



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS  
Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRAN"**

**GLOMERULONEFRITIS PAUCI-INMUNE CON ANTICUERPOS CONTRA  
CITOPLASMA DE NEUTROFILO NEGATIVOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE  
CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRAN. PRESENTACIÓN CLÍNICA  
Y DE LABORATORIO**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN**

**NEFROLOGÍA**

**PRESENTA:**

**DR. JESÚS CANSECO GONZÁLEZ**

**ASESOR DE TESIS:**

**DR. RICARDO CORREA ROTTER**

**CIUDAD DE MÉXICO MARZO 2017**



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. RICARDO CORREA ROTTER

ASESOR DE TESIS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEFROLOGÍA

FACULTAD DE MEDICINA, UNAM

---

DR. SERGIO PONCE DE LEON

DIRECTOR DE ENSEÑANZA, INCMNSZ

---

DR. JESÚS CANSECO GONZÁLEZ

ALUMNO

---

## *DEDICATORIAS*

*A MI AMADA ESPOSA, POR SER MI MÁXIMO APOYO EN MI  
VIDA, POR TODA SU COMPRESIÓN Y AMOR.*

*A MI MADRE POR SER MI GUÍA DESDE EL INICIO DE LA VIDA YA  
LO LARGO DE TODA ELLA. POR SU AMOR INFINITO HACIA MÍ.*

*A MIS HERMANOS, GRAN SOPORTE EN MI VIDA Y  
POR QUE NUNCA ME DEJARON CAER.*

## INDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
JUSTIFICACIÓN .....	8
OBJETIVOS .....	9
MATERIAL Y METODOS .....	9
RESULTADOS .....	11
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES .....	14
BIBLIOGRAFÍA .....	16
TABLAS Y ANEXOS .....	20

**TÍTULO: GLOMERULONEFRITIS PAUCI-INMUNE CON ANTICUERPOS CONTRA  
CITOPLASMA DE NEUTROFILO NEGATIVOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE  
CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRAN. PRESENTACIÓN CLÍNICA  
Y DE LABORATORIO**

## INTRODUCCIÓN

El término vasculitis significa inflamación de vasos sanguíneos, los vasos serán el sitio primario de la inflamación. La consecuencia patológica de dicha inflamación será la destrucción de la pared del vaso que se manifiesta histológicamente como necrosis fibrinoide, de ahí el término de "Vasculitis Necrotizante". Las vasculitis pueden estar localizadas en un solo órgano o en un solo lecho vascular y ser clínicamente insignificantes, pero, más comúnmente son generalizadas. Los riñones son el objetivo de una gran cantidad de vasculitis, en especial las que afectan a pequeños vasos. Las vasculitis que involucran a los riñones pueden producir una gran variedad de manifestaciones clínicas dependiendo, en gran medida del tipo de vasos sanguíneos que afecten. La clasificación de las vasculitis sistémicas es controversial. La etiopatogenia de las vasculitis no es bien conocida, por lo tanto su nomenclatura y clasificación son descriptivas y basadas en características histopatológicas. Las vasculitis se pueden clasificar en vasculitis de grandes vasos, vasculitis de medianos vasos y vasculitis de pequeños vasos. La glomerulonefritis pauci-inmune con semilunas es una forma severa de daño glomerular que se caracteriza por ruptura de la membrana basal glomerular, proliferación celular dentro de la capsula de Bowman y con frecuencia necrosis fibrinoide (vasculitis necrotizante). La ruptura del capilar glomerular permite que mediadores inflamatorios y leucocitos entren al espacio de Bowman donde inducen proliferación celular y maduración de macrófagos que llevan a la formación de semilunas celulares. El blanco renal más común en las vasculitis de pequeño vaso son los glomérulos, por lo tanto constituye una de las principales causas de síndrome rápidamente progresivo con pérdida rápida de la función renal acompañada de oliguria o anuria. Es llamada pauci-inmune porque involucra en escasa o nula cantidad el depósito de inmunoglobulinas. Esta forma de vasculitis pauci-inmune es diferente desde el punto de vista clínico e

histológico de otras forma de vasculitis como la vasculitis de pequeño vaso por complejos inmunes, las vasculitis por crioglobulinas y la pupura de Henoch-Schölein.

La identificación de las vasculitis asociadas a ANCA evolucionó a partir de comparaciones de sus características anatómicas con las de la poliarteritis nodosa clásica que había sido descrita en 1886 y 1908. El riñón fue el mayor foco de atención en muchos reportes en la primera mitad del siglo veinte como en el estudio de "The kidney in Periarthritis Nodosa" de Davson, Ball and Platt en 1948, que estableció un precedente para separar las lesiones renales de la Periarthritis Nodosa de aquellas catalogadas entonces como nefrosclerosis maligna y sugirió la separación de la Periarthritis clásica de la Poliangeítis Microscópica. En 1985, Savage y colaboradores describen la presentación, patología, y el pronóstico de lo que ellos denominan la poliarteritis microscópica, con base en estudios de 34 pacientes. Su definición requería de evidencia clínica o histológica de vasculitis sistémica de pequeños vasos asociada a glomerulonefritis focal y segmentaria necrotizante para los que no había otra explicación; esto corresponde a la definición ahora en uso para la Poliangeítis Microscópica. Los síntomas predominantes fueron fiebre, artralgias, purpura, hemoptisis o hemorragia pulmonar, dolor abdominal, úlceras orales y neuropatía sensorial. Los hallazgos de laboratorio incluían anemia, elevación de creatinina, hematuria microscópica, proteinuria que excedía los 3grs en el 41% de los pacientes. Se realizó arteriografía en 12 pacientes para descartar Periarthritis Nodosa. La glomerulonefritis focal y segmentaria se encontró en 32 de 34 pacientes y la formación de semilunas en el 88% de los casos. Y de manera notable, el deposito granular de inmunoglobulinas en el glomérulo por inmunofluorescencia directa solo se encontró en 20 muestras. Esto es un ejemplo de glomerulonefritis pauci-inmune, que se incluye a menudo en la definición de la enfermedad renal en las vasculitis asociadas a ANCA. Catorce años después ya en era de los anticuerpos ANCA, Guillevian y otros miembros del grupo de

vasculitis francés publicaron un análisis de las características clínicas y de laboratorio de 85 pacientes con Poliangeítis Microscópica. Hubo similitud con los reportes de Savage en cuanto a presentación clínica y exámenes de laboratorio, los anticuerpos ANCA se encontraron en 38 de 51 pacientes, en 33 fueron pANCA y 5 cANCA. En cuanto a las especificidades cuatro pacientes tuvieron PR3 y 31 tuvieron MPO. Klinger, en 1931 escribió la primera descripción de lo que hoy se llama Granulomasas de Wegener. De la descripción de Klinger, Wegener escribió que representa una forma límite de la Periarteritis Nodosa con cambios nasales graves. A finales de 1930, Wegener estableció la enfermedad como una entidad distinta creyendo que era una reacción alérgica a la infección. En un breve escrito titulado "On Generalized Septic Vessel Diseases" identifica las principales características de la enfermedad con un curso séptico con inflamación granulomatosa necrotizante extremadamente severa de la parte interna de la nariz, faringe y laringe, además de glomerulonefritis localizada y arteritis generalizada con imagen de Poliarteritis Nodosa. Godman y Churg describieron las características de la Granulomasas de Wegener con mayor detalle y concluyeron que tanto esta enfermedad como la Poliarteritis Microscópica y el Síndrome de Churg-Strauss se relacionan a través de una patogenia similar que implica hipersensibilidad. En 1954, se publicó un estudio clínico más grande sobre Granulomasas de Wegener donde se reconoció la similitud con lo que ahora se denomina Síndrome de Churg-Strauss, pero los autores reconocían que la Granulomatosis de Wegener se podía distinguir en base al marcado predominio de lesiones con necrosis granulomatosa en el tracto respiratorio, la severidad de las lesiones renales y la frecuente ausencia de alergias y eosinofilia. La periarteritis fue ligada con el asma en 1939 por Rackemann y Greene en un reporte de 8 personas con asma severa, dolor y entumecimiento de piernas y eosinofilia. El caso índice era una mujer de 36 años de edad, que durante 3 años tuvo congestión nasal, rinitis, y durante los 6 meses tos y ataques leves de sibilancias, sus leucocitos eran alrededor de 18.000 / mm<sup>3</sup> con 30% a

40% de eosinófilos. Previo a su muerte los diagnósticos eran tuberculosis, lupus eritematoso y, por último, periarteritis nodosa. La autopsia reportó pericarditis, cardiomegalia, y " lesiones de periarteritis nodosa en muchos órganos. La elevada eosinofilia era la característica más importante en cada uno de los ocho casos. Incluido el propio, se revisaron 27 casos; 19 tenía asma y periarteritis nodosa. El aumento de los eosinófilos se contaron en 74%, y esta tríada se consideraba prácticamente diagnóstico de un síndrome de poliarteritis.

Hasta antes del descubrimiento de los anticuerpos contra citoplasma de neutrófilo (ANCA) se asumía que todos los casos de vasculitis eran por formación de complejos inmunes y por anticuerpos contra la membrana basal glomerular. En 1985, nefrólogos e inmunólogos de Holanda y Dinamarca publicaron el primero de muchos estudios para identificar los Anticuerpos Contra Citoplasma de Neutrófilos en la Granulomatosis de Wegener y su extrapolación en otros síndromes de poliarteritis. Se estudiaron 41 pacientes con Granulomatosis de Wegener comprobada con biopsia, se encontraron ACPA (una designación temprana para ANCA) por inmunofluorescencia indirecta en 25 de 27 pacientes con enfermedad activa y 4 de 32 con enfermedad inactiva. Ellos prematuramente concluyeron que el autoanticuerpo era específico para Granulomatosis de Wegener. A este respecto, fue fortuito que los ANCA no fueran hallados entre sus pacientes de control, de los cuales 15 tenían tuberculosis (ANCA se han identificado en varias ocasiones en esta enfermedad) y 14 habían tenido diversas formas de vasculitis de vasos pequeños. Falk y Jennette estudiaron sueros de siete pacientes con Granulomatosis de Wegener, tres con poliarteritis microscópica, 35 personas con glomerulonefritis necrosante idiopática con semilunas, 11 con nefritis lúpica y 71 con otras lesiones renales. Con inmunofluorescencia indirecta se encontraron dos patrones de

tinción diferentes para ANCA: una tinción granular difusa con acentuación cerca del centro y otro patrón perinuclear a nuclear en función del método utilizado para la preparación de los neutrófilos. Ninguno de los 70 controles de suero de los bancos de sangre fueron positivos para ANCA; sin embargo, se encontraron reacciones positivas en títulos significativos en el suero de pacientes con glomerulonefritis necrotizante idiopática pero no en lupus y otras lesiones renales. Llegaron a la conclusión por inmunofluorescencia (IFI) y ensayo de inmunoabsorción ligado a enzima (ELISA) que los ANCA se encontraban en pacientes con glomerulonefritis necrotizante y con semilunas cuya enfermedad clínica varió de enfermedad limitada al riñón hasta vasculitis sistémica incluyendo Granulomatosis de Wegener y Poliarteritis Microscópica. Los ANCA asociados a la glomerulonefritis necrotizante con semilunas, eran específicos para constituyentes de los gránulos primarios de los neutrófilos, y había por lo menos dos tipos de anticuerpos. Algunos producían una tinción perinuclear en los neutrófilos con la fijación de alcohol y reaccionaron con mieloperoxidasa (pANCA), y otros produjeron una inmunotinción difusa citoplasmática que no reaccionó con la mieloperoxidasa (cANCA). En estudios posteriores Niles y colaboradores identificaron el antígeno con el que los cANCA reaccionaban una nueva proteinasa de serina. El antígeno era diferente a la elastasa y la catepsina G y ellos asumieron que podría ser una proteinasa 3. En 1989, se analizaron los sueros para ANCA por IFI y ELISA de 277 pacientes con Granulomatosis de Wegener y 1657 controles. La especificidad para Granulomatosis de Wegener fue de 99 % por IFI y del 98 % por ELISA, y la sensibilidad dependiendo de la actividad de la enfermedad. Por ejemplo, era del 67 % por IIF para los pacientes con actividad, pero síntomas localizados, y para los pacientes en remisión completa, la sensibilidad por IFI fue del 41 %. Los investigadores concluyeron, al igual que otros, que los ANCA podrían ser utilizados como un marcador para seguir la actividad de la enfermedad. Boomsma y colaboradores estudiaron 100 pacientes con Granulomatosis de Wegener de 1996 a 1998, con muestras de suero para

el análisis de ANCA cada 2 meses. Durante este tiempo, hubo 37 pacientes con recaída; de estos, 34 mostraron un aumento en el nivel de ANCA antes de la recaída. El valor predictivo de recaída fue mayor para los aumentos en cANCA determinados por ELISA que por IIF. En el 29% de los pacientes, el aumento de los títulos de ANCA no fue seguido por una recaída durante una observación prolongada, y sólo el 39% tuvieron una recaída dentro de 6 meses. Por lo tanto, hubo una advertencia en contra de iniciar o escalar la terapia inmunosupresora basándose únicamente en los niveles de ANCA. Actualmente se sabe que los anticuerpos ANCA pueden activar directamente a los neutrófilos y a los monocitos y ocasionar inflamación de arterias de pequeño y mediano calibre, además de capilares y vénulas, por lo tanto dichos anticuerpos tienen un rol patogénico en estas formas de vasculitis. Los ANCA son un grupo de anticuerpos dirigidos contra enzimas contenidas en los gránulos de los neutrófilos y en los lisosomas de los monocitos. Los principales objetivos antigénicos para los ANCA son la mieloperoxidasa (MPO) una enzima de 140kD involucrada en la generación de especies reactivas de oxígeno y la proteinasa 3 (PR3) de 28kD una serina proteasa. Está demostrado que los anticuerpos contra PR3 son más frecuentemente encontrados en la Granulomatosis de Wegener y los dirigidos contra MPO en la Poliangeítis Microscópica y en el Sx de Churg-Strauss. La frecuencia con que se encuentran estos anticuerpos depende de la población estudiada y de la metodología para la determinación, pero en la Granulomatosis de Wegener la frecuencia se estima de 40% al 90% para PR3 y del 5% al 60% para MPO. En el Síndrome de Churg-Strauss la frecuencia de los MPO y PR3 es de 30% al 70%. En la Poliangeítis Microscópica la frecuencia de los MPO es del 75%. Otros ANCA están dirigidos contra elastasa, lactoferrina, azurocidina, lisozima y otros antígenos de significancia incierta. Desde el descubrimiento de los ANCA a principios de los años 80's, la medición de estos anticuerpos se considera una herramienta diagnóstica fundamental

en las vasculitis, pero el diagnóstico definitivo sólo se realiza con biopsia y reporte histopatológico.

En el grupo de vasculitis pauci-ímunes de pequeños vasos que afectan vasos como vénulas, capilares y arteriolas, se engloban a la Poliangeítis Microscópica, la Poliangeítis con Granulomatosis, Síndrome de Churg-Strauss y la forma limitada al riñón. El diagnóstico de vasculitis es un reto debido a que su presentación es heterogénea en severidad y en los órganos que afecta, además por falta de criterios diagnósticos. Las consecuencias de un diagnóstico erróneo o retrasado son potencialmente severas. El diagnóstico del subtipo específico se puede realizar en base al síndrome clínico acompañante: 1) La Granulomatosis de Wegener se presenta junto con inflamación granulomatosa necrotizante que con mayor frecuencia afecta el tracto respiratorio, 2) Síndrome de Churgs-Strauss ocurre en asociación con asma, eosinofilia e inflamación granulomatosa necrotizante, 3) Poliangeítis Microscópica es una vasculitis pauci-ímune que ocurre en ausencia de Granulomatosis de Wegener y Sx de Churgs-Strauss y no hay evidencia de inflamación necrotizante granulomatosa. La aparición de una glomerulonefritis pauci-ínmune en ausencia de manifestaciones sistémicas se denomina 4) Vasculitis Limitada al Riñón.

La mayoría de los casos de glomerulonefritis necrotizante pauci-ínmune están asociados a la presencia de anticuerpos circulantes contra citoplasma de neutrófilos (ANCA) por lo que también son conocidas como vasculitis asociada a ANCA. Sin embargo una proporción de pacientes no presentan tales anticuerpos. Existen reportes que el comportamiento clínico y los desenlaces en pacientes sin los anticuerpos ANCA son diferentes a los que si los tienen, sin embargo este grupo de pacientes ANCA negativos aún no han sido bien investigados.

## **JUSTIFICACIÓN**

Existen reportes en varias publicaciones, donde se establece que los pacientes con glomerulonefritis pauci-inmune que son negativos para ANCA tienen un comportamiento clínico más agresivo en comparación con los pacientes que tienen positivos dichos anticuerpos. Al ser el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” un centro de referencia nacional tiene un número importantes de casos de esta enfermedad por lo que es importante conocer cual es el comportamiento clínico y de laboratorio de esta entidad en esta institución

## **OBJETIVOS**

### **PRIMARIO**

Determinar la frecuencia de la glomerulonefritis pauci-inmune ANCA´s negativos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Determinar la asociación de la presencia o ausencia de los anticuerpos contra citoplasma de neutrófilos con mortalidad y el pronóstico renal

### **SECUNDARIOS**

Determinar cuáles son los diagnósticos más comunes de glomerulonefritis pauci-inmune en el INCMNSZ

Determinar cuales son las manifestaciones más comunes renales y extrarenales de las glomerulonefritis pauci-inmunes en el INCMNSZ

Determinar los tratamientos más usados en las glomerulonefritis pauci-inmunes en el INCMNSZ

### **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se enrolaron pacientes que tuvieran el diagnóstico por biopsia renal de glomerulonefritis pauci-inmune necrotizante de 1998 al año 2011 en el Instituto Nacional de la Ciencias Médicas Salvador Zubirán en base a los registros de los libros del departamento de patología. Es un estudio retrospectivo y la biopsia renal se realizó sólo en los casos en donde existían datos de involucro renal de la vasculitis. Los pacientes con otras formas de vasculitis (formas secundarias) o con anticuerpos contra membrana basal fueron excluidos. Datos clínicos y de laboratorio fueron registrados para el análisis. Para las manifestaciones extrarenales solo se incluyeron aquellas que fueran fuertemente

sugestivas de vasculitis. Las manifestaciones clínicas se registraron al momento de realizar la biopsia renal y hasta la última revisión en consulta externa al final del reclutamiento de los pacientes. La detección de los ANCA se efectuó al momento de realizar la biopsia renal, si bien algunos pacientes tenían más de una determinación pero la primera fue la que se tomó en cuenta. Para el análisis estadístico se realizó estadística descriptiva expresada en medias  $\pm$  DE o porcentaje de acuerdo al caso. Se realizó estadística inferencial mediante prueba de  $\chi^2$  para la comparación de variables cualitativas y prueba de  $t$  de Student para la comparación de variables cuantitativas con previa prueba de Levene para cálculo de homocedasticidad, se procedió en caso de encontrar distribuciones normales entre ambos grupos. Se calculó la supervivencia mediante la prueba de Kaplan-Meier con prueba de contraste de Mantel-Cox. Se utilizó el programa estadístico SPSS V 21.0 (Chicago, IL. IBM Statistics) para el cálculo del análisis estadístico. Se tomó como estadísticamente significativo un valor de  $p < 0.05$ .

### **Análisis estadístico**

Se realizó estadística descriptiva expresada en medias  $\pm$  DE o porcentaje de acuerdo al caso. Se realizó estadística inferencial mediante prueba de  $\chi^2$  para la comparación de variables cualitativas y prueba de  $t$  de Student para la comparación de variables cuantitativas con previa prueba de Levene para cálculo de homocedasticidad, se procedió en caso de encontrar distribuciones normales entre ambos grupos. Se calculó la supervivencia mediante la prueba de Kaplan-Meier con prueba de contraste de Mantel-Cox. Se utilizó el programa estadístico SPSS V 21.0 (Chicago, IL. IBM Statistics) para el cálculo del análisis estadístico. Se tomó como estadísticamente significativo un valor de  $p < 0.05$ .

## **RESULTADOS**

### **Características epidemiológicas**

Se estudiaron 52 pacientes con el diagnóstico de glomerulonefritis pauciinmune, de los cuales el 63.5% correspondió al género femenino y 36.5 al masculino, con una media de edad de  $49.23 \pm 16.53$  años. Los diagnósticos fueron granulomatosis de Wegener en el 40.4 % de los casos, seguidos por PAM y vasculitis limitada al riñon (Tabla 1). En el año en que más casos fueron diagnosticados de manera clínica y por histopatología fue en el 2011 con un total de 14 y 13 casos respectivamente (Tablas 2 y 3). El 73.1% de los pacientes presentaron ANCA positivos (Tabla 4) y 14 pacientes fueron ANCA negativos (26.9%). Las características epidemiológicas de los pacientes con ANCA positivos y negativos se muestran en la Tabla 5.

### **Características clínicas**

De los pacientes con ANCA positivos, tuvieron el diagnóstico de granulomatosis de Wegener el 40.4%, siendo los diagnosticados con vasculitis limitada al riñon los que los presentaron de manera menos frecuente con 1.9% (Tabla 6). El tiempo entre síntomas y el diagnóstico clínico fue de 3.26 meses en pacientes ANCA positivos y de 3.29 meses en pacientes ANCA negativos. Las comorbilidades que se presentaron fueron diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, cardiopatía isquémica y pulmonares en orden decreciente (Tabla 7). La presión arterial sistólica fue mayor en los pacientes ANCA negativos con 140 mmHg respecto a 128 mmHg en pacientes ANCA positivos de manera estadísticamente significativa ( $p=0.023$ ). La frecuencia de fiebre, mialgias, artralgias, pérdida de peso (Tabla 6), hemorragia pulmonar, neuropatía, involucro nasal, ótico, oftálmico y empleo de diálisis al momento del diagnóstico fue mayor en los

pacientes con ANCA positivos aunque no de manera estadísticamente significativa (Tabla 8).

### **Estudios de laboratorio**

Los valores de la biometría hemática, VSG y albúmina no presentaron diferencias significativas en ambos grupos (Tabla 9)

### **Manifestaciones renales**

Se presentó hematuria en el 92.9% de los pacientes ANCA negativos y en el 78.9% de los pacientes con ANCA positivos, la proteinuria fue mayor en los pacientes ANCA negativos con una media de 1.94 mg/dL y 1.47 mg/dL en los pacientes con ANCA positivos. La creatinina inicial fue de 4.15 mg/dL en pacientes con ANCA positivos y 3.39 mg/dL en ANCA negativos, la creatinina final fue de 2.37 mg/dL y 3.73 mg/dL respectivamente. El MDRD final fue de 45.38 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> en pacientes ANCA positivos y 36.17 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> en pacientes ANCA negativos. La necesidad de hemodiálisis en los pacientes con ANCA positivos fue de 13.2% mientras que en los pacientes ANCA negativos fue del 7.1%, así mismo la necesidad de diálisis peritoneal fue del 10.5 y 14.3% respectivamente. No se observaron diferencias estadísticamente significativas.

### **Histología renal**

Las diferencias respecto a atrofia, fibrosis intersticial y glomeruloesclerosis y semilunas se muestran en la tabla 10. No existieron diferencias estadísticamente significativas. La presencia de inmunofluorescencia positiva fue del 36.8% en los pacientes con ANCA positivos y nula en los pacientes ANCA negativos con diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.005$ ). De los pacientes que presentaron ANCA positivos, las proteínas halladas en orden decreciente fueron cANCA y pANCA y las especificidades MPO y PR3 (Tabla 11).

## **Modalidades de tratamiento y seguimiento**

Se aplicaron bolos de 1g de metilprednisolona al 84.2% de los pacientes ANCA positivo y 78.6% de pacientes ANCA negativos. Se dio tratamiento con inmunosupresor con AZA, CFM, MFM, prednisona y rituximab en la mayoría de los pacientes (Tabla 12). Se dio plasmaféresis en el 34.2% de los pacientes ANCA positivos y 14.3% de los ANCA negativos. Se dio tratamiento de mantenimiento con AZA, CFM, MFM y prednisona de manera indistinta entre ambos grupos. Los pacientes ANCA positivos lograron remisión completa, parcial y nula en el 39.5, 39.5 y 21%, mientras que en los pacientes ANCA negativos fue del 35.7, 42.8 y 21.4% respectivamente. Los pacientes con ANCA positivos presentaron 10.5% de recaídas mientras que los pacientes sin ANCA no presentaron recaídas, no existió diferencia estadísticamente significativa. Los pacientes con ANCA positivos presentaron una mortalidad del 7.9%, mientras que en los ANCA negativos fue del 7.1%, no se presentó diferencia estadísticamente significativa. Las causas de muerte fueron en el grupo ANCA positivos insuficiencia respiratoria aguda, neumonía intrahospitalaria y sepsis en un caso cada una, en el grupo ANCA negativos la única muerte fue secundaria a neumonía adquirida en la comunidad. No existió diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia entre ambos grupos (Gráfica 1).

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En el tiempo de recolección de datos se identificaron 52 casos de glomerulonefritis pauciinmune cuyo involucro renal se demostró a través de biopsia en el INCMNSZ. De todos ellos el 26.9%, catorce pacientes no tuvieron anticuerpos contra citoplasma de neutrófilo al momento del diagnóstico ni en su seguimiento, lo cual representa una proporción muy semejante descrita en otras series como la de Min Chen y colaboradores que de 1997 al 2006 en el Hospital de la Universidad de Peking identificaron 85 casos de glomerulonefritis pauciinmune y 28 casos que representa el 32.9% eran ANCA's negativos. Se diagnosticaron más mujeres que hombres con un porcentaje de 63.5% y 36.5% respectivamente. La media de edad fue de 49.23 +/- 16.53 años muy semejante a otras series. Dentro de las glomerulonefritis pauciinmunes el diagnóstico más común fue Granulomatosis de Wegener, seguido por Poliangeitis Microscopica y por último la vasculitis limita al riñón tanto en pacientes con ANCA's como en los ANCA's negativos. El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de la enfermedad fue muy semejante entre ambos grupos y sin significancia estadística, lo cual está en contra con otras series donde se reporta mayor agresividad y severidad del cuadro clínico en las glomerulonefritis ANCA's negativo. No hubo significancia estadística entre las comorbilidades de ambos grupos, solo los pacientes con ANCA's negativos se presentaron con una presión arterial sistólica más alta con significancia estadística. La hematuria fue más común en los pacientes ANCA's negativos y el nivel de proteinuria fue mayor. En cuanto a uno de los objetivos principales del estudio que fue evaluar la función renal de los dos grupos los pacientes ANCA's positivos tuvieron una creatinina inicial más alta 4.5mg/dl comparado con 3.39mg/dl, pero la creatinina al final del seguimiento fue de 2.37mg/dl y 3.73mg/dl respectivamente siendo mayor en los pacientes ANCA's negativo al igual que la TFGe estimada por MDRD de 45.38ml/min y 36.17ml/min respectivamente.

También una mayor proporción de pacientes ANCA´s positivos tuvieron requerimientos de terapia de sustitución de la función renal tanto con hemodiálisis como con diálisis peritoneal. Pero a pesar de las diferencias antes descritas desde el punto de vista estadístico no se encontró significancia. Un punto difícil de evaluar por el propio diseño del estudio y por la ausencia de personal especializado de patología en años anteriores fue la histología renal en donde no se observaron diferencias entre ambos grupos respecto a la presencia de atrofia tubular, fibrosis intersticial, glomeruloesclerosis y la formación de semilunas. De igual manera el tratamiento de los pacientes fue muy diverso por el tiempo de evaluación del estudio y la falta de criterios para el tratamiento previamente, pero la mayoría recibieron pulsos de metilprednisolona como manejo inicial seguido de inmunosupresión de inducción donde el fármaco más usado fue la ciclofosfamida, solo un paciente recibió azatioprina en el 2008, uno mofetilmicofenolato en el 2010 y uno rituximab en el 2011. En el otro objetivo principal del estudio no hubo diferencia en la mortalidad en ambos grupos con un porcentaje del 7.9% en el grupo de ANCA´s positivos y 7.1% en el grupo de ANCA´s negativos. También no hubo diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia en ambos grupos.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Gene V. Ball. The history of ANCA's associated vasculitis. *Rheum Dis N Am* 36 (2010) 439-446
- 2.- P. Heeringa, J. W. Cohen Tervaert. Pathophysiology of ANCA-associated vasculitis: Are ANCA really pathogenic?. *Kidney International*, Vol 65 (2004), pp 1564-1567
- 3.- J. Charles Jannette, Alice S. Wilkman, Ronald J. Falk. Diagnostic predictive value of ANCA serology. *Kidney International*, Vol. 53 (1998), pp 796-798
- 4.- Neil Hedger, Judith Stevens, Nick Drey, Sarah Walker, Paul Roderick. Incidence and outcome of pauci-immune rapidly progressive glomerulonephritis in Wessex, UK: a 10-year retrospective study. *Nephrol Dial Transplant* (2000) 15: 1593-1599
- 5.- Ying Gao, Ming-Hui Zhao. Review article: Drug-induced anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrology* 2009; 14, 33-41
- 6.- Marjan C. Slot, Jan Willem Cohen Tervaert, Casper F. M. Franssen, Coen A. Stegeman. Renal survival and prognostic factors in patients with PR3-ANCA associated vasculitis with renal involvement. *Kidney International*, Vol. 63 (2003), pp. 670-677
- 7.- Min Chen, Feng Yu, Su-Xia Wang, Wan-Zhong Zou, Ming-Hui Zhao, Hai-Yan Wang. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-negative Pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *J. Am Soc Nephrol* 18: 599-605, 2007
- 8.- David Jayne. Review article: progress of treatment in ANCA-associated vasculitis. *Nephrology* 2009; 14, 42-48
- 9.- Lalit Pallan, Caroline O. Savage, Lorraine Harper. ANCA-associated vasculitis: from bench research to novel treatments. *Nat. Rev. Nephrol.* 5, 278-286 (2009)

- 10.- Benjamin Wilde, Pieter van Paassen, Oliver Witzke & Jan Willem Cohen Tervaert. New pathophysiological insights and treatment of ANCA-associated vasculitis. *Kidney International* (2011) 79, 599-612.
- 11.- Won K. Han, Hyon K. Choi, Rachel M. Roth, Robert T. McCluskey & John L. Niles. Serial ANCA titers: Useful tool for prevention of relapses in ANCA-associated vasculitis. *Kidney International*, Vol 63 (2003), pp 1079-1085
- 12.- Grant Luxton & Robyn Langham. ANCA serology in the diagnosis and management of ANCA- associated renal vasculitis. *Nephrology* 2008; 13, S 17-S23
- 13.- Mirjan M Van Timmeren, Min Chen & Peter Heeringa. Review article: Pathogenic role of complement activation in anti-neutrophil cytoplasmic auto-antibody-associated vasculitis. *Nephrology* 2009; 14, 16-25
- 14.- Afsha Khan, Catherine A. Lawson, Mark A. Quinn, Amanda H. Isdale, & Michael J. Green. Successful Treatment of ANCA- Negative Wegner's Granulomatosis with Rituximab. *International Journal of Rheumatology* Volume 2010, Article ID 846063, 2 pages
- 15.- J. Charles Jennette, Ronald J. Falk & Adil H. Gasim. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitis. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2011, 20:263-270
- 16.- K. Sampathkumar, M. Ramakrishnan, A. K. Sah, S. Gowtham, R. N. Ajeshkumar. ANCA negative pauci-immune glomerulonephritis with systemic involvement. *Indian Journal of Nephrology* January 2010, Vol. 20: 43-47
- 17.- Jose A. Gomez-Puerta & Xavier Bosch. Anti- Neutrophil Cytoplasmic Antibody Pathogenesis in Small-Vessel Vasculitis. *Am J Pathol* 2009, 175:1970-1798

- 18.-Ronald J. Falk & Charles Jennette. ANCA Disease: Where Is This Field Heading?. *J Am Soc Nephrol* 21: 745-752, 2010
- 19.- Annelies E. Berden, Franco Ferrario, E. Christiaan Hagen, David R. Jayne, J. Charles Jennette, Kensuke Joh, Irmgard Neumann, Laure-Hélène Noël, Charles D. Pusey, Rüdiger Waldherr, Jan A. Bruijn & Ingeborg M. Bejama. Histopathologic Classification of ANCA-Associated Glomerulonephritis. *J. Am Soc Nephrol* 21: 1628-1636, 2010
- 20.- Asha J Chemmalakuzhy, Xin J Zhou & s Susan Hedayati ANCA-Negative glomerulonephritis associated with nonasthmatic Churg-Strauss syndrome. *Nature Clinical Practice Nephrology*, Octobre 2008 Vol. 4 No.10
- 21.- Richard A. Watts & David G.I. Scott. Recent developments in the classification and assessment of vasculitis. *Best Practice & Reserch Clinical Rheumatology* 23 (2009) 429-443
- 22.- Min Chen, Cees G. M. Kallenberg & Ming-Hui Zhao. ANCA-negative pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *Nat. Rev. Nephrol.* 5, 313-318 (2009)
- 23.- Heeringa P & Tervaert JW. Pathophysiology of ANCA-associated vasculitides: are ANCA really pathogenic? *Kidney Int* 2004, 65: 1564–1567
- 24.- Abdel-Salam B, Iking-Konert C, Schneider M, Andrassy K & Hansch GM. Autoantibodies to neutrophil cytoplasmic antigens (ANCA) do not bind to polymorphonuclear neutrophils in blood. *Kidney Int* 2004, 66:1009–1017
- 25.- Specks U. Diffuse alveolar hemorrhage syndromes. *Curr Opin Rheumatol* 2001; **13**: 12–17
- 26.- Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, Hauser T, Hellmich B, Jayne D, Kallenberg CG, Merkel PA, Raspe H, Salvarani C, Scott DG, Stegeman C, Watts R, Westman K, Witter J, Yazici H & Luqmani R: EULAR

recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009, 68:310–317.

27.- Lapraik C, Watts RW, Bacon P, et al. BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology* 2007;46:1–11.

28.- Guilpain P & Mouthon L. Antiendothelial cells autoantibodies in vasculitis-associated systemic diseases. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2008; **35**: 59–65.

29.- Jayne D. Update on the European Vasculitis Study Group trials. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:48–55.

30.- Hung PH, Chiang WC, Chen YM, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis in Taiwanese. *Nephrology (Carlton)* 2004;9:297–303.

## TABLAS Y ANEXOS

<b>Tabla 1. Diagnósticos observados en pacientes con glomerulonefritis pauciinmune en el total de la población</b>		
Diagnóstico	Frecuencia	Porcentaje
Limitada al riñon	4	7.7
PAM	21	40.4
Wegener	27	51.9
Total	52	100.0

<b>Tabla 2. Años en los que se realizaron los diagnósticos de glomerulonefritis pauciinmune</b>		
Año	Frecuencia	Porcentaje
1985	1	1.9
1994	1	1.9
1997	1	1.9
1998	1	1.9
2000	1	1.9
2001	3	5.8
2002	1	1.9
2003	2	3.8
2004	1	1.9
2006	1	1.9
2007	2	3.8
2008	6	11.5
2009	7	13.5
2010	9	17.3
2011	14	26.9
2012	1	1.9
Total	52	100.0

<b>Tabla 3. Años en los que se realizaron las biopsias para el</b>		
--	--	--

<b>diagnóstico de glomerulonefritis pauciinmune</b>		
Año	Frecuencia	Porcentaje
1997	1	1.9
2000	2	3.8
2001	2	3.8
2002	1	1.9
2003	4	7.7
2004	1	1.9
2007	2	3.8
2008	5	9.6
2009	8	15.4
2010	11	21.2
2011	13	25.0
2012	2	3.8
Total	52	100.0

<b>Tabla 4. Presencia de ANCA detectados mediante inmunohistoquímica</b>		
	Frecuencia	Porcentaje
Ausente	14	26.9
Presente	38	73.1
Total	52	100.0

<b>Tabla 5. Características epidemiológicas de los pacientes con glomerulonefritis pauciimmune</b>			
Género	ANCA		Total
	Ausente	Presente	
Femenino	11 (21.2)	22 (42.3%)	33
Masculino	3 (5.8%)	16 (30.8%)	19
Total	26.9%	73.1%	100.0%
Edad	45.57 ± 17.88	50.58 ± 16.04	49.23±16.53

Se presentan resultados en porcentaje y media ± DE

<b>Tabla 6. Frecuencia de diagnósticos en pacientes con glomerulonefritis pauciimmune</b>			
Diagnóstico	ANCA		Total
	Ausente	Presente	
Limitada al riñon	5.8%	1.9%	7.7%
PAM	9.6%	30.8%	40.4%
Wegener	11.5%	40.4%	51.9%
Total	26.9%	73.1%	100.0%

Tabla 6. No existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos

<b>Tabla 7. Comorbilidades presentes en los pacientes con glomerulonefritis pauciinmune</b>			
Diagnóstico	ANCA		Total
	Ausente	Presente	
Diabetes mellitus 2	1 (1.92%)	6 (11.53%)	7 (13.46%)
HAS	2 (3.8%)	7(13.5%)	9 (17.3%)
cardiopatía isquémica	0	3(5.8%)	3 (5.8%)
patología pulmonar	1 (1.92%)	4 (7.7%)	5 (9.6%)
Otras*	6 (11.53%)	2(3.8%)	8 (15.3%)

\*Coledocolitiasis, enfermedad de Graves, Hepatitis B, hipotiroidismo, meningitis, urolitiasis

<b>Tabla 8. Datos clínicos de enfermedad al momento del diagnóstico en pacientes con glomerulonefritis pauciinmune</b>			
Datos clínicos	ANCA		Total
	Ausente	Presente	
Fiebre	3 (5.8%)	16 (30.8%)	19 (36.5%)
Mialgias	1 (1.9%)	4 (7.7%)	5(9.6%)
Artralgias	4 (7.7%)	16(30.8%)	20 (38.5%)
Pérdida de peso	4 (7.7%)	15 (28.8%)	19 (36.5%)
Hemorragia pulmonar	1 (1.9%)	5 (9.6%)	6 (11.5%)
Neuropatía	3 (5.8%)	9 (17.3%)	12 (23.1%)
Involucro pulmonar	3 (5.8%)	9 (17.8%)	12 (23.1%)
Involucro nasal	2 (3.8%)	11 (21.2%)	13 (25%)
Involucro ótico	1 (1.9%)	8 (15.4%)	9 (17.3%)
Involucro oftálmico	1 (1.9%)	8 (15.4%)	9 (17.3%)
Diálisis de inicio	5 (9.6%)	15 (28.8%)	20 (38.5%)

No existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos

<b>Tabla 9. Resultados de estudios de laboratorio en pacientes con glomerulonefritis pauciinmune</b>			
Reactivo	ANCA	Media	DE
BUN (mg/dL)	presentes	48.2705	33.04739
	ausentes	45.9857	29.64334
HG (g/dL)	presentes	10.7763	3.72409
	ausentes	10.3071	2.11604
LEU (cel/mcl)	presentes	10.4553	3.87777
	ausentes	8.1286	3.14555
PLQ (cel/mcl)	presentes	326.47	167.314
	ausentes	296.64	187.649
VSG (cel/mcl)	presentes	58.50	39.110
	ausentes	54.23	36.536
ALB (mg/dL)	presentes	2.9253	.80407
	ausentes	2.7231	.83880

No existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos

<b>Tabla 10. Características histopatológicas en biopsias de pacientes con glomerulonefritis pauciinmune</b>				
Característica	Grado	ANCA		Total
		Ausente	Presente	
Atrofia tubular	LEVE	4 (7.6%)	8 (15.5%)	12 (23%)
	MODERADA	4 (7.6%)	16 (30.7%)	20 (38.4%)
	SEVERA	4 (7.6%)	4 (7.6%)	8 (15.3%)
Fibrosis intersticial	LEVE	6 (11.5%)	10 (19.2%)	16 (30.8%)
	MODERADA	3 (5.8%)	16 (30.8%)	19 (36.5%)
	SEVERA	3 (5.8%)	2 (3.8%)	5 (9.6%)
Glomeruloesclerosis	LEVE	3 (5.8%)	11 (21.2%)	14 (26.9%)
	MODERADA	3 (5.8%)	12 (23.1%)	15 (28.8%)
	SEVERA	3 (5.8%)	3 (5.8%)	6 (11.5%)
Semilunas	SI	9 (17.3%)	22 (42.3%)	31 (59.6%)
	NO	1 (1.9%)	3 (5.8%)	4 (7.7%)
Inmunofluorescencia	SI	0	14 (26.9%)	14 (26.9%)*
	NO	11 (21.2%)	12 (23.1%)	23 (44.2%)

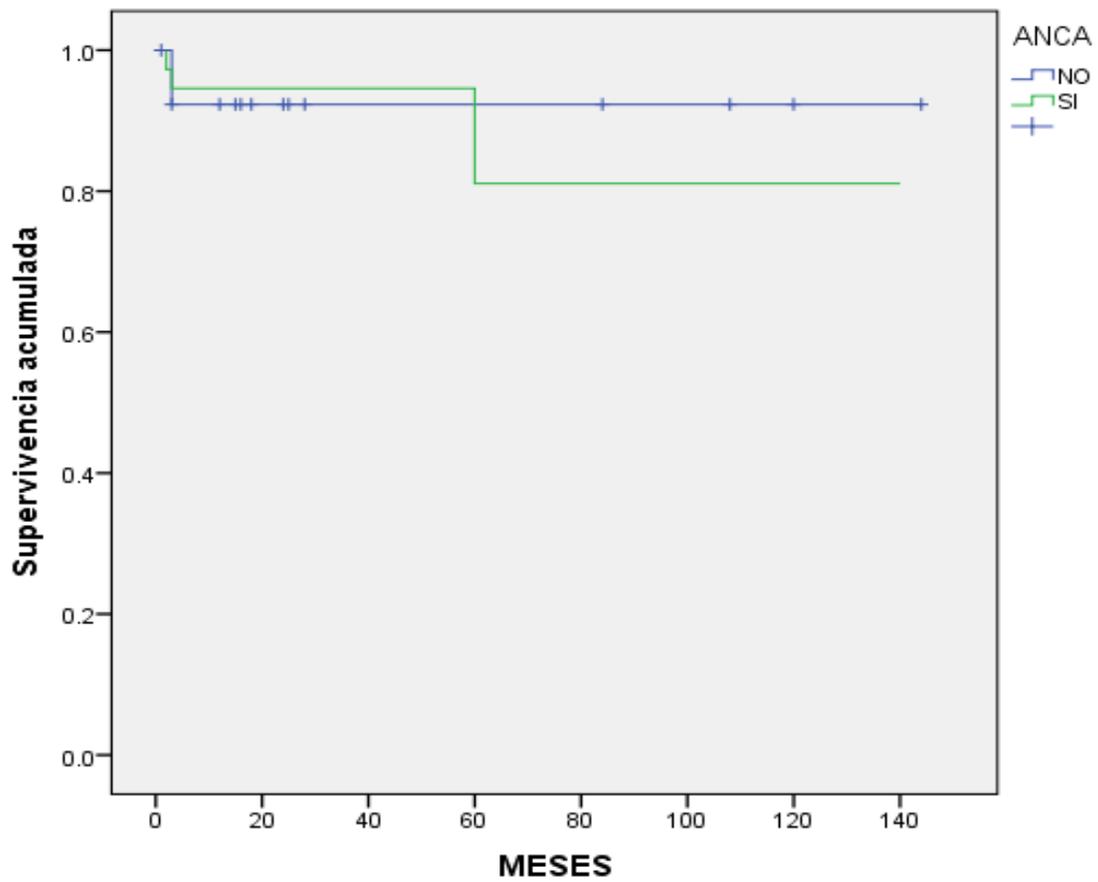
\*Existió diferencia estadísticamente significativa.

<b>Tabla 11. Proteínas presentes por inmunohistoquímica y ELISA en suero de pacientes con glomerulonefritis pauciimmune</b>				
Característica	Presencia	ANCA		Total
		Ausente	Presente	
C	SI	0.0%	29 (55.8%)	29 (55.8%)
	NO	13 (25.%)	9 (17.3%)	22 (42.3%)
P	SI	0.0%	14 (26.9%)	14 (26.9%)
	NO	13 (25%)	24 (46.2%)	37 (71.2%)
MPO	SI	0.0%	12 (23.1%)	12 (23.1%)
	NO	13 (25%)	26 (50%)	39 (75%)
PR3	SI	0.0%	16 (30.8%)	16 (30.8%)
	NO	13 (25%)	44 (43.2%)	35 (67.3%)

No existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos

<b>Tabla 12. Tratamiento administrado al momento del diagnóstico en pacientes con glomerulonefritis pauciimmune</b>			
INMUNOSUPRESOR	ANCA		Total
	Ausente	Presente	
AZA	0.0%	1 (1.9%)	1 (1.9%)
CICLOFOSFAMIDA	10 (19.2%)	31 (59.6%)	41 (78.8%)
MICOFENOLATO	1 (1.9%)	0 (0%)	1 (1.9%)
PREDNISONA	1 (1.9%)	1 (1.9%)	2 (3.8%)
RTX	1 (1.9%)	0.0%	1 (1.9%)
SIN TRATAMIENTO	1 (1.9%)	5 (9.6%)	6 (11.5%)

No existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos



Gráfica 1. Supervivencia de ambos grupos hasta el año 2012. No se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.864$ )