



EL UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCION DE PRESTACIONES MEDICAS

UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA

UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD - CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"

“Relación entre el incremento de los niveles séricos de PR3-ANCA y la recaída de la Granulomatosis con Poliangeítis en pacientes del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza”

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTADA POR

DR. RAMIRO ALIGHIERI FLORES HERNÁNDEZ

Asesores:

Dra. Olga Lidia Vera Lastra

Dr. Miguel Ángel Saavedra Salinas



MÉXICO DF, 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

HOJA DE AUTORIZACIÓN

Dr. Ramiro Alighieri Flores Hernández
Residente de cuarto año en Medicina Interna
Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional La raza

Dr. Jesús Arenas Osuna
Jefe de Enseñanza
Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional La raza

Dra. Olga Lidia Vera Lastra
Profesor Titular en Curso de Medicina Interna
Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional La raza

Número de Registro Institucional: R-2013-3501-118

MÉXICO
GOBIERNO DE LA REPÚBLICA



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2013, Año de la Lealtad Institucional y Centenario del Ejército Mexicano"

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3501
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA 11/09/2013

DRA. OLGA LIDIA VERA LASTRA

P R E S E N T E

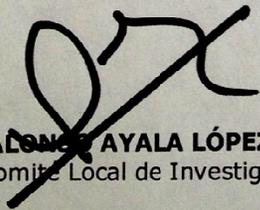
Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

"Utilidad de los PR3-ANCA como predictores de recaída de Granulomatosis con Poliangeítis en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza"

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2013-3501-118

ATENTAMENTE


DR. ERNESTO ALONSO AYALA LÓPEZ

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3501

IMSS

Instituto Mexicano del Seguro Social
Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Atención Médica
Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad
UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza”
Dirección de Educación e Investigación en Salud

Título:

“Relación entre el incremento de los niveles séricos de PR3-ANCA y la recaída de la Granulomatosis con Poliangeítis en pacientes del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza”

Investigador principal:

✓ Dra. Olga Lidia Vera Lastra

Jefe de Departamento de Medicina Interna UMAE HECMN La Raza

e- mail: olgavera62@yahoo.com.mx

Investigadores asociados:

✓ Dr. Miguel Ángel Saavedra Salinas

Jefe de Departamento de Reumatología UMAE HECMN La Raza

e-mail: miansaavsa@yahoo.com.mx

✓ Dr. Ramiro Alighieri Flores Hernández

Médico Residente del 4to año del servicio de Medicina Interna

e- mail: raali_001@hotmail.com

Teléfono celular 5534645975

ÍNDICE

I.	RESUMEN / ABSTRACT	1
II.	ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.....	3
III.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	7
a.	UNIVERSO DE TRABAJO Y MUESTRA	7
1.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	7
2.	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	7
b.	DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	7
1.	DEPENDIENTES.....	7
2.	INDEPENDIENTES	8
3.	UNIVERSALES	9
4.	VARIABLES DE CONFUSIÓN	9
c.	DESCRIPCIÓN DE LA METODOLOGÍA.....	10
1.	DESARROLLO DEL PROYECTO.....	10
2.	INSTRUMENTO DE TRABAJO.....	10
3.	DISEÑO ESTADÍSTICO.....	10
d.	CONSIDERACIONES ÉTICAS	10
IV.	RESULTADOS.....	12
V.	DISCUSIÓN.....	15
VI.	CONCLUSIONES	19
VII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	20
VIII.	ANEXOS	22

I. RESÚMEN

Título

- ✓ Relación entre el incremento de los niveles séricos de PR3-ANCA y recaída de la Granulomatosis con Poliangeítis (GPA) en pacientes del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza.

Material y métodos

- ✓ Estudio de cohortes retrospectivo. Incluyó 30 pacientes con diagnóstico de GPA seguidos durante 10 años en hospital de tercer nivel. En pacientes que lograron remisión por 1 año se midieron PR3-ANCA (Inmunofluorescencia indirecta) en al menos 3 ocasiones; en aquellos con incremento se buscó actividad con el BVAS/GW, indagando relación entre incremento de anticuerpos y recaída de GPA.

Resultados

- ✓ Fueron 30 pacientes; 12 mujeres (40%) de 56.75 ± 3.93 años y 18 hombres (60%) de 44.5 ± 12.25 años. 21 pacientes (70%) recayeron y 9 (30%) no. De los primeros, 6 (28.5%) presentaron actividad limitada y 15 (71.5%) grave. En aquellos con limitada, la recaída se asoció con incremento de PR3-ANCA en 2 pacientes (33.3%) y en 4 (66.6%) no; en recaída grave, el 53.3% de pacientes (n=8) presentaron incremento de PR3-ANCA y 46.6% (n=7) no. El análisis para PR3-ANCA como predictores de recaída en GPA mostró sensibilidad 40.9%; especificidad 37.5%; Valor Predictivo Positivo 64.2%; Valor Predictivo Negativo 18.7%.

Conclusiones

- ✓ Las pruebas diagnósticas requieren para su validez elevado porcentaje de sensibilidad, en este caso, es baja para considerar el uso de PR3-ANCA como predictores de recaída de GPA. Se requieren estudios con mayor número de pacientes y prospectivos a largo plazo.

Palabras clave

- ✓ Granulomatosis con Poliangeítis, Granulomatosis de Wegener, PR3-ANCA, Actividad, Recaída grave, Recaída Limitada.

I. ABSTRACT

Title

- ✓ Relation between increased serum levels of PR3-ANCA and relapse of granulomatosis with polyangiitis in patients at “Hospital de Especialidades” from La Raza’s National Medical Center.

Materials and methods

- ✓ A retrospective cohort study. Included 30 patients diagnosed with GPA, followed for at least 10 years in a third level hospital. In patients who achieved remission we measure PR3-ANCA (indirect immunofluorescence) on at least 3 occasions at 1 year was investigated, in those who had relapsed based on BVAS/GW index, we investigate the relation between the increment in antibodies and GPA’s relapse.

Results

- ✓ Were 30 patients, 12 women (40%) with 56.75 ± 3.93 years and 18 men (60%) with 44.5 ± 12.25 years. 21 patients (70%) had relapse and 9 (30%) no. From the first, 6 (28.5%) had limited activity and 15 severe (71.5%). In the first, relapse was associated with PR3-ANCA increased in 2 patients (33.3%) and in 4 (66.6%) didn’t. In cases of severe activity, 53.3% of patients (n = 8) had increase of PR3-ANCA and 46.6% (n=7) no. Analysis for PR3-ANCA as predictors of relapse in GPA yielded a sensitivity 40.9%, specificity 37.5%, positive predictive value 64.2% and a negative predictive value 18.7%.

Conclusions

- ✓ A diagnostic test require for its validity a high percentage of sensitivity, in this case, is poor to consider using PR3-ANCA antibodies as predictors of relapse GPA in our hospital. It is requiring larger and prospective long-term studies.

Keywords

- ✓ Granulomatosis with polyangiitis, Wegener granulomatosis, PR3-ANCA, Activity, Severe Relapse, Limited Relapse.

II. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.

En asociación a la Poliangeítis Microscópica (PM) y la Granulomatosis con Poliangeítis Eosinofílica o Síndrome de Churg-Strauss (EGPA), la Granulomatosis con Poliangeítis o Granulomatosis de Wegener (GPA) es una vasculitis sistémica englobada en el grupo de vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA), a diferencia de las dos primeras, ésta es necrosante y al igual que el EGPA, es granulomatosa.^{1, 2}

Según la nueva definición adoptada para la GPA en 2012 por el “International Chapel Hill Consensus Conference” (CHCC2012), se describe como una inflamación granulomatosa y necrosante que usualmente involucra el tracto respiratorio alto y bajo, así como vasculitis necrosante que afecta predominantemente vasos de mediano y pequeño calibre (ej. Capilares, vénulas, arteriolas, arterias y venas). La glomerulonefritis necrosante es común. La inflamación granulomatosa y no granulomatosa extravascular es también común. Sus variables localizadas se pueden confinar a tracto respiratorio alto, bajo u ojo.³

En la GPA los ANCA se encuentran presentes hasta en 85-95% de los casos, principalmente aquellos dirigidos contra la proteinasa 3 (PR3)(c-ANCA –sensibilidad 66% y especificidad de 98%–), menos frecuentemente contra mieloperoxidasa (MPO) (p-ANCA), ambos localizados en los gránulos primarios de los neutrófilos y monocitos.^{1, 4} La GPA presenta afección predominantemente por vasos de pequeño a mediano calibre^{1, 2} y principalmente involucra daño a tracto respiratorio y renal, sin embargo, puede afectar también otros órganos.^{1, 4}

Su incidencia anual varía según la región, habiéndose reportado desde 0.6 casos por millón de habitantes¹ hasta 112 casos por millón de habitantes.⁵

Los primeros registros de su evidencia datan de 1931 por Heinz Klinger y de 1939 por Friederich Wegener, sin embargo, no fue hasta 1954 que Godman y Churg la denominaron Granulomatosis de Wegener y describieron su triada característica (afección de tracto respiratorio superior, tracto respiratorio inferior y renal).² Más recientemente en 2012 se adoptó como nueva denominación Granulomatosis con Poliangeítis (de Wegener) por la CHCC2012.³

Es más frecuentemente vista en hombres que en mujeres y la edad de presentación puede ser cualquiera, siendo más frecuentemente entre la 4ta y 6ta décadas de la vida.¹

Las manifestaciones clínicas más frecuentemente involucradas son aquellas relacionadas con el tracto respiratorio alto en 92-94%; el tracto respiratorio bajo en 87-90%; seguida de la afección renal en 77-85%; neurológica en 22-54%; dermatológica en hasta 50%; oftalmológicas en 20-50%; otológicas 19-61%, laringotraqueales 8-25%, musculoesqueléticas en 60-80%; cardiovascular en 15%; y gastrointestinal en 4-10%.^{1, 2, 4}

Según los criterios de clasificación propuestos por el Colegio Americano de Reumatología en 1990, se requieren al menos dos de los siguientes cuatro para diagnóstico:^{2, 6}

1. Inflamación nasal u oral (úlceras orales dolorosas o no dolorosas o descarga nasal purulenta o sanguinolenta);
2. Radiografía de tórax anormal (nódulos, infiltrados fijos o cavitaciones);
3. Sedimento urinario activo (microhematuria >5 eritrocitos por campo de alto poder o cilindros hemáticos/leucocitarios/granulosos);
4. Inflamación granulomatosa en la biopsia (cambios histológicos que muestren inflamación granulomatosa dentro de la pared vascular –arteria o arteriola–, área perivascular o área extravascular.

La presencia de dos de cualquiera de los 4 criterios tiene una sensibilidad de 88.2% y una especificidad del 92%.^{2, 6}

Pese a no formar parte de los criterios diagnósticos de la GPA, se ha descrito a los ANCA (determinados por Inmunofluorescencia Indirecta –IFI– con Sensibilidad para GW del 34-92% y especificidad del 88-100%– o ELISA con sensibilidad del 72.1 y especificidad del 92.8%)^{4, 6} como útiles en su diagnóstico inicial por su elevada ocurrencia en esta patología (90-95% en la forma sistémica y 40-70% en la localizada), así como su elevada especificidad. Sin embargo, su papel en el monitoreo de la respuesta terapéutica es controversial, principalmente debido a discrepancias asociadas a heterogeneidad metodológica y a deficiencias metodológicas con respecto a la validez interna.^{2, 5}

Un estudio prospectivo a gran escala reportó que el valor predictivo de una elevación en los títulos ANCA (determinados por ELISA) para una recaída subsecuente se eleva a 71%. Con un 29% de aquellos no seguidos por una recaída.⁵

Otro estudio retrospectivo sugirió que los incrementos agudos en los títulos de ANCA son altamente predictivos de recaída. Así mismo, cuando los ANCA permanecen positivos

durante el tratamiento inmunosupresor como inducción a la remisión, se ha visto que la recaída dentro de los siguientes 5 años es más factible.⁵

Recientemente en 2012 se publicó un meta-análisis en el cual se incluyeron dieciocho estudios de los cuales en nueve se estudió la elevación en los niveles de ANCA y en otros nueve la persistente presencia de ANCA en pacientes con vasculitis asociada a ANCA durante su remisión. Se determinó la razón de probabilidad positiva y negativa de estas dos condiciones durante la remisión de la enfermedad, siendo en la primera condición la recaída de 2.84 (95% IC 1.65, 4.90) y 0.49 (95% IC 0.27, 0.87) respectivamente. Y para la segunda condición la recaída fue 1.97 (95% IC 1.43, 2.7) y 0.73 (95% IC 0.50, 1.06) respectivamente. Se concluyó que entre los pacientes con vasculitis asociadas a ANCA, una elevación o la persistencia de estos anticuerpos durante la remisión predice sólo de forma modesta una futura recaída, sin embargo, sugiere la necesidad de mayor número de estudios para definir su verdadero rol en este aspecto.⁸

La demanda en investigación para generar nuevas terapias para las vasculitis sistémicas requiere de rígidos métodos para la valoración secuencial de los datos de actividad de la enfermedad y determinar así el estadio clínico de la enfermedad. Algunas escalas de actividad propuestas como el Índice de Gronigen y el Índice de Extensión de la Enfermedad, fueron creados para su uso específico en la Granulomatosis con Poliangeítis, sin embargo, no han sido sujetas a una validación adecuada para su aplicación. El índice de Actividad de Vasculitis de Birmingham (BVAS/GW) es el primer índice de actividad específico para vasculitis, y fue concebido para esta tarea tras la revisión y realización de algunas modificaciones hechas a su predecesor, el índice de Actividad de Vasculitis (VAI) (Baltimore 1999). Dicha revisión fue efectuada por "The International Network for the Study of the Systemic Vasculitides" (INSSYS), conformado por clínicos entrenados en subespecialidades afines y con interés en la investigación básica de las vasculitis (Reumatología, Neumología y Nefrología), fue además comparada contra otro índice de actividad validado para ello en este entonces, la Valoración Médica Global de la Actividad de la Enfermedad (PGA). En esta revisión se identificaron algunas limitaciones para su aplicación y se plantearon 3 objetivos principales: 1) el disminuir la redundancia de algunos ítems que lo componen, 2) el mejorar la habilidad instrumental para capturar las manifestaciones relevantes de la enfermedad, y 3) La racionalización del instrumento para su uso en estudios multicéntricos. El formato final del BVAS/GW fue publicado en Marzo de 2000 tras concluirse que: 1) Correlaciona

adecuadamente con el PGA respecto a la actividad de la enfermedad ($p=0.06$), 2) es sensible a los cambios en la actividad, 3) Presenta buena fiabilidad entre observadores, 4) tiene buen desempeño entre la valoración-revaloración, 5) es simple y sencillo de aplicar posterior a la capacitación.⁹

El formato final de evaluación BVAS/GW (anexo 1) consiste en una forma de una página fácil de leer y usar. Incluye un apartado de instrucciones para su aplicación. Otro apartado se compone del listado de 34 manifestaciones comunes de la enfermedad categorizadas en 9 grupos de ítems a valorar, considerando un tiempo no mayor a 28 días previos: 1) estado general; 2) cutáneo; 3) mucosas, membranas y ojos; 4) oído, nariz y garganta; 5) cardiovascular; 6) gastrointestinal; 7) pulmonar; 8) renal; 9) sistema nervioso central; así mismo permite agregar algunas otras manifestaciones no contempladas en los ítems previos y excluye ítems que ocurren con mayor frecuencia en algunas otras vasculitis. Permite además identificar de ellos, manifestaciones mayores y menores de la enfermedad, así como determinar aquellas de nueva aparición/empeoramiento o persistencia, cuya relevancia radica en la obtención de un puntaje mayor o menor con implicaciones en el grado de actividad de la enfermedad. El formato contiene además un área para plasmar el puntaje total; otra área para designar el estatus de la enfermedad permitiendo estratificar el grado en: enfermedad grave/actividad, enfermedad limitada/actividad, enfermedad persistente y remisión; una sección adicional permite la valoración de la actividad por PGA; y una más para plasmar datos administrativos como la identificación del paciente y de la unidad médica.

9

III. MATERIAL Y MÉTODOS.

a. Universo y muestra de trabajo

Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo. El universo de trabajo y la muestra fueron los expedientes aquellos pacientes que cumplieron criterios de selección, y en seguimiento los últimos 10 años por los servicios de Medicina Interna y Reumatología del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del CMN la Raza. Se considero una N=50.

1. Criterios de inclusión

- Pacientes de masculinos y femeninos mayores de 16 años de edad.
- Diagnóstico documentado en expediente clínico de Granulomatosis con Poliangeítis o Granulomatosis de Wegener en base a los criterios propuestos por la ACR en 1990, con presencia de PR3-ANCA positivos.
- Pacientes que hayan presentado remisión de la GPA por al menos un año, según el índice de Actividad de Vasculitis de Birmingham (BVAS/GW).
- Pacientes con determinación de PR3-ANCA en al menos 3 ocasiones durante su periodo de remisión.
- Afiliados al Instituto Mexicano del Seguro Social y en seguimiento en el Hospital de Especialidades del Centro médico Nacional La raza.

2. Criterios de exclusión

- Pacientes con Expediente Clínico incompleto.
- Pacientes con procesos infecciosos activos, o con sospecha de infección por VIH, tuberculosis, Pneumocistis jirovencii y otros agentes oportunistas, durante la toma de PR3-ANCA.
- Pacientes con sobreposición de otras enfermedades del tejido conectivo.

b. Descripción de variables.

1. Dependientes.

- *Recaída de la GPA*
 - *Definición conceptual.* Situación en la que un paciente se ve afectado, durante el periodo de convalecencia de la GPA nuevamente por los síntomas de la misma.

- *Definición operacional.* Reparición de manifestaciones clínicas (ítems clínicos mayores o menores) de actividad posterior a la remisión de la enfermedad por al menos un año, según el índice de actividad BVAS/GW.
- *Tipo de variable.* Cualitativa nominal dicotómica
- *Categorización.* Si, No.
- *Actividad de la GPA*
 - *Definición conceptual.* Situación en la que un paciente presenta manifestaciones clínicas atribuidas a la vasculitis.
 - *Definición operacional.* Presencia de criterios para enfermedad grave, limitada o persistente, según el índice de actividad BVAS/GW.
 - *Tipo de variable.* Cualitativa ordinal politómica
 - *Categorización.* Remisión, Grave, limitada.
- *GPA Grave/Actividad*
 - *Definición conceptual.* Estado en la actividad de la vasculitis donde el riesgo de pérdida de la función de un órgano o la vida es elevado.
 - *Definición operacional.* Presencia de ≥ 1 ítems mayores, según el índice de Actividad BVAS/GW.
 - *Tipo de Variable.* Cualitativa Nominal dicotómica
 - *Categorización.* Presente, ausente.
- *GPA Limitada/Actividad*
 - *Definición conceptual.* Estado en la vasculitis donde hay importantes manifestaciones de la actividad que no constituyen una amenaza inmediata para un órgano vital o la vida del paciente.
 - *Definición operacional.* Presencia de ≥ 1 ítems menores de nueva aparición/deterioro, según el índice de actividad BVAS/GW.
 - *Tipo de variable.* Cualitativa Nominal dicotómica
 - *Categorización.* Presente, ausente.

2. Independientes.

- *Incremento sérico en el nivel de PR3 ANCA*
 - *Definición conceptual.* Auto-anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo dirigidos contra la proteinasa 3, Enzima proteasa de serina cuya

actividad en los neutrófilos se ha asociado a la generación proteolítica de péptidos antimicrobianos.

- *Definición operacional.* Positivización de los valores séricos de PR3-ANCA (determinado por IFI) a partir de un valor previo negativo o incremento en el valor cuantitativo sérico a partir de un valor previo positivo, durante la fase de remisión de la GPA.
- *Tipo de variable.* Cualitativa nominal dicotómica.
- *Categorización.* Si, No.

3. Universales.

- *Edad*
 - *Definición conceptual.* Tiempo de existencia desde el nacimiento.
 - *Definición operacional.* Se identificará la edad según se refiera en el expediente clínico.
 - *Tipo de variable.* Cuantitativa ordinal politómica.
 - *Categorización.* 16, 17, 18, 19, 20, etc.
- *Género.*
 - *Definición conceptual.* Unidad sistemática para la clasificación de los organismos.
 - *Definición operacional.* Se identificará según se refiera en la nota médica como hombre o mujer.
 - *Tipo de Variable.* Cualitativa nominal dicotómica.
 - *Categorización.* Masculino, femenino.

4. Variables de confusión

- *Tratamiento.*
 - *Definición conceptual.* Manejo farmacológico específico para una entidad patológica determinada, indicada por personal médico.
 - *Definición operacional.* Manejo farmacológico basado en la inmunosupresión, administrado durante las fases de inducción a la remisión y mantenimiento; en la primera, fundamentalmente a base de ciclofosfamida parenteral en pulsos, ciclofosfamida oral, esteroides, plasmaféresis e Inmunoglobulina parenteral. Durante fase

de mantenimiento, diversos esquemas a base de esteroides, metotrexate, micofenolato de mofetilo y azatioprina.

- *Tipo de Variable.* Cualitativa Nominal Dicotómica
- *Categorización.* Si, no.

c. Descripción de la metodología

1. Desarrollo del proyecto

Se realizó un estudio de Cohortes retrospectivo. Inicialmente se identificó en los registros internos de los servicios de Medicina Interna y Reumatología a aquellos pacientes con diagnóstico de Granulomatosis con Poliangeítis; a continuación solicitamos los expedientes clínicos de estos pacientes al archivo clínico del hospital; posteriormente se hizo una revisión secuencial del expediente clínico en aquellos pacientes que cumplieron criterios de inclusión y se encontraron en seguimiento por al menos un año en los 10 años previos; se vaciaron los datos recolectados en el instrumento de trabajo (índice de actividad BVAS/GW – anexo 1–) con el fin de detectar remisión o actividad de la vasculitis; en aquellos pacientes en remisión, se revisó el nivel de PR3-ANCA sérico obtenido por al menos en 3 ocasiones durante esta fase (determinados de forma mensual, bimestral o trimestral) y se buscó correlacionar su incremento cuantitativo en sangre (determinado mediante Inmunofluorescencia indirecta) con datos de actividad que sugirieran recaída. Al tener esta información se realizó el análisis de los datos obtenidos en base al diseño estadístico descrito más adelante. Con lo previo, se pretendió un carácter observacional y descriptivo.

2. Instrumento de Trabajo (Anexo 1)

3. Diseño Estadístico

Se utilizó una estadística descriptiva como son: medidas de tendencia central y dispersión (Media, moda, mediana, rango y desviaciones estándar). Así mismo, se determinó valor predictivo positivo y Valor predictivo negativo, así como sensibilidad y especificidad para la positivización del título de PR3-ANCA o su incremento durante la remisión como predictor de recaída de la GPA.

d. Consideraciones éticas

Se cumple con las recomendaciones éticas vigentes en materia de salud del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Secretaría de Salubridad y Asistencia (SSA), así como la declaración de Helsinki de 1975 y revisada en Edimburgo en el año 2000, al no modificar

la historia natural de ningún paciente y ser solo observadores de los casos, por lo tanto al tratarse de un estudio sin intervención no requirió contar con consentimiento informado.

IV. RESULTADOS

Se consideró inicialmente una N=50, sin embargo, se excluyeron 20 pacientes, 5 por no tener expediente localizable en el archivo clínico del hospital; 5 por ser positivos a anticuerpos MPO-ANCA; 4 por tener expediente incompleto o sin adecuado seguimiento; 3 por no haber presentado a la fecha remisión de la actividad; 2 por sobreposición de otras entidades del tejido conectivo; y 1 por concluirse diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico finalmente.

De los restantes 30 pacientes que finalmente conformaron la muestra a estudiar; el rango de edad varió entre 16 y 68 años la edad promedio total fue de 49 ± 11.74 años; 18 pacientes (60%) correspondieron al género masculino con edad promedio de 44.5 ± 12.25 años y 12 pacientes (40%) al género femenino con edad promedio de 56.75 ± 3.93 años (Tabla 1).

Parámetros	Hombres	Mujeres	Total
Total	18	12	30
Edad Promedio	44.5 ± 12.25	56.75 ± 3.93	49 ± 11.74
Evolución promedio de GPA			8.9 ± 10.97 años

De la muestra final, 9 pacientes (30%) no presentaron recaída posterior al tratamiento y remisión; 21 pacientes (70%) presentaron recaída; y de éstos últimos, 6 (28%) presentaron actividad limitada y 14 (71%) manifestaciones de actividad puramente grave o mixta, lo cual para fines prácticos se sigue considerando recaída grave (Gráfico 1).

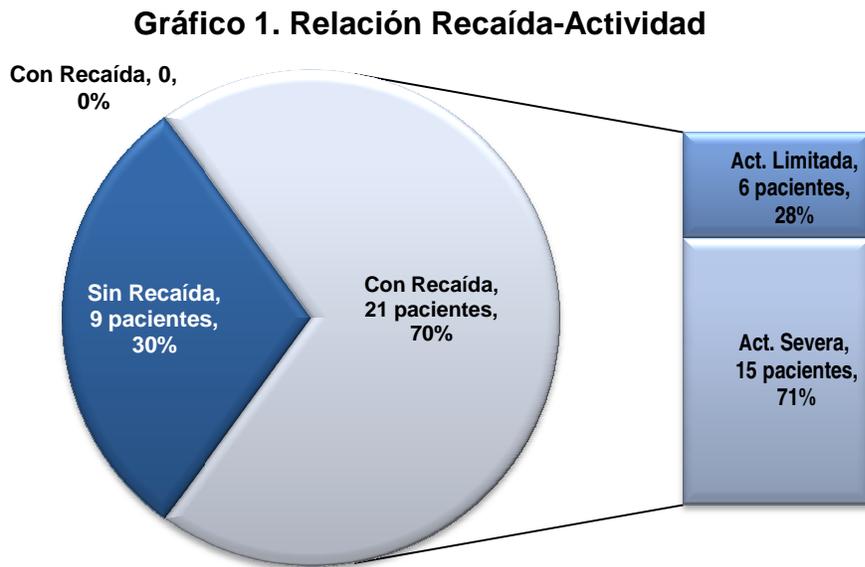


Gráfico 2. Relación Actividad-Anticuerpos

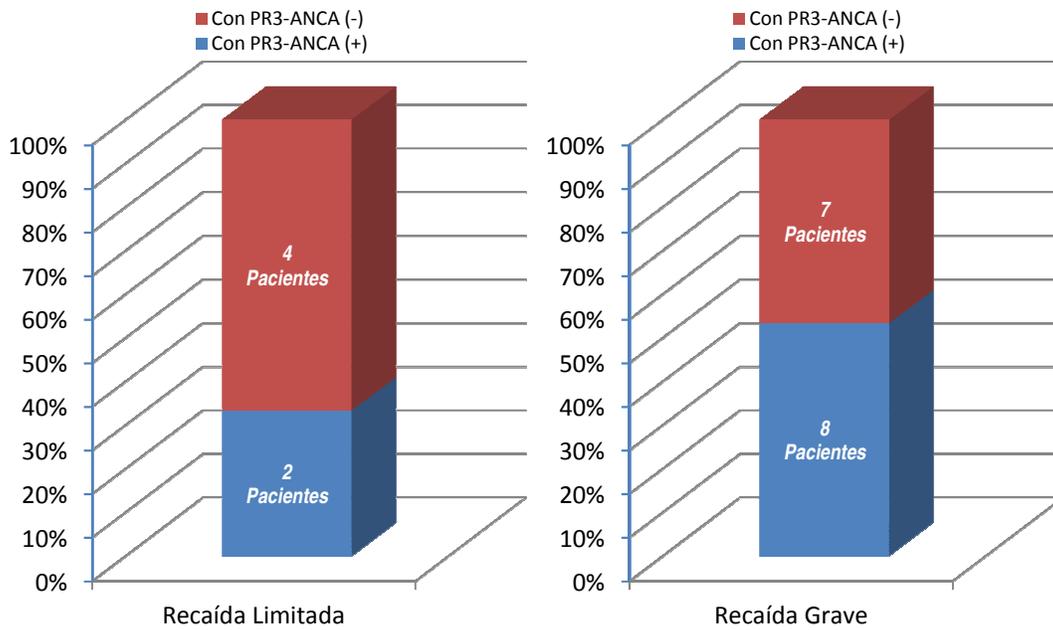
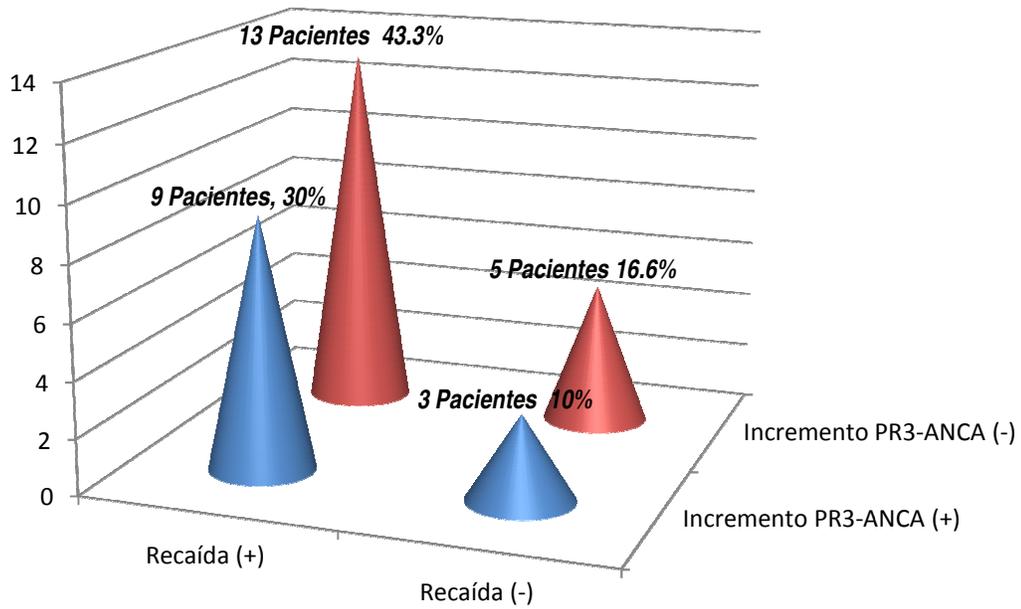


Gráfico 3. Relación Actividad-Anticuerpos (Actividad Limitada) Gráfico 4. Relación Actividad-Anticuerpos (Actividad Grave)

En el caso de aquellos que presentaron actividad limitada, la recaída se asoció con incremento de PR3-ANCA en tan solo 2 pacientes (33.3%) y no fue así en 4 (66.6%) (Grafico 3). Las manifestaciones de actividad limitada constituyeron el 58% del total de manifestaciones registradas en el estudio (Tabla 2), siendo las más importantes a nivel renal en primer lugar, vías aéreas superiores en segundo lugar y oftalmológicas en tercer puesto.

Manifestación	%	
	Total	Limitada
✓ Hematuria	28.5	100
✓ Involucro de senos paranasales	23.8	83.3
✓ Epistaxis	19.0	66.6
✓ Ojo Rojo / Uveítis / Proptosis	14.2	50
✓ Fiebre	9.5	33.3
✓ Infiltrados o nódulos pulmonares	9.5	33.3
✓ Úlceras Mucocutáneas	9.5	33.3
✓ Púrpura	9.5	33.3
✓ Sordera conductiva	4.7	16.6
✓ Artritis	4.7	16.6
✓ Eritema nodoso	4.7	16.6

Manifestación	%	
	Total	Grave
✓ Cilindruria	28.5	42.8
✓ Caída del Filtrado Glomerular	28.5	42.8
✓ Mononeuropatía Craneal	19.0	28.5
✓ Neuropatía Sensorial Periférica	14.2	21.4
✓ Falla respiratoria	4.7	7.1
✓ Bloqueo AV 3er Grado	4.7	7.1

En los casos de actividad grave, el 53.3% de los pacientes (n=8) presentaron incremento de los anticuerpos PR3-ANCA y los restantes 7 pacientes (46.6%) no elevaron estos en sangre (Grafico 4). Las manifestaciones de actividad grave correspondieron al

42% del total presentes en el estudio (Tabla 3), siendo las más importantes a nivel renal y sistema nervioso central.

Para la evaluación final de los PR3-ANCA como prueba diagnóstica, se consideró a aquellos casos verdaderos positivos si presentaron recaída en la actividad más incremento en el nivel sérico de PR3-ANCA; verdaderos negativos si no presentaron recaída en la actividad y si elevación sérica de los PR3-ANCA; falsos positivos aquellos que no presentaron recaída en la actividad y tampoco incremento en el valor sérico de los PR3-ANCA; finalmente falsos negativos si presentaron recaída en la actividad de la vasculitis, sin elevación sérica en los anticuerpos (Gráfico 2). El análisis para los PR3-ANCA como predictores de recaída en la GPA arrojó una sensibilidad 40.9%; especificidad 37.5%; Valor Predictivo Positivo 64.2%; Valor Predictivo Negativo 18.7%.

V. DISCUSIÓN

La GPA es una condición rara en nuestro medio; sin embargo, dada su importante tendencia a la agresiva afección sistémica que pone en elevado riesgo la vida del portador, es importante un diagnóstico oportuno y tratamiento eficaz, para lo cual se han propuesto criterios de diagnóstico y clasificación por varios organismos internacionales que buscan homogeneizar y facilitar el diagnóstico, así mismo se han propuesto índices de actividad específicos para esta vasculitis y tratamientos con grados de eficacia variables como inductores de remisión y mantenimiento; sin embargo, aun es altamente imprecisa la predicción de recaída mediante biomarcadores, siendo implementados hasta ahora métodos altamente imperfectos que condicionan un importante reto para el médico y paciente, detectándose ésta generalmente con nueva aparición de datos de actividad, poniéndose nuevamente en riesgo la vida del paciente.

Los PR3-ANCA son anticuerpos altamente frecuentes en la GPA y pese a no formar parte de los criterios propuestos por los organismos internacionales dedicados al estudio y manejo de esta entidad, cuentan con elevada sensibilidad y especificidad para su diagnóstico inicial. Así mismo, se les ha propuesto como marcadores de predicción de recaída tras la remisión farmacológica de la enfermedad, sin embargo, recientes estudios han tenido resultados controvertidos respecto a su valor con este fin.^{1,2,4,9}

El presente estudio de cohortes retrospectivo fue formulado y realizado con el objetivo de buscar relación entre el incremento sérico de los anticuerpos PR3-ANCA en pacientes con remisión de la GPA y la recaída en la actividad de la vasculitis.

Se obtuvo una muestra para el estudio de 30 pacientes que cumplieron criterios de inclusión.

El género que predominó en el estudio, como se ha reportado en la literatura general, fue masculino sobre el femenino, en este caso, 1.5:1.¹ La edad predominante se encontró en la 5ta Década de la vida, similar a la reportada también en la literatura, entre la 4ta y 6ta décadas de la vida.¹

Durante la recaída se observó que en nuestros pacientes las principales manifestaciones de la GPA fueron graves en el 70% de los casos, como se esperaba inicialmente, esto debido a lo reportado en la literatura sobre relación que se guarda entre la raza mestiza-mexicana y la gravedad de esta vasculitis, en contraste con los pacientes

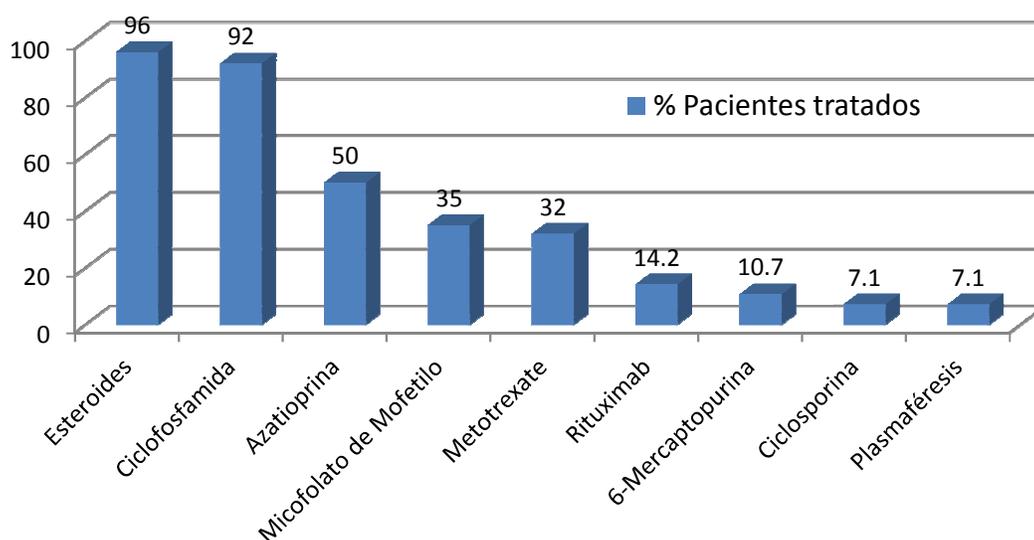
caucásicos, en quienes se ha observado que la actividad es más limitada y la afección principalmente en vías respiratorias altas.^{2, 4}

Las principales manifestaciones clínicas, según las revisiones literarias sobre el tema presentan ligera heterogeneidad dependiendo básicamente de la incidencia y prevalencia de la GPA, características de la población y región geográfica; se ha postulado; sin embargo, que la afección predominante en esta vasculitis involucra principalmente vías respiratorias altas, seguido de vías respiratorias bajas y posteriormente manifestaciones renales.^{1, 2, 4} No obstante, en el caso de nuestro estudio se encontró que las manifestaciones tanto de recaída limitada como grave fueron principalmente a nivel renal, ya que la afección renal en pacientes con actividad limitada se demostró en el 100% de los casos; posteriormente se apreció en la actividad limitada manifestaciones a nivel de vías respiratorias altas en 83.3%, oftalmológicas 50%, mucocutáneas 33.3%, vías respiratorias bajas 33.3%, auditivas 16.6% y musculoesqueléticas 16.6%.

En la recaída con actividad grave de la vasculitis predominó importantemente la cilindruria y el descenso de la tasa de filtrado glomerular en hasta un 42.8% para cada una de ellas, lo cual traduce mayor afección renal en los pacientes con progresión variable hacia estadios finales de falla renal, dependiendo básicamente de tratamiento y respuesta al mismo; posteriormente se encontró que en estos pacientes las manifestaciones a nivel de sistema nervioso central (28.5%) y periférico (21.4%) son relevantes ya que aparecen en 2do y 3er lugar, seguido de aquellas en vías respiratorias bajas e incluso cardiovasculares en hasta un 7.1%, lo cual no necesariamente guarda relación con lo descrito en la literatura.^{1, 2, 4}

Respecto al tratamiento utilizado en las mayoría de los pacientes fue muy homogéneo y basado en las guías clínicas internacionales^{10,11,12,13}, basándose principalmente en uso de esteroides sistémicos en el 96% de los pacientes en combinación con ciclofosfamida en 92%, seguido del uso de azatioprina en 50%, micofenolato de mofetilo en 35%, metotrexate en 32%, rituximab en 14.2% 6-mercaptopurina en 10.7% y ciclosporina y plasmaféresis en 7.1% (Gráfico 5).

Gráfico 5. TRATAMIENTO



En relación a la asociación de recaída en actividad y el incremento sérico de los anticuerpos PR3-ANCA, los estudios publicados a la fecha no han reportado análisis de sensibilidad y especificidad, sin embargo, se han reportado razones de probabilidad tanto positivas como negativas para el incremento de los anticuerpos durante la remisión de la GPA, reportándose de hasta 2.84 (95% CI 1.65, 4.90) y 0.49 (95% CI 0.27, 0.87) respectivamente y en otros de 1.97 (95% CI 1.43, 2.70) y 0.73 (95% CI 0.50, 1.06) respectivamente. Concluyéndose que un incremento o la persistencia de ANCA durante la remisión tiene un desempeño modesto en predecir futuras recaídas de la enfermedad.⁸

En nuestro caso optamos por realizar análisis de sensibilidad, especificidad y valor predictivo tanto positivo como negativo, para obtener un valor que nos oriente más objetivamente a la aplicabilidad de los PR3-ANCA como predictores de recaída de la GPA. En nuestro estudio encontramos que del 100% de los pacientes que recayeron, únicamente el 47.6% de ellos presentó incremento de los anticuerpos. El 28% de los pacientes que presentó recaída fue con actividad limitada. En este punto, del total de casos que recayeron, sólo el 9.5% con actividad limitada presentaron incremento de los anticuerpos y del total de casos con actividad limitada, el porcentaje ascendió a 33%.

Respecto del total de casos con recaída, para aquellos que presentaron actividad grave se calculó un porcentaje del 71%; de igual manera, respecto del total de casos de recaída, el 38% de aquellos con gravedad se relacionó con incremento de los anticuerpos; y un 53% del total de aquellos con recaída únicamente presentaron actividad grave o mixta.

Con fines estadísticos el cálculo de sensibilidad para los PR3-ANCA como predictores de recaída en la GPA fue del 40.9% en la población estudiada en nuestro hospital. Dado que la sensibilidad es esencial en una prueba diagnóstica (en este caso, comprende el total de pacientes con recaída en la actividad e incremento de anticuerpos séricos), su uso con este fin se considera pobre, ya que, aunque la prueba fue positiva en el 40% del total de casos, únicamente el 30% de éstos últimos presentó recaída demostrable por el índice de Birmingham.

La especificidad también demostró un cálculo bajo de tan sólo el 37.5%; es decir, ya que ésta permite demostrar ausencia en el incremento de anticuerpos séricos en pacientes sin recaída, tampoco es útil estadísticamente, ya que, aunque en un número significativo de pacientes (26.6% del total), no hubo recaída demostrable por el índice de Birmingham (GW-VBAS), el 37.5% de éstos últimos presentaron incremento sérico de los anticuerpos.

El Valor Predictivo Positivo abarca al total de pacientes con incremento sérico de anticuerpos que presentaron recaída en la actividad. En este caso se calculó en 64.2%, ya que del total de pacientes con anticuerpos positivos (40% del total), el 75% correlacionó con recaída en la actividad.

El cálculo de Valor predictivo negativo engloba al total de pacientes sin incremento de los anticuerpos que no presentaron recaída. Del total de pacientes sin anticuerpos positivos (60%), solamente el 27.7% no presentaron recaída.

Durante la realización del presente estudio se documentaron las siguientes limitantes: Inicialmente el tipo de estudio de tipo retrospectivo nos obliga a limitarnos al número de expedientes localizables y a la cantidad de información documentada en ellos, no permitiéndonos en ocasiones obtener información suficiente o fidedigna para incluir pacientes al estudio, e incluso forzándonos a eliminar otros. Así mismo, el limitado número de casos por la baja incidencia de la GPA, pese a ser un hospital de concentración y referencia nacional, nos limita al tener que prescindir de un paciente, poniendo en riesgo la confiabilidad del estudio, la validez interna y más aún la externa. La técnica para determinar los ANCA en nuestra unidad es mediante inmunofluorescencia indirecta, por ello, consideramos una limitante no contar con determinación por ELISA, que nos permitiría cuantificar mas fidedignamente los incrementos y nos permitiría obtener una relación más confiable respecto a la recaída.

VI. CONCLUSIONES

En relación a la GPA, el diagnóstico más comúnmente se hizo en hombres, con relación 1.5:1 respecto a mujeres; entre la 4ta y 6ta décadas de la vida.

Las manifestaciones sistémicas sin importar el grado de severidad de la recaída fueron a nivel renal, seguidas de aquellas en vías respiratorias altas, sistema nervioso central, sistema nervioso periférico y oftalmológicas. En recaída grave fueron principalmente a nivel renal, sistema nervioso central y periférico; en recaída limitada se documentaron en primer lugar a nivel renal, seguido de vías respiratorias altas y oftalmológicas.

Respecto a la relación Recaída / Incremento sérico de PR3-ANCA, de los pacientes que recayeron sin importar la severidad de la actividad, menos del 50% incrementó anticuerpos séricos durante el seguimiento. De ellos el 9.5% presentaron actividad Limitada y el 38% grave.

Estadísticamente los resultados del análisis de los PR3-ANCA como prueba diagnóstica no fueron alentadores en nuestro hospital. Las pruebas diagnósticas, incluso aquellas que buscan predecir recaída de una patología como en este caso, requieren para su validez y aplicabilidad de un elevado porcentaje de sensibilidad. En nuestro estudio, el porcentaje de sensibilidad es muy bajo como para considerar el uso de los anticuerpos PR3-ANCA como predictores de recaída de GPA en nuestros pacientes.

Sin embargo, se requieren de estudios con mayor número de pacientes, prospectivos a largo plazo que quizá reflejen finalmente otra realidad.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martínez Morillo M, Grados D, Naranjo Hans D, Mateo L, Holgado S, Olivé A. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener). Description of 15 cases. *Reumatol Clin* 2012; 8:15–19
2. Vera Lastra O, Olvera Acevedo A, McDonal Vera A, Pacheco Ruelas M, Gayosso Rivera JA. Granulomatosis de Wegener, abordaje diagnóstico y terapéutico. *Gac Méd Méx* 2009; 146: 121-129
3. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F et. al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1-11
4. Morgan MD, Harper L, Williams J, Savage C. Anti-Neutrophil Cytoplasm–Associated Glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1224–1234
5. Cees GM, Kallenberg C. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated small-vessel vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 17–24
6. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP et. al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener’s granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1101–1107
7. Camargo Mendoza JP, Cantillo Turbay JJ, Restrepo Suárez JF, Iglesias Gamarra A. Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA): since its discovery until its diffusion. *Rev Colomb Reumatol* 2008; 15: 103-115
8. Tomasson G, Grayson PC, Mahr AD, LaValley M, Merkel PA. Value of ANCA measurements during remission to predict a relapse of ANCA-associated vasculitis—a meta-analysis. *Rheum* 2012; 51: 100-109
9. Stone JH, Hoffman GS, Merkel PA, Min YI, Uhlfelder ML, Hellmann DB et. al. A Disease-Specific Activity Index for Wegener’s Granulomatosis. Modification of the Birmingham Vasculitis Activity Score. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 912-920
10. Wung P, Stone JH. Therapeutics of Wegener’s granulomatosis. *Rheum* 2006; 2:192-200
11. Mary-Jane C., Guerry J. New horizons for treatment of ANCA-associated Vasculitides. Time to oust cyclophosphamide and opt for rituximab. *Rheum* 2012; 51: 583-584

12. Bosch X, Guilabert A, Espinoza G, Mirapeix E. Treatment of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis. A Systematic Review. *JAMA*. 2007; 298: 655-669
13. Harper L. Recent advances to achieve remission induction in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22:37–42

VIII. ANEXOS

Anexo 1.

BVAS for Wegener's Granulomatosis Evaluation Form

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

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

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

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

Major items are in bold and marked with *

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

<p>1. Clinic ID: _____</p> <p>2. Patient ID: _____</p> <p>3. Patient name code: _____</p> <p>4. Date form completed: _____ - _____ - _____ <small>day month year</small></p> <p>5. Visit ID: _____</p>	
---	--

	Persistent	New/Worse	None	
6. GENERAL				
a. arthralgia/arthrits	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	△ ₁	
b. fever (≥38.0 °C)	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
7. CUTANEOUS				
a. purpura	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	△ ₁	
b. skin ulcer	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
c. * gangrene	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
8. MUCOUS MEMBRANES/EYES				
a. mouth ulcers	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	△ ₁	
b. conjunctivitis/episcleritis	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
c. retro-orbital mass/proptosis	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
d. uveitis	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
e. * scleritis	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
f. * retinal exudates/hemorrhage	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
9. EAR, NOSE & THROAT				
a. bloody nasal discharge/nasal crusting/ulcer	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	△ ₁	
b. sinus involvement	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
c. swollen salivary gland	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
d. subglottic inflammation	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
e. conductive deafness	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
f. * sensorineural deafness	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
10. CARDIOVASCULAR				
a. pericarditis	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	△ ₁	
11. GASTROINTESTINAL				
a. * mesenteric ischemia	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	△ ₁	
12. PULMONARY				
a. pleurisy	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	△ ₁	
b. nodules or cavities	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
c. other infiltrate secondary to WG	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
d. endobronchial involvement	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
e. * alveolar hemorrhage	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
f. * respiratory failure	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
13. RENAL				
a. hematuria (no RBC casts) (≥1+ or ≥10 RBC/hpf)	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	△ ₁	
b. * RBC casts	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
c. * rise in creatinine >30% or fall in creatinine clearance >25%	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
<i>Note: If both hematuria and RBC casts are present, score only the RBC casts (the major item).</i>				
14. NERVOUS SYSTEM				
a. * meningitis	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	△ ₁	
b. * cord lesion	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
c. * stroke	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
d. * cranial nerve palsy	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
e. * sensory peripheral neuropathy	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
f. * motor mononeuritis multiplex	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
15. OTHER (describe all items and * items deemed major)				△ ₁
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
16. TOTAL NUMBER OF ITEMS:				
a.	b.	c.	d.	
_____	_____	_____	_____	
Major New/Worse	Minor New/Worse	Major Persistent	Minor Persistent	

DETERMINING DISEASE STATUS:

Severe Disease/Flare: ≥1 new/worse Major item.

Limited Disease/Flare: ≥1 new/worse Minor item.

Persistent Disease: Continued (but not new/worse) activity.

Remission: No active disease, including either new/worse or persistent items.

17. CURRENT DISEASE STATUS (check only one):

Severe Disease/Flare ()

Limited Disease/Flare ()

Persistent Disease ()

Remission ()

18. PHYSICIAN'S GLOBAL ASSESSMENT (PGA)
 Mark line to indicate the amount of WG disease activity (not including longstanding damage) within the **previous 28 days**:

Remission |-----| Maximum activity
 0 |-----| 10

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

20. DATE FORM REVIEWED: _____ day - _____ month - _____ year

21. STUDY PHYSICIAN ID: _____

22. STUDY PHYSICIAN SIGNATURE: _____

23. CLINIC COORDINATOR ID: _____

24. CLINIC COORDINATOR SIGNATURE: _____

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