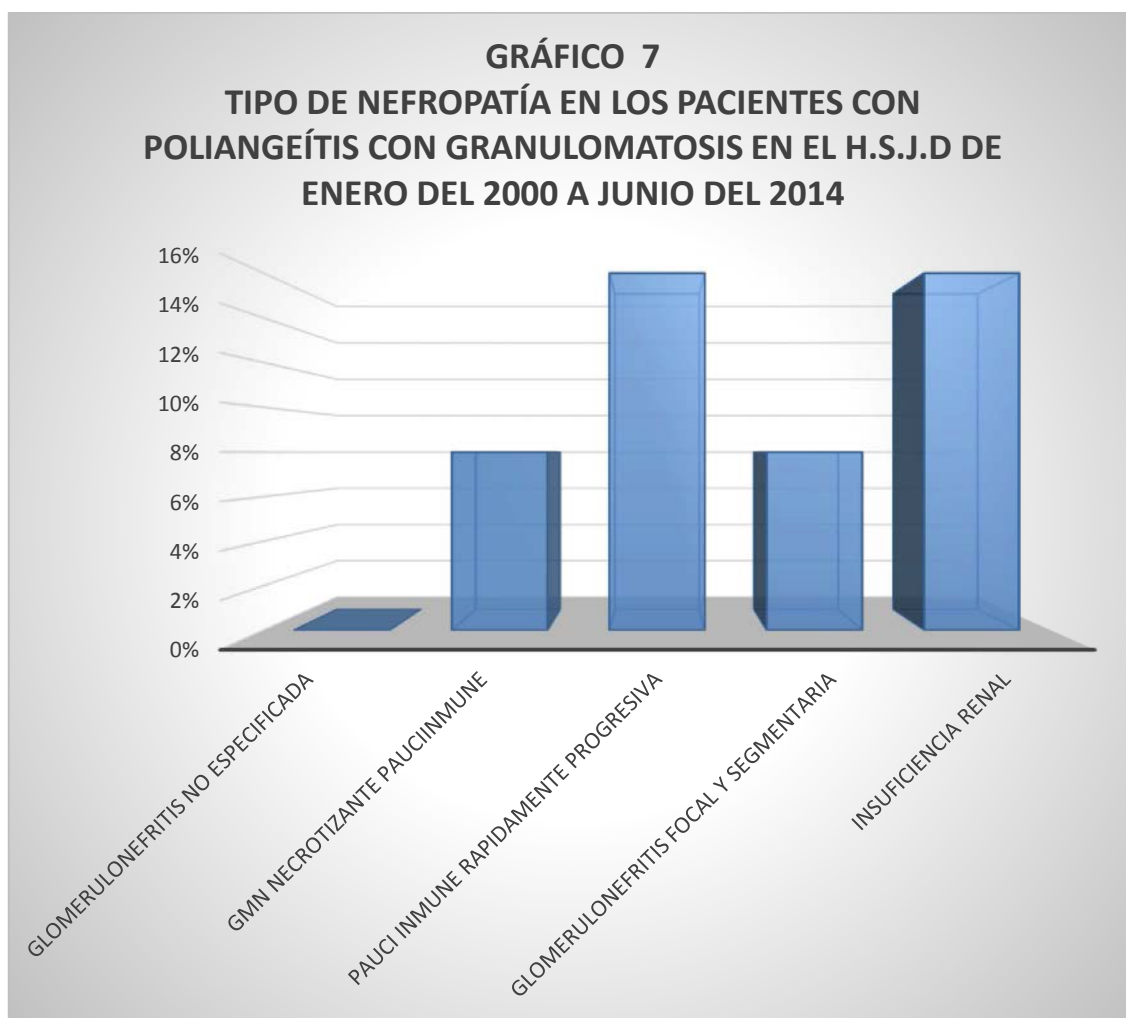
TABLA 6
CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS PACIENTES CON POLIANGEÍTIS CON
GRANULOMATOSIS SEGÚN SISTEMA AFECTADO EN EL H.S.J.D COMPARADO
CON OTROS REPORTES DE LA LITERATURA INTERNACIONAL

Afección por sistema	Afección clínica específica	H.S.J.D.	Literatura (18,28,29)
Vías respiratorias superiores		78%	82%
	Sinusitis	31%	73%
	Silla de montar	16%	9-29%
	Desviación Septal	8%	
	Epistaxis	16%	11%
	Descarga nasal	8%	59%
	Perforación tabique	16%	18%
	Rinosinusitis	48%	59%
Vías respiratorias inferiores		46%	15%
	Estenosis subglótica	8%	12-15%
	Estenosis bronquial	8%	
	Estenosis traqueal	8%	
	Hemoptisis	31%	12%
	Disfonía	16%	
	Tos seca	8%	19%
Parénquima Pulmonar		62%	60-85%
	Nódulos	24%	23%
	Consolidaciones	8%	
	Infiltrados pulmonares	8%	25%
	Disnea	8%	
	Absceso pulmonar	8%	
	Hemorragia pulmonar	8%	7-45%
	Cavitación pulmonar	8%	
Renales		100%	78%
	Proteinuria	72%	
	Hematuria	16%	
	Insuficiencia Renal no especificada	48%	10-20% (ERC 5)
	Glomerulonefritis	40%	11-18%
	Sind. Nefrótico	16%	
Oftalmológicas		32%	38%
	Uveítis	8%	
	Epiescleritis	24%	
	Iridociclitis	8%	
	Desprendimiento de retina	8%	
	Conjuntivitis	16%	
	Ojo Rojo	8%	

	Orbita ocular	0%	15%
Gastrointestinales		8%	1,7-5%
	Diarrea Crónica	8%	
Dermatológicas		24%	11-40%
	Vitíligo	8%	
	Ulceras orales	8%	2-6%
	pioderma gangrenoso	8%	
SNC		8%	7-11%
	Diabetes insípida	8%	
SNP		32%	15-40%
	Parestesias	8%	
	Mononeuritis múltiple	24%	15-40%
	Hipoestesias	8%	
Reumatológicos		46%	38-50%
	Artritis	16%	
	Artralgias	24%	
	Policondritis recurrente	16%	
ORL		46%	70-80%
	Sordera Neurosensorial	24%	6-15%
	Otitis	8%	41%
	Otorrea	8%	23%
	Hipoacusia	24%	25%
Cardiaco		0%	1.7-6%
	Ningún paciente	0%	NA
Generales		46%	48%
	Pérdida de peso	31%	50%
	Fiebre	16%	23-30%
	Astenia	24%	61%

Fuente: Elaboración propia con información de expedientes.

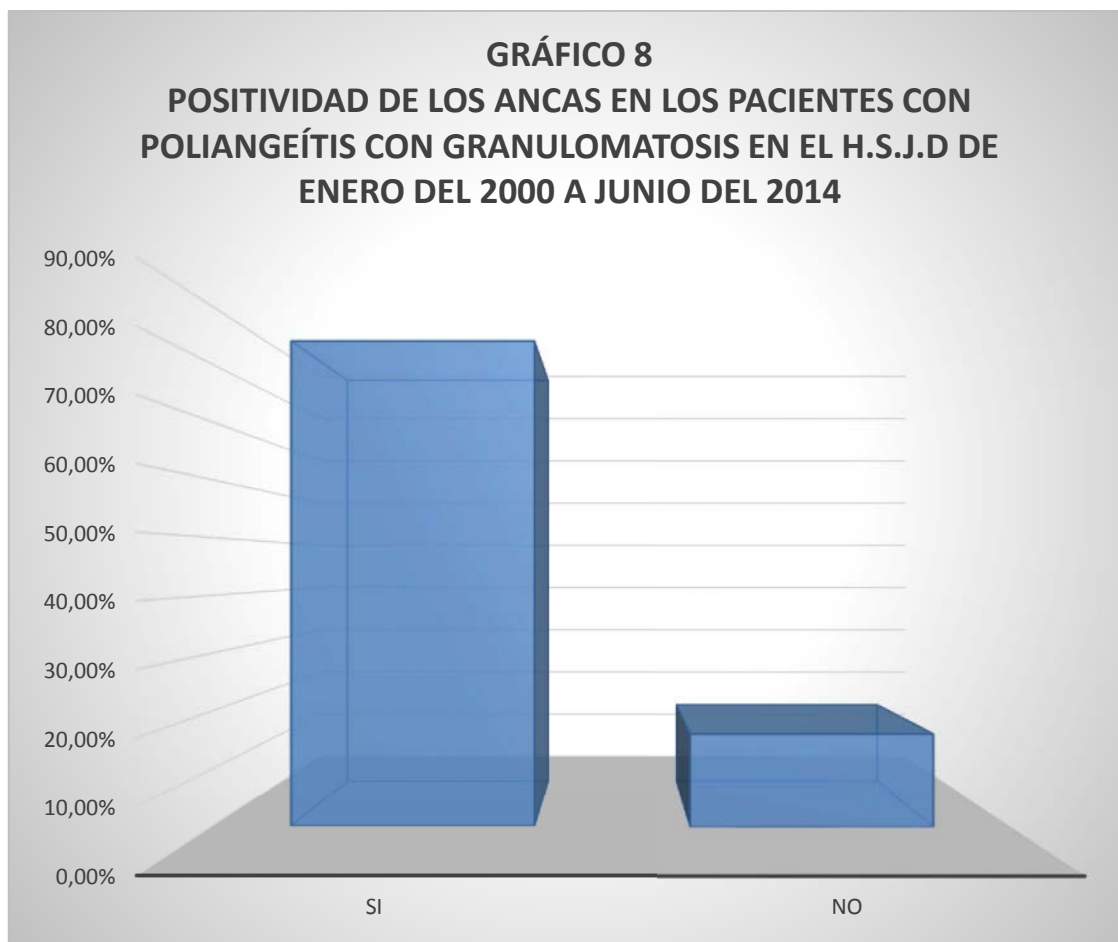
En la gráfica anterior se comparó los hallazgos patológicos encontrados en nuestra muestra comparados con los datos obtenidos en las distintas series de casos reportados mundialmente, logrando así uno de los objetivos propuestos. Algunos de los resultados no fueron obtenidos en porcentaje ya que se reportaban como afección por sistema, sin embargo hay frecuentes reportes de casos de ojo rojo, pioderma gangrenoso ^(30,31). La lesión gastrointestinal que se asocia a esta patología es la vasculitis del mesenterio e intestinal presentándose el paciente con dolor abdominal recurrente y como complicación puede cursar con isquemia intestinal, sin embargo un paciente presentó diarrea crónica y no había un diagnóstico etiológico establecido por lo que puede corresponder a un factor asociado o no a la Poliangeitis con Granulomatosis. La diabetes insípida es una de las manifestaciones raras del SNC en ésta patología, generalmente por afección granulomatosa hipofisaria y se presentó en un paciente solamente ⁽¹⁾.



Fuente: Elaboración propia con información de los expedientes.

Se demostró en la presente casuística algún dato de nefropatía en el 100% de los pacientes, la literatura describe que se presenta Glomerulonefritis entre el 38 y 70% de los pacientes, acá se presentó en el 64% de los mismos. Se describe en las revisiones internacionales que se puede presentar Glomerulonefritis pauci inmune y rápidamente progresiva ⁽³³⁾ aquí se presentó en el 8 y 16% de los casos respectivamente. La insuficiencia renal se presentó en el 16% de los pacientes y se dió en el 50 % de los pacientes con Glomerulonefritis, no especificando si era insuficiencia renal crónica o aguda. En la literatura se describe que durante el curso de esta enfermedad la insuficiencia renal puede llegar entre un 10 a 20% ^(6,29,32) este dato se torna importante ya que si la totalidad de los pacientes presentaron lesión renal como patología asociada al momento del diagnóstico, en la población costarricense, éste hallazgo clínico a la hora de evaluar a un paciente con afección sistémica nos debe de alertar a estar ante la presencia de poliangeítis con Granulomatosis. Nos plantea la duda si en la población

costarricense existe alguna predisposición genética para presentar susceptibilidad a la nefropatía o como pérdida de factores nefroprotectores.



Fuente: Elaboración propia con información de los expedientes.

La mayoría de los pacientes presentaron positividad del ANCA C, lo cual es esperable y es uno de los métodos disponibles en este momento que apoya el diagnóstico. Únicamente un paciente fue diagnosticado con ANCA C negativos, y un paciente tenía positividad tanto para ANCA C como para ANCA P, no especificando si están dirigidos contra la mieloperoxidasa o hacia la proteinasa 3, ya que los métodos iniciales de estudio de estos anticuerpos por el laboratorio de microbiología no hacía discriminación en muchos de los casos, la prevalencia de la positividad de los ANCAS fue alta en comparación con otras series de casos descritos 54% para ANCA C contra mieloperoxidasa y 27% para ANCA C dirigido contra proteinasa 3 para un total (sin diferenciar hacia que está dirigido) de un 81% ⁽²²⁾, otras revisiones realizan reportes de positividad entre el 75 a 90% de los pacientes⁽²³⁾; cabe destacar que no son indispensables para realizar el diagnóstico de poliangeítis con granulomatosis, ya que no se encuentra entre la clasificación de los criterios descritos por el Colegio Americano de Reumatología.



Fuente: Elaboración propia con información de los expedientes.

La mayoría de los pacientes tenían radiografía de tórax normal, entre los hallazgos descritos en la literatura se encuentra nódulos pulmonares en ésta serie se describió en el 24% de los pacientes; la sinusitis por hallazgo de radiografía simple fue en el 8% de los pacientes al igual que las cavitaciones. Sin embargo al comparar los hallazgos radiológicos en la radiografía convencional versus la evaluación tomográfica vemos mayor detección diagnóstica con la tomografía computada al tener mayor sensibilidad y especificidad diagnóstica.



Fuente: Elaboración propia con información de los expedientes.

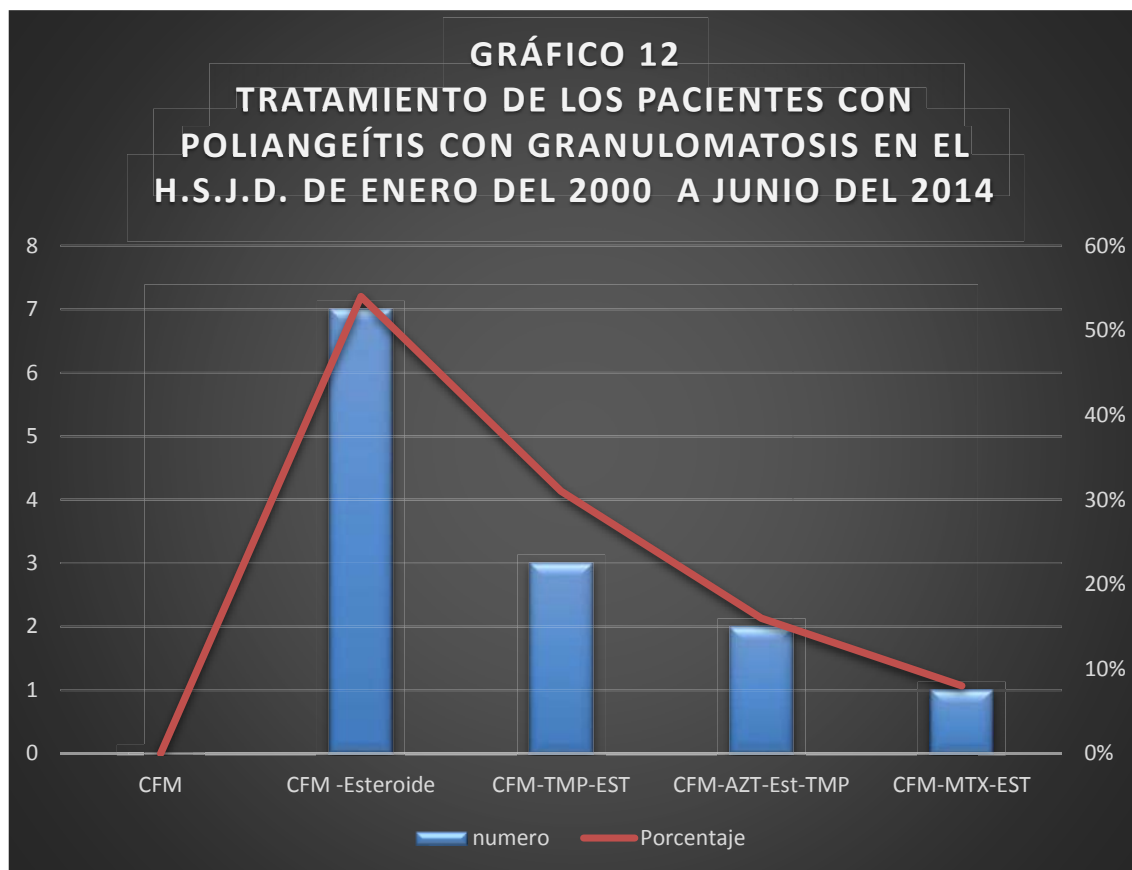
Al comparar los hallazgos radiográficos con tomográficos se observa una mayor cantidad de lesiones que no se documentaron en la radiografía simple. Los nódulos son los hallazgos en el parénquima pulmonar que se documentaron en el 54% de los pacientes, otros hallazgos que no se describen frecuentemente que aparecieron en la muestra de estudio son las bronquiectasias, quistes pulmonares, atelectasias, consolidaciones.

A nivel de senos paranasales la sinusitis se demostró en 48% de los pacientes, al tener una mayor sensibilidad para diagnosticarla, la tomografía computarizada, sería indicada para su valoración y no es necesaria la radiografía simple en los pacientes y así evitar una irradiación innecesaria.



Fuente: Elaboración propia con información de los expedientes.

El 100% de los pacientes cumplió el criterio diagnóstico de lesión renal, seguido por el de inflamación nasal y radiológico. La biopsia renal se realizó únicamente en cinco pacientes lo que equivale a un total del 40 %, en tres pacientes era desconocido si se le había realizado o no porque el expediente se encontraba depurado o resumido y no se anotó. Un paciente presentó granulomas pero no evidenció vasculitis necrotizante por lo que no era diagnóstica o no lo sugería. El 46% de los pacientes cumplía con 3 criterios, el 31% con 2 criterios y un 16% con los 4 criterios, solo un paciente cumplía con un criterio objetivizado en el expediente. Si un paciente presenta dos criterios positivos del colegio Americano de Reumatología tiene una sensibilidad diagnóstica del 88% y una especificidad del 92% ⁽³³⁾.



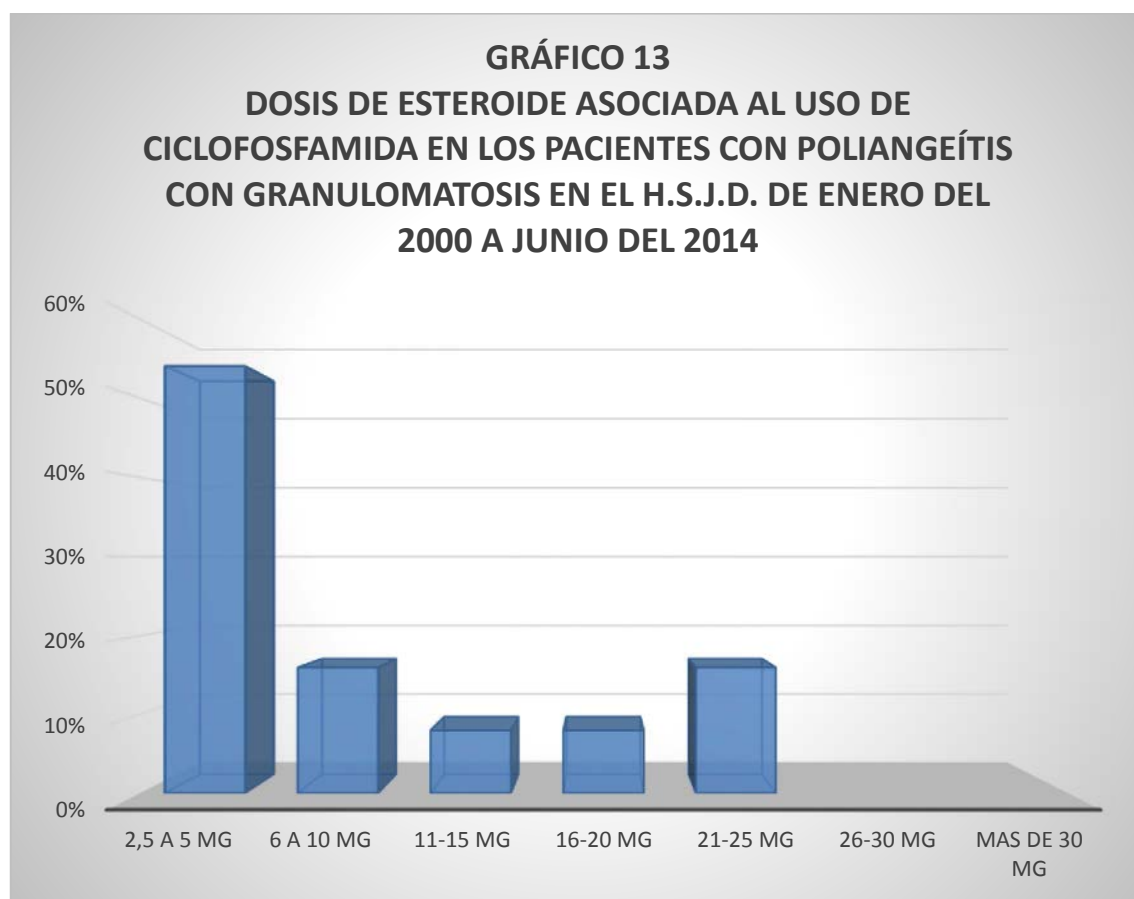
Fuente: Elaboración propia con información de los expedientes.

El tratamiento de los pacientes con poliangéitis con granulomatosis debe ser individualizado según las características de los pacientes, por lo que queda a criterio del médico tratante la mejor terapéutica inicial, ya que se debe considerar la tolerancia y realizar cambios según la disponibilidad de medicamentos locales y efectos secundarios de los pacientes.

El tratamiento que se inició en la mayoría de los pacientes fue ciclofosfamida con esteroide en el 50% de los casos, recomendación IB por el EULAR⁽¹⁹⁾, la combinación de Metotrexate con esteroide no se dio en ningún paciente, pero si se combinó el esquema con metotrexate-ciclofosfamida- esteroide tratando a un paciente al agregar la ciclofosfamida en el momento en que persistía con los síntomas y clasificándolo como generalizada y no sistémica temprana. La mayoría de los pacientes recibieron la ciclofosfamida de forma oral y no en bolos intravenosos.

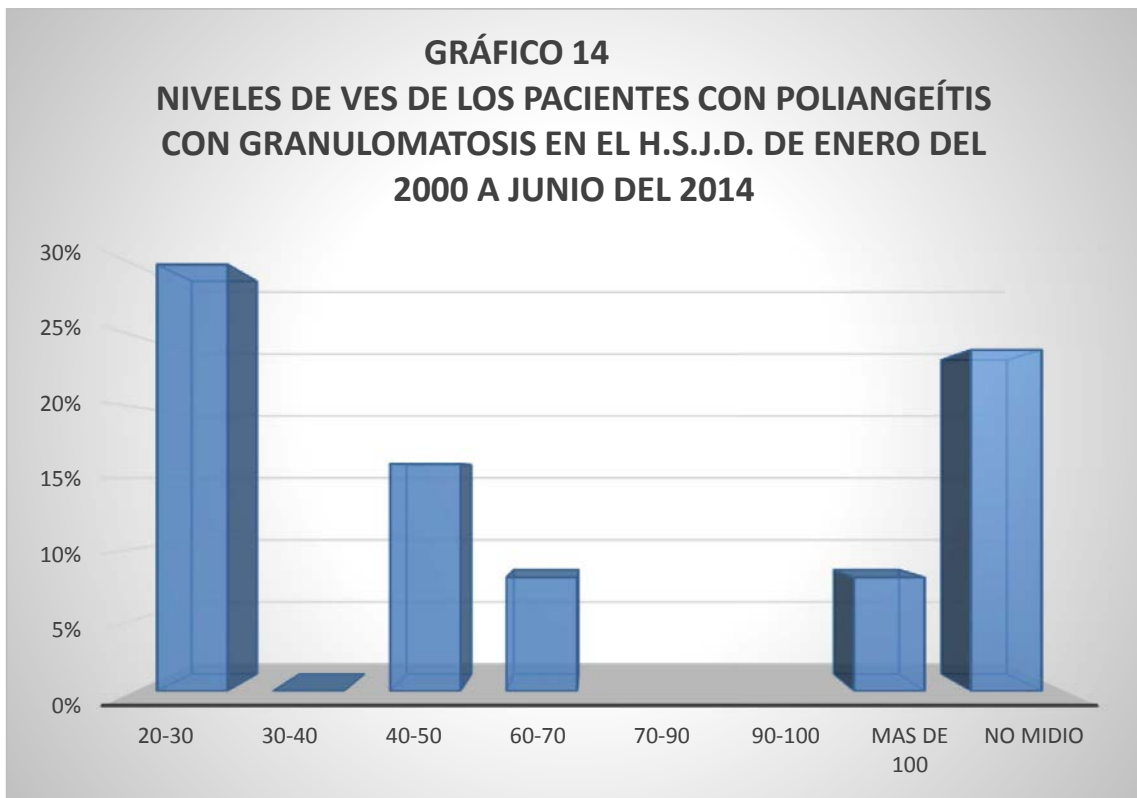
Se utilizaron distintas combinaciones de tratamientos realizando el traslape para el tratamiento en remisión en pacientes con azatioprina luego de utilizar ciclofosfamida posterior a efectos secundarios.

El trimetoprim sulfametoxazol se agregó en pacientes que utilizaron esteroide independientemente del tipo de inmunomodulador asociado, el trimetoprim- sulfametoxazol tiene indicación únicamente con el esteroide en pacientes con el tipo de enfermedad localizada (generalmente nasal) aquí la indicación fue para evitar la infección oportunista en los pacientes inmunomodulados ya que no habían pacientes con Granulomatosis de Wegener con afección localizada en la muestra.



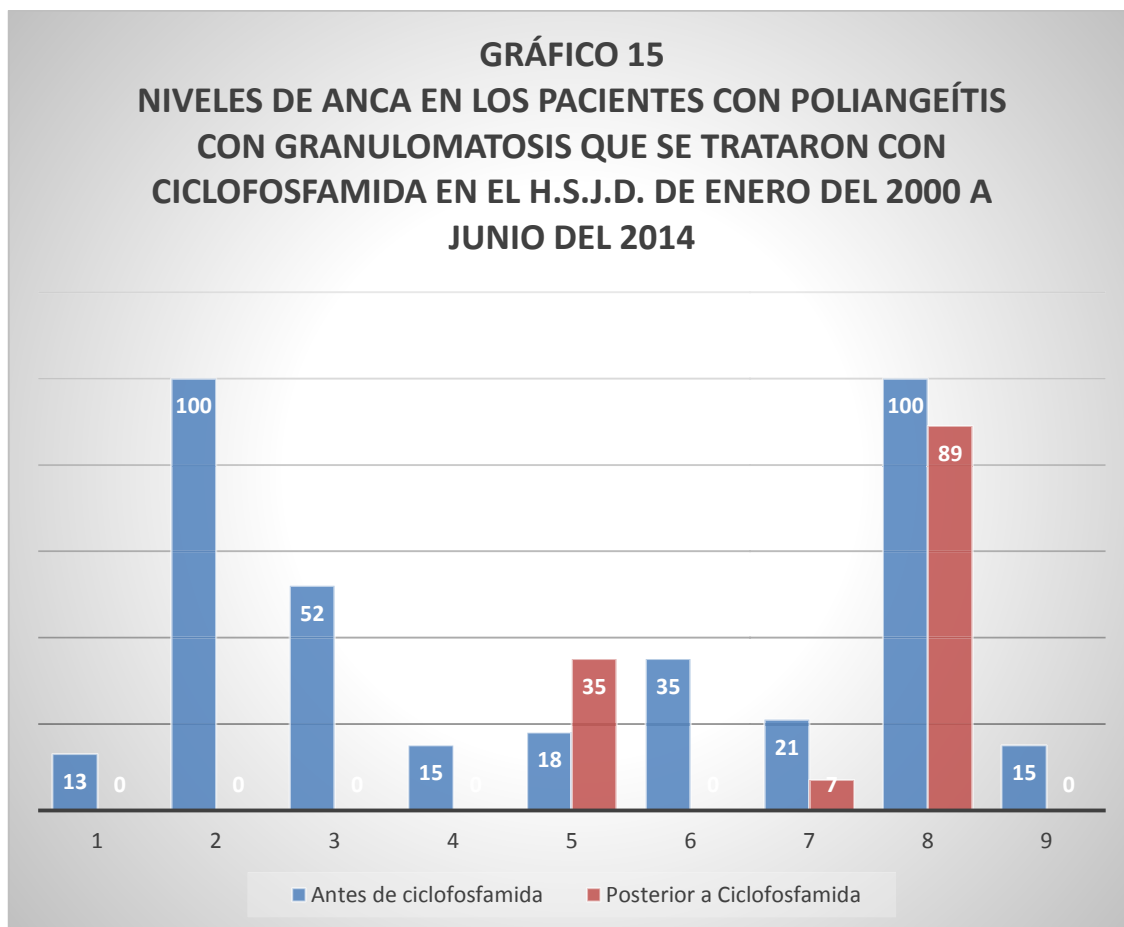
Fuente: Elaboración propia con la información de los expedientes.

La dosis de esteroide de mantenimiento mínima que se utilizó en estos pacientes fue de 2,5 a 5 mg en el 54% de los pacientes, la dosis en la mayoría de los pacientes se inició con 1 mg / kg de peso y fue disminuyéndose de forma paulatina como se indica en la recomendación del EULAR y fueron llevados a la mínima cantidad de esteroide de dosis control que según las Guías recomiendan ⁽¹⁹⁾, se debe llevar a menos de 10 mg; en el presente estudio se logró este objetivo en el 70% de los pacientes. Únicamente dos pacientes fueron manejados con dosis mayores a 20 mg/ día.



Fuente: Elaboración propia con información de los expedientes.

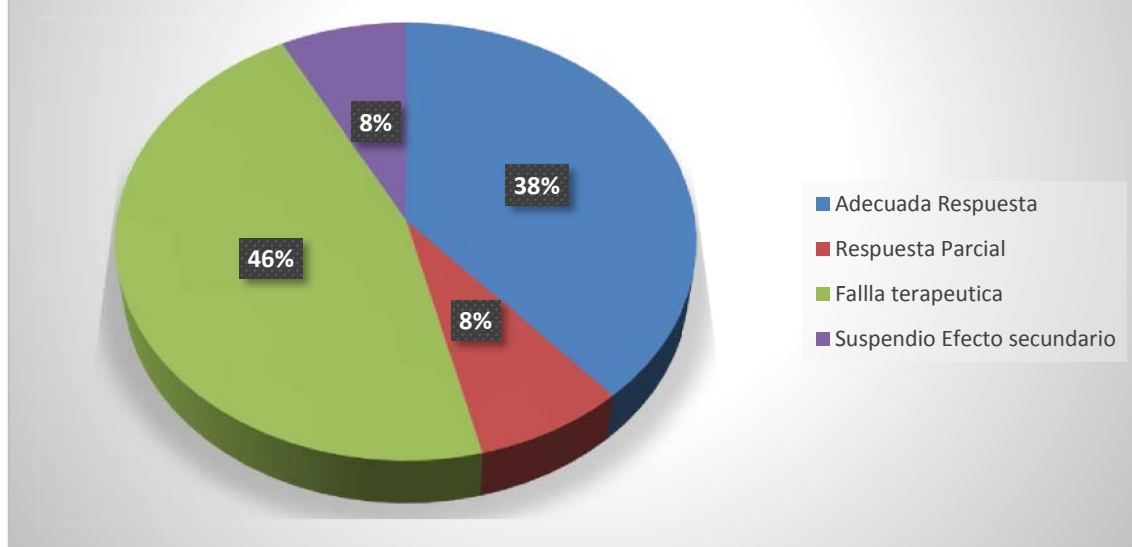
La medición de la velocidad de eritrosedimentación en estos pacientes se usó como un marcador de inflamación en el momento del diagnóstico, no se midió en el 24% de los pacientes. Cifras de más de tres dígitos solamente se presentó en un paciente por lo que es poco probable que se deba sospechar vasculitis en pacientes con niveles mayor a 100. La mayoría de los pacientes tienen niveles entre 20 a 30 segundos, a pesar de que es una enfermedad sistémica importante, con un estado inflamatorio en pequeños vasos no se correlacionó con elevaciones pronunciadas de éste reactante de fase aguda.



Fuente: Elaboración propia con información de los expedientes.

En los pacientes que fueron manejados con ciclofosfamida se le realizó el control del nivel de los ANCAS a solamente 3 pacientes, disminuyendo en dos de ellos en un promedio de 12 unidades. Por lo que al no controlar los niveles de ANCAS en el resto de los pacientes no se puede establecer una tendencia de los niveles según el control del paciente. Sin embargo en la literatura no se recomienda realizar medición continua de los niveles de éstos anticuerpos para realizar el seguimiento.

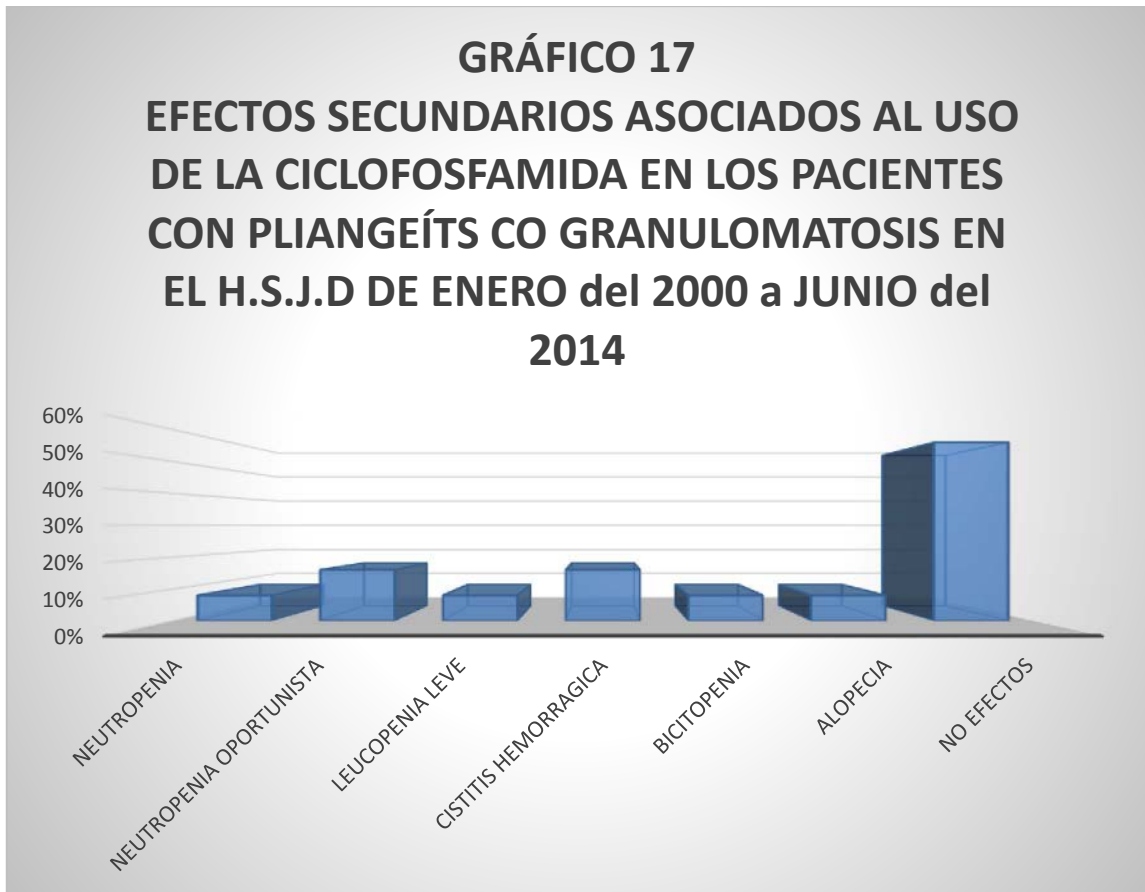
GRÁFICO 16
TIPO DE RESPUESTA A CICLOFOSFAMIDA EN LOS
PACIENTES CON POLIANGÉITIS CON GRANULOMATOSIS
EN EL H.S.J.D DE ENERO 2000 A JUNIO DEL 2014



Fuente: Elaboración propia con información de los expedientes.

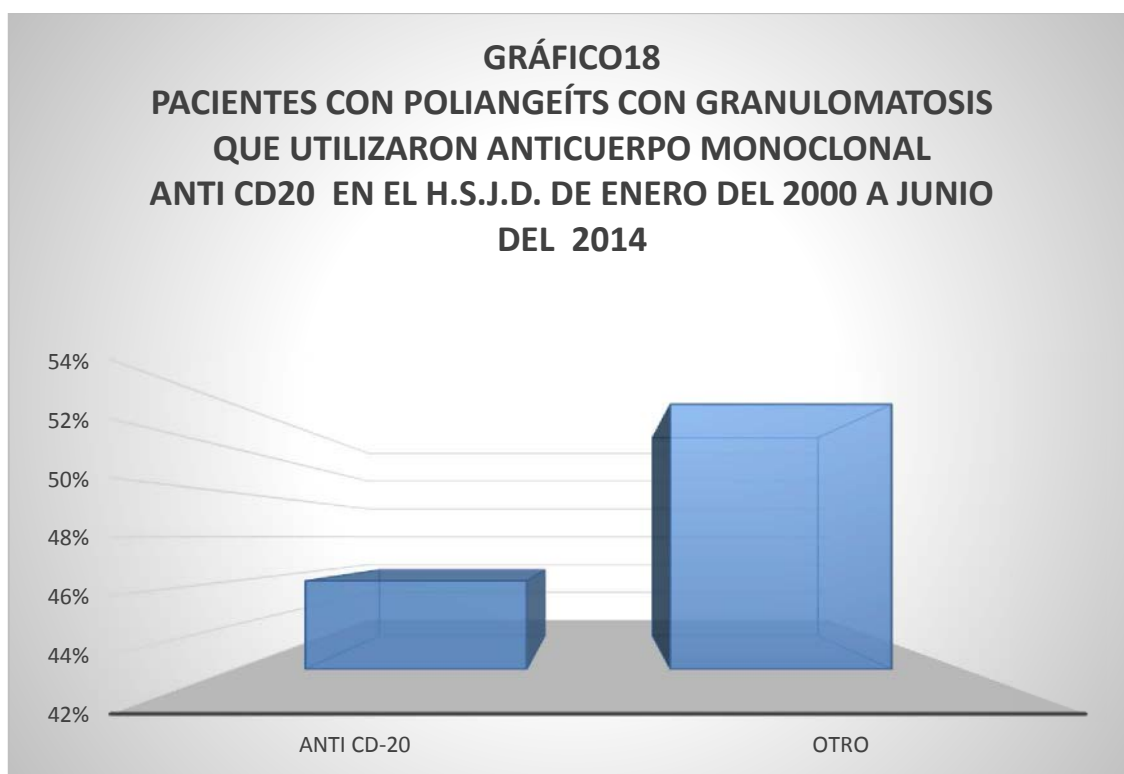
La respuesta al uso de ciclofosfamida en la mayoría de los pacientes fue catalogada como falla terapéutica, 1 paciente tuvo respuesta parcial y un paciente fue suspendido por efectos secundarios, en estos pacientes se obtuvo una respuesta adecuada en casi el 40% de los mismos.

La ciclofosfamida se describe como evidencia IB como tratamiento inicial, sin embargo hay que tomar en cuenta en nuestros pacientes los efectos secundarios y el porcentaje de falla terapéutica.



Fuente: Elaboración propia con información de los expedientes.

En más de la mitad de los pacientes no se documentaron efectos secundarios, los efectos adversos fueron múltiples y están descritos en la literatura, datos importantes con relevancia clínica fueron la neutropenia asociada a infección oportunista y la cistitis hemorrágica.



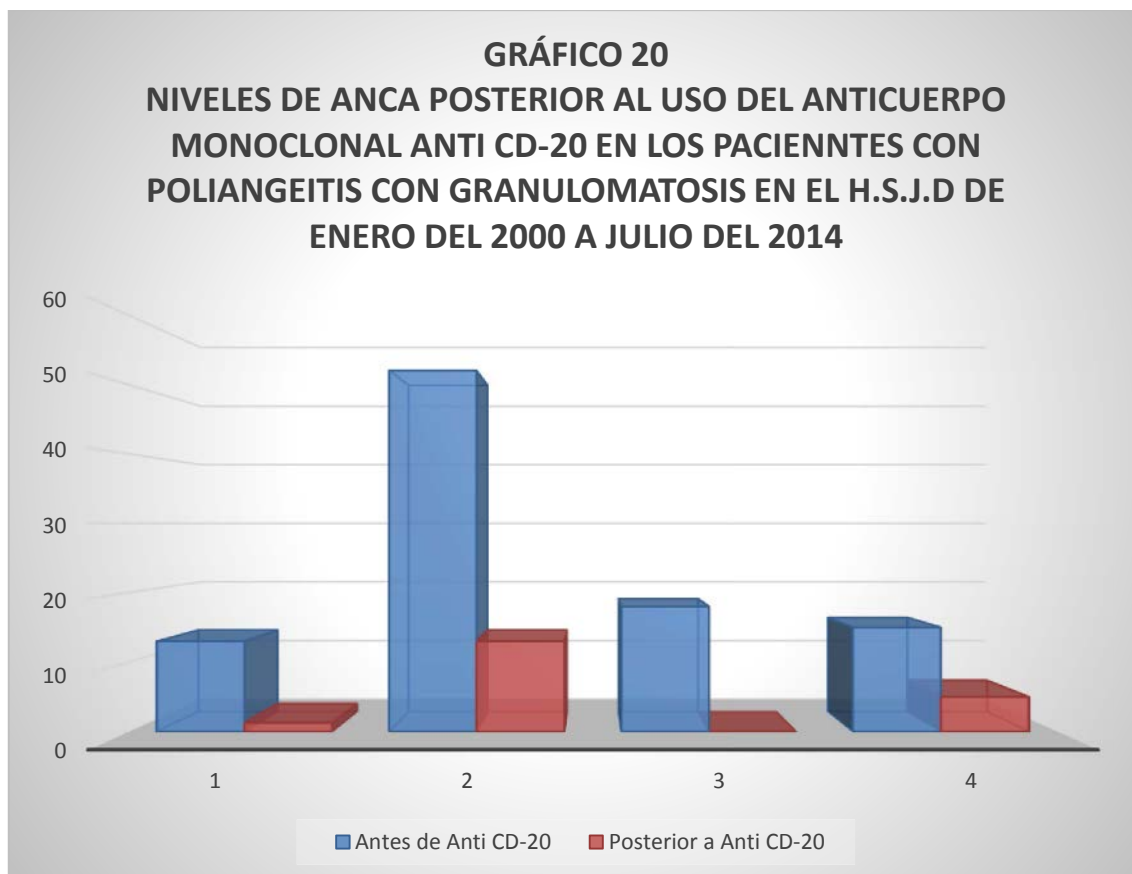
Fuente: Elaboración propia con información de los expedientes.

Se le brindó el anticuerpo monoclonal a 6 pacientes del total de la muestra, en la mayoría de los pacientes fue indicada por falla terapéutica o por efecto secundario (35% cada uno), y solamente un paciente asoció tanto el efecto secundario como la falla terapéutica. El anticuerpo monoclonal anti CD20 está indicado como primera línea en el tratamiento de inducción, considerándolo como alternativa en la clasificación en la sistémica temprana. Sin embargo en esta muestra se utilizó como tratamiento ante la falla terapéutica como lo recomienda el EULAR⁽¹⁹⁾. La indicación de este medicamento no fue como primera opción, siempre fue para casos refractarios.



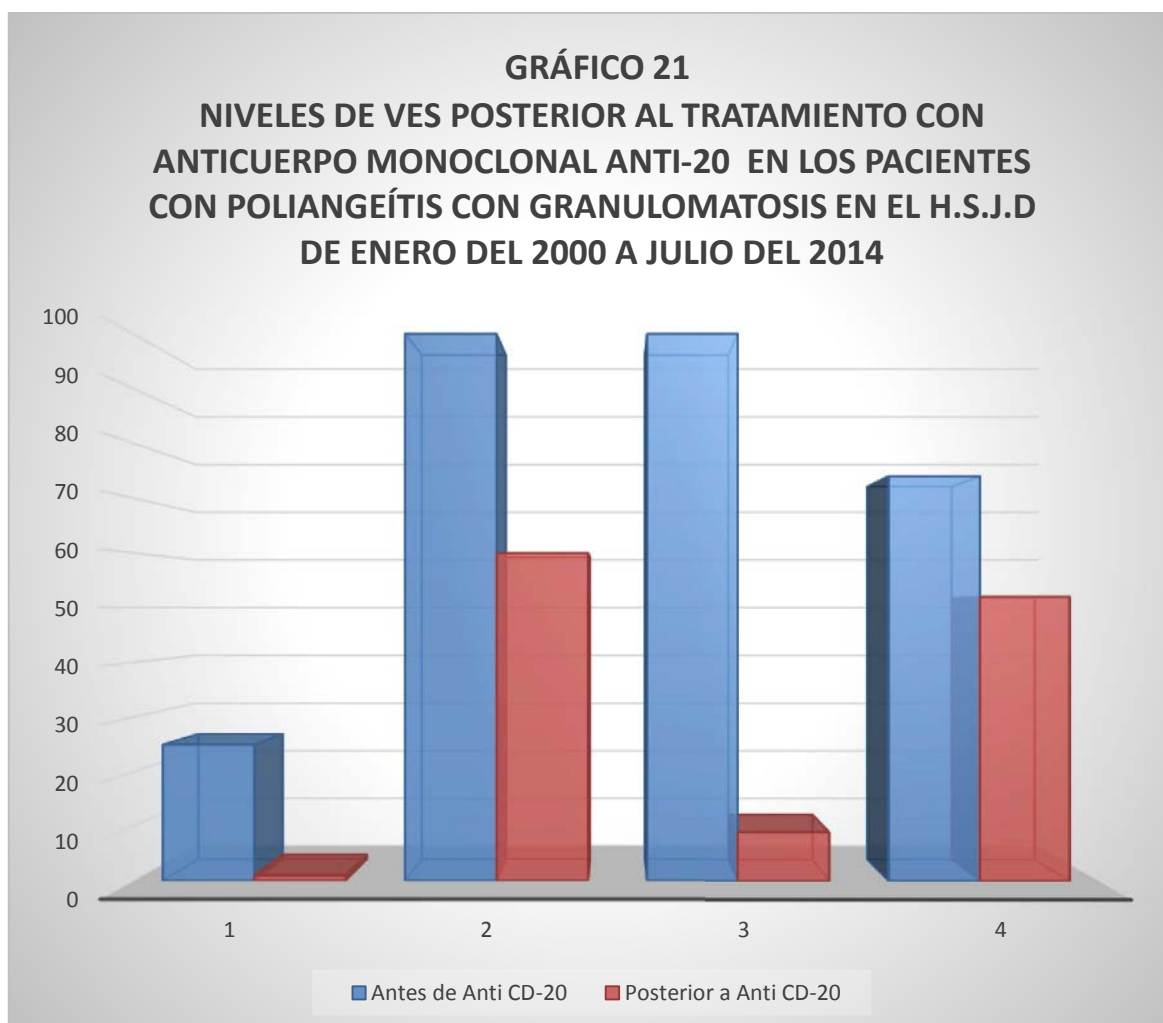
Fuente; Elaboración propia con información de los expedientes.

Evaluando la respuesta del anticuerpo monoclonal anti CD-20 en los pacientes, se demostró en la totalidad de ellos una respuesta adecuada, en dos pacientes no fue posible evaluar la respuesta al medicamento ya que solo se había indicado dos meses previos a la revisión de los expedientes, por lo que estos dos pacientes deben seguir un seguimiento para poder evaluar respuesta.



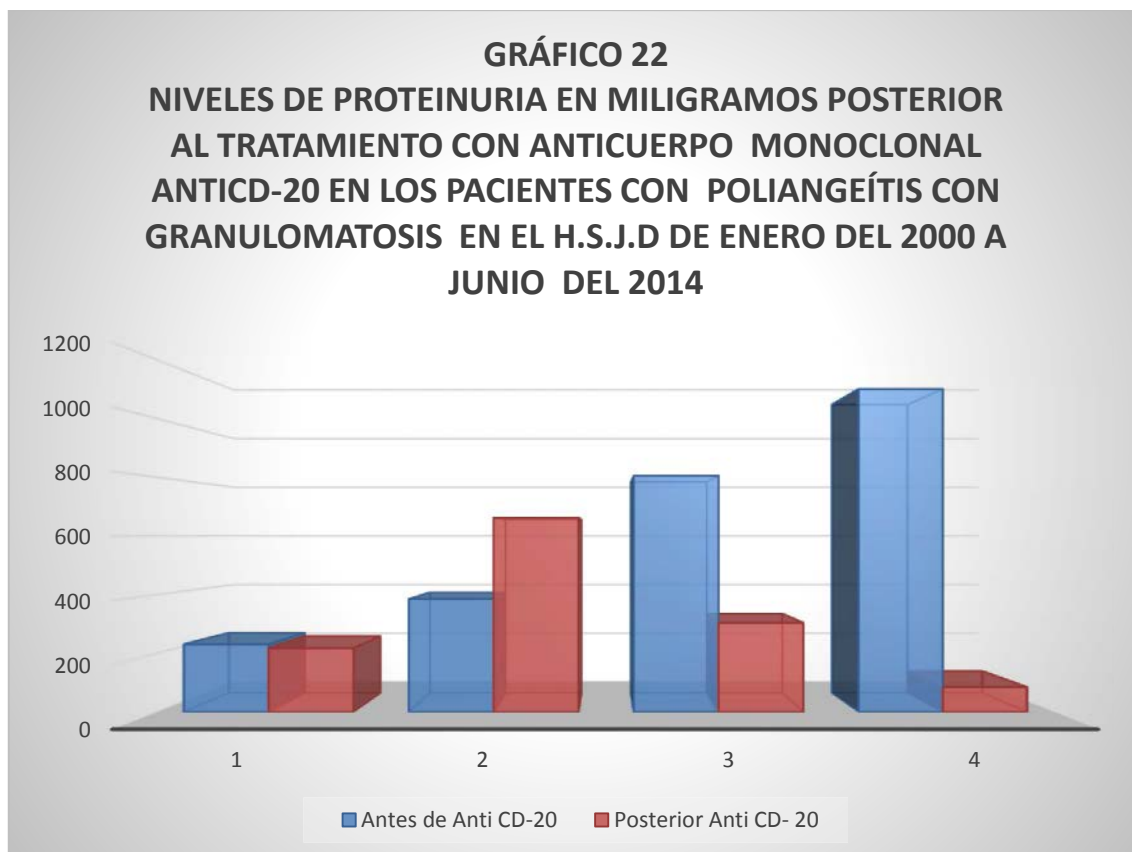
Fuente: Elaboración propia con información de los expedientes.

Se evaluó en los pacientes los niveles de ANCA antes y después del tratamiento con anticuerpo monoclonal anti CD-20, se documentó un descenso en todos los pacientes. A pesar de que no es un marcador de laboratorio que se recomienda como seguimiento de actividad de la enfermedad, pero ya que en la totalidad de los pacientes de esta muestra se presentó la disminución, se puede recomendar como seguimiento en los pacientes que se les brinde esta terapia.



Fuente: Elaboración propia con información de los expedientes.

A dos pacientes no fue posible evaluar la respuesta por el tiempo de observación que fue corto al momento en que se realizó la recolección de datos. En el resto de los pacientes al igual que con los niveles de ANCA, los niveles de la velocidad de eritrosedimentación disminuyeron en todos los pacientes, con un promedio de 44 segundos, se logró llegar a los valores normales del tiempo de VES en el 50% de los pacientes. Y como se catalogó con respuesta clínica adecuada por los médicos tratantes al 100% de los pacientes que se le brindó tratamiento con el anticuerpo monoclonal, se puede recomendar controles de VES como seguimiento en estos pacientes para evaluar la actividad de la enfermedad.



Fuente: Elaboración propia con información de los expedientes.

Otro parámetro de laboratorio que se evaluó para controlar la respuesta en estos pacientes con el anticuerpo monoclonal anti CD-20 fue la proteinuria, únicamente un paciente presentó elevación de sus niveles, en el 80% de los pacientes se observó la disminución, con un promedio de 509 mg en 24 horas. Un dato importante en ésta casuística es que no se documentaron efectos secundario en ningún paciente que se le brindó tratamiento con el anticuerpo monoclonal anti CD- 20.

Conclusiones

En nuestra muestra la prevalencia por género fue mayor en mujeres que en hombres, y se opone a lo que se reporta a la literatura. Se hizo el diagnóstico de forma temprana en la gran mayoría de los pacientes desde que llegaron a la consulta del especialista. El patrón de edad de aparición de la enfermedad fue similar a lo esperado, con los picos de incidencia similares. Tuvo afección multisistémica, únicamente no se encontró lesión en el aparato cardiovascular y la órbita ocular, los resultados de frecuencia fueron similares a los reportados en otros estudios, un dato relevante es que el 100% de los pacientes presentaron lesión renal, mucho mayor a lo esperado según distintos estudios de reportes de series de casos. Los ANCA C se presentaron en el 90% de los pacientes cifras reportadas frecuentemente en distinta bibliografía. No se pudo establecer hacia que antígeno específico estaba dirigido (Proteinasa 3 o mieloperoxidasa). Para los datos radiológicos la tomografía encontró una mayor frecuencia de detección comparada con la radiografía simple. Se reportaron datos como bronquiectasias, quistes pulmonares y atelectasias que no son frecuentemente asociados a esta patología. El 77% de los pacientes presentaron dos o más criterios diagnóstico del colegio Americano de Reumatología por lo que el diagnóstico era con alta especificidad en éstos pacientes. Respecto a los valores de VES es poco probable sospechar Granulomatosis con Poliangeítis con más de tres cifras en nuestra población. Se utilizaron distintos esquemas de tratamiento, la totalidad de los pacientes utilizaron ciclofosfamida con esteroides, apegándose a las recomendaciones de las guías internacionales, la respuesta a la ciclofosfamida fue adecuada en el 38% de los pacientes, sin embargo la gran mayoría de los pacientes utilizó la ciclofosfamida de forma oral por lo que puede influenciar en la hora de esperar inducción de forma más agresiva contra el tratamiento intravenoso. La falla terapéutica con ciclofosfamida fue del 46% de los casos y un 8% se suspendió por efectos secundarios importantes. Se logró llegar a la dosis mínima de esteroides recomendada en el 70% de los pacientes evitando así los efectos secundarios de los mismos en los pacientes que ya de base tienen importante comorbilidad. El 60% de los pacientes no presentó efectos secundarios asociados a la ciclofosfamida, el resto de los pacientes reportaron los efectos que ya han sido descritos y con importancia clínica la neutropenia asociado a infección oportunista y cistitis hemorrágica entre otros. Por lo que se debe ser cauteloso a la hora de dar el seguimiento a los pacientes de una forma frecuente y con controles hematológicos y del

sedimento urinario. Hubo tendencia a la disminución del valor en los ANCAS en los pacientes tratados pero no fue evaluado en todos los pacientes, sin embargo no se recomienda para evaluar actividad de la enfermedad. Se indicó el anticuerpo monoclonal en el 46% de los pacientes, y las indicaciones fueron por falla terapéutica y efecto secundario en todos los casos. En dos pacientes no ha sido posible evaluar la respuesta clínica, sin embargo en la totalidad del resto los pacientes la respuesta clínica es adecuada por lo que es una opción terapéutica importante para los pacientes que se catalogan como resistentes a tratamiento a medicamentos convencionales, este medicamento también se recomienda y coloca como primera línea terapéutica a considerar en los pacientes con enfermedad sistémica temprana por guías Internacionales. Los niveles de VES se pueden recomendar como seguimiento y respuesta clínica-terapéutica a los pacientes que recibieron el anticuerpo monoclonal ya que si se presentó correlación clínica con la adecuada respuesta y la disminución de la VES. No se ha reportado ningún efecto secundario con el uso del anticuerpo monoclonal anti CD-20 sin embargo el seguimiento no ha sido prolongado aún por lo que no se puede dilucidar si en un futuro existirán efectos adversos medicamentosos, una limitante del estudio es la cantidad total de pacientes que utilizaron anticuerpo monoclonal anti CD-20 son pocos, se recomienda dar seguimientos a éstos pacientes con estudios prospectivos, además se recomienda realizar estudios con mayor cantidad de pacientes.

Recomendaciones

Se debe de brindar seguimiento de cerca a los efectos secundarios de la Ciclofosfamida, sobre todo a la neutropenia.

Se recomienda utilizar la VES como respuesta a tratamiento a los pacientes que se les brindo anticuerpo monoclonal anti CD-20.

Se debe considerar el tratamiento con anticuerpo monoclonal anti CD-20 en pacientes con enfermedad sistémica temprana, como así lo indica el grupo EULAR.

El anticuerpo monoclonal es una excelente opción para los pacientes con fallo terapéutico a la ciclofosfamida.

Se sugiere realizar estudios con mayor cantidad de pacientes para evaluar la posible causa o predisposición en la población costarricense ya que la totalidad de los mismos presentan nefropatía.

Se recomienda realizar estudios con mayor cantidad de pacientes, multicéntrico para evaluar la respuesta a tratamientos y reproducir la adecuada respuesta, así como la no aparición de efectos secundarios.

Se recomienda dar seguimiento a largo plazo a los 6 pacientes que se les brindo anticuerpo monoclonal anti CD20.

Bibliografia

- 1-Rheumatic Disease Clinics of North America. Epidemiology of ANCA associated Vasculitis August 2010; Vol: 36;3:447:461
- 2-Klinger H. Grenzformen der periarteritis nodosa. Frankf Ztsch Pathol 1931; 42: 455-80
- 3-Wegener F. Über eine eigenartige rhinogene granulomatose Mit besonderer beteiligung des arteriensystems und der neiren. Beitr Pathol anat Allg Phatol 1931; 102:36-68
- 4--Goodman GC, Churg J. Wegener's granolomatosis: Pathology and review of the literature. Arch Pathol 1954; 58. 533-53
- 5-Falk RJ, Gross WL, Guillevin L, Hoffman G.Jennete JC. Granulomatosis with polyangeitis (Wegeners) an alternative name for Wegener's Granulomatosis. Arth Rheum 2011; Vol. 63(4): 863-4
- 6-Rheumatic Disease Clinics of North America. Epidemiology of ANCA associated Vasculitis August 2010, Vol. 36(3):447:461
- 7-Popa ER. Stegman CA. Staphylococcal toxic Shock Syndrome as a risk factor for disease in Wegener's granulomatosis. Rheumatology 2010; Vol 22(10): 43-8
- 8-Knigth A, Sandin, Askling. Occupational risk Factors for Wegener's granulomatosis A case control Study. Ann Rheum Dis.2010; Vol. 69(4):737-40
- 9- Gomez Puerta, Bosch Xavier. Review Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody Pathogenesis in Small- Vessel Vasculitis. American Journal Pathology. 2009; Vol. 175:1790-1798.
- 10- Reinhold-Keller E. Beuge N, An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long term outcome In 155 patients. Arthritis Rheum 2000; Vol. 43:1021-32
- 11- Pulmonary-Renal vasculitis disorders: Diferential diagnosis and management. Curr Rheumatol Resp 2003; Vol. 5:107-115
- 12- Komocsi A, Reuter M, Heller M. Active Disease and residual damage in treated Wegeners Granulomatosis: an observacional Study using pulmonary HRCT. Chest 1998; Vol. 114:500-6
- 13- Pakrou N, Selva D, Leibovitch. Wegeners granulomatosis: Ophtalmic manifestations and management. Semin Arthritis Rheuma 2006; Vol. 35;284-92
- 14- Barksdale SK, hallahan CW, Kerr GS, Fauci. Cutaneos Pathology in Wegener's disease. A clinicopathologic Study of 75 biopsies in 46 patients. Am J Surg Patholo 1995; Vol. 19:161-172

- 15- Konate A, Le falher, Crozat Grosleron, Riviere S. Incidence and presentation of the central Neurological manifestations of Wegener's disease: A monocentric Study of 14 cases Rev Med Intern, 2004; Vol. 25:183,-88
- 16- Rheumatic Disease. Clinical Manifestations and treatment of Wegener's Granulomatosis August 2010, Vol. 36; 3:447:461
- 17- Radice A, Sinicio RA. Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA). Autoimmunity. 2005; Vol. 38:93-103
- 18- Lastra O, Olvera A, Granulomatosis de Wegener, abordaje diagnóstico y terapeutico. Gac Med Mex 2009. Vol. 146 (2) 121-129
- 19- Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC et al. EULAR recomendation for the management of primary small- vessel vasculitis. Ann Rheum Dis 2009; Vol. 68:310-7
- 20- Jones RB, Ferraro AJ, Chaudry AN, A multicenter survey of Rituximab therapy for refractory ANCA associated vasculitis. Arthritis Rheuma 2009; Vol. 60(7)2156-68
- 21- Stone J, Merkel P, Spiera R et al. Rituximab vs cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. N ENGL J MED, Vol. 363 (3): 221-32
- 22- Martinez Morilla M y colab. Granulomatosis con poliangeítis. Descripción de 15 casos. Reumatol Clin. 2012; Vol 08: 15-19.
- 23- Finkielman JD y colab. ANCA are detectable in nearly all patients with active severe Wegener's Granulomatosis. Am J Med 2007; Vol. 120 (7) 643.e 9-14
- 24- Maia Rodrigues y colab. Wegener's Granulomatosis: Prevalence of the initial clinical manifestations – report of six cases and review of the literature. Bras J Rheumatol. 2010, Vol 50 (2): 150-64.
25. Fernandes SRM. Samara A. Granulomatose de Wegener Annalise clinical e histopatologica. Rev Bras Reumatol 1991; Vol 31 (6): 218 - 222.
26. Antunes T. Barbas C. Granulomatosis de Wegener's J Bras Pneumol.2005; Vol. 31 (1):21-6.
27. MorrowJ, Nelson L y colab. Autoimmune rheumatic disease, 2nd ed, New York: Oxford University Press; 1999.
28. Fauci AS. Y colab. Wegener's Granulomatosis: Prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. Ann Intern Med. 1983; Vol. 98: 76-85.
29. Hoffman GS y colab. Wegener's Grannulomatosis analysis of 158 patients. Ann Intern Med 1992; Vol 116: 488-98.
30. Comarmond C. Cacoub P. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): Clinical Aspects and treatment. Autoimmunity reviews, 2014; Vol 13: 1121-1125.

31. Berghoff Adar. Pyoderma Gangrenosum – like ulceration: An uncommon presentation of Wegener Granulomatosis. J Am Acad Dermatol. (2009) AB 125.
32. Aasarod K, Iversen BM y colab. Wegeners Granulomatosis: Clinical Course in 108 patents with renal involvement. Nephrol Dial Transplant 2000;Vol. 15:611-8
33. Lutalo P. D’Cruz D. Diagnosis and Clasification of Granulomatosis with polyangiitis. Journal of Autoimmunity 2014; Vol: 48: 94-98.

Anexos

Hoja de recolección de datos**Hoja numero:****Número de Expediente:****A-Datos generales**

1-Edad _____ 2- Edad Inicio de Síntomas _____ 3- No se anotó edad de inicio ()

4-Edad diagnostico _____ 5 Genero: 1 Masc () 2 Fem ()

6Domicilio _____

B- Manifestaciones Clínicas

1-Vías respiratorias superiores () _____ 6-Orbita ocular) _____

2-Vías respiratorias inferiores () _____ 7-Dermatológicas () _____

3-Parénquima pulmonar () _____ 8- SNC () _____

3-Renales () _____ 9- SNP () _____

4-Oftalmológicas () _____ 10-Cardiacas () _____

5-Gastrointestinales () _____ 11-Laboratorio: ANCA si () _____ no () _____

12- Patrón radiológico Tórax _____ VES: _____

TAC _____

C-Criterios diagnósticos

1-Inflamación nasal u oral: si () no () 2-Radiológicos: si () no ()

3-Anormalidades urinarias renales: Si () no () 4-Biopsias con Granulomatosis: si () no ()

D- Tratamiento

A-Uso de ciclofosfamida: 1 si () 2 no () B Dosis de esteroides asociada: Si () _____ mg No () _____

C-otro inmunomodulador asociado _____

D- Respuesta a tratamiento con ciclofosfamida: 1-Adecuada () 2- respuesta parcial ()

3-Falla terapéutica ()

Efecto secundario _____

VES: Proteínuria _____ ANCAS _____

E-Uso de anticuerpo monoclonal anti cd20: 1 si () 2 no ()

F-Respuesta al tratamiento con anticuerpo monoclonal anticd20: 1 Adecuada () 2 Parcial ()

3- Falla terapéutica () Dosis de esteroide asociada Si () _____ mg no () _____

G-Otro medicamento inmunomodulador asociado _____

VES: _____ Proteínuria _____ ANCAS _____

Efecto secundario: _____