



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**U.M.A.E. ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”**  
**CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”**



**“VALOR PREDICTIVO DE LA COMBINACIÓN DEL ÍNDICE DELTA DE  
NEUTRÓFILOS Y ANCHO DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIA PARA  
DETECTAR ACTIVIDAD EN VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA”**

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN  
**MEDICINA INTERNA**

PRESENTA

**DR. DANIEL GARCIA RIVAS DIAZ GALINDO**

ASESORES DE TESIS

**DRA. GABRIELA MEDINA GARCÍA**

**DRA. ZULLY CASTRO COLÍN**

**DR. MIGUEL ÁNGEL SAAVEDRA SALINAS**

CIUDAD DE MÉXICO

MARZO 2020



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dra. Olga Lidia Vera Lastra  
Profesor titular del curso de Medicina Interna UNAM  
Jefe del departamento de Medicina Interna  
Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"  
Centro Médico Nacional "La Raza" IMSS

Dra. Gabriela Medina García  
Investigador asociado B Unidad de Investigación en Medicina Traslacional en  
Enfermedades Hemato-Oncológicas  
Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"  
Centro Médico Nacional "La Raza" IMSS

Dr. Daniel Garcia Rivas Diaz Galindo  
Médico Residente de cuarto año de la Especialidad de Medicina Interna  
Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"  
Centro Médico Nacional "La Raza" IMSS

No. De Registro R-2019-3501-028

## ÍNDICE

|                                      |           |
|--------------------------------------|-----------|
| <b>CARÁTULA</b>                      | <b>1</b>  |
| <b>HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS</b> | <b>2</b>  |
| <b>RESUMEN</b>                       | <b>4</b>  |
| <b>INTRODUCCIÓN</b>                  | <b>6</b>  |
| <b>MATERIAL Y MÉTODO</b>             | <b>10</b> |
| <b>RESULTADOS</b>                    | <b>12</b> |
| <b>DISCUSIÓN</b>                     | <b>20</b> |
| <b>CONCLUSIONES</b>                  | <b>22</b> |
| <b>BIBLIOGRAFÍA</b>                  | <b>23</b> |
| <b>ANEXOS</b>                        | <b>25</b> |

## RESUMEN

**Título:** Valor predictivo de la combinación del índice delta de neutrófilos y ancho de distribución eritrocitaria para detectar actividad en vasculitis asociadas a ANCA.

**Objetivo:** Determinar el valor predictivo del índice delta de neutrófilos (IDN) y el ancho de distribución eritrocitaria (ADE) para detectar actividad en vasculitis asociadas a ANCA.

**Material y métodos.** Se estudiaron pacientes con granulomatosis con poliangeítis (GPA), granulomatosis con poliangeítis y eosinofilia (GPAE), poliangeítis microscópica (PAM). Se determinó el índice delta de neutrófilos y el ancho de distribución eritrocitaria. Se calculó el puntaje de actividad (BVAS). Se realizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión por grupo y estadística analítica (t de Student y U de Mann-Whitney). Se calculó el área bajo la curva (AUC) para determinar punto de corte con valor predictivo para detectar actividad de la enfermedad se empleó razón de Momios.

**Resultados.** Se incluyeron 19 pacientes, 52.6% masculinos, con edad promedio de  $48.5 \pm 15.3$  años y tiempo de evolución 4.1 (0.1-20) años. El 89% de los pacientes tuvieron GPA. El 42.1% de los pacientes desarrollaron  $\geq 1$  recaídas. El puntaje promedio de BVAS fue de 6 (0-17). Al momento el estudio 79% de pacientes recibían esteroides y todos  $\geq 1$  inmunosupresor. Se encontró una sensibilidad del 75% y especificidad del 58%, con valor de corte  $>2.7$  para el IDN (AUC 0.595), para el ADE sensibilidad del 75% y especificidad de 72% con valor de corte  $>15.1$  (AUC 0.780). La combinación de ambas tuvo sensibilidad del 41%, especificidad del 25% (AUC 0.28).

**Conclusión.** El ADE es útil para detectar actividad en vasculitis asociada a ANCA.

**Palabras clave:** vasculitis asociada a ANCA, ancho de distribución eritrocitaria, índice delta de Neutrófilos

## ABSTRACT

**Title:** Predictive value of the combination of the delta neutrophil index and erythrocyte distribution width to detect activity in ANCA-associated vasculitis.

**Objective:** To determine the predictive value of the delta neutrophil index (DNI) and the erythrocyte distribution width (RDW) to detect activity in ANCA-associated vasculitis.

**Material and methods:** Patients with granulomatosis with polyangiitis (GPA), granulomatosis with polyangiitis and eosinophilia (GPAE) and microscopic polyangiitis (PAM) were studied. The neutrophil delta index and the erythrocyte distribution width were determined. Activity score (BVAS) was calculated. Descriptive statistics were performed with measures of central tendency and dispersion by group and analytical statistics (Student's t and Mann-Whitney's U test). The area under the curve (AUC) was calculated to determine cut-off point with predictive value to detect disease activity. Sensitivity (S), specificity (E), positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) were calculated.

**Results:** Nineteen patients were included, 52.6% males, with an average age of  $48.5 \pm 15.3$  years and disease course 4.1 (0.1-20) years, 89% of patients had GPA. 42.1% of patients presented  $\geq 1$  relapses. The average BVAS score was 6 (0-17). At the time the study 79% of patients received steroids and all  $\geq 1$  immunosuppressant treatment. A sensitivity of 75% and specificity of 58% was found, with cut-off value  $>2.7$  for the DNI (AUC of 0.595), for RDW sensitivity of 75% and specificity of 72% with cut-off value  $>15.1$  (AUC of 0.780). The combination of both indexes had sensitivity of 41%, specificity of 25% (AUC of 0.28).

**Conclusion.** RDW is a useful tool for detecting activity in ANCA-associated vasculitis.

**Keywords:** ANCA-associated vasculitis, erythrocyte distribution width, neutrophil delta index

## INTRODUCCIÓN

Las vasculitis asociadas a ANCA (anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo) son un grupo heterogéneo de condiciones tipificadas por su habilidad para causar inflamación de los vasos con o sin necrosis. Se presentan con una amplia variedad de signos y síntomas, que sí se dejan evolucionar, conllevan una alta mortalidad y morbilidad. <sup>1</sup>

Las vasculitis asociadas a ANCA incluyen la granulomatosis con poliangeítis (GPA), previamente llamada granulomatosis de Wegener, poliangeítis microscópica (MPA), granulomatosis con poliangeítis y eosinofilia (EGPA), previamente llamada síndrome de Churg-Strauss. Estas 3 vasculitis sistémicas primarias son enfermedades multiorgánicas caracterizadas por vasculitis necrotizante pauci-inmune de pequeño y mediano vaso. <sup>2</sup>

La nomenclatura de estas 3 entidades proviene de la revisión de 2012 de la Conferencia Internacional del Consenso de Chapel Hill como un grupo específico de vasculitis de pequeño vaso, distinta de las vasculitis mediadas por complejos inmunes. <sup>3</sup>

El sistema de clasificación no debería estar limitado a proveer definiciones o descripciones de la enfermedad, sino también ser útil como herramienta práctica para el reconocimiento de la enfermedad, decisiones de tratamiento y predicción de pronóstico en la práctica clínica. La evidencia acumulada sugiere que la clasificación de pacientes por especificidad de ANCA puede proveer información clínicamente útil mejor que el diagnóstico basado en características clínicas únicamente. <sup>4</sup>

La incidencia anual de vasculitis asociadas a ANCA oscila entre 13 a aproximadamente 20 casos por millón de individuos y la prevalencia varía entre 46 a 184 casos aproximadamente por millón de individuos a nivel mundial. La EGPA es la menos común de las 3 vasculitis asociadas a ANCA. <sup>5</sup>

El curso de las vasculitis sistémicas difiere de manera considerable de un paciente a otro. El diagnóstico temprano y el tratamiento tienen el objetivo de reducir el daño y riesgo de complicaciones. El diagnóstico erróneo o retrasado tiene influencia en el pronóstico de manera importante si se ven involucrados órganos de importancia crítica. El manejo cuidadoso con seguimiento a largo

plazo, tiene como objeto preservar la salud y las consecuencias económicas dependen del costo para el paciente y la sociedad como producto del daño. <sup>6</sup>

Ya que el involucro multiorgánico es común, es importante realizar una evaluación clínica estructurada en los pacientes con este diagnóstico. El examen puede ser facilitado con el uso de herramientas clínicas que conformen una lista de puntos específicos afectados. Lo anterior debería ser realizado en cada visita médica para detectar nuevo involucro orgánico, el cual puede desarrollarse en cualquier momento del curso de la enfermedad. <sup>7</sup>

El curso clínico de la vasculitis sistémica puede estar caracterizado por una recaída severa de la enfermedad que incluso obligue a la admisión en una unidad de cuidados intensivos; aproximadamente el 42% de pacientes con forma necrotizante de vasculitis recibe el diagnóstico en una unidad de cuidados intensivos. <sup>8</sup>

La versión 2 de la escala de actividad en vasculitis de Birmingham (BVAS) ha sido el “gold standard” para la evaluación de la actividad de la enfermedad en ensayos clínicos. Actualmente la versión 3 del BVAS está validada y lista para ser usada en ensayos clínicos. Existe evidencia de que la recaída de la actividad de la enfermedad puede ocurrir en un órgano o sistema previamente respetado por la enfermedad, por lo cual el examen clínico y el interrogatorio deben ser comprensibles y estructurados. Actualmente la versión 3 del BVAS representa una herramienta sólida y robusta para la evaluación estándar en vasculitis sistémica. <sup>9</sup>

Un punto importante en el seguimiento de pacientes, es establecer el pronóstico y detectar de manera temprana, las recaídas de la enfermedad. Aunque la detección de ANCA tiene importancia diagnóstica y pronóstica en vasculitis asociadas a ANCA, la utilidad de determinaciones seriadas de ANCA es menos clara. Existe una variabilidad considerable en la literatura en el valor de ANCA seriados. <sup>2</sup>

En un metaanálisis realizado con este enfoque, se concluyó que la elevación y persistencia de ANCA durante la remisión de vasculitis, sólo predijo de manera modesta la subsecuente recaída de la enfermedad y que la determinación de ANCA rutinariamente, no altera las estimaciones clínicas de riesgo de manera suficiente para alterar la práctica clínica de manera sustancial. <sup>10</sup>

En un estudio realizado por Tomasson et. al <sup>11</sup> , un incremento en la herramienta de valoración global del paciente, que captura datos subjetivos de los pacientes respecto a la actividad de su propia enfermedad no considerados en las herramientas manejadas por el médico, frecuentemente antecede a la detección de actividad realizada por el clínico con datos discordantes entre ambas herramientas de detección.

En este sentido, actualmente, existen líneas de investigación enfocadas a la búsqueda de biomarcadores que faciliten la detección o predicción de recaídas de la enfermedad de manera temprana para establecer el tratamiento de manera oportuna y limitar las complicaciones y secuelas.

Un aspecto novedoso de relevancia en la patogénesis de las vasculitis asociadas a ANCA en la activación de neutrófilos, son las trampas extracelulares de neutrófilos (NETs), también involucradas en otras enfermedades autoinmunes. Wang et. al. <sup>12</sup> estudiaron las NETs circulantes como biomarcadores de actividad de la enfermedad en pacientes adultos con vasculitis asociadas a ANCA y sugirieron que los niveles circulantes de NETs no son útiles para determinar la actividad de la enfermedad en vasculitis asociadas a ANCA; aunque los niveles séricos fueron más altos que en pacientes sanos, no hubo diferencia al compararlos entre pacientes con vasculitis activa y aquellos en remisión.

En otro estudio, los pacientes con vasculitis asociada a ANCA activa mostraron niveles circulantes de remanentes de NET más elevados que pacientes en remisión y que en controles sanos. Los niveles de remanentes de NET tuvieron correlación positiva con la actividad de la enfermedad y los conteos de neutrófilos, pero con correlación inversa a ANCAs. <sup>13</sup>

En el estudio realizado por Ho Jae Kim et. al <sup>14</sup> , utilizaron el ancho de distribución eritrocitaria como biomarcador en vasculitis asociada a ANCA, excluyeron a pacientes con anemia y demostraron que el ancho de distribución eritrocitaria (ADE) puede predecir actividad de vasculitis en pacientes con diagnóstico de granulomatosis con poliangeítis. El ancho de distribución eritrocitaria correlacionó de manera significativa con el BVAS en pacientes con GPA, e incluso fue el único predictor independiente a BVAS en el análisis de regresión lineal multivariada. De igual manera, se observó que un aumento en el ancho de distribución eritrocitaria

mayor a 15.4% fue un fuerte predictor de desarrollo de forma severa de granulomatosis con poliangeítis.

Juoyung Yoo et. al <sup>15</sup>, reportaron por primera vez que el índice delta de neutrófilos se asocia con BVAS al momento del diagnóstico y podría predecir recaída de la enfermedad durante el seguimiento de pacientes con vasculitis asociada a ANCA, en particular en granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica. El índice delta de neutrófilos mayor de 0.65% tuvo un riesgo significativamente mayor de vasculitis severa que aquellos fuera de dicho rango al momento del diagnóstico; durante el seguimiento, dicho valor de corte del índice delta de neutrófilos predijo mayor riesgo de recaída en GPA y MPA.

Esta fue la primera vez que se utilizaron dichos marcadores para detectar actividad de vasculitis o predecir recaída de la enfermedad en vasculitis asociada a ANCA, ya que previamente se habían empleado el índice delta de neutrófilos en esta área de investigación para diferenciar entre recaída e infección en fiebre en pacientes con lupus eritematoso sistémico por Pyo et. al. <sup>16</sup>, quienes observaron la utilidad del índice delta de neutrófilos con un valor de corte de 2.8% para predecir infección, sin embargo, no fue comparado con el valor de índice delta de neutrófilos en pacientes con lupus eritematoso sistémico en remisión, además de que no se combinó con otros biomarcadores como PCR y calcitonina.

Hasta el día de hoy, los intentos por establecer un biomarcador asequible y fácil de utilizar, que haya demostrado eficacia para detectar actividad de manera temprana en vasculitis asociada a ANCA no han logrado demostrar su eficacia y reproducibilidad, por lo que en base a los antecedentes más recientes, proponemos la combinación de dos biomarcadores fáciles de realizar en la práctica clínica en asociación con BVAS para detectar actividad de vasculitis asociada a ANCA oportunamente.

## MATERIAL Y MÉTODO

Diseño: Se realizó un estudio transversal, descriptivo, analítico en el servicio de Reumatología de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) Hospital de Especialidades, “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Centro Médico Nacional (CMN) “la Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social. La población de estudio fueron los pacientes derechohabientes adultos con diagnóstico de granulomatosis con poliangeítis, granulomatosis eosinofílica con poliangeítis y poliangeítis microscópica, en seguimiento por consulta externa u hospitalizados. Se incluyeron hombres y mujeres, edad  $\geq 18$  años, diagnóstico de GPA, EGPA y PAM de acuerdo a la revisión de 2012 de la Conferencia Internacional del Consenso de Chapel Hill, pacientes ambulatorios y hospitalizados, derechohabientes del IMSS. Los criterios de exclusión fueron infección aguda en el momento de la inclusión al estudio, retiro del consentimiento, muestras inadecuadas o con procesamiento incompleto de las mismas. Los criterios de no inclusión fueron anemia grave de acuerdo a la clasificación OMS (hemoglobina menor o igual de 8 gr/dl), coexistencia de embarazo o neoplasias al momento del estudio, intervención terapéutica en pacientes de diagnóstico reciente o modificación del tratamiento en el intervalo de los últimos 3 meses en el caso de pacientes con tratamiento previo. Se empleó la fórmula para el tamaño de muestra, calculándose una muestra de 17 elementos de estudio y se encontraron 19 pacientes. Se registraron las variables de importancia para este estudio, ya sea a través de su interrogatorio directo, indirecto o mediante el expediente físico o digital, por medio del registro de resultados de exámenes de laboratorio o de su cartilla de citas para el caso de variables antropométricas. (Peso, Talla, Índice de Masa Corporal, Perímetro Abdominal), Índice de Masa Corporal (IMC peso corporal (kg) / altura<sup>2</sup> (m)). Se recabó la presencia de comorbilidades y el uso de fármacos, tiempo de evolución de la enfermedad y tratamientos previos recibidos. Se citó a los pacientes para valoración y toma de muestras de sangre venosa, previo a instaurar o realizar cualquier modificación terapéutica; dichas muestras se enviaron a realización de biometría hemática que incluyó índice de lobularidad, determinación de PCR, VSG, toma de hemocultivos y cultivos adicionales en caso de síntomas guía, determinación de índice delta de neutrófilos y ancho de distribución eritrocitaria.

Los datos se procesaron con estadística descriptiva calculando medidas de tendencia central con estadística analítica según correspondiera a la distribución de los datos.

Las comparaciones entre los resultados de variables continuas, se desarrolló por medio de t de Student para variables de distribución normal, mientras que la prueba U Mann-Whitney se utilizó para variables ordinales o de distribución no normal. Se realizó curva ROC para índice delta de neutrófilos y ancho de distribución eritrocitaria para determinar en qué punto de corte tuviera valor predictivo para detectar actividad de la enfermedad y con el fin de establecer el punto de corte óptimo de sensibilidad y especificidad para detectar actividad de la enfermedad en correlación con BVAS.

## RESULTADOS

Se incluyeron a 19 pacientes con diagnóstico de vasculitis ANCA positivo [incluyendo granulomatosis con poliangeítis (GPA), Granulomatosis con poliangeítis y eosinofilia (EGPA) y poliangeítis microscópica (PAM)] atendidos en el Hospital de Especialidades CMN La Raza. Diez pacientes (52.6%) fueron hombres y 9 (47.4%) mujeres, con una edad media de  $48.5 \pm 15.3$  años. En cuanto al tipo de vasculitis, 17 (89.5%) tuvieron GPA, 1 (5.3%) EGPA y 1 (5.3%) PAM. Dos pacientes (10.5%) tenían como comorbilidad diabetes tipo 2 (DT2) y 5 (26.3%) hipertensión arterial (HAS). (Tabla 1).

**TABLA 1: CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON VASCULITIS.**

| Variable                      | n = 19         |            |
|-------------------------------|----------------|------------|
| <b>Edad (años)</b>            | 48.5 ± 15.3    |            |
| <b>Sexo</b>                   | Hombre         | 10 (52.6%) |
|                               | Mujer          | 9 (47.4%)  |
| <b>Años de evolución</b>      | 4.1 (0.1-20)   |            |
| <b>Peso (Kg)</b>              | 68.2 ± 13.1    |            |
| <b>Talla (cm)</b>             | 160.8 ± 10.1   |            |
| <b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b> | 26.6 ± 6.3     |            |
| <b>Comorbilidades</b>         | DT2            | 2 (10.5%)  |
|                               | HAS            | 5 (26.3%)  |
|                               | Hipotiroidismo | 1 (5.2%)   |
|                               | ERC            | 1 (5.2%)   |
| <b>Recaídas</b>               | Sin recaídas   | 11 (57.9%) |
|                               | Una            | 5 (25.3%)  |
|                               | Más de 2       | 3 (15.8%)  |
| <b>Puntaje BVAS</b>           | 6 (0-17)       |            |

Relacionado al tratamiento, 15 recibieron glucocorticoides, de los cuales, 4 (21.1%) tuvieron una dosis entre 5-20 mg/día y 11 (57.9%) más de 20 mg/día, 6

pacientes (31.5%) fueron tratados con ciclofosfamida y 2 (10.5%) con rituximab. (Tabla 2).

**TABLA 2: TRATAMIENTO RECIBIDO.**

| <b>Medicamentos</b>            |           | <b>n= 19</b> |
|--------------------------------|-----------|--------------|
| <b>Glucocorticoides</b>        | No        | 4 (21.1%)    |
|                                | 5-20 mg   | 4 (21.1%)    |
|                                | >20 mg    | 11 (57.9%)   |
| <b>Azatioprina</b>             | 8 (42.1%) |              |
| <b>Ciclofosfamida</b>          | 6 (31.5%) |              |
| <b>Metilprednisolona</b>       | 1 (5.2%)  |              |
| <b>Metotrexate</b>             | 1 (5.2%)  |              |
| <b>Micofenolato de Mofetil</b> | 2 (10.5%) |              |
| <b>Plasmaféresis</b>           | 1 (5.2%)  |              |
| <b>Rituximab</b>               | 2 (10.5%) |              |
| <b>Tacrolimus</b>              | 1 (5.2%)  |              |

Al momento del estudio se detectó elevación de la proteína C reactiva en un 78.9% de la muestra de pacientes (15 de 19), 12 pacientes (63.1%) presentaban velocidad de sedimentación globular prolongada, 3 pacientes (15.8%) con eosinofilia y un paciente con anemia severa. Solamente en un paciente se reportó la presencia de infección por tuberculosis. Los resultados paraclínicos de los pacientes se muestran en la tabla 3.

**TABLA 3: LABORATORIOS.**

| <b>Pruebas de laboratorio</b>                      | <b>Valores</b>  |
|--|-----------------|
| <b>Proteína C reactiva (mg/l)</b>                  | 9.1 (3.02-51.2) |
| <b>Velocidad de Sedimentación Globular (mm/hr)</b> | 29 (1-34)       |
| <b>Leucocitos (por ml)</b>                         | 7836 ± 3303     |
| <b>Neutrófilos (por ml)</b>                        | 65.5 ± 11.6     |
| <b>Linfocitos (%)</b>                              | 24.3 ± 9.1      |
| <b>Eosinófilos (%)</b>                             | 1.9 (0.4-11.3)  |
| <b>Hemoglobina (g/dl)</b>                          | 14.2 (7-16.2)   |
| <b>Creatinina (mg/dl)</b>                          | 0.9 (0.36-3.1)  |
| <b>Tasa de filtrado glomerular (ml/min)</b>        | 79.4 ± 35.9     |
| <b>Índice de lobularidad</b>                       | 2.1 (0-2.37)    |
| <b>Índice delta de neutrófilos</b>                 | 1 (-44.6-4.8)   |
| <b>Ancho de distribución eritrocitaria</b>         | 15.68 ± 1.6     |

Se determinó la diferencia entre el índice delta de neutrófilos (IDN) y el ancho de distribución eritrocitaria (ADE) con la actividad de la enfermedad, siendo el último el que mostró diferencia significativa. (Tabla 4).

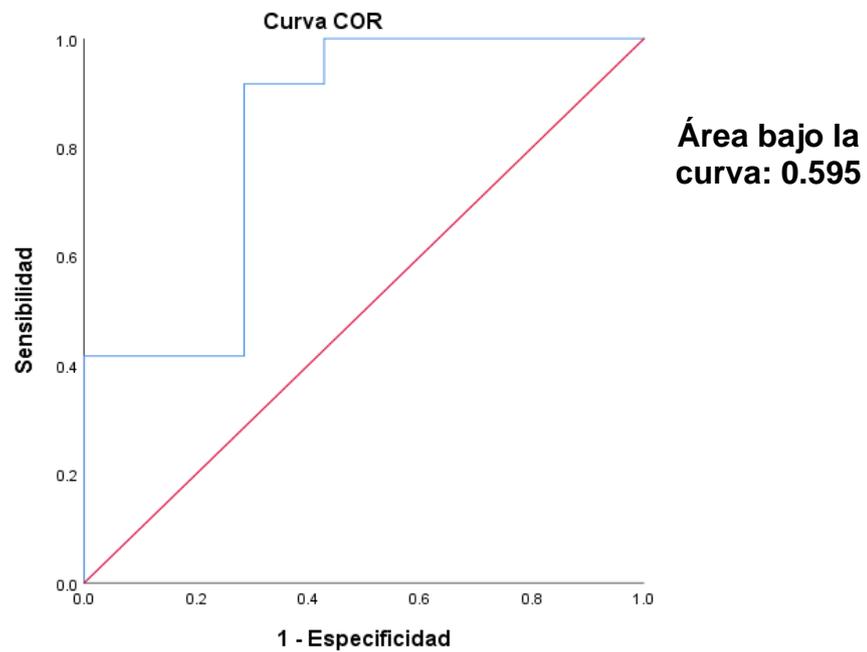
**TABLA 4: BIOMARCADORES ANALIZADOS EN PACIENTES CON VASCULITIS Y PRESENCIA DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD.**

| <b>Variable</b>                            | <b>Sin actividad</b> | <b>Con actividad</b> | <b>P</b>           |
|--|----------------------|----------------------|--------------------|
| <b>Índice Delta de Neutrófilos</b>         | -0.2 (-2.9-1.7)      | 1.5 (-44.6 - 4.8)    | 0.127 <sup>a</sup> |
| <b>Ancho de Distribución Eritrocitaria</b> | 14.6 ± 0.7           | 16.1 ± 1.7           | 0.047 <sup>b</sup> |

<sup>a</sup>= Prueba de U de Mann-Whitney; <sup>b</sup>=Prueba de T de Student.

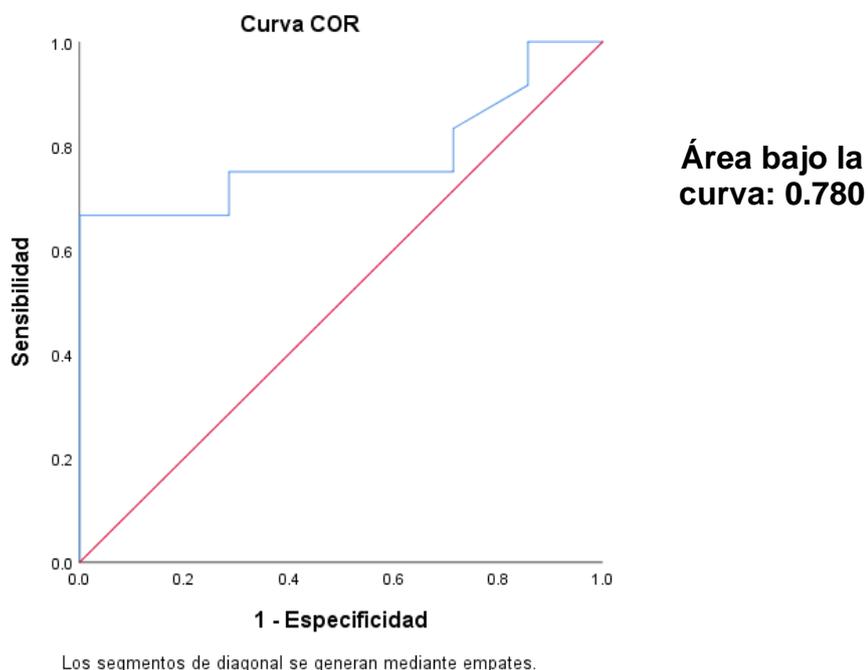
Se realizó curva ROC para determinar la sensibilidad y especificidad del IDN, encontrando que valores mayores a 2.7 tienen una sensibilidad para detectar actividad de vasculitis del 75% y una especificidad del 58%. (Gráfica 1)

**GRAFICA 1: CURVA ROC DE SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DEL IDN PARA DETECTAR ACTIVIDAD EN VASCULITIS ANCA (+).**



Se realizó curva ROC para ADE, encontrándose que valores mayores a 15.1, la sensibilidad es del 75% y especificidad de 72% para detectar actividad de vasculitis ANCA (+). (Gráfica 2)

**GRAFICA 2: CURVA ROC DE SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DEL ADE PARA DETECTAR ACTIVIDAD EN VASCULITIS ANCA (+).**



Se calcularon el valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) para IDN y ADE, donde se obtuvo para el IDN un VPP del 75% y VPN del 57% con un valor de corte de 2.7. En tanto que el ADE tuvo un VPP del 81% y un VPN del 62.5% con un valor de corte de 15.1. (Tabla 5).

Se obtuvo la sensibilidad y la especificidad de la combinación del IDN + ADE, donde se obtuvo una sensibilidad del 41%, especificidad del 25%, VPP 87.5% y VPN del 54.5%. (Tabla 5).

**TABLA 5: SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, VALORES PREDICTIVOS POSITIVO Y NEGATIVO DEL ADE Y EL IDN EN VASCULITIS ASOCIADA A ANCA.**

| <b>Variable</b>                  | <b>ADE (&gt;15.1)</b> | <b>IDN (&gt;2.7)</b> | <b>ADE+IDN</b> |
|----------------------------------|-----------------------|----------------------|----------------|
| <b>Sensibilidad</b>              | 75%                   | 75%                  | 41%            |
| <b>Especificidad</b>             | 72%                   | 58%                  | 25%            |
| <b>Valor predictivo positivo</b> | 81%                   | 75%                  | 87.5%          |
| <b>Valor predictivo negativo</b> | 62.5%                 | 57%                  | 54.5%          |

Se determinó la concordancia entre el diagnóstico de actividad de vasculitis por puntaje del BVAS con el punto de corte del IDN, donde se obtuvo un coeficiente kappa de concordancia BVAS/IDN del 0.417, la cual se considera como moderada. De la misma forma, se determinó la concordancia del BVAS con el ADE, con un coeficiente kappa de 0.451, considerándose moderada. (Tabla 5 y 6).

**TABLA 6: CONCORDANCIA BVAS/IDN PARA DIAGNÓSTICO DE ACTIVIDAD DE VASCULITIS.**

|   | <b>Diagnóstico de actividad con puntaje BVAS</b> |            |           |           |
|---|--|------------|-----------|-----------|
|   |  | Sí         | No        | Total     |
| <b>Diagnóstico de actividad por IDN</b> | Sí   | 10 (76.9%) | 3 (23.1%) | 13 (100%) |
|   | No   | 2 (33.3%)  | 4 (66.7%) | 6 (100%)  |
| <b>Total</b>                            |  | 12 (63.2%) | 7 (36.8%) | 19 (100%) |
| <b>Kappa</b>                            | 0.417  |            |           |           |
| <b>P</b>                                | 0.067  |            |           |           |

**TABLA 7: CONCORDANCIA BVAS/ADE PARA DIAGNÓSTICO DE ACTIVIDAD DE VASCULITIS.**

|   | <b>Diagnóstico de actividad con puntaje BVAS</b> |            |           |           |
|---|--|------------|-----------|-----------|
|   |  | Sí         | No        | Total     |
| <b>Diagnóstico de actividad por ADE</b> | Sí   | 9 (81.8%)  | 2 (18.2%) | 11 (100%) |
|   | No   | 3 (37.5%)  | 5 (62.5%) | 8 (100%)  |
| <b>Total</b>                            |  | 12 (63.2%) | 7 (36.8%) | 19 (100%) |
| <b>Kappa</b>                            | 0.451  |            |           |           |
| <b>P</b>                                | 0.048  |            |           |           |

## DISCUSIÓN

En este estudio se encontró que el Ancho de Distribución Eritrocitaria (ADE) tiene utilidad como predictor de actividad en vasculitis asociado a ANCA, a diferencia del índice Delta de Neutrófilos (IDN), el cual no logró demostrar dicha utilidad. Se combinaron ambos índices para aumentar la sensibilidad y especificidad, sin embargo, los resultados no fueron significativos.

Tanto el ADE como el IDN han sido empleados en múltiples estudios internacionales fuera del contexto de las enfermedad reumáticas. El ADE se utilizó en vasculitis asociada a ANCA para predecir actividad de la enfermedad en el estudio retrospectivo conducido por Kim HJ y cols.<sup>14</sup> en 2018 en Corea; en dicho estudio se demostró que el ADE puede predecir actividad de vasculitis en pacientes con granulomatosis con poliangéitís (GPA), y fue el único predictor independientemente del puntaje BVAS, con un valor de corte de 15.4% medido al momento del diagnóstico con riesgo de mayor severidad de la enfermedad. Dichos resultados son similares en nuestro estudio, en el que se estableció un valor de corte de 15.1% para el ADE medida en un solo momento independiente del tiempo de diagnóstico para detectar actividad en vasculitis asociada a ANCA medida por BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score), con una sensibilidad y especificidad significativas. En otro estudio retrospectivo realizado por Yoo J y cols.<sup>15</sup> en 2018 en Corea, se reportó por primera vez que el IDN se asocia al BVAS al momento del diagnóstico, y que además es útil para predecir recaídas durante el seguimiento de los pacientes con vasculitis asociada a ANCA, específicamente con diagnóstico de granulomatosis con poliangéitís (GPA). En nuestro estudio se utilizó el IDN medido independiente del tiempo de diagnóstico para establecer el punto de corte que confiera mayor sensibilidad y especificidad para detectar actividad en vasculitis asociada a ANCA en relación con BVAS, con lo cual se obtuvo un valor de 2.7, a partir del cual, mostró una sensibilidad aceptable con una baja especificidad.

En base a estos 2 estudios principales, los cuales fueron innovadores en aplicar dichos biomarcadores en vasculitis asociada a ANCA como auxiliares para detectar o predecir actividad de la enfermedad, se planteó la hipótesis general, de que utilizando tanto el IDN como el ADE en combinación, se podría obtener una mayor sensibilidad y especificidad para detectar actividad en vasculitis ANCA

medida por BVAS. Los resultados en nuestro estudio no fueron favorables para demostrar la utilidad de la combinación de dichos índices, con baja sensibilidad y especificidad; más aún, no pudimos reproducir las ventajas adicionales que se mostraron en los estudios realizados por Kim HJ y cols.<sup>14</sup> y Yoo J y cols.<sup>15</sup> como la capacidad de predecir recaídas, severidad de la enfermedad y refractariedad debido a los distintos diseños de estudio, lo cual podría ser explicado por el momento de medición de ambos índices respecto al tiempo de diagnóstico. En nuestro estudio, el IDN sólo o combinado con ADE no mostró buena sensibilidad ni especificidad para detectar actividad en vasculitis asociada a ANCA.

Las limitaciones de nuestro estudio que podrían explicar la falta de correlación con la literatura actual, fueron el número limitado de pacientes incluidos, por ende, muestra insuficiente para estratificación por subgrupos de acuerdo a la gravedad de la enfermedad u órganos afectados, heterogeneidad entre los pacientes por tiempo de diagnóstico y tratamiento, siendo esto más evidente en el IDN, en el que el rango de intervalo medido fue muy amplio, lo cual refleja la heterogeneidad entre los pacientes incluidos en nuestro estudio, desde pacientes de reciente diagnóstico con actividad alta de la enfermedad y pacientes con diagnóstico antiguo, con o sin recaídas, y algunos sin actividad medida al momento del estudio.

La fortaleza principal de nuestro estudio es que por primera vez se combinaron dichos índices como biomarcadores de actividad en vasculitis asociada a ANCA en correlación con las escalas clínicas utilizadas habitualmente en la práctica clínica de manera estandarizada, con el fin de proveer de herramientas adicionales.

De igual forma, estos resultados sugieren la necesidad de ampliar el grupo de estudio y estratificar a los sujetos de estudio por presencia o ausencia de actividad, tipo de manifestaciones clínicas presentadas en los pacientes con actividad, e incluso su asociación con la escala FFS (Five Factor Score), lo cual podría reflejar implicaciones pronósticas de los biomarcadores, como se menciona en la literatura actual.

## **CONCLUSIONES**

Nuestro estudio mostró que el ADE resultó útil para detectar actividad en vasculitis asociada a ANCA. El IDN sólo o combinado con ADE no mostró buena sensibilidad ni especificidad para detectar actividad en vasculitis asociada a ANCA. Es necesario un estudio multicéntrico para aumentar el tamaño de la muestra y poder estratificar por grupos para confirmar o negar estos hallazgos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Yates M, Watts R. ANCA-associated vasculitis. *Clinical Medicine*. 2017; 17(1): 60-4.
2. Lally L, Spiera R. Current landscape of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis; classification, diagnosis and treatment. *Rheum Dis Clin N Am*. 2015; 41: 1-19.
3. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013; 65: 1-11.
4. Cornec D, Cornec-Le Gall E, Fervenza FC, Specks U. ANCA-associated vasculitis - clinical utility of using ANCA specificity to classify patients. *Nat Rev Rheumatol*. 2016; 12: 570-579.
5. Salvadori M, Tsalouchos A. Epidemiology and pathogenesis of ANCA-associated vasculitis (Internet). Italy. *Reviews in Immunology*. 2018 Mar. 25 p. Disponible en: [www.smgebooks.com](http://www.smgebooks.com)
6. Miller A, Chan M, Wilk A, Misbah SA, Luqmani RA. An approach to the diagnosis and management of systemic vasculitis. *Clinical and Experimental Immunology*. 2009; 160: 143-160.
7. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC et. al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:310–17.
8. Biscetti F, Carbonella A, Parisi F, Bosello SL, Schiavon F, et. al. The prognostic significance of the Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) with systemic vasculitis patients transferred to the intensive care unit (ICU). *Medicine*. 2016; 95(48).
9. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, Carruthers D, Dasgupta B, et. al. Modification and Validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (versión 3). *Ann Rheum Dis*. 2009; 68: 1827-1832.
10. Tomasson G, Grayson PC, Mahr AD, LaValley M, Merkel PA. Value of ANCA measurements during remisión to predict a relapse of ANCA-associated vasculitis – a meta-analysis. *Rheumatology* 2012; 51:100-109.
11. Tomasson G, Davis JC, Hoffman GS, McCune WJ, Specks U et. al. The valure of a patient global assesment of disease activity in granulomatosis

- with polyangiitis (Wegener's). *Arthritis and Rheumatology*. 2014; 66(2):428-432.
12. Brogan P, Eleftheriou D. Vasculitis update: pathogenesis and biomarkers. *Pediatr Nephrol*. 2018; 33:187-198.
  13. Berthelot JM, Le Goff B, Neel A, Maugars Y, Hamidou M. NETosis: At the crossroads of rheumatoid arthritis, lupus, and vasculitis. *Joint Bone Spine*. 2017; 84:225-262.
  14. Kim HJ, Yoo J, Min JS, Jungsik SJ, Park YB et. al. Red blood cell distribution width can predict vasculitis activity score and prognosis in granulomatosis with polyangiitis. *Yonsei Med J*. 2018; 59: 294-302.
  15. Yoo J, Soo AS, Min JS, Jungsik SJ, Park YB et. al. Delta Neutrophil Index is associated with vasculitis activity and risk of relapse in ANCA-associated vasculitis. *Yonsei Med J*. 2018; 59(3):397-405.
  16. Pyo JY, Park JS, Park Y-B, Lee S-K, Ha Y-J et. al. Delta Neutrophil Index as a marker for differential diagnosis between flare and infection in febrile systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2013; 22:1102-1109.

# ANEXOS

## ANEXO 1

### Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3)

Patient ID:

Date of birth:

Total score:

Assessor:

Date of assessment

|  |  |
|--|--|
| Tick an item <b>only</b> if attributable to active vasculitis. If there are no abnormalities in a section, please tick 'None' for that organ-system.   | If <b>all</b> abnormalities are due to persistent disease (active vasculitis which is not new/worse in the prior 4 weeks), tick the <b>PERSISTENT</b> box at the bottom right corner   |
| <b>Is this the patient's first assessment?</b>   | <b>Yes <input type="radio"/></b> <b>No <input type="radio"/></b>   |
| None                      Active disease   | None                      Active disease   |
| <b>1. General</b> <input type="radio"/> Myalgia <input type="radio"/> Arthralgia / arthritis <input type="radio"/> Fever $\geq 38^{\circ}$ C <input type="radio"/> Weight loss $\geq 2$ kg <input type="radio"/>   | <b>6. Cardiovascular</b> <input type="radio"/> Loss of pulses <input type="radio"/> Valvular heart disease <input type="radio"/> Pericarditis <input type="radio"/> Ischaemic cardiac pain <input type="radio"/> Cardiomyopathy <input type="radio"/> Congestive cardiac failure <input type="radio"/>   |
| <b>2. Cutaneous</b> <input type="radio"/> Infarct <input type="radio"/> Purpura <input type="radio"/> Ulcer <input type="radio"/> Gangrene <input type="radio"/> Other skin vasculitis <input type="radio"/>   | <b>7. Abdominal</b> <input type="radio"/> Peritonitis <input type="radio"/> Bloody diarrhoea <input type="radio"/> Ischaemic abdominal pain <input type="radio"/>  |
| <b>3. Mucous membranes / eyes</b> <input type="radio"/> Mouth ulcers <input type="radio"/> Genital ulcers <input type="radio"/> Adnexal inflammation <input type="radio"/> Significant proptosis <input type="radio"/> Scleritis / Episcleritis <input type="radio"/> Conjunctivitis / Blepharitis / Keratitis <input type="radio"/> Blurred vision <input type="radio"/> Sudden visual loss <input type="radio"/> Uveitis <input type="radio"/> Retinal changes (vasculitis / thrombosis / exudate / haemorrhage) <input type="radio"/> | <b>8. Renal</b> <input type="radio"/> Hypertension <input type="radio"/> Proteinuria >1+ <input type="radio"/> Haematuria $\geq 10$ RBCs/hpf <input type="radio"/> Serum creatinine 125-249 $\mu\text{mol/L}^*$ <input type="radio"/> Serum creatinine 250-499 $\mu\text{mol/L}^*$ <input type="radio"/> Serum creatinine $\geq 500$ $\mu\text{mol/L}^*$ <input type="radio"/> Rise in serum creatinine >30% or fall in creatinine clearance >25% <input type="radio"/> <b>*Can only be scored on the first assessment</b> |
| <b>4. ENT</b> <input type="radio"/> Bloody nasal discharge / crusts / ulcers / granulomata <input type="radio"/> Paranasal sinus involvement <input type="radio"/> Subglottic stenosis <input type="radio"/> Conductive hearing loss <input type="radio"/> Sensorineural hearing loss <input type="radio"/>  | <b>9. Nervous system</b> <input type="radio"/> Headache <input type="radio"/> Meningitis <input type="radio"/> Organic confusion <input type="radio"/> Seizures (not hypertensive) <input type="radio"/> Cerebrovascular accident <input type="radio"/> Spinal cord lesion <input type="radio"/> Cranial nerve palsy <input type="radio"/> Sensory peripheral neuropathy <input type="radio"/> Mononeuritis multiplex <input type="radio"/>  |
| <b>5. Chest</b> <input type="radio"/> Wheeze <input type="radio"/> Nodules or cavities <input type="radio"/> Pleural effusion / pleurisy <input type="radio"/> Infiltrate <input type="radio"/> Endobronchial involvement <input type="radio"/> Massive haemoptysis / alveolar haemorrhage <input type="radio"/> Respiratory failure <input type="radio"/>   | <b>10. Other</b> <input type="radio"/> a. <input type="radio"/> b. <input type="radio"/> c. <input type="radio"/> d. <input type="radio"/>   |
| <b>PERSISTENT DISEASE ONLY:</b><br>(Tick here if <b>all</b> the abnormalities are due to persistent disease) <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="checkbox"/>  |  |