



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, SOBREVIDA Y DESENLACE RENAL DE
LOS PACIENTES CON VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA EN
TRATAMIENTO CON PLASMAFÉRESIS

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA

PRESENTA

DR. DAVID SOLAR CAFAGGI

DIRECTORES DE TESIS

DRA. ANDREA HINOJOSA AZAOLA

DR. YEMIL ATISHA FREGOSO



MÉXICO, D.F.

JULIO DE 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.

DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

DR. ALFONSO GULÍAS HERRERO

Jefe del departamento de Medicina Interna

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

DRA. ANDREA HINOJOSA AZAOLA

Departamento de Reumatología e Inmunología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

DR. YEMIL ATISHA FREGOSO

Departamento de Medicina Interna

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

AGRADECIMIENTOS

A Eduardo Manuel Solar González y a Amalia Adriana Cafaggi Félix,
quienes me han brindado su apoyo incondicional a lo largo
de décadas. Son mi ejemplo a seguir en trabajo,
generosidad y amor.

A la Dra. Andrea Hinojosa Azaola y al Dr. Yemil Atisha Fregoso.
Habría sido imposible realizar este trabajo sin las incontables
horas que de manera desinteresada me otorgaron.

INDICE

RESUMEN	4
1. MARCO TEÓRICO	6
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	29
3. JUSTIFICACIÓN.....	29
4. HIPÓTESIS	30
5. OBJETIVOS	30
6. PACIENTES Y MÉTODOS	31
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	38
8. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	38
9. RESULTADOS	39
10. DISCUSIÓN.....	47
11. CONCLUSIONES	52
12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	53
13. ANEXOS	66

RESUMEN

Antecedentes. Las vasculitis asociadas a ANCA (VAA) son enfermedades infrecuentes, potencialmente fatales, que se presentan con daño multiorgánico. El tratamiento convencional con ciclofosfamida (CFM) y esteroides logra la remisión de la enfermedad en 80 a 90% de los pacientes tratados. Los pacientes que desarrollan glomerulonefritis rápidamente progresiva (GMNRP) y/o hemorragia alveolar difusa (HAD) tienen un desenlace más pobre. La evidencia que respalda del uso de plasmaféresis como terapia adyuvante en las formas graves de la enfermedad es escasa, y no es claro el beneficio de esta modalidad de tratamiento en mortalidad y función renal. El objetivo del estudio fue evaluar los desenlaces en mortalidad y función renal en pacientes con diagnóstico de VAA tratados con plasmaféresis.

Métodos. Se trata de un estudio retrospectivo en pacientes con diagnóstico de granulomatosis con poliangeítis (GPA) y poliangeítis microscópica (PAM) con positividad para anticuerpos contra citoplasma de neutrófilos (ANCA) dirigidos contra mieloperoxidasa (MPO) o contra proteinasa-3 (PR3), tratados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INNSZ) entre los años 2000 y 2012. En 25 pacientes se usó plasmaféresis como terapia adyuvante al tratamiento convencional (esteroides a dosis altas y uno o más inmunosupresores). Fueron comparados con un grupo 25 pacientes que recibieron tratamiento convencional, pareados por edad al momento del diagnóstico (edad ± 7 años), actividad de la enfermedad al momento del diagnóstico (puntaje por la escala BVAS/WG ± 6) y tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) por MDRD al momento de la intervención (TFGe ± 16 ml/min/m²). Se registraron datos demográficos, comorbilidades, y valores de laboratorio iniciales. Los desenlaces fueron mortalidad, independencia de terapia renal sustitutiva y TFGe a los 12 meses de la intervención. Se usó estadística descriptiva con las pruebas comparativas *t* de Student, U de Mann-Whitney, χ^2 , exacta de Fisher, prueba de McNemar, análisis de sobrevivencia de Kaplan-Meier y prueba de log-rank, considerando significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados. La población fue principalmente del sexo femenino (56%), con diagnóstico de GPA (78%), con una edad promedio de 47 años y puntuación BVAS/WG de 13. En los pacientes tratados con plasmaféresis se encontró mayor positividad para ANCA anti-PR3 ($p=0.02$), mayor frecuencia de uso de pulsos de metilprednisona (MPDN) en algún momento ($p=0.002$) y menor dosis acumulada de CFM ($p=0.01$). La principal indicación para el uso de plasmaféresis fue GMNRP (96%). Al momento de la intervención, en el grupo de plasmaféresis hubo más pacientes en terapia renal sustitutiva ($p=0.02$) y más pacientes que recibieron pulsos de MPDN para el tratamiento de inducción ($p=0.02$). Después de 12 meses de la intervención, en ambos grupos se encontró mejoría en la TFGe: en el grupo de plasmaféresis, 18.3 ± 13.7 ml/min/m² inicialmente contra 43.2 ± 37.4 ml/min/m² a los 12 meses, $p=0.001$; en el grupo sin plasmaféresis, 23.5 ± 14.5 ml/min/m² inicialmente contra 30.6 ± 25.1 ml/min/m² a los 12 meses, $p=0.001$. No se encontró una diferencia en la mejoría entre los dos grupos ($p=0.85$). En el grupo de plasmaféresis, más pacientes que se encontraban en diálisis al momento de la intervención dejaron de estarlo ($p=0.01$) en comparación con el grupo de tratamiento convencional ($p=1.0$); la proporción de pacientes dependientes de diálisis después de 12 meses fue similar entre los grupos ($p=0.49$). Los pacientes del grupo de plasmaféresis tuvieron una mayor frecuencia de infecciones dentro de los 3 primeros meses después de la intervención ($p=0.04$). La supervivencia a 12 meses fue de 80% en el grupo con plasmaféresis y 96% en el grupo sin plasmaféresis. No se encontró diferencia en supervivencia al desenlace entre los grupos ($p=0.13$, log-rank). Los eventos infecciosos constituyeron la principal causa de muerte en ambos grupos.

Conclusiones. En nuestra población con VAA, el tratamiento convencional y el tratamiento adyuvante llevaron a un aumento en la TFGe, pero no se encontraron diferencias en la dependencia de terapia renal sustitutiva a 12 meses de la intervención. La supervivencia fue similar en ambos grupos. La principal causa de muerte fue infecciosa.

1. MARCO TEÓRICO

Las vasculitis sistémicas son un grupo complejo de enfermedades caracterizadas por inflamación de la pared vascular inducida por mecanismos autoinmunes, lo que ocasiona su obliteración, trombosis, isquemia, hemorragia y necrosis. Las manifestaciones clínicas dependen del sitio, tipo y tamaño de los vasos involucrados, lo que determina el territorio vascular y los órganos afectados. En las vasculitis primarias la inflamación de los vasos es la manifestación de la enfermedad por sí misma y está mediada por distintos mecanismos, sin que se tenga una etiología identificada. Las vasculitis secundarias se deben a otras enfermedades autoinmunes o infecciones. Son enfermedades raras, con una incidencia global de aproximadamente 100 nuevos casos por millón de habitantes¹.

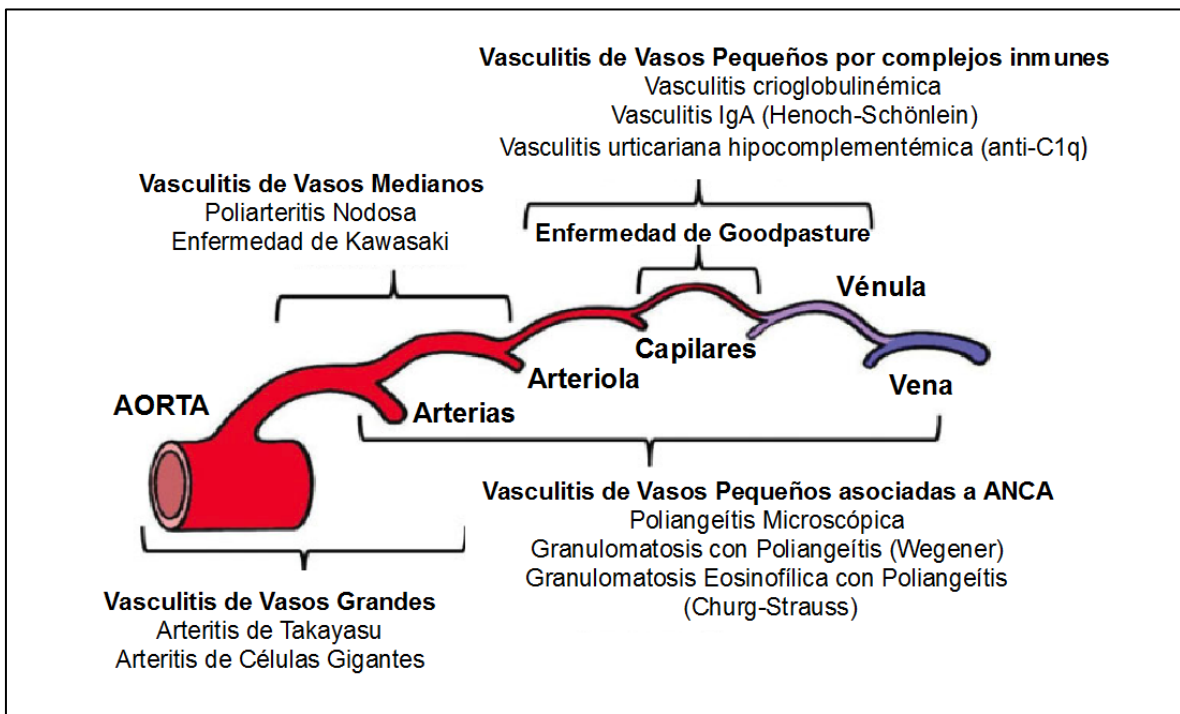


Figura 1. Nomenclatura de las vasculitis sistémicas según el Consenso Internacional de Chapel Hill 2012. Adaptado de ².

La clasificación actual de estas enfermedades se basa en el predominio del calibre de los vasos afectados y fue revisada en el Consenso Internacional de Chapel Hill en 2012, donde

se actualizó la nomenclatura y se agregaron nuevas categorías a las ya existentes. Las categorías actuales comprenden: vasculitis de vasos de calibre grande, mediano y pequeño, vasculitis asociadas a anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA), vasculitis de vaso variable y vasculitis de órgano único². La **Figura 1** ilustra la nomenclatura acordada en dicho consenso.

Vasculitis asociadas a ANCA: Generalidades y definiciones

Las vasculitis asociadas a ANCA (VAA) son vasculitis de vasos pequeños, por lo que afectan de manera predominante arterias intraparenquimatosas, arteriolas, capilares y vénulas, aunque las arterias y venas de calibre mediano también pueden estar involucradas. El consenso de Chapel Hill de 2012 las define como vasculitis necrotizantes, con pocos o ningún depósito inmune, asociadas a la presencia de anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA), dirigidos principalmente contra los antígenos mieloperoxidasa (MPO) y proteinasa-3 (PR3)². Existen cuatro enfermedades clasificadas en este rubro: poliangeítis microscópica (PAM), granulomatosis con poliangeítis (GPA, antes conocida como granulomatosis de Wegener), granulomatosis con poliangeítis y eosinofilia (GPAE, antes conocida como síndrome de Churg-Strauss) y vasculitis limitada a riñón. Debido a la similitud que presentan sus manifestaciones más graves y fisiopatología similar, el tratamiento de PAM y GPA es el mismo³. Asimismo, en los estudios en que se analiza su tratamiento (tanto observacionales como ensayos clínicos) se suele incluir tanto a pacientes con diagnóstico de PAM como de GPA en un mismo grupo⁴.

En el consenso antes mencionado se definió a estas enfermedades de la siguiente manera:

- PAM: Vasculitis necrotizante, con pocos o ningún depósito inmune, que afecta de manera predominante vasos de calibre pequeño (capilares, vénulas o arteriolas). Puede existir arteritis necrotizante que involucre arterias de calibre pequeño y mediano. Es muy común que exista glomerulonefritis necrotizante y es frecuente que exista capilaritis pulmonar. Nunca desarrolla inflamación granulomatosa.
- GPA: Inflamación granulomatosa necrotizante que usualmente afecta el tracto respiratorio superior e inferior, y vasculitis necrotizante que afecta de manera

predominante vasos de calibre pequeño y mediano (capilares, vénulas, arteriolas, arterias y venas). Es común que exista glomerulonefritis necrotizante.

Epidemiología

Las VAA son enfermedades infrecuentes y su descripción epidemiológica encara algunos problemas importantes. En 1990 el Colegio americano de Reumatología (ACR, por sus siglas en inglés) describió los criterios de clasificación para granulomatosis de Wegener (GW)⁵, pero estos no incluyen la presencia de ANCA y no han sido actualizados desde entonces. Nunca se han descrito criterios de clasificación para PAM. Tanto GPA como PAM han sido definidas en los consensos de Chapel Hill^{2,6}, y su definición ha evolucionado con el tiempo. Aunque no contamos con criterios diagnósticos para estas enfermedades, actualmente se está llevando a cabo un proyecto multicéntrico para desarrollar criterios diagnósticos en vasculitis, llamado "Diagnostic and Classification of Vasculitis Study" (DCVAS, por sus siglas en inglés)⁷. Estas limitaciones han llevado a que las definiciones usadas en los distintos estudios epidemiológicos sean heterogéneas. Casi todos los estudios disponibles, incluyendo los más grandes, se han realizado en Europa y Estados Unidos, por lo que los datos en poblaciones no caucásicas, incluyendo la nuestra, son escasos. A pesar de estas limitantes, se han reunido datos epidemiológicos relevantes durante los últimos 20 años.

La incidencia anual de todas las vasculitis de vasos de calibre mediano y pequeño (poliarteritis nodosa, GPA, GPAE y PAM) es de 10 a 20 casos por millón, con un pico de incidencia entre los 65 y 74 años de edad⁸. El único estudio conducido en una población multiétnica⁹ reportó que la prevalencia en pacientes europeos es el doble que la de pacientes no europeos (104.7 por millón contra 52.5 por millón, respectivamente). Si bien la presencia de las VAA permanece estable en las diferentes poblaciones de Europa, parece existir una proporción de casos GPA:PAM que se invierte de acuerdo con la latitud, pues GPA es mucho más frecuente al norte de Europa, mientras que PAM es mucho más frecuente en la región mediterránea. La incidencia anual de GPA durante los últimos 15 años se ha estimado entre 8 y 10 casos por millón de habitantes¹⁰, con una incidencia

mínima de 2.95 casos por millón en el sur de España y una máxima de 10.8 casos por millón en Norwich, Inglaterra^{11,12}. La prevalencia ha cambiado dramáticamente. En Inglaterra aumentó de 28.8 casos por millón en 1990 a 64.8 casos por millón en 2005, debido a una mejoría sustancial en la supervivencia gracias a los esquemas de tratamiento actuales¹³. En cuanto a PAM, la incidencia va de 1.5 casos por millón en el norte del continente europeo a 11.6 casos por millón en el Mediterráneo^{14,15}. En el mismo estudio multiétnico comentado previamente se encontró también que en población no europea PAM es el fenotipo clínico predominante de las VAA. De hecho, en Japón prácticamente todas las glomerulonefritis pauciinmunes son atribuibles a PAM, siendo el diagnóstico de GPA extremadamente raro¹⁶.

La incidencia y prevalencia de estas enfermedades en México es desconocida¹⁷. El único dato con que contamos al respecto es que entre los años 2000 y 2007 en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición (INNSZ), un centro de referencia para este tipo de padecimientos, se diagnosticaron entre 10 y 12 nuevos casos por año.

Fisiopatología

La etiología exacta de las VAA es desconocida, y décadas de estudio han mostrado que se trata de enfermedades multifactoriales. La evidencia actual sugiere que la fisiopatología de estas enfermedades tiene su base en los siguientes procesos¹⁸:

1. Predisposición genética a desarrollar un mecanismo lesivo mediado por ANCA.
2. Un estímulo de detona que las células plasmáticas produzcan y liberen ANCA.
3. En un ambiente inflamatorio adecuado los ANCA activan neutrófilos y monocitos, lo cual culmina en la lesión de la pared de los vasos sanguíneos de calibre pequeño.

Predisposición genética

Algunas observaciones han llevado a la sospecha de que existen elementos hereditarios que predisponen al desarrollo de las VAA. Por ejemplo, se sabe que existe un riesgo relativo de 1.56 para desarrollar GPA en familiares de primer grado de pacientes con ese

diagnóstico¹⁹, una proporción similar a la que existe para desarrollar artritis reumatoide en familiares de pacientes afectados.

Tabla 1. Asociaciones genéticas descritas en VAA.

Gen	Asociación descrita
<i>HLA-DRB1*04</i>	Pacientes alemanes con GPA ²⁰
<i>HLA-DP1*0401</i>	Pacientes europeos con GPA ²¹
<i>HLA-DRB1*0901</i>	Pacientes japoneses con PAM, positivos para anti-MPO ²²
<i>HLA-DRB1*15</i>	Pacientes africanos con VAA con positividad para anti-PR3 ²³
<i>PRPN22 620</i> alelo <i>W</i>	GPA y PAM ²⁴
Polimorfismos de <i>CLTA4</i>	Pacientes europeos con VAA ²⁵
<i>PRTN3</i>	GPA ²⁶
<i>SERPINA1</i> alelos <i>Z</i> y <i>X</i>	GPA ²⁷

Hasta el momento se han descrito múltiples alteraciones genéticas que predisponen al desarrollo de las VAA (ver **Tabla 1**). La asociación más fuerte se ha encontrado entre las VAA y los genes del antígeno leucocitario humano (HLA, por sus siglas en inglés) clase 2 y el gen *PTPN22*²⁸. Esta asociación también ha mostrado tener la mayor reproducibilidad entre estudios. Los genes HLA codifican las proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), involucradas en la presentación antigénica. El gen *PTPN22* codifica la proteína LYP, que regula el umbral de activación del receptor de células T e interviene en la activación de linfocitos B. Ambos grupos de genes han sido involucrados en otros padecimientos autoinmunes.

En 2012 se publicó el resultado del primer estudio de asociación del genoma completo (genome-wide association study o GWAS, por sus siglas en inglés) realizado con muestras de 1233 pacientes con diagnóstico de VAA y 5884 controles sanos provenientes del Reino Unido, replicado en 1454 pacientes del norte de Europa y 1666 controles²⁹. Se describió que existe una fuerte asociación entre algunos genes y la especificidad antigénica de los ANCA, pero no con el fenotipo clínico de la enfermedad. Se encontró una asociación entre la presencia de ANCA anti-PR3 y los genes *HLA-DP*, el gen *SERPINA1* (que codifica la α 1-antitripsina, inactivador natural de PR3) y el gen *PRTN3* (que codifica PR3),

así como entre la presencia de ANCA anti-MPO y los genes *HLA-DQ*. En un segundo GWAS, llevado a cabo en Estados Unidos y cuyos resultados se publicaron en 2013¹¹⁰ se confirmó la asociación de las VAA con loci de *HLA-DP*. Además se describió su asociación con un locus no relacionado con HLA, el *SEMA6A*, que codifica la proteína semaforina 6A, un receptor de la membrana celular relacionado con rutas de señalización intracelular.

Con la evidencia disponible hasta el momento se puede proponer que los factores genéticos que predisponen al desarrollo de VAA son heterogéneos, de manera que un paciente o grupo de pacientes afectado por VAA no necesariamente está sujeto a los mismos factores predisponentes que otro grupo de pacientes. No se sabe si el riesgo genético de desarrollar VAA está dictado por un elemento predisponente mayor o por la combinación de varios factores menores.

Estímulo para la producción de ANCA

El estímulo que da inicio al desarrollo de la enfermedad en los sujetos susceptibles no se conoce. Se han identificado algunas asociaciones con factores ambientales, pero ninguna es definitiva. Por ejemplo, se ha descrito el desarrollo de PAM en sujetos expuestos a sílice³⁰, propiltiouracilo, hidralazina y pencilamina³¹, pero las vasculitis asociadas a fármacos tienden a remitir una vez que se suspende la exposición al fármaco involucrado. Durante años se ha buscado una asociación causal con agentes infecciosos con cierto éxito. Es frecuente que los pacientes con diagnóstico de GPA reporten síntomas de infección de vías aéreas superiores tanto previo al debut clínico de su enfermedad como a episodios de recaída³². Por otro lado, se sabe que los ANCA pueden ser producidos en respuesta a algunos agentes infecciosos, pero su producción se detiene una vez que la infección ha resuelto³³. Asimismo, se sabe que hasta 2 de cada 3 pacientes con diagnóstico de GPA son portadores crónicos de *S. Aureus* en la mucosa nasal (una proporción mucho más elevada que en el resto de la población), que estos pacientes tienen un mayor riesgo de recaída, y que el tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) reduce la tasa de recaídas^{34,35}.

El mecanismo por el cual los ANCA se producen en contra de autoantígenos (específicamente MPO y PR3) después de la exposición a antígenos externos es desconocido, pero se ha propuesto una compleja interacción en la cual un microorganismo proporciona un reto antigénico con una molécula que muestra mimetismo molecular con un autoantígeno. Inicialmente se genera una respuesta inflamatoria en que participan tanto la inmunidad innata como la adaptativa. Si esta exposición se presenta de manera iterativa, en los sujetos predispuestos se produce una pérdida de la tolerancia a los autoantígenos con los que existe mimetismo molecular¹⁸, perpetuando la producción de anticuerpos una vez cesada la exposición al antígeno externo. Los mecanismos que participan en esta interacción, que incluyen la producción de IL-17 y IL-23 y que se encuentran activos durante el debut de la enfermedad y durante períodos de recaída, podrían permanecer activos incluso durante periodos de remisión clínica³⁶.

Los linfocitos B y T son centrales en la generación y mantenimiento de la respuesta productora de ANCA. Se han encontrado linfocitos B en tejidos blanco, incluyendo al riñón y las lesiones granulomatosas de las vías respiratorias, cerca de los cuales se encuentran numerosas células positivas a PR3. En este ambiente podría darse la selección y maduración de linfocitos B productores de ANCA anti-PR3³⁷. También se han encontrado linfocitos T en lesiones granulomatosas y en otras lesiones necróticas producidas en las VAA. Asimismo, los linfocitos T circulantes en pacientes afectados por VAA tienen algunas anomalías, como una alteración en el equilibrio normal de sus subpoblaciones con una producción sesgada de linfocitos T de memoria y proinflamatorios, que además tienden a estar activados de manera permanente. Debido a que los ANCA son anticuerpos de alta afinidad que requieren cambio de isotipo, su producción depende de la presencia de linfocitos T autorreactivos, cuya contrarregulación por parte de los linfocitos T reguladores (Tregs) es insuficiente³⁸. Se sospecha que los linfocitos T son la principal causa de la naturaleza crónica de la GPA³⁹. También existe una subpoblación expandida de linfocitos T facilitadores productores de IL-17 en pacientes con VAA⁴⁰. La IL-17 causa que diversas células liberen quimiocinas que pueden activar neutrófilos. También inducen la

liberación de IL1- β y TNF- α en los macrófagos, citocinas que activan neutrófilos y monocitos. Estas células entonces expresan en su superficie antígenos que son reconocibles por los ANCA⁴¹.

Inflamación y lesión de la pared endotelial

Los ANCA tienen un papel patógeno en las VAA y, contrario a la controversia que hubo en el pasado⁴², no son sólo un epifenómeno inmunológico. Se encuentran ANCA dirigidos contra PR3 en 40 a 95% de los pacientes con GPA y contra MPO en 50 a 70% de los pacientes con PAM. Las discrepancias en esta prevalencia dependen de las características de la cohorte estudiada, incluyendo la actividad de la enfermedad y la calidad de los métodos de laboratorio utilizados⁴³. Existen ANCA en otros padecimientos (infecciones, drogas, otras enfermedades autoinmunes) que no están dirigidos contra PR3 ni MPO sino contra otros antígenos (anti-Elastasa, anti-BPI, anti-Catepsina G, anti-Lactoferrina y anti-Lisozima) y que posiblemente no juegan un papel en la génesis de las VAA⁴⁴.

A continuación se describen algunas de las formas conocidas a través de las cuales los ANCA son mediadores del daño tisular en estos padecimientos. El efecto sumado de estas interacciones en los distintos lechos capilares lleva al daño vascular multiorgánico que se observa en GPA y PAM.

- Diferentes leucocitos expresan PR3 y MPO en su superficie una vez que son activados por citocinas inflamatorias o por productos bacterianos⁴⁵. Los ANCA anti-PR3 y anti-MPO se unen a sus antígenos. Son capaces de activar neutrófilos y monocitos a través de una interacción con los receptores Fc de estas células⁴⁶. Los neutrófilos activados se desgranulan y liberan proteasas y enzimas líticas⁴⁷.
- Pueden inducir directamente el aumento de consumo de oxígeno para la producción de especies reactivas en neutrófilos y macrófagos⁴⁷.
- Inducen la expresión de moléculas de adhesión celular en los neutrófilos y en las células endoteliales, lo que aumenta el número de neutrófilos que se adhieren a la superficie endotelial⁴⁸.

- La unión de ANCA a leucocitos lleva a la liberación de citocinas quimiotácticas, que atraen a más neutrófilos y monocitos al sitio de inflamación. Hay una acumulación de neutrófilos activados en la pared vascular, lo que amplifica y perpetúa el daño celular⁴⁹.
- Los antígenos a los que están dirigidos los ANCA que son liberados por neutrófilos activados o en lisis también pueden unirse directamente a las células endoteliales, lo que lleva a la apoptosis de éstas y la formación localizada de complejos inmunes sobre la pared endotelial⁵⁰.
- En presencia de ANCA, se ven favorecidos los procesos de inflamación y necrosis en vez de procesos no inflamatorios de muerte celular⁵¹.

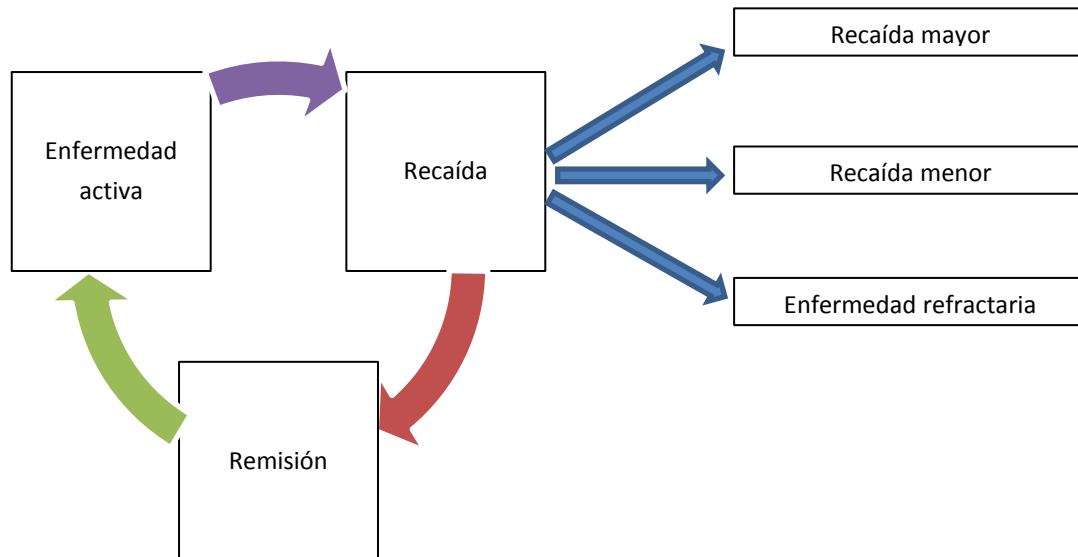
Se han desarrollado modelos animales experimentales en que se demuestra el papel patogénico de los ANCA. En uno de ellos⁵² se tomaron a ratones knockout para MPO y fueron inmunizados con MPO murina. Se recolectaron las IgG anti-MPO producidas (equivalentes a ANCA anti-MPO), que fueron transfundidas a ratones knockout para *Rag2* (por lo que no tenían linfocitos maduros B ni T) y a ratones silvestres. Ambos grupos de ratones desarrollaron una glomerulonefritis pauciinmune similar a la que se desarrolla en humanos afectados por PAM. En otro modelo de transferencia de ANCA anti-MPO⁵³ se demostró el papel que tienen estos anticuerpos en la amplificación de las interacciones neutrófilo-endotelio que causan daño microvascular. No existe un modelo animal que replique la fisiopatología del daño mediado por ANCA anti-PR3.

Curso clínico de las VAA

Debido a su naturaleza multisistémica, las manifestaciones clínicas tanto de GPA como de PAM son muy diversas. Además, debido a que ambos padecimientos afectan a vasos sanguíneos del mismo calibre y tienen una fisiopatología similar, presentan manifestaciones clínicas en común. La mortalidad solía ser superior a 80% a los dos años de su debut clínico⁵⁴, pero esto cambió de manera dramática con la instauración de los esquemas de tratamiento con esteroides a dosis altas e inmunosupresores. Actualmente la mortalidad a 5 años ronda el 20%, por lo que ahora el curso clínico tiene un

comportamiento de enfermedad crónica, con episodios de remisión y recaída, con o sin enfermedad residual (ver **Figura 2**). Los desenlaces son menos optimistas en pacientes que presentan deterioro de la función renal pues, a los 12 meses de haber recibido tratamiento, sólo el 50% se encuentran libres de terapia renal sustitutiva.

Figura 2. Curso clínico de la enfermedad en VAA que reciben tratamiento. Tomada de ⁵⁵.



Granulomatosis con poliangeítis.

Existe la hipótesis de que GPA inicia como una enfermedad granulomatosa limitada al tracto respiratorio superior y que más tarde evoluciona a una vasculitis de vasos de pequeño calibre, lo que da lugar a una enfermedad generalizada⁵⁶. La Liga europea contra el reumatismo (EULAR, por sus siglas en inglés) y el Grupo europeo para el estudio de vasculitis (EUVAS, por sus siglas en inglés) han apoyado el concepto de distintas etapas clínicas con el objetivo de adaptar el tratamiento a la gravedad de las manifestaciones clínicas, facilitar el diseño de ensayos clínicos y proporcionar guías de manejo clínico^{3,4}. En la **Tabla 2** se proporcionan las definiciones de la etapa de la enfermedad. Con los esquemas actuales de tratamiento, la enfermedad alcanza la remisión clínica en 90 a 94% de los pacientes en aproximadamente 6 meses⁵⁷. Las recaídas son frecuentes, cuantificadas en 18 a 40% en 24 meses⁵⁸.

Tabla 2. Etapa clínica de VAA y sus características clínicas. Tomado de ⁵⁹.

Etapa clínica	Vasculitis fuera de oído-nariz-garganta y pulmón	Función de órgano vital amenazada	Otras características	Creatinina sérica (mg/dl)
Localizada	No	No	Sin síntomas B, usualmente ANCA(-)	<1.4
Sistémica temprana	Sí	No	Síntomas B, ANCA (-) o (+)	<1.4
Generalizada	Sí	Sí	ANCA (+)	<5.7
Grave	Sí	Falla orgánica	ANCA (+)	>5.7
Refractaria	Sí	Sí	Refractaria a tratamiento	Cualquiera

Las formas localizadas de la enfermedad pueden afectar las cavidades nasal y oral, senos paranasales (SPN), tráquea y bronquios, y ocurren en 75 a 93% de los pacientes al momento del diagnóstico⁶⁰. La rinosinusitis es típica y se presenta como descarga nasal sanguinolenta (escasa o franca epistaxis) y costras de apariencia dorada en cavidad nasal. La presencia de inflamación granulomatosa del cartílago nasal puede causar deformidad de la nariz en silla de montar. La inflamación del oído medio (granulomatosa o con sobreinfección bacteriana) puede producir sordera de tipo conductiva. En la órbita del ojo, la inflamación granulomatosa unilateral o bilateral (originada localmente o proveniente de SPN) puede formar masas que crecen de manera descontrolada y se comportan como un pseudotumor retroocular, o infiltrar y comprimir los músculos extraoculares o el nervio óptico, que resulta en ceguera. Las manifestaciones orales (presentes en 10%) incluyen úlceras orales y gingivitis hiperplásica⁶¹. En la laringe puede presentarse estenosis subglótica en 15%^{60,61}. Las manifestaciones pulmonares ocurren en 65 a 85% de los casos. Los granulomas pulmonares (visibles en estudios de imagen como infiltrados, nódulos o cavernas) se presentan en 60%⁶¹. Pueden desarrollarse alveolitis y capilaritis, manifestadas en imagen como infiltrados difusos o intersticiales. Estos pueden evolucionar a hemorragia alveolar difusa (HAD), que se presenta en 7 a 45% de los casos. La mortalidad por HAD es de 60%⁶².

La manifestación que define a las formas generalizadas es la glomerulonefritis (38 a 70% de los casos), que se presenta como hematuria, proteinuria y falla renal aguda. El

comportamiento clásico es el de una glomerulonefritis rápidamente progresiva. La histología renal muestra glomerulonefritis necrotizante pauciinmune con semilunas celulares o fibrosas. A pesar del manejo médico, 10 a 20% de los pacientes con GPA desarrollan insuficiencia renal crónica terminal (IRct)⁶³.

Los síntomas constitucionales son frecuentes. La fiebre se presenta en algún momento en 50%^{61,64}, pérdida ponderal significativa en 50%, astenia en 61% y síntomas musculoesqueléticos (artralgia, artritis, mialgia) en hasta 77%. Las manifestaciones oftalmológicas vasculíticas son datos de enfermedad generalizada (epiescleritis, escleritis, conjuntivitis, uveitis, retinitis) y se presentan en 52 a 61%. Las manifestaciones neurológicas periféricas consisten en mononeuritis múltiple, polineuropatía motora y sensitiva y se presentan en hasta 40% de los casos⁶¹. Las manifestaciones cutáneas se presentan en 30 a 46% y consisten en púrpura palpable, vesículas, pápulas, nódulos subcutáneos y ocasionalmente úlceras extensas. Las manifestaciones en sistema nervioso central son menos frecuentes (se presentan en 7 a 11%) y pueden ser tanto por infiltración granulomatosa (parálisis de nervios craneales por compresión, diabetes insípida por infiltración de la hipófisis, paquimeningitis) como por vasculitis (meningitis, convulsiones, parálisis de extremidades, encefalopatía, hemorragia subaracnoidea, ataque isquémico transitorio o evento vascular cerebral y trombosis de los senos cavernosos)⁶⁵. Las manifestaciones gastrointestinales sólo se presentan en 1.7 a 5%, e incluyen isquemia e infarto mesentérico y pancreatitis aguda.

Poliangeítis microscópica.

Existe una proporción mujer:hombre de 1.8:1 con una edad de inicio promedio entre los 50 y 60 años⁶⁶. Con el tratamiento actual 90% de los pacientes pueden alcanzar la remisión clínica⁶⁷.

Se presentan síntomas generales en 70%, que pueden durar de semanas a años antes de que se agreguen otros síntomas⁶⁸. A diferencia de GPA, los síntomas de vías respiratorias superiores son infrecuentes y, sobre todo, una minoría de pacientes puede tener un curso totalmente indolente hasta que se presentan con síntomas de síndrome urémico⁶⁹.

La glomerulonefritis rápidamente progresiva (GMNRP) es la característica más destacable en PAM y se presenta en 80 a 100% de los pacientes. Además de la glomerulonefritis necrotizante pauciinmune con semilunas mencionada anteriormente, en PAM se puede observar nefritis intersticial con atrofia tubular en hasta la mitad de los pacientes⁶⁸, aunque no por ello se puede hacer diagnóstico diferencial entre GPA y PAM por histología renal. Los pacientes que presentan VAA limitada a riñón cumplen con la definición de PAM y se clasifican con este diagnóstico². A pesar del tratamiento, 20% de los pacientes con PAM desarrollan IRct, figura similar a la descrita para GPA.

Las manifestaciones pulmonares se encuentran en 25 a 55% de los pacientes e incluyen hemoptisis, infiltrados pulmonares, derrame pleural, edema pulmonar y pleuritis. Se presenta HAD en 12 a 55% de los casos, que tiene una elevada tasa de mortalidad y es un predictor de recaída en supervivientes⁷⁰. A diferencia de GPA, se puede presentar fibrosis intersticial, que se cree es secundaria a múltiples episodios subclínicos de capilaritis y hemorragia alveolar, y puede ser de hecho el síntoma de presentación en una proporción pequeña de pacientes⁷¹. No se encuentran nódulos ni cavernas pulmonares, que sugieren más bien GPA o lesiones residuales de un proceso infeccioso.

Las lesiones cutáneas se presentan en 30 a 60% de los casos⁷² y son las mismas que las descritas para GPA. Puede presentarse dolor abdominal en 30 a 58% de los casos y sangrado de tubo digestivo en 21 a 29%⁷³. Las manifestaciones en sistema nervioso periférico son las mismas que en GPA, pero se presentan con mayor frecuencia (37 a 72%)⁷⁴. Las manifestaciones en sistema nervioso central también son más frecuentes que en GPA, con una frecuencia de 17 a 30%.

VAA en pacientes latinoamericanos.

El curso de la enfermedad parece no ser igual en pacientes de ascendencia latinoamericana. En un pequeño estudio descriptivo realizado en Chicago con pacientes tratados por VAA entre 2006 y 2012⁷⁵ se encontró que los pacientes hispanos presentaron puntuaciones de BVAS y VDI (escalas de actividad y daño de la enfermedad) más elevadas al momento del diagnóstico que los pacientes caucásicos: BVAS 16.3±7.6 en hispanos

contra 10.7 ± 7.5 en caucásicos, $p=0.006$, y VDI 2.90 ± 1.50 en hispanos contra 2.06 ± 1.30 en caucásicos, $p=0.30$. Las manifestaciones renales fueron más frecuentes en pacientes hispanos (85% contra 50%, $p=0.01$) y la disfunción renal fue más grave (7 de 23 pacientes hispanos requirieron diálisis urgente, contra 2 de 35 pacientes caucásicos). Los hallazgos sugieren que el curso clínico de las VAA suele ser más agresivo en pacientes de origen o ascendencia latinoamericana, pero es la primera vez que se reporta un hallazgo de ese tipo y se necesitan estudios con más pacientes para validar esta observación.

También contamos con reportes de la experiencia local en la literatura. En 2007 se publicó una serie de 65 pacientes del INNSZ con diagnóstico de granulomatosis de Wegener¹⁷. La proporción hombre:mujer fue 1:1; 2 de cada 3 pacientes desarrollaron enfermedad generalizada en algún momento, y se encontraron cANCA y/o ANCA anti-PR3 en 85%. Las manifestaciones más frecuentes fueron: afección de oído-nariz-garganta (77%), articulares (63%), escleritis (31%), hemorragia alveolar difusa (22%) y neuropatía periférica (17%). El 54% de los pacientes presentaron manifestaciones renales, en 39% se documentó GMNRP y 18% tuvieron necesidad de terapia renal sustitutiva a largo plazo. Cuando dicho artículo fue redactado, sólo 4 pacientes habían recibido plasmaféresis por manifestaciones graves de granulomatosis de Wegener.

Escalas de medición de características clínicas y desenlaces

En el intento por describir las características y desenlaces de las vasculitis para uso en ensayos clínicos con objeto de estandarizar el tratamiento óptimo de estas enfermedades, surgió la elaboración de instrumentos diseñados para medir características como actividad, daño acumulado, pronóstico y calidad de vida.

Actividad de la enfermedad y Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS).

El concepto de actividad es importante en las enfermedades autoinmunes. La medición de la actividad es especialmente compleja en las vasculitis sistémicas debido a su naturaleza multisistémica y manifestaciones diversas. No existe un marcador único (clínico, serológico ni radiológico) que pueda medir satisfactoriamente la actividad. Para ello se

han desarrollado escalas con factores objetivos que complementan el juicio clínico subjetivo. Una escala de actividad adecuada es capaz de identificar respuesta a tratamiento, enfermedad residual, remisión y recaída.

Para la medición de actividad en vasculitis, la escala actualmente recomendada por la EULAR es el puntaje de actividad en vasculitis de Birmingham (BVAS, por sus siglas en inglés). La primera versión fue diseñada y validada en 1994⁷⁶. La tercera y más reciente versión fue validada y publicada en 2009⁷⁷. Este instrumento fue diseñado para valorar la actividad de la enfermedad en todos los tipos de vasculitis sistémicas. Se califica la presencia de un total de 56 items agrupados por sistemas orgánicos (manifestaciones generales, cutáneas, mucosas/ojos, oído-nariz-garganta, tórax, cardiovascular, abdominal, renal y neurológica). Los hallazgos sólo son registrados si su presencia se puede atribuir directamente a actividad de la enfermedad y si han estado presentes durante un máximo de 4 semanas antes de la valoración. Sin embargo, debido a que las VAA presentan algunas características clínicas únicas, en 2001 se validó una versión del BVAS enfocada a valorar únicamente la actividad en granulomatosis de Wegener llamada Puntaje de actividad en vasculitis de Birmingham para granulomatosis de Wegener (abreviado en inglés como BVAS/WG)⁷⁸. Fueron omitidas las características infrecuentes en GPA, como pérdida de pulsos periféricos, y se agregaron manifestaciones específicas de esta enfermedad, como lesiones endobronquiales. Se asigna 1 punto por items de importancia menor y 3 puntos por items de importancia mayor. Se puede usar para valorar pacientes tanto con GPA como con PAM. Un puntaje de 0 equivale a enfermedad en remisión, y el puntaje máximo que se puede obtener es de 68. Se ha validado su utilidad en diversos ensayos clínicos aleatorizados. En el **Anexo 1** se encuentra una copia del instrumento de captura de esta herramienta.

Estimación de la mortalidad a 5 años al momento del diagnóstico: Five-Factor Score (FFS)

El Grupo francés para el estudio de vasculitis (FVSG por sus siglas en inglés) desarrolló y validó una escala pronóstica en 1996 llamada "Five-Factor score" (FFS, por sus siglas en inglés)⁷⁹. Determinó el riesgo de muerte a 5 años en pacientes con Poliarteritis Nodosa

(PAN) y síndrome de Churg-Strauss con base en la presencia de 5 factores al momento del diagnóstico (falla renal, proteinuria, cardiomiopatía, síntomas gastrointestinales y síntomas de sistema nervioso central). La escala fue revisada y validada nuevamente en 2008⁸⁰, en esta ocasión con una cohorte de pacientes que en su mayoría tenían diagnóstico de VAA, además de una proporción menor de pacientes con diagnóstico de PAN y síndrome de Churg-Strauss. Los nuevos 5 factores fueron los siguientes: edad >65 años, síntomas cardiacos, síntomas gastrointestinales, creatinina sérica >1.7 mg/dl y ausencia de síntomas oído-nariz garganta. La mortalidad a 5 años con un FFS de 0 fue de 7.5%, con un FFS de 1 fue de 20%, y con un FFS mayor o igual a 2 fue de 47%. Además de permitir estimar la mortalidad con cierta precisión, los resultados de este estudio ilustran que la elevada mortalidad con que cursan las formas generalizadas de vasculitis cuando existe daño a órgano blanco.

Tratamiento

Los regímenes actuales inducen la remisión en más de 90% de los casos y tienen una mortalidad a 12 meses de 11.1%. Son altamente efectivos, pero tienen un elevado costo en toxicidad sistémica. En la época del tratamiento moderno para VAA se presentó una transición en la mortalidad temprana por vasculitis, que cambió los fallecimientos debidos a actividad de la enfermedad por complicaciones infecciosas⁸¹: la causa más común de muerte es infección, con 56% del total, mientras que la muerte por enfermedad activa se presenta en 14%. El 25% de los pacientes presentan algún tipo de infección secundaria al tratamiento.

Los ensayos conducidos por EUVAS concluyeron que los pacientes con diagnóstico de VAA con diferentes grados de gravedad responden a distintos protocolos de tratamiento³, por lo que el tratamiento se debe administrar con base en la gravedad de la enfermedad. En general, para todas las formas de la enfermedad se recomienda administrar dos fases de tratamiento, una de inducción a la remisión y otra de mantenimiento. Cuando no se obtiene una respuesta clínica adecuada al manejo médico se dice que la enfermedad es

refractaria a tratamiento. Los esquemas recomendados actualmente por la EULAR están descritos en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Esquemas de tratamiento de inducción y mantenimiento en VAA. Con información de ³.

Inducción	Enfermedad generalizada	Esteroides	VO: PDN 1 mg/kg/día (máximo 60 mg/día) por 1 mes; reducción en 3 meses a un mínimo de 15 mg/día, previa administración o no de: IV: MPDN 500 a 1000 mg al día por 3 dosis.
		+	
		CFM	VO: 2 mg/kg/día (máximo 200 mg/día) hasta la remisión, o IV: 15 mg/kg (máximo 1200 mg/dosis) cada 2 semanas por 3 dosis; luego cada 3 semanas por 3 a 6 dosis más.
			Esteroides
Mantenimiento (Duración: 18 a 24 meses)	Enfermedad localizada o sistémica temprana	+	
		MTX	20 a 25 mg/semana, VO o SC.
		Esteroides	10 mg/día o menos.
		+	
		Uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • AZA 2 mg/kg/día. • MTX 20 a 25 mg/semana, VO o SC. 	

AZA: azatioprina; CFM: ciclofosfamida; IV: intravenoso; MPDN: metilprednisolona; MTX: metotrexate; PDN: prednisona; VO: vía oral.

Tratamiento de inducción a la remisión

Se define remisión como la ausencia completa de actividad de la enfermedad. Una definición operativa estricta, pero con apego a las metas de tratamiento, es una calificación por BVAS de 0 puntos. Para obtener la remisión se emplea un tratamiento inmunosupresor agresivo. El esquema estándar tradicional para enfermedad generalizada se basa en glucocorticoides a dosis altas por vía oral (VO) o intravenosa (IV) y ciclofosfamida (CFM) VO o IV. La alta comorbilidad tóxica e infecciosa de estos medicamentos ha llevado a que los esquemas utilicen las menores dosis efectivas de estos

medicamentos. Un meta-análisis⁸² encontró que con el uso de CFM IV se obtiene una mayor tasa de remisión que con tratamiento oral continuo, con una menor dosis acumulada y con menos efectos adversos, por lo que muchos centros han optado por el uso de CFM IV. En nuestro país se discontinuó la comercialización de la presentación VO de CFM en 2010. Los efectos adversos incluyen a corto plazo náusea y cistitis hemorrágica. A mediano plazo puede presentarse leucopenia, que predispone a infecciones. A largo plazo se puede desarrollar cáncer urotelial. Para la inducción a la remisión en enfermedad localizada o sistémica temprana se recomienda usar una combinación de esteroides inicialmente a dosis altas en combinación con metotrexate (MTX). En el pasado se utilizaban esteroides en combinación con CFM para inducción en enfermedad localizada, pero paulatinamente se abandonó esta práctica en pro de una menor toxicidad sin menor eficiencia. La EULAR recomienda usar profilaxis para neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (PCP) con TMP-SMX en todos los pacientes tratados con CFM.

Mantenimiento de la remisión

Cuando el tratamiento inmunosupresor se suspende después del tratamiento de inducción, incluso habiendo logrado una remisión completa, las recaídas son frecuentes. Es por esto que se debe continuar con una estrategia de manejo inmunosupresora por al menos 18 meses³. Para minimizar la toxicidad por el tratamiento, se debe disminuir la dosis de esteroides al mínimo posible y se debe cambiar el uso de CFM por alternativas más seguras. Una vez que se demostró que el uso de azatioprina (AZA) es igual de efectivo para el mantenimiento de la remisión que la CFM⁸³, AZA fue considerado el fármaco de elección en la fase de mantenimiento. La principal alternativa al uso de AZA es MTX, que parece tener la misma eficiencia para mantener la remisión. Sin embargo, los estudios de seguimiento se han realizado por un máximo de 48 meses por paciente, por lo que existe duda sobre el esquema de manejo ideal a largo plazo.

Enfermedad refractaria

Se ha descrito el uso de inmunoglobulina humana, micofenolato de mofetilo y globulina anti-timocito en el tratamiento de enfermedad refractaria (menos del 5% de los casos), sin que actualmente se favorezca el uso de uno sobre otro⁸⁴. Existen protocolos para el uso de terapia biológica anti-CD20 (rituximab) tanto en la inducción a la remisión (como alternativa a CFM)^{85,86} como en mantenimiento de la misma⁸⁷, en los que su uso parece tener al menos la misma eficiencia que los esquemas tradicionales. También se ha demostrado su utilidad en casos de enfermedad refractaria. Aún no existe una recomendación internacional consensada para su uso en estos escenarios, por lo que rituximab no está considerado como una de las opciones en inducción ni en mantenimiento. En una guía de práctica clínica publicada este año⁵⁵ se recomendó por primera vez su uso como alternativa de CFM para inducción de la remisión.

Plasmaféresis: Generalidades

Plasmaféresis es un procedimiento terapéutico a través del cual se extrae el componente plasmático de la sangre. Por ello, es utilizada en padecimientos en cuya fisiopatología se sabe o se sospecha que está involucrado algún componente del plasma⁸⁸. Existen dos procedimientos que en los que se extrae plasma del paciente. Uno es el "recambio plasmático", en el que se extrae el volumen plasmático total y, para evitar la inducción de un estado de hipovolemia, el volumen extraído es repuesto con un fluido de sustitución⁸⁹. En el procedimiento que recibe el nombre de "plasmaféresis" se extrae menos del 15% del volumen plasmático y no se requiere infundir un fluido de reposición. Aunque son procedimientos diferentes, en la práctica clínica se le llama plasmaféresis a ambos. El procedimiento usado en las VAA es el recambio plasmático pero, por tratarse de un uso aceptado del término, en el presente trabajo se hará referencia a él como plasmaféresis. En algunas figuras y tablas se encontrará este término abreviado como "PLEX", la forma utilizada en inglés para acortar "PLasma EXchange".

El uso terapéutico de plasmaféresis consiste en que, al extraer el plasma del paciente, salen de la circulación anticuerpos patógenos, complejos inmunes y citocinas. Otros

efectos documentados de este procedimiento, más allá de la remoción mecánica de elementos circulantes, incluyen una modulación de la función de linfocitos T que da preferencia a la respuesta tipo Th2⁹⁰ y supresión de la producción de IL-2 e IFN- γ ⁹¹.

El procedimiento se lleva a cabo a través de un acceso intravenoso. Aunque se acostumbra emplear una vía central, no existe evidencia que respalde el uso de una vía central en vez de una periférica⁹². Un dispositivo de bombeo extrae la sangre del paciente, que entra a una cámara rotatoria, donde la sangre es sometida a centrifugación, y sus componentes se separan en capas de acuerdo con su densidad. La capa más densa contiene eritrocitos y es la más lejana al eje de rotación. La capa menos densa contiene plasma y es la más cercana al eje de rotación. Las capas intermedias contienen plaquetas, linfocitos y granulocitos. La capa que contiene plasma es retirada y desechada. A los componentes celulares se les mezcla con un líquido de reposición y la sangre es re-infundida al paciente. El procedimiento no es selectivo, de manera que con el plasma se extraen tanto sustancias patógenas como sustancias fisiológicas, incluyendo fibrinógeno y factores de coagulación. Con cada recambio de 1 a 1.5 volúmenes de plasma se extraen 60 a 70% de las sustancias que se encontraban en el plasma al inicio del procedimiento. Las moléculas IgG, como los ANCA, se encuentran igualmente distribuidas entre los compartimentos intravascular y extravascular. Con cada recambio plasmático hay una movilización de IgG del espacio extravascular al intravascular, por lo que se requiere de varios ciclos para hacer una remoción eficaz de estas inmunoglobulinas. No existe un consenso de cuántos recambios se deben realizar en las VAA. Al respecto, las guías KDIGO de tratamiento de glomerulonefritis⁹³ recomiendan para GMNRP hacer un recambio de 60 ml por cada kg de peso en 7 sesiones administradas cada 48 horas (total de 14 días). En caso de HAD, se debe realizar un recambio cada 24 horas hasta que se detenga la hemorragia y después cada 48 horas hasta terminar un total de 7 a 10 sesiones.

El líquido de reposición que se usa con mayor frecuencia es albúmina humana al 5%. Se puede usar plasma humano como fluido de reposición, pero debido al riesgo de reacciones transfusionales éste se ha restringido a pocos desórdenes, incluyendo púrpura

trombocitopénica trombótica (para reponer deficiencia de ADAMTS13), pacientes con coagulopatía y pacientes con sangrado activo.

La frecuencia de las complicaciones asociadas a plasmaféresis varía según la serie reportada y el fluido de reposición usado^{92,94,95}. En estudios recientes se han reportado tasas de complicaciones en 4.75 a 36% de las sesiones administradas. La reacción adversa más frecuente es hipocalcemia (2.7 a 7.3%) y se debe a que el citrato, usado como anticoagulante, actúa como quelante del calcio sérico. También se pueden presentar reacciones alérgicas, manifestadas como urticaria o angioedema (0.26 a 7.4%). Otros efectos adversos menos frecuentes incluyen hipotensión, reacciones vagales, coagulopatía o hemorragia por extracción de los factores de coagulación, edema agudo pulmonar, arritmia y paro cardiorrespiratorio.

En una serie publicada por el INNSZ en 2002⁹⁶, se reportó una ocurrencia de complicaciones en 12.5% de las sesiones realizadas. La complicación más prevalente fue disfunción del catéter por lo que, al descartarla, en realidad la tasa de complicaciones fue de 8.7%. Las complicaciones más frecuentes fueron hipotensión (5.3%), reacciones alérgicas (0.8%) e hipocalcemia (0.53%). Se presentó un caso de paro cardiorrespiratorio.

Plasmaféresis en VAA

La plasmaféresis se ha usado como recurso terapéutico en las vasculitis desde hace al menos cuatro décadas⁹⁷. De manera paralela, la utilidad de este procedimiento para las vasculitis en general, y para las VAA en particular, se ha discutido también por décadas.

Debido a que el procedimiento no tiene efecto en la patogénesis de la enfermedad, sino que aminora la carga de sustancias nocivas en la sangre, su uso está justificado para limitar las manifestaciones que ponen en peligro la vida o la función orgánica y que requieren una intervención rápida, o como tratamiento adyuvante para manifestaciones refractarias. El papel de plasmaféresis en VAA es precisamente ese, un tratamiento adyuvante al manejo inmunosupresor en enfermedad grave o refractaria. Si bien el fundamento teórico está bien establecido, la evidencia que respalda su uso no es concluyente.

Para el estudio aleatorizado más grande realizado hasta el momento (MEPEX)⁹⁸ se reclutaron 137 pacientes con enfermedad generalizada o grave por VAA (creatinina >5.7 mg/dl) en centros de referencia en Europa. Del total de pacientes, 67 recibieron ciclofosfamida y metilprednisolona, y 70 recibieron ciclofosfamida y plasmaféresis. A los 12 meses de seguimiento, los pacientes que no recibieron plasmaféresis tuvieron una prevalencia de IRct de 43%, mientras que en los tratados con plasmaféresis fue de 19% (IC 95% 6.1-41). La supervivencia a los 12 meses fue similar, con 76% y 73% ($p=0.68$), respectivamente. Este estudio sugirió que el uso de plasmaféresis en pacientes con manifestaciones graves mejora el pronóstico de la función renal, aunque sin cambios en mortalidad. Sin embargo, en un estudio en que se dio seguimiento a la misma cohorte de pacientes⁹⁹ por un promedio de 3.95 años, se encontró que si bien los pacientes que no recibieron plasmaféresis desarrollaron IRct en 49%, aquellos tratados con plasmaféresis desarrollaron IRct en 33% ($p=0.08$). Nuevamente la mortalidad fue similar en ambos grupos. Este resultado sugiere que el beneficio inicial observado en pacientes tratados con plasmaféresis parece no mantenerse a largo plazo. Respecto al uso de plasmaféresis en pacientes sin un deterioro renal tan grave, un estudio monocéntrico¹⁰⁰ encontró que agregar el uso de plasmaféresis al tratamiento de inducción convencional (esteroides y CFM) mejora el pronóstico renal cuando es usado en pacientes con creatinina >2.8 mg/dl al momento de iniciar el tratamiento, pero no en pacientes que requirieron terapia renal sustitutiva al momento de iniciar tratamiento. Actualmente se encuentra en fase de reclutamiento un estudio multicéntrico aleatorizado para evaluar el beneficio de plasmaféresis en 500 pacientes con VAA grave, siendo mortalidad e IRct los desenlaces a medir¹⁰¹.

La revisión más completa sobre el tema es un meta-análisis publicado en 2011¹⁰², en el que se incluyeron 9 ensayos clínicos con un total de 387 pacientes y se comparó el desenlace de requerimientos de terapia renal sustitutiva y muerte para pacientes que recibieron tratamiento convencional y tratamiento con plasmaféresis como adyuvante. Se encontró una reducción de 36% en el riesgo de desarrollar IRct en pacientes que recibieron plasmaféresis, pero no se encontró un cambio en mortalidad. El estudio

favorece el uso de plasmaféresis al tomar como desenlace el desarrollo de IRct, así como en el desenlace conjunto IRct-mortalidad, pero no en mortalidad como desenlace único. Una limitación importante del meta-análisis es que incluyó estudios de décadas previas a que se observara la mejoría en mortalidad que se tiene con los esquemas de tratamiento actual, por lo que su valor para dicho desenlace con los recursos actuales es cuestionable. Cabe mencionar que en las guías de tratamiento vigentes, publicadas por diferentes sociedades y asociaciones internacionales relacionadas con en el tema, tampoco hay un consenso para emitir una recomendación uniforme. Inclusive, al momento de revisar la evidencia, las diferentes guías asignan a la evidencia disponible un nivel diferente, varían en el grado de recomendación asignado a cada indicación, y se basan en distintos sistemas de nivel de evidencia y fuerza de recomendación. Las referencias ³ y ⁵⁵ usan el mismo sistema de revisión de evidencia y grado de recomendación, mientras que las referencias ⁸⁹ y ⁹³ utilizan el sistema GRADE (Ver **Anexo 2**). Esta información está resumida en la **Tabla 4**.

Tabla 4. Indicación de plasmaféresis en VAA según las guías de práctica clínica vigentes.

Asociación y año	Indicación de plasmaféresis en VAA	Nivel de evidencia/ Grado de recomendación
EULAR (2008) ³	Deterioro renal grave con creatinina >5.7 mg/dl	1B/ A
KDIGO (2011) ⁹³	Diálisis o creatinina en rápido aumento Hemorragia alveolar difusa	C / 1 C / 2
ASA (2013) ⁸⁹	GMNRP sin terapia sustitutiva GMNRP con terapia sustitutiva Hemorragia alveolar difusa	C / 2 A / 1 C / 1
BSR-BHPR (2014) ⁵⁵	Falla renal grave con creatinina >5.7 mg/dl Hemorragia alveolar difusa	1A/ B 3 / C

EULAR. European League Against Rheumatism.

KDIGO. Kidney Disease: Improving Global Outcomes.

ASA. American Society for Apheresis.

BSR-BHPR. British Society for Rheumatology-British Health Professionals in Rheumatology.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los estudios sobre el uso de plasmaféresis en VAA son escasos y metodológicamente heterogéneos. Es poca la evidencia que demuestra el beneficio de este procedimiento como terapia adyuvante al tratamiento inmunosupresor convencional y que pudiera justificar su uso de manera sistemática. Asimismo, no contamos con datos sobre el seguimiento a largo plazo en los pacientes que fueron manejados con esta modalidad de tratamiento.

3. JUSTIFICACIÓN

No existen reportes en nuestra población respecto a la sobrevida de los pacientes con VAA que recibieron plasmaféresis como terapia adyuvante, sus características clínicas, desenlace renal ni complicaciones relacionadas al procedimiento. La descripción de los efectos a largo plazo del uso de plasmaféresis en mortalidad y función renal ayudará a definir el papel de esta intervención como parte del tratamiento y justificar su prescripción.

4. HIPÓTESIS

Existirá una menor progresión a insuficiencia renal crónica terminal (IRct) en los pacientes con VAA que recibieron tratamiento inmunosupresor y tratamiento adyuvante con plasmaféresis que en aquellos que sólo recibieron tratamiento inmunosupresor.

5. OBJETIVOS

Objetivos primarios:

- Describir el desenlace renal a largo plazo en pacientes con VAA tratados con plasmaféresis como tratamiento adyuvante y compararlos con pacientes que recibieron tratamiento inmunosupresor convencional sin plasmaféresis.
- Comparar el desenlace renal en ambos grupos de pacientes.
- Analizar y comparar la mortalidad en pacientes con VAA manejados con plasmaféresis y con tratamiento inmunosupresor convencional.
- Describir las características clínicas de la población en estudio.

Objetivos secundarios:

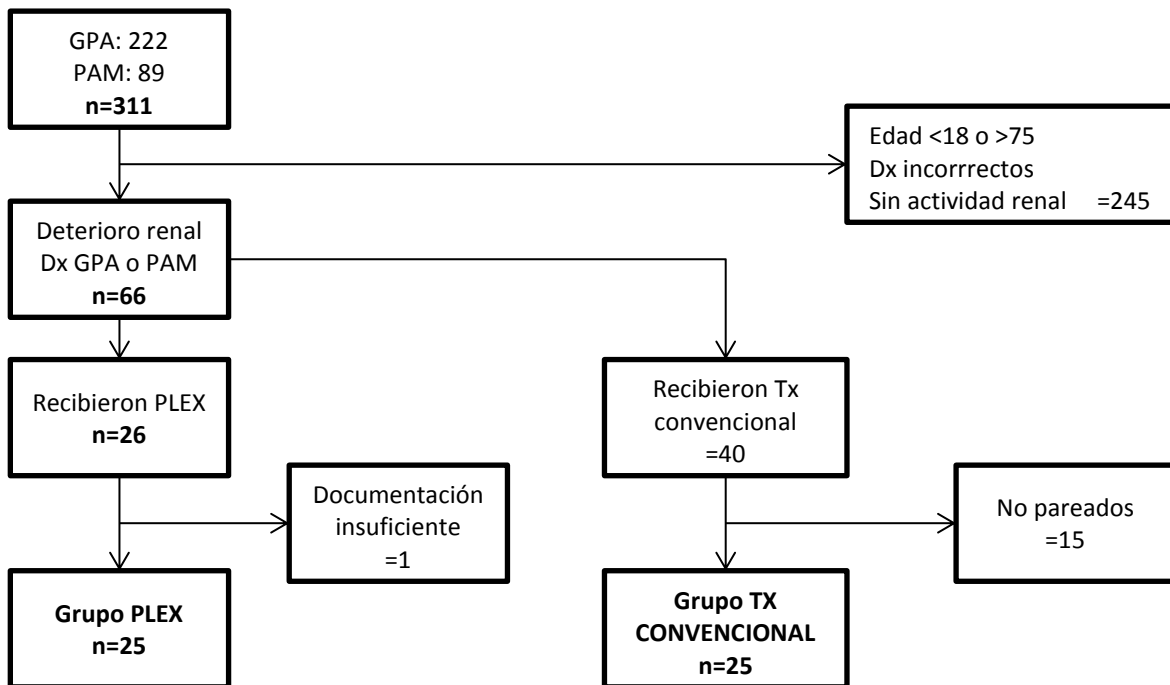
- Describir el protocolo de plasmaféresis empleado en el INNSZ para manejo de pacientes con VAA.
- Describir las complicaciones asociadas al tratamiento.

6. PACIENTES Y MÉTODOS

Tipo de estudio y población

Se trata de un estudio observacional de cohorte comparativa retrolectiva en el que la información fue recabada de los expedientes médicos. El Archivo clínico del INNSZ proporcionó una lista de todos los pacientes que fueron diagnosticados con GPA (o granulomatosis de Wegener) y PAM entre los años 2000 y 2012. Se revisaron los registros del Banco de sangre del INNSZ y se compiló una lista con todos los pacientes que habían recibido plasmaféresis entre los años 2000 y 2012 (ningún paciente con diagnóstico de VAA fue manejado con plasmaféresis antes del año 2000). El tipo de intervención terapéutica fue determinada a juicio del médico tratante.

Figura 3. Proceso de selección e inclusión de pacientes.



Dx: diagnóstico; PLEX: plasmaféresis.

En el lapso descrito, un total de 311 pacientes fueron diagnosticados con VAA en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán: 222 con GPA y 89 con PAM. Se excluyeron 245 pacientes que no cumplieron criterios de inclusión. De los 66 pacientes restantes, 26 habían recibido tratamiento adyuvante con plasmaféresis y 40 tratamiento convencional. Se descartó un paciente tratado con plasmaféresis debido a que la documentación en el expediente fue insuficiente para capturar las variables de interés. En total, la cohorte de pacientes tratados con plasmaféresis fue integrada por 25 sujetos. De los 40 pacientes que recibieron tratamiento convencional y no plasmaféresis, 25 fueron pareados en relación 1:1 con los pacientes que recibieron plasmaféresis, de acuerdo a las variables que se mencionan más adelante. El proceso a través del cual se integraron las dos cohortes de tratamiento se encuentra ilustrado en la **Figura 3**.

Grupo de pacientes con VAA que recibieron plasmaféresis.

Este grupo se integró con pacientes con diagnóstico de GPA o PAM que fueron tratados con esteroides y uno o más inmunosupresores junto con plasmaféresis para inducir la remisión de la enfermedad por falla renal secundaria a glomerulonefritis con o sin HAD.

Grupo de pacientes con VAA que recibieron tratamiento convencional, sin plasmaféresis.

Se identificó a aquellos pacientes que presentaron falla renal por glomerulonefritis como manifestación de actividad de la enfermedad (deterioro de la TFGe por MDRD¹¹¹ con sedimento urinario activo y/o biopsia renal con glomerulonefritis necrotizante pauciinmune) con o sin HAD y que a consecuencia de ello se prescribió un cambio en el tratamiento, definido como inicio de esteroides o aumento en la dosis de los mismos junto con el inicio de un inmunosupresor o un aumento en la dosis del mismo. Se definió como intervención al cambio de tratamiento para inducir la remisión de la enfermedad con falla renal con o sin HAD como indicación por primera vez. El uso de esteroides incluyó la administración de pulsos intravenosos (IV) de metilprednisolona (MPDN) y/o el inicio de prednisona (PDN) por vía oral (VO) o a dosis de 1 mg/kg/día o, si el paciente se encontraba ya en manejo con PDN, el aumento de la dosis a 1 mg/kg/día. El uso de inmunosupresores

incluyó ciclofosfamida (CFM) en pulsos IV a dosis de inducción (15 mg/kg por pulso cada 3 semanas hasta la inducción de la remisión, ajustado a función renal y edad) o VO a dosis de al menos 100 mg/día, azatioprina (AZA) VO a dosis de al menos 100 mg/día, rituximab (RTX) en dosis de inducción (usualmente 375mg/m² semanalmente por 4 semanas), y/o micofenolato de mofetilo (MMF).

Con objeto de tener dos grupos comparables se realizó pareamiento de los pacientes con y sin plasmaféresis según las siguientes variables:

- Edad al momento del diagnóstico \pm 7 años.
- Puntaje de actividad de la enfermedad BVAS/WG al momento del diagnóstico \pm 6 puntos.
- Tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) calculada por MDRD al momento de la intervención terapéutica \pm 16 ml/min/m².

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Criterios de inclusión en general

- Tener diagnóstico de GPA o PAM, con base en:
 - GPA. Los pacientes debieron cumplir con los criterios de clasificación de 1990 descritos por el ACR⁵ y/o con la definición por el Consenso de Chapel Hill de 2012².
 - PAM. Los pacientes debieron tener un diagnóstico clínico de PAM integrado por un especialista en Reumatología y haber cumplido con la definición del consenso de Chapel Hill 2012². En caso de no haberse realizado biopsia y en el contexto de un diagnóstico clínico fundamentado, se consideró la positividad para p-ANCA y/o para anti-MPO.
- Edad cumplida al momento del diagnóstico de 18 a 75 años.
- Positividad a ANCA al momento de realizar el diagnóstico, por uno o ambos de los siguientes métodos:
 - Inmunofluorescencia indirecta (IFI). Patrón de IFI reportado como citoplasmático (c-ANCA), perinuclear (p-ANCA) o indeterminado (x-ANCA) a

una dilución mayor a la del punto de corte, determinado en todos los casos por el Laboratorio de Inmunología del INNSZ según el año en que se realizó el estudio.

- Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA). Concentración sérica de anticuerpos anti-PR3 o de anticuerpos anti-MPO por encima del punto de corte determinado por el Laboratorio de Inmunología.

Criterios de inclusión de los pacientes que recibieron plasmaféresis:

- Haber presentado deterioro renal, con o sin HAD, secundario a actividad de la enfermedad que ameritó como intervención terapéutica tratamiento inmunosupresor convencional y tratamiento adyuvante con plasmaféresis.
- Haber recibido al menos 3 sesiones de plasmaféresis con esta indicación, con una separación entre una sesión y otra no mayor a 72 horas.

Criterios de inclusión para los pacientes que recibieron tratamiento convencional:

- Haber presentado deterioro renal con o sin HAD secundario a actividad de la enfermedad que ameritó como intervención terapéutica tratamiento inmunosupresor convencional, sin uso de plasmaféresis.

Criterios de exclusión

- Documentación insuficiente en expediente.
- Diagnóstico de granulomatosis eosinofílica con poliangéitis (GPAE).
- Diagnóstico fundamentado o posible de formas secundarias de vasculitis:
 - Diagnóstico de vasculitis secundaria a otra enfermedad autoinmune.
 - Diagnóstico de vasculitis secundaria a fármacos.
 - Presencia de serología positiva para virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de hepatitis B (VHB) y/o virus de hepatitis C (VHC).
- Haber presentado falla renal atribuible a cualquier causa diferente a actividad de la enfermedad, incluyendo causas prerrenales (choque hipovolémico o séptico), intrínsecas ajenas a la actividad de la enfermedad (como necrosis tubular aguda) y posrenales.

- Haber presentado deterioro de la función renal atribuible a actividad de la enfermedad pero que a juicio del médico tratante no ameritó una intervención terapéutica, incluyendo los siguientes escenarios:
 - Progresión de falla renal por actividad residual de la enfermedad.
 - Falla renal crónica terminal sin datos de enfermedad activa.

Desenlaces y variables

Se siguió a cada individuo desde el momento de la intervención hasta el desenlace, considerado como muerte o la última cita documentada en el expediente.

Variables desenlace:

- Muerte.
- Dependencia de terapia sustitutiva al desenlace.
- Función renal a los 12 meses de la intervención.

Variables secundarias:

Se hizo una descripción de las características clínicas al momento basal, del tratamiento recibido, función renal, protocolo de plasmaféresis y complicaciones asociadas al tratamiento.

Variables clínicas y de laboratorio:

Diagnóstico, edad al momento del diagnóstico, sexo, patrón de ANCA por IFI y especificidad por ELISA, reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva), actividad de la enfermedad en la escala BVAS/WG al momento del diagnóstico, calificación pronóstica por índice Five-Factor Score al momento del diagnóstico, y comorbilidades (dislipidemia, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus) presentes antes de haberse iniciado las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

*VARIABLES RELACIONADAS AL **TRATAMIENTO**:*

Tipo de intervención (tratamiento inmunosupresor con plasmaféresis adyuvante o tratamiento inmunosupresor convencional), uso de esteroide, CFM y/o AZA como parte del tratamiento en cualquier momento, dosis acumulada de esteroides, dosis acumulada de CFM, uso de MPDN e inmunosupresores (CFM, AZA, RTX) como parte de la intervención, y motivo de la intervención (falla renal por glomerulonefritis o hemorragia alveolar difusa), complicación infecciosa grave.

VARIABLES DE **SUPERVIVENCIA Y EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD**:

Tiempo de evolución de la enfermedad al momento de la intervención (tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el deterioro renal con o sin HAD que ameritó la intervención terapéutica), tiempo transcurrido desde el deterioro renal con o sin HAD hasta que se inició la intervención terapéutica, tiempo transcurrido desde la integración del diagnóstico y desde la intervención terapéutica hasta el desenlace, tiempo total de seguimiento del paciente en el INNSZ, y causa de muerte.

VARIABLES DE **FUNCIÓN RENAL**:

Presencia de requerimientos dialíticos al iniciar la intervención terapéutica, en cualquier momento debido a la enfermedad y a los 12 meses después de la intervención, tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el inicio de terapia sustitutiva de la función renal, tiempo total en diálisis, TFGe por MDRD al diagnóstico, al iniciar la intervención terapéutica, al momento del desenlace y a los 12 meses de haber realizado la intervención terapéutica (sólo aquéllos que sobrevivieron al menos 12 meses).

VARIABLES RELACIONADAS A **PLASMAFÉRESIS**:

Número de sesiones realizadas, fluido de reposición de plasma (plasma fresco congelado, albúmina humana al 5%, y/o solución de hidroxietil almidón con albúmina humana), frecuencia de las sesiones, volumen plasmático recambiado en las sesiones, uso de plasmaféresis en más de una ocasión, complicaciones asociadas al uso de plasmaféresis

(hipotensión, edema agudo de pulmón, reacciones alérgicas, lesión pulmonar asociada a transfusión o “TRALI”, paro cardiorrespiratorio, hipocalcemia, arritmia).

Definición operativa de variables

Un listado exhaustivo que contiene la definición operativa de todas las variables capturadas se encuentra en el **Anexo 3**.

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva utilizando número y porcentaje para expresar las variables categóricas, y media o mediana y desviación estándar o intervalos intercuantiles según el caso correspondiente para las variables continuas. Estas variables fueron comparadas mediante prueba de χ^2 , exacta de Fisher, McNemar, t de Student o U de Mann-Whitney según el caso correspondiente. Se elaboraron curvas de Kaplan-Meier para análisis de supervivencia, con análisis de log-rank para la comparación entre curvas. Se consideró significativa una $p < 0.05$ y se utilizaron los softwares Stata versión 12 (StataCorp Texas, USA) y SPSS.

8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Por tratarse de un estudio observacional retrospectivo no implicó riesgos ni molestias a los pacientes incluidos. Puesto que la intervención terapéutica ya había sido realizada en el pasado (a juicio del médico tratante), y debido a que los resultados obtenidos fueron manejados de manera confidencial, no se consideró necesaria la elaboración de un consentimiento informado ni hoja de información al paciente. El protocolo fue sometido a evaluación por el Comité de Investigación y por el Comité de Ética en Investigación del INNSZ. La ejecución del estudio fue autorizada por escrito por ambos comités. En el **Anexo 4** se encuentra una copia del documento con que se autoriza la realización del estudio.

9. RESULTADOS

a) Características de la población al diagnóstico de la enfermedad

Se estudiaron 50 pacientes con VAA, 25 que recibieron plasmaféresis adyuvante al tratamiento convencional y 25 sólo tratamiento convencional. En ambos grupos predominó el sexo femenino (52% con plasmaféresis vs 60% sin plasmaféresis, $p=0.38$; proporción mujer:hombre de 1.08:1 y 1.5:1, respectivamente). El diagnóstico de GPA fue más prevalente que el de PAM en ambos grupos (88% con plasmaféresis vs 68% sin plasmaféresis, $p=0.08$). No se observó diferencia en la edad al diagnóstico (47.4 ± 18.1 años con plasmaféresis vs 47.4 ± 15.5 años sin plasmaféresis, $p=0.90$). La prevalencia de las comorbilidades previas al diagnóstico y al tratamiento fue similar en ambos grupos, excepto la presencia de dislipidemia, que fue más frecuente en el grupo de plasmaféresis (32% vs 8%, $p=0.03$).

En cuanto a las características de la enfermedad al momento del diagnóstico, la TFGe por MDRD fue similar en ambos grupos (45.2 ± 43.2 ml/min/m² en plasmaféresis vs 49 ± 33.6 ml/min/m² sin plasmaféresis, $p=0.43$), al igual que la actividad de la enfermedad medida por BVAS/WG (13.2 ± 3.1 con plasmaféresis vs 12.4 ± 2.8 sin plasmaféresis, $p=0.42$). El pronóstico de la enfermedad determinado por Five-Factor Score fue también similar (1.4 ± 0.82 puntos en plasmaféresis vs 1.3 ± 0.90 puntos sin plasmaféresis, $p=0.75$).

En lo que respecta a las variables de laboratorio, fue más prevalente la presencia del patrón de inmunofluorescencia cANCA en ambos grupos, y en los pacientes tratados con plasmaféresis fue más frecuente la positividad para anti-PR3 (73% vs 39%, $p=0.02$). En ambos grupos se encontraron elevados los reactantes de fase aguda al momento del diagnóstico (VSG 75.2 ± 37.5 mm/h con plasmaféresis vs 79.5 ± 29.7 mm/h sin plasmaféresis, $p=0.87$; PCR 12.6 ± 10.9 mg/dl con plasmaféresis vs 30.6 ± 45 sin plasmaféresis, $p=0.64$), aunque no fueron medidos en todos los pacientes (VSG se determinó en 40/50 pacientes y PCR en 15/50). Las características demográficas y clínicas al diagnóstico se encuentran detalladas en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Características demográficas y clínicas de los pacientes con y sin plasmaféresis al diagnóstico de la enfermedad (N=50)

Variable	Pacientes con plasmaféresis n=25	Pacientes sin plasmaféresis n=25	p
Características demográficas			
Sexo femenino—n (%)	13 (52)	15 (60)	0.38
Edad al diagnóstico—años*	47.4±18.1	47.4±16.6	0.90
GPA—n (%)	22 (88)	17 (68)	0.08
Tabaquismo—n (%)	6 (24)	9 (36)	0.26
Diabetes Mellitus—n (%)	4 (16)	2 (8)	0.33
Hipertensión arterial—n (%)	1 (4)	4 (16)	0.17
Dislipidemia— n (%)	8 (32)	2 (8)	0.03
Características de la enfermedad			
MDRD al diagnóstico— ml/min/m ² *	45.2±43.2	49±33.6	0.43
Hemorragia alveolar—n (%)	9 (36)	5 (20)	0.20
cANCA positivo—n (%)	20 (80)	15 (63)	0.14
pANCA positivo—n (%)	2 (8)	9 (38)	0.01
xANCA positivo—n (%)	3 (12)	0	0.12
Anti-PR3—U**	47.9 (5.4-136.4)	1.8 (0.7-67.7)	0.01
Anti-MPO—U**	1 (0.6-3.6)	4.1 (1-46.2)	0.02
Positividad anti-PR3—n (%)	16 (73)	9 (39)	0.02
Positividad anti-MPO—n (%)	1 (6)	9 (14)	0.01
VSG mm/h*	75.2±37.5	79.5±29.7	0.87
PCR mg/dl*	12.6±10.9	30.6±45	0.64
BVAS/GW puntuación*	13.2±3.1	12.4±2.8	0.42
FFS puntuación*	1.4±0.82	1.3±0.90	0.75

* Valores denotan promedio ± DE. ** Mediana (percentila 25-75)

b) Tratamiento de la enfermedad

Todos los pacientes recibieron esteroides tanto en el tratamiento de inducción como en el de mantenimiento. Los pacientes con plasmaféresis fueron tratados más frecuentemente con bolos de MPDN en algún momento de su enfermedad (96% vs 60%, $p=0.002$), lo que implica que incluso pacientes que no recibieron MPDN al momento de la intervención fueron re-inducidos más adelante con este medicamento. La dosis acumulada de esteroides fue elevada en ambos grupos, sin diferencia entre ellos (promedio de gramos de PDN 24.7 ± 18.9 con plasmaféresis vs 20.5 ± 10.8 sin plasmaféresis, $p=0.64$). La dosis acumulada de CFM fue mayor en pacientes que no recibieron plasmaféresis (37.7 ± 41.9 g

vs 10.8±18.4 g, $p=0.01$). No hubo diferencias para AZA ni para Rituximab entre los grupos. Las características del tratamiento se encuentran desglosadas en la **Tabla 6**.

Tabla 6. Características del tratamiento

Variable	Pacientes con plasmaféresis n=25	Pacientes sin plasmaféresis n=25	<i>p</i>
Esteroides alguna vez—n (%)	25 (100)	25 (100)	-
Bolos MPDN alguna vez—n (%)	24 (96)	15 (60)	0.002
Dosis acumulada de esteroides—g PDN.*	24.7±18.9	20.5±10.8	0.64
CFM en algún momento—n (%)	23 (92)	24 (96)	0.50
Dosis acumulada de CFM—g.*	10.8±18.4 (n=23)	35.7±41.9 (n=24)	0.01
Azatioprina alguna vez—n (%)	17 (68)	18 (72)	0.50

* Valores denotan promedio ± DE.

c) Análisis al momento de la intervención: Desenlace renal

Al comparar las características de los pacientes al momento de la intervención destaca un mayor número de pacientes con diálisis en el grupo con plasmaféresis (64% vs 20%, $p=0.02$). Sin embargo, la depuración renal que presentaban los pacientes y que ameritó la intervención terapéutica fue similar en ambos grupos (18.4±14.3 ml/min/m² con plasmaféresis vs 23.1±14.4 ml/min/m² sin plasmaféresis, $p=0.258$).

Un mayor porcentaje de pacientes con plasmaféresis fue tratado con bolos de MPDN simultáneamente a la intervención (92% vs 60%, $p=0.02$), y se observó una tendencia a que menos pacientes en el grupo de plasmaféresis recibieran CFM al momento de la intervención (68% vs 92%, $p=0.07$). Los detalles del uso de fármacos al momento de la intervención están concentrados en la **Tabla 7**.

Tabla 7. Fármacos al momento de la intervención.

Fármaco	Pacientes con plasmaféresis n=25	Pacientes sin plasmaféresis n=25	<i>p</i>
MPDN—n (%)	23 (92)	15 (60)	0.018
CFM—n (%)	17 (68)	23 (92)	0.07
AZA—n (%)	2 (8)	2 (8)	0.69
RTX—n (%)	1 (4)	3 (12)	0.30

El tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad a la presentación de la manifestación que requirió una intervención terapéutica (plasmaféresis o incremento en el tratamiento inmunosupresor) fue de 12.07 ± 23.8 meses en pacientes con plasmaféresis y de 5.94 ± 24.59 en pacientes sin plasmaféresis ($p=0.08$). En ambos grupos transcurrieron pocos días entre la manifestación grave y la intervención terapéutica (5.0 ± 4.17 días con plasmaféresis vs 7.68 ± 16.89 sin plasmaféresis, $p=0.10$). El tiempo de seguimiento desde la intervención hasta el desenlace fue más prolongado en el grupo sin plasmaféresis (70.29 ± 51.13 meses sin plasmaféresis vs 28.26 ± 23.54 meses con plasmaféresis, $p=0.007$). En los pacientes con plasmaféresis el deterioro de la función renal que ameritó terapia sustitutiva fue más abrupto, pues el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta requerir terapia sustitutiva fue menor en este grupo (7.84 ± 18.60 meses con plasmaféresis vs 33.63 ± 52.56 sin plasmaféresis, $p=0.09$), si bien la diferencia no fue estadísticamente significativa. No se observó diferencia entre grupos en cuanto al tiempo que permanecieron en diálisis (20.03 ± 30.66 meses con plasmaféresis vs 10.44 ± 9.87 sin plasmaféresis, $p=0.9$). En la **Tabla 8** se encuentran concentradas las características de la función renal.

Tabla 8. Variables de función renal en ambos grupos de tratamiento

Variable	Con plasmaféresis n=25	Sin plasmaféresis n=25	P
Pacientes en diálisis al momento de la intervención—n (%)	16 (64)	5 (20)	0.02
Meses desde el diagnóstico hasta el inicio de diálisis*	7.84 ± 18.60	33.63 ± 52.56	0.09
Meses en diálisis*	20.03 ± 30.66	10.44 ± 9.87	0.9
TFGe en ml/min/m ² al momento del diagnóstico*	45.20 ± 43.23	49.04 ± 33.66	0.43
TFGe en ml/min/m ² al momento de la intervención*	18.32 ± 13.76	23.54 ± 14.55	0.25
TFGe en ml/min/m ² al desenlace*	36.52 ± 29.71	29.8 ± 21.61	0.62
TFGe en ml/min/m ² después de 12 meses de la intervención**	43.26 ± 37.40	39.63 ± 25.14	0.85

* Valores denotan promedio \pm DE.

** El promedio y la DE fueron calculados tomando en cuenta el número de pacientes que se encontraban vivos 12 meses después de la intervención; 19 con plasmaféresis, 24 sin plasmaféresis.

Cambios en la función renal:

Comparación de MDRD al momento de la intervención y después de 12 meses

A los 12 meses se observó diferencia significativa en la depuración antes y después de la intervención en ambos grupos como se muestra en la siguiente **Tabla**:

Tabla 9. TFGe antes y después de la intervención por grupo de tratamiento.

Grupo	MDRD intervención (ml/min/m2)	MDRD 12 meses (ml/min/m2)	p
Plasmaféresis (n=19)	18.3±13.7	43.2±37.4	0.001
Convencional (n=24)	23.5±14.5	39.6±25.1	0.001

La comparación entre ambos grupos de tratamiento no arrojó una diferencia significativa ($p=0.85$). En los pacientes con plasmaféresis la cantidad de pacientes disminuyó a 19 en los primeros 12 meses debido al fallecimiento de 5 pacientes y la pérdida de seguimiento de 1 de ellos. En el grupo de pacientes que recibieron tratamiento convencional la cantidad de pacientes disminuyó a 24 en los 12 meses por el fallecimiento de uno de ellos.

Cambios en la función renal:

Comparación de MDRD antes y al desenlace

Al analizar la depuración por MDRD antes y después de la intervención no hubo diferencias en el grupo de pacientes con tratamiento convencional (23.1 ± 14.4 ml/min vs 29.8 ± 21.6 ml/min, $p=0.14$) y sí se observó incremento en el grupo con plasmaféresis (18.4 ± 14.2 ml/min vs 36.5 ± 29.7 ml/min, $p=0.002$).

Dependencia de terapia renal sustitutiva

No se observaron diferencias en la dependencia de diálisis entre ambos grupos a los 12 meses ($p=0.49$). Sin embargo, más pacientes que completaron seguimiento a un año y que se encontraban en diálisis al momento de la intervención permanecieron libres de diálisis en el grupo que recibió plasmaféresis (68% vs 32%, $p=0.01$) comparado con los pacientes que no recibieron plasmaféresis (20% vs 20%, $p=1.0$). Se realizó un ajuste por el uso de CFM, nuevamente sin diferencia significativa entre los grupos con y sin plasmaféresis, con

$p=0.38$. Al desenlace, no se observaron diferencias entre grupos en cuanto a dependencia de diálisis (28% en plasmaféresis vs 24% en tratamiento convencional, $p=0.50$).

d) Plasmaféresis

Tabla 10. Características de la terapia con plasmaféresis (N=25)

Variable	Valor
Características del procedimiento	
Número de sesiones*	5.4±1.6
Sesiones cada 24 hr—n (%)	4 (16)
Sesiones cada 48 hr—n (%)	21 (84)
Volumen de recambio—ml/kg*	47±8.7
PFC reposición—n (%)	3 (12)
Albúmina 5% reposición—n (%)	21 (84)
HAES reposición—n (%)	3 (12)
Complicaciones del procedimiento	
Hipotensión—n (%)	6 (4.4)
Edema agudo pulmonar—n (%)	0
Alergia—n (%)	3 (2.2)
TRALI—n (%)	0
Coagulopatía—n (%)	6 (4.4)
Paro—n (%)	0
Hipocalcemia—n (%)	2 (1.5)
Arritmia—n (%)	0

* Valores denotan promedio ± DE.

En el grupo con plasmaféresis, el procedimiento fue indicado por GMNRP en 24 casos (96%) y por HAD en 9 casos (36%). Una paciente recibió plasmaféresis con otra indicación. Se trató de una mujer con diagnóstico de GPA e IRt quien, tras haber recibido un trasplante renal de donador vivo relacionado, presentó rechazo humoral hiperagudo. Todos los pacientes que recibieron plasmaféresis por HAD tenían también diagnóstico de GMNRP.

Los pacientes que fueron sometidos a plasmaféresis recibieron en promedio 5.4±1.6 sesiones. En la mayoría de los casos (21/25) el recambio plasmático se realizó cada 48 horas, y sólo en unos cuantos (4/25) se realizó cada 24 horas. El volumen de recambio

plasmático fue muy similar entre los casos, con un promedio de 47 ± 8.7 ml/kg. El principal fluido de reposición fue albúmina humana al 5% (21/25 pacientes). Se llegó a utilizar solución de hidroxietil almidón con albúmina humana en 3/25 pacientes, sólo en los primeros años en que se usó plasmaféresis en VAA. En 3/25 casos se usó PFC como fluido de reposición; en 1 caso se usó como reposición en todas las sesiones, y en los otros 2 casos se usó sólo cuando los pacientes habían presentado sangrado y/o coagulopatía a consecuencia del procedimiento.

Del total de 137 sesiones de todos los pacientes, se presentaron efectos adversos en 17 (12.4%), ninguno de ellos fue grave. Se presentó coagulopatía como consecuencia del procedimiento en 6 sesiones, hipotensión en 6 sesiones, reacciones alérgicas en 3 sesiones e hipocalcemia en 2 sesiones. En la **Tabla 10** se describen las características relacionadas con el tratamiento con plasmaféresis.

e) Complicaciones infecciosas

El grupo con plasmaféresis, a pesar de haber recibido CFM en menos pacientes y con menor dosis acumulada, tuvo una mayor prevalencia de eventos infecciosos graves dentro de los primeros tres meses (64% vs 36%, $p=0.048$).

f) Análisis de Mortalidad

A los doce meses de la intervención habían fallecido 6 pacientes (12% de la muestra). En el grupo con plasmaféresis fallecieron 5 pacientes (20%); 3 de ellos por causas directamente relacionadas con la actividad de la enfermedad (2 por HAD y 1 por EVC isquémico con transformación hemorrágica en una paciente con PAM sin comorbilidades cardiovasculares ni hipertensión al momento del EVC) y 2 por complicaciones infecciosas (colangitis y absceso pulmonar). En este lapso falleció 1 paciente (4%) en la cohorte sin plasmaféresis por neumonía como complicación infecciosa.

La supervivencia a los 12 meses fue de 80% en el grupo con plasmaféresis y 96% en el grupo de tratamiento convencional, sin observarse diferencias significativas entre grupos (log-rank $p=0.13$).

Se documentó una tasa de mortalidad total del 22% (11/50 pacientes). En el grupo con plasmaféresis fue de 24% (6/25 pacientes) y en el grupo sin plasmaféresis fue de 20% (5/25 pacientes).

En la **Figura 4** la Curva de sobrevivida de Kaplan-Meier en pacientes con y sin plasmaféresis y en la **Tabla 11** se presentan las causas de muerte por grupo de tratamiento.

Figura 4. Curva de sobrevivida de Kaplan-Meier en pacientes con y sin plasmaféresis

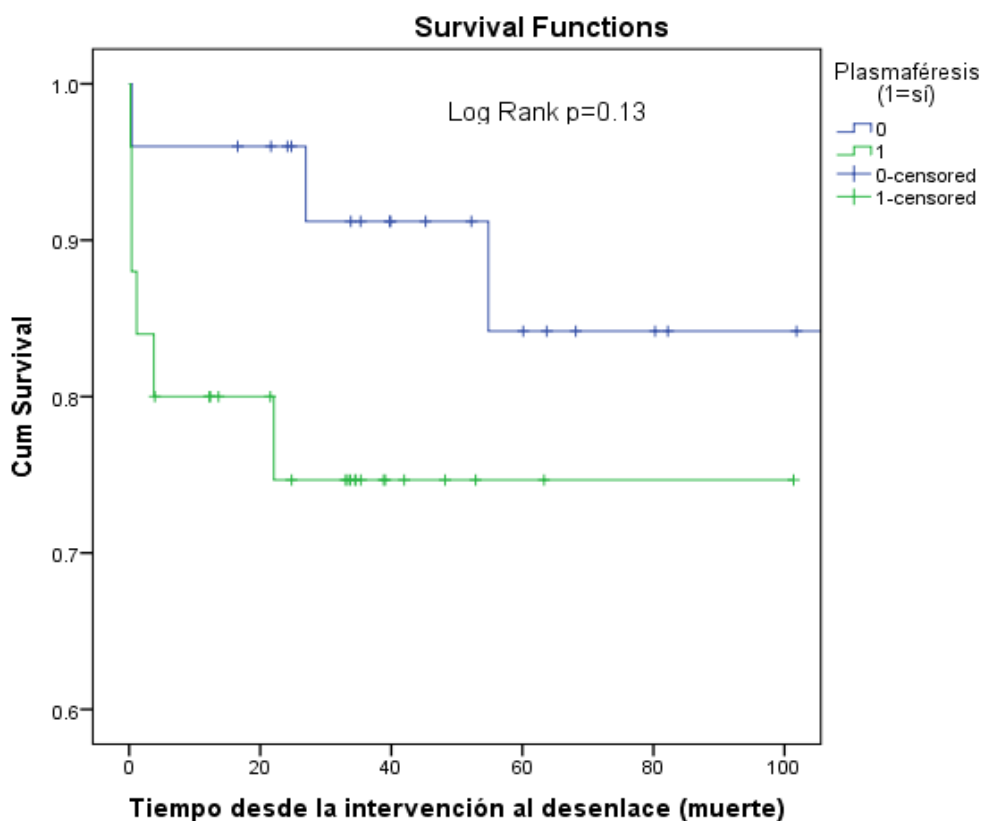


Tabla 11. Causas de muerte por grupo de tratamiento

Grupo	Causa de muerte	n (%)
Con plasmaféresis n=6 (24%)	Infección	2 (8)
	EVC hemorrágico	2 (8)
	Hemorragia alveolar	2 (8)
Sin plasmaféresis n=5 (20%)	Infección	3 (12)
	EVC hemorrágico	1 (4)
	Arritmia	1 (4)

10. DISCUSIÓN

La mortalidad en VAA con manifestaciones graves es elevada, sobre todo cuando los pacientes desarrollan IRct, y el tratamiento con plasmaféresis podría disminuir el número de pacientes en terapia renal sustitutiva. Al no contar con datos de mortalidad ni dependencia de diálisis en nuestra población, se procedió a describir y comparar el desenlace en ambos grupos de pacientes. Este es el primer estudio de este tipo conducido en población latinoamericana.

A pesar de haber seleccionado a pacientes con las mismas características en variables que se sabe tienen un peso importante en el desenlace, algunos datos sugieren que las poblaciones no fueron iguales. En particular, los siguientes resultados hacen pensar que los pacientes que recibieron plasmaféresis tenían una mayor gravedad clínica:

- Fueron más los pacientes cuya inducción a la remisión se hizo con bolos de MPDN. Además, durante el seguimiento se sumaron al total pacientes que inicialmente no habían sido manejados con MPDN. Esto sugiere que las recaídas en este grupo también pudieron haber sido más agresivas y, por tanto, requerido de MPDN para su re-inducción. En la cohorte sin plasmaféresis no se usó MPDN para algún paciente que no la haya recibido inicialmente.
- Existió una tendencia a que presentaran HAD con mayor frecuencia.
- Fue mayor la proporción de pacientes en terapia renal sustitutiva al momento de la intervención.
- Sólo en este grupo se registraron fallecimientos como consecuencia directa de actividad de la enfermedad.

La presencia de una mayor gravedad clínica en el grupo de plasmaféresis pudo haber contribuido a la mortalidad observada en este grupo.

Es notable que el 100% de los pacientes con HAD hayan tenido GMNRP. Es sabido que la prevalencia de GMNRP es elevada en HAD (hasta 76% de los pacientes con HAD por VAA tienen GMNRP concomitante¹⁰³), pero una cifra del 100% no se había reportado. Esto podría apoyar la hipótesis del estudio observacional conducido en Chicago⁷⁵ en que se

propuso que los pacientes latinoamericanos tienden a presentarse con mayor actividad y daño acumulado por la enfermedad.

En cuanto al uso de CFM hubo algunos hallazgos interesantes. La presencia de una mayor dosis acumulada de CFM alcanzó significancia estadística y podría tener su fundamento en la fecha en que fueron tratados los pacientes. Muchos más pacientes de la cohorte de plasmaféresis fueron tratados de 2010 en adelante (14/25 pacientes con plasmaféresis, 7/25 pacientes sin plasmaféresis), año en que la presentación de CFM VO fue retirada del mercado en México. Es probable que por ello los pacientes con plasmaféresis hayan sido inducidos principalmente con CFM IV, acumulando dosis menores del fármaco. Además, muchos de los pacientes que recibieron tratamiento convencional recibieron CFM como terapia de mantenimiento, práctica que actualmente no está recomendada. Como ejemplo, una paciente del grupo de tratamiento convencional recibió este medicamento durante 6 años, lo que le llevó a una dosis acumulada de 136.8 g.

El hallazgo más llamativo en cuanto al tratamiento con CFM es que sólo 68% de los pacientes en el grupo de plasmaféresis recibieron tratamiento de inducción con este medicamento. En algunos casos no se administró CFM por tratarse de pacientes en IRCt sin otras manifestaciones de actividad extrarenal, pero aun así se indicó plasmaféresis. En otros casos se dio tratamiento de inducción con esteroides y plasmaféresis y se pospuso el uso de CFM por un mes o más. En todo caso, el tratamiento de inducción no fue el recomendado. Esto pudo haber afectado tanto el desenlace renal como la mortalidad en el grupo de plasmaféresis.

Los efectos adversos del tratamiento fueron importantes. La tasa de pacientes que presentaron infecciones graves fue muy elevada, con 50% del total de la muestra. Hubo más pacientes en la cohorte de plasmaféresis que presentaron infecciones graves, a pesar de que menos pacientes en este grupo recibieron CFM (8 pacientes recibieron CFM y 17 pacientes, no). De los 8 pacientes que sí recibieron CFM, todos presentaron infecciones graves, contra 8 de 17 pacientes que no recibieron CFM. Son pocos pacientes para establecer una diferencia significativa, pero se encontró una tendencia a una menor tasa de infecciones en los pacientes con PLEX que no fueron inducidos con CFM.

El protocolo de plasmaféresis fue uniforme durante los 13 años en estudio en cuanto a fluido de reposición y volumen de reposición. Es en el número de sesiones en que se encontró un cambio notable a partir de 2008: se aumentó de las 3 sesiones que se administraban antes de esa fecha a 6 ± 1 sesiones a partir de entonces. Esto probablemente fue consecuencia de la publicación en 2007 del estudio MEPEX⁹⁸, en que todos los pacientes fueron sometidos a 7 sesiones de plasmaféresis. Si bien es cierto que el número ideal de sesiones a los que los pacientes deben ser sometidos no se ha determinado, las guías proponen 6 a 9 sesiones (ASA 2013⁸⁹) o 7 a 10 sesiones (KDIGO 2011⁹³), por lo que los seis pacientes que recibieron plasmaféresis de 2000 a 2005 probablemente recibieron un esquema de manejo subóptimo. La tasa de eventos adversos (12.4%) es similar a la reportada en la bibliografía (4.75 a 36% según^{92, 94, 95}).

Los hallazgos más relevantes están en relación al desenlace renal. Se observó mejoría en la depuración renal a los 12 meses de la intervención en ambos grupos. Si bien no se observaron diferencias en la prevalencia de dependencia de diálisis entre grupos a los 12 meses, más pacientes que completaron seguimiento a un año y que se encontraban en diálisis al momento de la intervención permanecieron libres de diálisis en el grupo que recibió plasmaféresis. Un estudio observacional retrospectivo ya había descrito un hallazgo similar¹⁰⁴: en pacientes con VAA positivos a anti-PR3, la mejoría en la TFGe fue mayor en pacientes tratados con plasmaféresis. En ese estudio también se encontró que la proporción de pacientes en diálisis en cada una de las cohortes es similar después de 12 meses. Nuestros hallazgos parecen coincidir con estas observaciones. También la reducción que encontramos en la dependencia de terapia renal sustitutiva en pacientes tratados con plasmaféresis se encuentra descrita en la literatura. En un estudio inglés¹⁰⁵ se analizó a 41 pacientes con VAA con requerimiento dialíticos al iniciar tratamiento y que fueron sometidos a plasmaféresis. Después de 12 meses, habían fallecido 4 pacientes. De los 37 supervivientes, sólo 13 pacientes (35%) se encontraban aún en diálisis. En nuestra muestra, de los 16 pacientes en terapia sustitutiva tratados con plasmaféresis, habían fallecido 3 después de 12 meses. De los 13 restantes, sólo 6 pacientes (46%) se encontraban aún en diálisis.

Durante los primeros 12 meses la mortalidad en el grupo de plasmaféresis fue mayor. La actividad de la enfermedad parece estar involucrada: Todos los fallecimientos por actividad de la enfermedad fueron en este grupo y en este lapso. Si comparamos las muertes por infecciones en este lapso (2 en la cohorte con plasmaféresis y 1 en la cohorte sin plasmaféresis) no hay una diferencia importante entre los grupos.

La mortalidad como desenlace fue igual en los grupos de tratamiento. Es en este rubro que el beneficio del tratamiento con plasmaféresis se ha mostrado más elusivo a lo largo de años. En un estudio holandés similar al nuestro tampoco se encontraron diferencias en supervivencia ni función renal a largo plazo¹⁰⁶. En un estudio danés de cohorte retrolectiva también se documentó que no existe cambio en mortalidad al comparar el tratamiento con y sin plasmaféresis¹⁰⁴. El único estudio aleatorizado multicéntrico en que se analizó mortalidad como desenlace⁹⁸ no encontró diferencias en mortalidad a 1 año ni a mediano plazo⁹⁹. La tasa de mortalidad que encontramos (22%) correlaciona con el FFS (promedio de 1.4 para toda la muestra), además de estar en relación a lo ya reportado. En un trabajo europeo en que se siguió a 535 pacientes pertenecientes a 4 ensayos clínicos por un promedio de 5.2 años⁵⁴, la mortalidad reportada fue de 25%. En ese mismo estudio se describió que una TFGe reducida y puntuación por BVAS elevada, ambas prevalentes en nuestra muestra, empobrecen el pronóstico de supervivencia a largo plazo.

El estudio tiene múltiples limitaciones. Es sabido que en estudios retrospectivos es difícil establecer una relación causal con la intervención en estudio. La muestra fue pequeña, lo que dificulta que los hallazgos relevantes alcancen una significancia estadística. Asimismo, el que la asignación a un grupo de tratamiento no haya sido aleatorizada imposibilita minimizar el impacto de factores distractores. En este sentido, la temporalidad también agregó heterogeneidad a la muestra. Los pacientes iniciaron el tratamiento de inducción a la remisión a lo largo de 20 años en que las recomendaciones de manejo cambiaron sustancialmente, por lo que incluso dentro de cada uno de los dos grupos los pacientes recibieron manejos diferentes entre sí.

El carácter retrospectivo del estudio también plantea fortalezas importantes. Las VAA son enfermedades en extremo raras para las que existe un subdiagnóstico significativo en

nuestro medio, por lo que reunir una muestra de 50 pacientes con manifestaciones específicas en este tipo de padecimientos no es fácil. Gracias al carácter retrospectivo del estudio se logró seguir a los 50 pacientes por un total de 205 años, lo que difícilmente se habría conseguido con un estudio prospectivo. Mientras que en un estudio prospectivo no siempre es posible medir más de un desenlace, el diseño de este estudio permitió analizar sobrevida y función renal después de 12 meses y durante años de seguimiento. Tal vez la fortaleza más grande concierne a los resultados: por primera vez contamos con información de los desenlaces a mediano plazo de estos enfermos en nuestra población.

11. CONCLUSIONES

- Los pacientes con plasmaféresis presentaron mayor frecuencia de positividad para ANCA anti-PR3.
- Los pacientes con plasmaféresis recibieron con mayor frecuencia bolos de MTP como parte del esquema de inducción y en algún momento del seguimiento.
- Los pacientes del grupo de plasmaféresis recibieron con menor frecuencia tratamiento con CFM al momento de la intervención, y menor dosis acumulada de este fármaco.
- La principal indicación para la terapia con plasmaféresis en nuestra población fue GMNRP. Todos los pacientes sometidos a la intervención por HAD, en ambos grupos, tenían GMNRP concomitante.
- Tanto el tratamiento convencional como la terapia con plasmaféresis adyuvante mejoraron la función renal después de la intervención, sin diferencias entre grupos ni en la dependencia de diálisis a los 12 meses.
- Las infecciones constituyen una causa importante de morbilidad independientemente del tratamiento con inmunosupresores.
- Al momento de la intervención, más pacientes con plasmaféresis requirieron terapia sustitutiva de la función renal.
- No se observó diferencia en la supervivencia entre ambos grupos.
- Se encontró una alta mortalidad y morbilidad en ambos grupos. Los desenlaces en muerte e independencia de terapia renal sustitutiva podrían encontrarse en relación a la gravedad de los pacientes, más que en el grupo de tratamiento.
- En nuestra población de pacientes con VAA, la terapia con plasmaféresis no mejoró la supervivencia ni la cantidad de pacientes en terapia sustitutiva respecto al tratamiento convencional, pero sí favoreció que los pacientes que inicialmente se presentaron con requerimientos dialíticos recuperaran una función renal independiente. Se requieren estudios prospectivos con un mayor número de pacientes en ambos grupos de tratamiento para confirmar estos hallazgos.

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ntatsaki E1, Watts RA, Scott DG. Epidemiology of ANCA-associated vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 2010;36(3):447-461.
2. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013 65(1);1-11.
3. Mukhytar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:310-317.
4. Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trial in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:605-617.
5. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990;33(3):1101-1107.
6. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides: the proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37:187–192.
7. Luqmani RA, Suppiah R, Grayson PC, Merkel PA, Watts R. Nomenclature and classification of vasculitis - update on the ACR/EULAR diagnosis and classification of vasculitis study (DCVAS). *Clin Exp Immunol* 2011;164(Suppl 1):11-3.
8. Mohammad AJ, Jacobsson LT, Westman KW, et al. Incidence and survival rates in Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg Strauss syndrome and polyarteritis nodosa. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(12):1560–1565.
9. Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, Ayme S. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg–Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum* 2004;51(1):92–99.

10. Watts RA, Lane SE, Scott DG, Koldingsnes W, Nossent H, Gonzalez-Gay MA, et al. Epidemiology of vasculitis in Europe. *Ann Rheum Dis* 2001;60(12):1156-1157.
11. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Guerrero J, et al. The epidemiology of the primary systemic vasculitides in northwest Spain: implications of the Chapel Hill Consensus Conference definitions. *Arthritis Rheum* 2003;49(3):388–393.
12. Watts RA, Mooney J, Scott DGI, et al. A twenty year study of the epidemiology of ANCA associated vasculitis in UK. *APMIS Suppl* 2009;117(Suppl 127):159.
13. Watts RA, Al-Taiar A, Scott DG, et al. Prevalence and incidence of Wegener's granulomatosis in the UK general practice research database. *Arthritis Rheum* 2009;61(10):1412–1416.
14. Panagiotakis SH, Perysinakis GS, Kritikos H, et al. The epidemiology of primary systemic vasculitides involving small vessels in Crete (southern Greece): a comparison of older versus younger adult patients. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27(3):409–415.
15. Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, et al. Stable incidence of primary systemic vasculitides over five years: results from the German vasculitis register. *Arthritis Rheum* 2005;53(1):93–99.
16. Watts RA, Scott DG, Jayne DR, Ito-Ihara T, Muso E, Fujimoto S, et al. Renal vasculitis in Japan and the UK-are there differences in epidemiology and clinical phenotype? *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(12):3928-3931.
17. Flores-Suárez LF, Villa AR. Spectrum of Wegener Granulomatosis in a Mexican Population. *Ann NY Acad Sci* 2007; 1107:400-409.
18. Cartin-Ceba R, Peikert T, Specks U. Pathogenesis of ANCA-Associated Vasculitis. *Curr Rheumatol Rep* 2012;14:481-493.
19. Knight A, Sandin S, Askling J. Risks and relative risks of Wegener's granulomatosis among close relatives of patients with the disease. *Arthritis Rheum* 2008;58(1):302-307.

20. Gencik M, Borgmann S, Zahn R, Albert E, Sitter T, Epplen JT, et al. Immunogenetic risk factors for anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated systemic vasculitis. *Clin Exp Immunol* 1999;117(2):412–417.
21. Heckmann M, Holle JU, Arning L, Knaup S, Hellmich B, Nothnagel M, et al. The Wegener's granulomatosis quantitative trait locus on chromosome 6p21.3 as characterised by tagSNP genotyping. *Ann Rheum Dis* 2008;67(7):972–979.
22. Tsuchiya N, Kobayashi S, Hashimoto H, Ozaki S, Tokunaga K. Association of HLA-DRB1*0901-DQB1*0303 haplotype with microscopic polyangiitis in Japanese. *Genes Immun* 2006;7(1):81–84.
23. Cao Y, Schmitz JL, Yang J, Hogan SL, Bunch D, Hu Y, et al. DRB1*15 allele is a risk factor for PR3-ANCA disease in African Americans. *J Am Soc Nephrol* 2011;22(6):1161–1167.
24. Jagiello P, Aries P, Arning L, Wagenleiter SE, Csernok E, Hellmich B, et al. The PTPN22 620W allele is a risk factor for Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2005;52(12):4039–4043.
25. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. CTLA-4 and TNF-alpha promoter-308 A/G polymorphisms and ANCA-associated vasculitis susceptibility: a meta-analysis. *Mol Biol Rep* 2012;39(1):319–326.
26. Rarok AA, Stegeman CA, Limburg PC, Kallenberg CG. Neutrophil membrane expression of proteinase 3 (PR3) is related to relapse in PR3-ANCA-associated vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(9):2232–2238.
27. Mahr AD, Edberg JC, Stone JH, Hoffman GS, St Clair EW, Specks U, et al. Alpha 1-antitrypsin deficiency-related alleles Z and S and the risk for Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2010;62(12):3760-3767.
28. Willcocks LC, Lyons PA, Rees AJ, Smith KG. The contribution of genetic variation and infection to the pathogenesis of ANCA-associated systemic vasculitis. *Arthritis Res Ther* 2010;12(1):202.

29. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, Holle JU, Watts RA, Hayne DR, et al. Genetically Distinct Subsets within ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* 2012;367(3):214-223.
30. Hogan SL, Cooper GS, Savitz DA, Nylander-French LA, Parks CG, Chin H, et al. Association of silica exposure with antineutrophil cytoplasmic autoantibody small-vessel vasculitis: a population-based, case-control study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2(2):290–299.
31. Choi HK, Merkel PA, Walker AM, Niles JL. Drug-associated antineutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis: prevalence among patients with high titers of antimyeloperoxidase antibodies. *Arthritis Rheum* 2000;43(2):405–413.
32. Pinching AJ, Rees AJ, Pussell BA, Lockwood CM, Mitchison RS, Peters DK. Relapses in Wegener's granulomatosis: the role of infection. *Br Med J* 1980;281(6244):836–838.
33. Capizzi SA, Specks U. Does infection play a role in the pathogenesis of pulmonary vasculitis? *Semin Respir Infect* 2003;18(1):17–22.
34. Stegeman CA, Cohen Tervaert JW, Sluiter WJ, Manson WL, de Jong PE, Kallenberg CGM. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1994;120:12–17.
35. Stegeman CA, Cohen Tervaert JW, de Jong PE, Kallenberg CG. Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 1996;335(1):16–20.
36. Nogueira E, Hamour S, Sawant D, Henderson S, Mansfield N, Chavele KM, et al. Serum IL-17 and IL-23 levels and autoantigen-specific Th17 cells are elevated in patients with ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(7):2209–2217.
37. Voswinkel J, Mueller A, Kraemer JA, Lamprecht P, Herlyn K, Holl-Ulrich K, et al. B lymphocyte maturation in Wegener's granulomatosis: a comparative analysis of VH genes from endonasal lesions. *Ann Rheum Dis* 2006;65(7):859–864.

38. Morgan MD, Day CJ, Piper KP, Khan N, Harper L, Moss PA, et al. Patients with Wegener's granulomatosis demonstrate a relative deficiency and functional impairment of T-regulatory cells. *Immunology* 2010;130(1):64–73.
39. Popa ER, Stegeman CA, Bos NA, Kallenberg CG, Tervaert JW. Differential B- and T-cell activation in Wegener's granulomatosis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(5 Pt 1):885–894.
40. Ordonez L, Bernard I, L'Faqihi-Olive FE, Tervaert JW, Damoiseaux J, Saoudi A. CD45RC isoform expression identifies functionally distinct Tcell subsets differentially distributed between healthy individuals and AAV patients. *PloS One* 2009;4(4):e5287.
41. Jovanovic DV, Di Battista JA, Martel-Pelletier J, Jolicoeur FC, He Y, Zhang M, et al. IL-17 stimulates the production and expression of proinflammatory cytokines, IL-beta and TNF-alpha, by human macrophages. *J Immunol* 1998;160(7):3513–21.
42. Falk RJ, Jennette JC. ANCA Are Pathogenic—Oh Yes They Are! *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1977–1979.
43. Wiik A. Autoantibodies in vasculitis. En: Hall G, Bridges L, editors. *Vasculitis*. 2a edición. Oxford (UK): Oxford University Press; 2008. p. 53–65.
44. Salama AD, Rees AJ. Autoantibodies in anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(6):1105-1107.
45. Csernok E, Ernst M, Schmitt W, Bainton DF, Gross WL. Activated neutrophils express proteinase 3 on their plasma membrane in vitro and in vivo. *Clin Exp Immunol* 1994;95(2):244–250.
46. Franssen CF, Huitema MG, Muller Kobold AC, Oost-Kort WW, Limburg PC, Tiebosch A, et al. In vitro neutrophil activation by antibodies to proteinase 3 and myeloperoxidase from patients with crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999;10(7):1506–1515.
47. Falk RJ, Terrell RS, Charles LA, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:4115–4119.

48. De Bandt M, Meyer O, Hakim J, Pasquier C. Antibodies to proteinase-3 mediate expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1, CD 54). *Br J Rheumatol* 1997;36(8):839–846.
49. Ralston DR, Marsh CB, Lowe MP, Wewers MD. Antineutrophil cytoplasmic antibodies induce monocyte IL-8 release. Role of surface proteinase-3, alpha1-antitrypsin, and Fcgamma receptors. *J Clin Invest* 1997;100(6):1416–1424.
50. Yang JJ, Preston GA, Pendergraft WF, Segelmark M, Heeringa P, Hogan SL, et al. Internalization of proteinase 3 is concomitant with endothelial cell apoptosis and internalization of myeloperoxidase with generation of intracellular oxidants. *Am J Pathol* 2001;158(2):581–592.
51. Harper L, Ren Y, Savill J, Adu D, Savage CO. Antineutrophil cytoplasmic antibodies induce reactive oxygen-dependent dysregulation of primed neutrophil apoptosis and clearance by macrophages. *Am J Pathol* 2000;157(1):211–220.
52. Xiao H, Heeringa P, Hu P, Liu Z, Zhao M, Aratani Y, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *J Clin Invest* 2002;110(7):955–963.
53. Little MA, Smyth CL, Yadav R, Ambrose L, Cook HT, Nourshargh S, et al. Antineutrophil cytoplasm antibodies directed against myeloperoxidase augment leukocyte-microvascular interactions in vivo. *Blood* 2005;106(6):2050–8.
54. Flossmann O, Berden A, de Groot K, Hagen C, Harper L; European Vasculitis Study Group. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(3):488-94.
55. Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K, D'Cruz D, Harper L, Jayne D, Luqmani R, Mills J, et al; on behalf of the BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2014; abril. [Publicación electrónica únicamente, publicación física pendiente]
56. Fienberg R. Pathergic granulomatosis. *Am J Med* 1955;19:829–831.

57. Mukhytar C, Flossmann O, Hellmich B, et al. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1004–1010.
58. Eriksson P, Jacobsson L, Lindell A, et al. Improved outcome in Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis? A retrospective analysis of 95 cases in two cohorts. *J Intern Med* 2009;265:496–506.
59. Holle JU, Laudien M, Gross WL. Clinical manifestations and treatment of Wegener's granulomatosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2010;36(3):507-526.
60. Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum* 2000;43:1021–1032.
61. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992;116:488–498.
62. Thickett DR, Richter AG, Nathani N, et al. Pulmonary manifestations of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA-) positive vasculitis. *Rheumatology* 2006;45:261–268.
63. Aasarod K, Iversen BM, Hammerstrom J, et al. Wegener's granulomatosis: clinical course in 108 patients with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:611–618.
64. Abdou NI, Kullmann GJ, Hoffman GS, et al. Wegener's granulomatosis: survey of 701 patients in North America. Changes in outcome in the 1990s. *J Rheumatol* 2002;29:309–316.
65. Seror R, Mahr A, Ramanoelina J, et al. Central nervous system involvement in Wegener's granulomatosis. *Medicine (Baltimore)* 2006;85:54–65.
66. Guillevin L, Durand-Gasselien B, Cevallos R, et al. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum* 1999;42(3):421–430.

67. Westman KW, Bygren PG, Olsson H, et al. Relapse rate, renal survival, and cancer morbidity in patients with Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 1998;9(5):842–852.
68. Savage CO, Winearls CG, Evans DJ, et al. Microscopic polyarteritis: presentation, pathology and prognosis. *Q J Med* 1985;56(220):467–483.
69. Lhote F, Cohen P, Guillevin L. Polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis and Churg-Strauss syndrome. *Lupus* 1998;7(4):238–258.
70. Lauque D, Cadranet J, Lazor R, et al. Microscopic polyangiitis with alveolar hemorrhage. A study of 29 cases and review of the literature. *Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires. Medicine (Baltimore)* 2000;79(4):222–233.
71. Gomez-Puerta JA, Espinosa G, Morla R, et al. Interstitial lung disease as a presenting manifestation of microscopic polyangiitis successfully treated with mycophenolate mofetil. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27(1):166–167.
72. Kluger N, et al. Comparison of cutaneous manifestations in systemic polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis. *Br J Dermatol* 2008;159(3):615–620.
73. Pagnoux C, Mahr A, Cohen P, et al. Presentation and outcome of gastrointestinal involvement in systemic necrotizing vasculitides: analysis of 62 patients with polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, or rheumatoid arthritis-associated vasculitis. *Medicine (Baltimore)* 2005;84(2):115–128.
74. Zhang W, Zhou G, Shi Q, et al. Clinical analysis of nervous system involvement in ANCA-associated systemic vasculitides. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27(1 Suppl 52):S65–S69.
75. Sreih AG, Mandhadi R, Aldaghlawi F, Khan A, Irshad V, Finn K, Block JA. ANCA-associated vasculitis in Hispanic Americans: an unrecognized severity. *Clin Rheumatol* 2014 Abril. [Publicación electrónica únicamente, publicación física pendiente]

76. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P, Savage C, Adu D. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM* 1994;87(11):671-678.
77. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, Carruthers D, Dasgupta B, Dubey S, Flossmann O, Hall C, Hollywood J, Jayne D, Jones R, Lanyon P, Muir A, Scott D, Young L, Luqmani RA. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis* 2009;68(12):1827-1832.
78. Stone JH, Hoffman GS, Merkel P, et al. A Disease-Specific Activity Index for Wegener's Granulomatosis Modification of the Birmingham Vasculitis Activity Score. *Arthritis Rheum* 2001;44(4):912-920.
79. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, et al. Prognostic Factors in Polyarteritis Nodosa and Churg-Strauss Syndrome A Prospective Study in 342 Patients. *Medicine (Baltimore)* 1996;75(1):17-28.
80. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, et al. The Five-Factor Score Revisited Assessment of Prognoses of Systemic Necrotizing Vasculitides Based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) Cohort. *Medicine (Baltimore)* 2011;90(1):19-27.
81. Little MA, Nightingale P, Verburgh CA, Hauser T, De Groot K, Savage C, Jayne D, Harper L; European Vasculitis Study (EUVAS) Group. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2010;69(6):1036-1043.
82. de Groot K, Adu D, Savage CO. The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2018–2027.
83. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, Dadoniené J; European Vasculitis Study Group. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003 3;349(1):36-44.
84. Rutgers A, Kallenberg CG. Refractory disease in antineutrophil cytoplasmic antibodies associated vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24(3):245-251.

85. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD; European Vasculitis Study Group. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363(3):211-220.
86. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, et al; RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363(3):221-232.
87. Guillevin L. Rituximab for ANCA-associated vasculitides. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32(2 Suppl 82):S118-S121.
88. Winters JL. Plasma exchange: concepts, mechanisms, and an overview of the American Society for Apheresis guidelines. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:7-12.
89. Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, Balogun RA, Delaney M, Linenberger ML, Szczepiorkowski ZM, Williams ME, Wu Y, Shaz BH. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Sixth Special Issue. *J Clin Apher* 2013;28:145-284.
90. Goto H, Matsuo H, Nakane S, et al. Plasmapheresis affects T helper type-1/T helper type-2 balance of circulating peripheral lymphocytes. *Ther Apher* 2001;5:494-496.
91. Shariatmadar S, Nassiri M, Vincek V. Effect of plasma exchange on cytokines measured by multianalyte bead array in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2005;79:83-88.
92. Couriel D, Weinstein R. Complications of therapeutic plasma exchange: A recent assessment. *J Clin Apher*. 1994;9:1-5.
93. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney inter., Suppl*. 2012; 2: 139–274.
94. Basic-Jukic N, Kes P, Glavas-Boras S, Brunetta B, Bubic-Filipi L, Puretic Z. Complications of Therapeutic Plasma Exchange: Experience With 4857 Treatments. *Ther Apher Dial* 2005;9(5):391–395.


95. Shemin D, Briggs D, Greenan M. Complications of therapeutic plasma exchange: A prospective study of 1,727 procedures. *J Clin Apher* 2007;22:270-276.
96. Lazo-Langner A, Espinosa-Poblano I, Tirado-Cárdenas N, et al. Therapeutic plasma exchange in Mexico: Experience from a single Institution. *Am J Hematol* 2002;70:16-21.
97. Lockwood CM, Pinching AJ, Sweny P, et al. Plasma-exchange and immunosuppression in the treatment of fulminating immune-complex crescentic nephritis. *Lancet* 1977;1:63-67.
98. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, et al; European Vasculitis Study Group. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(7):2180-2188.
99. Walsh M, Casian A, Flossmann O, Westman K, Höglund P, Pusey C, Jayne DR; European Vasculitis Study Group (EUVAS). Long-term follow-up of patients with severe ANCA-associated vasculitis comparing plasma exchange to intravenous methylprednisolone treatment is unclear. *Kidney Int* 2013;84(2):397-402.
100. Szpirt WM, Heaf JG, Petersen J. Plasma exchange for induction and cyclosporine A for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis-a clinical randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(1):206-213.
101. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt W, Guillevin L, Pusey CD, De Zoysa J, Ives N, Clark WF, Quillen K, Winters JL, Wheatley K, Jayne D. Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis (PEXIVAS): protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2013;14:73.
102. Walsh M, Catapano F, Szpirt W, Thorlund K, Bruchfeld A, Guillevin L, Haubitz M, Merkel PA, Peh CA, Pusey C, Jayne D. Plasma exchange for renal vasculitis and idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2011;57(4):566-574.

103. Kostianovsky A, Hauser T, Pagnoux C, Cohen P, Daugas E, Mouthon L, Miossec P, Cordier JF, Guillevin L; French Vasculitis Study Group (FVSG). Alveolar haemorrhage in ANCA-associated vasculitides: 80 patients' features and prognostic factors. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30(1 Suppl 70):S77-S82.
104. Gregersen JW, Kristensen T, Krag SR, Birn H, Ivarsen P. Early plasma exchange improves outcome in PR3-ANCA-positive renal vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30(1 Suppl 70):S39-S47.
105. Pepper RJ, Chanouzas D, Tarzi R, Little MA, Casian A, Walsh M, Pusey CD, Harper L, Salama AD; European Vasculitis Study (EUVAS) investigators. Intravenous cyclophosphamide and plasmapheresis in dialysis-dependent ANCA-associated vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(2):219-224.
106. de Joode AAE, Sanders JSF, Smid WM, Stegeman CA. Plasmapheresis rescue therapy in progressive systemic ANCA-associated vasculitis: Single-center results of stepwise escalation of immunosuppression. *J Clin Apher* 2014 Feb 4. [Publicación electrónica únicamente, publicación física pendiente]
107. National Cholesterol Education Panel. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106(25):3143-3421.
108. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003 21;289(19):2560-2572.
109. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care* 2014;37(Suppl 1):S14-80.
110. Xie G, Roshandel D, Sherva R, et al. Association of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) with HLA-DPB1*04 and SEMA6A gene variants: evidence from genome-wide analysis. *Arthritis Rheum* 2013;65:2457-2468.

111. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, Kusek JW, Van Lente F; Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;145:247-54.

13. ANEXOS

Anexo 1. Hoja de captura de datos para cálculo de BWAS/WG⁷⁸.



BVAS for Wegeners' Granulomatosis Evaluation Form

Draft

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 the this form if they are related to active diseases. Use "OTHER" category as needed.

1. Subject ID:

2. Clinic ID:

3. Date form completed: / /
day month year

4. Investigator:

	Persistent	New/Worse	None	
6. GENERAL ()				
a. arthralgia/arthritis	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
b. fever (>= 38 degrees C)	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
7. CUTANEOUS ()				
a. purpura	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
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"/>		
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/haemorrhage	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
9. EAR, NOSE & THROAT ()				
a. bloody nasal discharge / nasal crusting / ulcer	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
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"/>		
11. GASTROINTESTINAL ()				
a. * mesenteric ischemia	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
12. PULMONARY ()				
a. pleurisy	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
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)

b. * RBC casts

c. * rise in creatinine > 30% or fall in creatinine clearance > 25%

Note: If both hematuria and RBC casts are present, score only the RBC casts (the major item).

14. NERVOUS SYSTEM ()

a. * meningitis

b. * cord lesion

c. * stroke

d. * cranial nerve palsy

e. * sensory peripheral neuropathy

f. * motor mononeuritis multiplex

15. OTHER ()
 (describe all items and * items deemed major)

16. TOTAL NUMBER OF ITEMS: ()

a. <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	b. <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	c. <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	d. <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>
Major New / Worse	Minor New / Worse	Major Persistent	Minor Persistent

17. CURRENT DISEASE STATUS (check only one)

Severe Disease/Flare ()

Limited Disease/Flare ()

Persistent Disease ()

Remission ()

DETERMINING DISEASE STATUS:
Severe Disease / Flare: >= 1 new/worse Major item.
Limited Disease / Flare: >= new/worse Minor item.
Persistent Disease: Continued (but not new/worse) activity.
Remission: No active disease, including either new /worse or persistent items.

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 10 Maximum activity

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

20. DATE FORM REVIEWED: / / **23. CLINIC COORDINATOR ID:**

21. STUDY PHYSICIAN ID: **24. CLINIC COORDINATOR SIGNATURE:**

22. STUDY PHYSICIAN 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

Anexo 2. Sistemas de nomenclatura de fuerza de evidencia y grado de recomendación.

1. Sistema usado por EULAR³ y BSR-BHPR⁵⁵.

Categorías de evidencia:

Categoría	Evidencia
1A	Meta-análisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados
1B	Al menos un ensayo clínico controlado aleatorizado
2A	Al menos un estudio controlado no aleatorizado
2B	Al menos un estudio casi experimental
3	Estudios descriptivos (comparativos y de correlación) o estudios de casos y controles
4	Reportes de comités de expertos y/o experiencia clínica de autoridades respetadas

Fuerza de recomendación:

Fuerza	Basada en:
A	Evidencia de categoría 1.
B	Evidencia de categoría 2, recomendaciones extrapoladas de evidencia de categoría 1.
C	Evidencia de categoría 3, recomendaciones extrapoladas de evidencia de categoría 1 o 2.
D	Evidencia de categoría 4, recomendaciones extrapoladas de evidencia de categoría 2 o 3.

2. Sistema GRADE, usado por KDIGO⁸⁹ y ASA⁹³.

Grados de evidencia:

Grado	Calidad	Origen de la evidencia
A	Alta	Ensayos clínicos controlados aleatorizados sin limitaciones importantes, evidencia contundente de estudios observacionales.
B	Moderada	Ensayos clínicos controlados aleatorizados con limitaciones importantes, evidencia excepcionalmente fuerte de estudios observacionales.
C	Baja	Estudios observacionales o series de casos.
D	Muy baja	Opinión de experto.

Niveles de recomendación:

Nivel	Tipo de recomendación, implicación
1	Recomendación fuerte, se recomienda seguirla.
2	Recomendación débil, se sugiere seguirla.

Anexo 3. Definición operativa de variables.

Nombre de la variable	Definición operativa	Tipo de variable
Registro	Número de registro en el INNSZ del paciente.	Cualitativa nominal
Nombre	Nombre del paciente según consta en el expediente.	Cualitativa nominal
PLEX	Recibió plasmaféresis (0 no, 1 sí).	Cualitativa ordinal
Edad	Edad del paciente al cumplir con criterios de clasificación para el diagnóstico correspondiente.	Cuantitativa discreta
Fecha Dx	Fecha en que se cumplió con los criterios de clasificación para el diagnóstico correspondiente.	Cuantitativa discreta
Sexo	Sexo del paciente (0 mujer, 1 hombre).	Cualitativa ordinal
Dx	Diagnóstico del paciente (0 poliangeítis microscópica, 1 granulomatosis con poliangeítis).	Cualitativa ordinal
cANCA-dil	Dilución a la que fue positiva la inmunofluorescencia para C-ANCA.	Cuantitativa continua
cANCA-pos	Positividad a c-ANCA al momento del diagnóstico (0 no, 1 sí).	Cualitativa ordinal
pANCA-dil	Dilución a la que fue positiva la inmunofluorescencia para p-ANCA.	Cuantitativa continua
pANCA-pos	Positividad a p-ANCA al momento del diagnóstico (0 no, 1 sí).	Cualitativa ordinal
xANCA-dil	Dilución a la que fue positiva la inmunofluorescencia para x-ANCA.	Cuantitativa continua
xANCA-pos	Positividad a p-ANCA al momento del diagnóstico (0 no, 1 sí).	Cualitativa ordinal
Patron	Patrón de inmunofluorescencia al que fue positivo el paciente al momento del diagnóstico (0 cANCA, 1 pANCA, 2 xANCA).	Cualitativa ordinal
PR3	Concentración de anticuerpos anti-PR3 por ELISA al momento del diagnóstico.	Cuantitativa continua
PR3-pos	Positividad a anticuerpos anti-PR3 por ELISA según el laboratorio y año de medición (0 no, 1 sí).	Cualitativa ordinal
MPO	Concentración de anticuerpos anti-MPO por ELISA al momento del diagnóstico.	Cuantitativa continua
MPO-pos	Positividad a anticuerpos anti-MPO por ELISA según el laboratorio y año de medición (0 no, 1 sí).	Cualitativa ordinal
VSG	Velocidad de sedimentación globular al momento del diagnóstico.	Cuantitativa discreta
PCR	Concentración sérica de proteína C reactiva al momento del diagnóstico.	Cuantitativa continua
BVAS	Calificación en la escala de BVAS/WG al momento del	Cuantitativa

	diagnóstico.	discreta
FFS	Calificación en la escala Five-Factor Score al momento del diagnóstico.	Cuantitativa discreta
Tab	Antecedente de tabaquismo el paciente (0 no, 1 sí).	Cualitativa ordinal
DLP	Antecedente de dislipidemia (según ¹⁰⁷) previo al diagnóstico y antes de iniciar manejo con esteroides (0 no, 1 sí).	Cualitativa ordinal
HAS	Antecedente de hipertensión arterial sistémica (según ¹⁰⁸) previo al diagnóstico y antes de iniciar manejo con esteroides (0 no, 1 sí).	Cualitativa ordinal
DM	Antecedente de diabetes mellitus (según ¹⁰⁹) previo al diagnóstico y antes de iniciar manejo con esteroides (0 no, 1 sí).	Cualitativa ordinal
Esteroides Ever	Uso de esteroides en cualquier momento por actividad de vasculitis (0 no, 1 sí).	Cualitativa ordinal
MPDN Ever	Uso de bolos de metilprednisolona en cualquier momento por actividad de la enfermedad (0 no, 1 sí).	Cualitativa ordinal
Dosis Esteroides	Dosis acumulada de esteroide cuantificada en g de prednisona.	Cuantitativa continua
CFM Ever	Uso de ciclofosfamida en cualquier momento por actividad de vasculitis (0 no, 1 sí).	Cualitativa ordinal
Dosis CFM	Dosis acumulada de ciclofosfamida cuantificada en g.	Cuantitativa continua
AZA Ever	Uso de azatioprina en por cualquier motivo secundario a vasculitis (0 no, 1 sí).	Cualitativa ordinal
MPDN Int	Uso de metilprednisolona como parte de la intervención para inducir a la remisión vasculitis grave, simultáneo a plasmaféresis o como parte del esquema de cambio de tratamiento (0 no, 1 sí).	Cualitativa ordinal
CFS Int	Uso de ciclofosfamida como parte de la intervención para inducir a la remisión vasculitis grave, simultáneo a plasmaféresis o como parte del esquema de cambio de tratamiento (0 no, 1 sí).	Cualitativa ordinal
AZA Int	Uso de azatioprina como parte de la intervención para inducir a la remisión vasculitis grave, simultáneo a plasmaféresis o como parte del esquema de cambio de tratamiento (0 no, 1 sí).	Cualitativa ordinal
RTX Int	Uso de rituximab como parte de la intervención para inducir a la remisión vasculitis grave, simultáneo a plasmaféresis o como parte del esquema de cambio de tratamiento (0 no, 1 sí).	Cualitativa ordinal
GMN	Glomerulonefritis como motivo de la intervención, haya sido plasmaféresis o cambio de tratamiento (0 no, 1 sí).	Cualitativa ordinal
HAD	Hemorragia alveolar difusa como motivo de la intervención, haya sido plasmaféresis o cambio de tratamiento (0 no, 1 sí).	Cualitativa ordinal
Inicio Seguim	Fecha en que el paciente inició su seguimiento por parte del INNSZ.	Cuantitativa discreta

Fecha Falla	Fecha en que se presentó el deterioro renal, con o sin HAD, que ameritó indicar la intervención para inducir la remisión de vasculitis grave.	Cuantitativa discreta
Fecha Interv	Fecha en que se realizó la intervención para inducir a la remisión vasculitis grave, haya sido plasmaféresis o cambio de tratamiento.	Cuantitativa discreta
Fecha Desenl	Fecha de desenlace, en que falleció el paciente o en que acudió a consulta por última vez.	Cuantitativa discreta
Desenl Muerte	Muerte como causa de desenlace (0 no, 1 sí).	Cualitativa ordinal
Meses Dx-Falla	Tiempo transcurrido desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha en que se presentó el deterioro renal ("duración de enfermedad"), medido en meses.	Cuantitativa continua
Dias Falla-Interv	Tiempo transcurrido desde la fecha del deterioro renal hasta la fecha de la intervención, haya sido plasmaféresis o cambio del tratamiento, medido en días.	Cuantitativa discreta
Meses Interv-Desenl	Tiempo transcurrido desde la fecha de la intervención hasta la fecha de desenlace, medido en meses.	Cuantitativa continua
Meses Dx-Desenl	Tiempo transcurrido desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de desenlace, medido en meses.	Cuantitativa continua
Meses Seguim-Desenl	Tiempo transcurrido desde el inicio del seguimiento en el INNSZ hasta el desenlace, medido en meses.	Cuantitativa continua
Dialis Ever	El paciente recibió diálisis en cualquier momento por falla renal aguda o crónica relacionada a actividad de la enfermedad (0 no, 1 sí).	Cualitativa ordinal
Dialis Interv	Requerimientos dialíticos por falla renal al momento del diagnóstico, debido a actividad de la enfermedad (0 no, 1 sí).	Cualitativa ordinal
Inicio Dialis	Fecha en que el paciente fue recibió diálisis por falla renal secundaria a la enfermedad por primera vez.	Cuantitativa discreta
Meses Dx-Dialis	Tiempo transcurrido desde la fecha del diagnóstico hasta que el paciente recibió por primera vez diálisis por falla renal secundaria a la enfermedad, medido en meses.	Cuantitativa continua
Fin Dialis	Fecha En que el paciente fue recibió diálisis por falla renal secundaria a la enfermedad por última vez.	Cuantitativa discreta
Meses Inicio-Fin	Tiempo total que el paciente estuvo en terapia renal sustitutiva por falla renal secundaria a la enfermedad, medido en meses.	Cuantitativa continua
Dialis 12meses	Requerimientos dialíticos en el paciente 12 meses después de la intervención (0 no, 1 sí).	Cualitativa ordinal
Dialis Desenl	Requerimientos dialíticos en el paciente al momento del desenlace (0 no, 1 sí).	Cualitativa ordinal
MDRD-Dx	Tasa de filtrado glomerular estimada por MDRD al momento del diagnóstico.	Cuantitativa discreta
MDRD-Interv	Tasa de filtrado glomerular estimada por MDRD al momento de la intervención, haya sido plasmaféresis o cambio en el tratamiento.	Cuantitativa discreta
MDRD-Desenl	Tasa de filtrado glomerular estimada por MDRD al momento	Cuantitativa

	del desenlace.	discreta
MDRD-Mes12	Tasa de filtrado glomerular estimada por MDRD al haber transcurrido 12 meses de la intervención, haya sido plasmaféresis o cambio en el tratamiento.	Cuantitativa discreta
Infeccion	Como complicación de la intervención, el paciente presentó infección grave en los siguientes 3 meses (0 no, 1 sí).	Cualitativa ordinal
Hipotension	Como complicación de la plasmaféresis, el paciente presentó hipertensión que ameritó uso de aminos o suspender el procedimiento (0 no, 1 sí).	Cualitativa ordinal
EAP	Como complicación de la plasmaféresis, el paciente presentó edema agudo pulmonar (0 no, 1 sí).	Cualitativa ordinal
Alergia	Como complicación de la plasmaféresis, el paciente presentó alguna reacción de hipersensibilidad (0 no, 1 sí).	Cualitativa ordinal
TRALI	Como complicación de la plasmaféresis, el paciente presentó lesión pulmonar aguda relacionada transfusión (TRALI) (0 no, 1 sí).	Cualitativa ordinal
Coagulopatía	Como complicación de la plasmaféresis, el paciente presentó coagulopatía (prolongación del INR que ameritó transfusión de crioprecipitados) o sangrado (0 no, 1 sí).	Cualitativa ordinal
Paro	Como complicación de la plasmaféresis, el paciente presentó paro cardiorrespiratorio (0 no, 1 sí).	Cualitativa ordinal
Hipocalcemia	Como complicación de la plasmaféresis, el paciente presentó hipocalcemia (0 no, 1 sí).	Cualitativa ordinal
Arritmia	Como complicación de la plasmaféresis, el paciente presentó alguna arritmia no diagnosticada previamente (0 no, 1 sí).	Cualitativa ordinal
Numero Sesiones	Número de sesiones de plasmaféresis a las que fue sometido el paciente.	Cuantitativa discreta
PFC Reposicion	Uso de plasma fresco congelado en el procedimiento de hemodialisis como fluido de reposición (0 no, 1 sí).	Cualitativa ordinal
Alb5 Reposicion	Uso de albúmina humana al 5% en el procedimiento de hemodialisis como fluido de reposición (0 no, 1 sí).	Cualitativa ordinal
HAES Reposicion	Uso de hidroxietil almidón+albúmina humana en el procedimiento de hemodialisis como fluido de reposición (0 no, 1 sí).	Cualitativa ordinal
Frecuencia	Días transcurridos entre un procedimiento de plasmaféresis y el siguiente (la realización cada 1 día implica que se hizo diariamente, la realización cada 2 días implica que se hizo en días alternados).	Cuantitativa discreta
Volumen	Volumen de recambio plasmático por sesión de hemodiálisis expresado en ml/kg.	Cuantitativa continua
Repeticion PLEX	Indica si el paciente fue sometido a plasmaféresis en más de una ocasión (0 no, 1 sí).	Cualitativa nominal
Especificar infeccion	Se especifica la infección grave que afectó al paciente como complicación.	Cualitativa nominal
Causa muerte	Causa de muerte registrada en el expediente y el certificado de defunción.	Cualitativa nominal

Anexo 4. Aprobación del protocolo por el Comité de ética del INNSZ.



**INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN**

MÉXICO, D.F., A 24 DE MARZO DE 2014.

DRA. ANDREA HINOJOSA AZAOLA
INVESTIGADORA PRINCIPAL
DEPTO. DE INMUNOLOGÍA Y REUMATOLOGÍA
PRESENTE

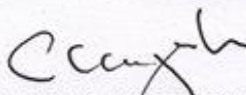
Por este medio, nos permitimos informarle que el **Comité de Investigación**, así como el **Comité de Ética en Investigación** del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, ha **revisado y aprobado** el Protocolo de Investigación Clínica, titulado:

"Características clínicas, sobrevida y desenlace renal de los pacientes con vasculitis asociadas a ANCA en tratamiento con plasmaféresis"
Versión 7 de marzo, 2014.
REF. 1216

La vigencia de la aprobación termina el día **24 de marzo de 2015**. Si la duración del estudio es mayor tendrá que solicitar la re-aprobación anual del mismo, informando sobre los avances y resultados parciales de su investigación e incluyendo todos los datos sobresalientes y conclusiones.

Sin más por el momento quedamos de usted.

ATENTAMENTE,


DR. CARLOS A. AGUILAR SALINAS
PRESIDENTE
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN




DR. ARTURO GALINDO FRAGA
PRESIDENTE
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

c.c.p. Dr. Rubén Lisker Y., Director de Investigación.

CAAS/AGF/MRG
Vasco de Quiroga No. 15
Colonia Sección XVI
Delegación Tlalpan
México, D. F. 14000
Tel. (52)54870900
www.incmnsz.mx

