



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA "IGNACIO CHAVEZ"

**PAPEL PRONÓSTICO DEL COMPLEMENTO EN LAS GLOMERULONEFRITIS
ASOCIADAS A ANTICUERPOS CONTRA EL CITOPLASMA DE LOS
NEUTRÓFILOS**

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA

PRESENTA

DRA. MARÍA GUADALUPE CAMPOS NÚÑEZ

TUTOR DE TESIS

DR. CÉSAR FLORES GAMA

CIUDAD DE MÉXICO

OCTUBRE 2021



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. CARLOS RAFAEL SIERRA FERNÁNDEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

DRA. MAGDALENA MADERO ROVALO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD EN NEFROLOGÍA
Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

DR. CÉSAR FLORES GAMA
ASESOR DE TESIS
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEFROLOGÍA
Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

DRA. MARÍA GUADALUPE CAMPOS NÚÑEZ
RESIDENTE DE NEFROLOGÍA
Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN.....	1
MARCO TEÓRICO.....	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	30
OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	31
HIPÓTESIS.....	32
MATERIAL Y MÉTODOS.....	33
VARIABLES DE ESTUDIO.....	34
METODOLOGÍA Y PROCEDIMIENTOS.....	36
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	37
RESULTADOS.....	39
DISCUSIÓN.....	46
CONCLUSIONES.....	51
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	52
ANEXOS.....	56

RESUMEN

Título: Papel pronóstico del complemento en las glomerulonefritis asociadas a anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos.

Introducción: las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos eran consideradas entidades pauciinmunes, sin embargo, se ha demostrado que la activación de la vía alterna del complemento juega un papel significativo en la fisiopatología, lo cual se puede traducir en una presentación clínica más agresiva y un peor pronóstico.

Objetivos: el objetivo principal de este estudio fue comparar la supervivencia libre de enfermedad renal crónica avanzada y las recaídas en pacientes con complemento normal y complemento bajo. Los objetivos secundarios fueron determinar si existía o no asociación entre la activación de complemento y los patrones de presentación clínico-patológica.

Diseño: Estudio observacional, cohorte retrospectiva en un solo centro, que incluyó 24 pacientes adultos del Instituto Nacional de Cardiología que cumplieron los criterios de clasificación vigentes para vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos y que contaran con reporte histopatológico confirmatorio, de enero 2011 a Julio de 2021.

Materiales y métodos: se realizó una búsqueda dirigida en el sistema del expediente electrónico y en los registros del servicio de patología para identificar a los pacientes con el diagnóstico de vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos. Se recogieron las variables antropométricas, clínicas y de laboratorio, así como hallazgos histopatológicos al momento del diagnóstico y de alcanzar el desenlace. Se dividieron en 2 grupos en base a los niveles de complemento sérico C3 (normales o bajos). Para el análisis estadístico se utilizó la estadística descriptiva, para las variables cuantitativas se realizó el cálculo de la media \pm desviación estándar (DE) y la mediana con percentil 25-75% según su distribución. Se empleó la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cualitativas se expresaron en proporciones. La comparación de las variables

cualitativas se realizó mediante la prueba de Ji cuadrada o exacta de Fisher de acuerdo al número esperado, mientras que, para las variables cuantitativas se utilizó la prueba de t de Student o U de Mann-Whitney de acuerdo a su distribución. Se realizaron correlaciones de Pearson y Spearman de acuerdo al tipo de variable y su distribución. El análisis del evento primario se realizó mediante curvas de Kaplan-Meier y la prueba de log-rank. El análisis multivariado se llevó a cabo mediante el método de riesgos proporcionales de Cox. El principio de riesgos proporcionales se evaluó a través de un método gráfico (curvas de supervivencia $-\ln[-\ln]$) y dos estadísticos (bondad de ajuste y modelo de Cox extendido). Se consideraron como significativos los valores de $p < 0.05$.

Resultados: se incluyeron 24 pacientes con diagnóstico de vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, 14 para el grupo de complemento normal y 10 para el de complemento bajo (41.6%). El 62.5% fueron hombres con edad promedio de 52 años. El grupo del complemento bajo presentó mayor grado de actividad de la enfermedad y de afectación pulmonar, así como mayor deterioro de la función renal y mayores datos de cronicidad en la biopsia renal (clase de Berden esclerosada y fibrosis túbulo-intersticial avanzada). Los anticuerpos antiPR3 predominaron en el grupo del complemento normal. Solo un paciente murió por causas cardiovasculares. El 58.3% desarrollaron enfermedad renal crónica avanzada, sin diferencias en los grupos.

Conclusiones: La activación del complemento es frecuente en nuestra población, sin embargo, debido a la prevalencia baja de la enfermedad es difícil alcanzar poder estadístico significativo. Hacen falta estudios prospectivos que demuestren la utilidad de mediciones seriadas de complemento en el seguimiento de estas enfermedades.

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

Las vasculitis son enfermedades autoinmunes raras caracterizadas por inflamación y necrosis de los vasos sanguíneos que se clasifican de acuerdo al tamaño de los vasos afectados. [1]

Las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) afectan los vasos sanguíneos de mediano y pequeño calibre. [2]

CLASIFICACIÓN

De acuerdo con la segunda Conferencia del Consenso Internacional de Chapel Hill acerca de la Nomenclatura de las Vasculitis que se llevó a cabo en el 2012, la clasificación de las vasculitis depende del tamaño de los vasos sanguíneos afectados: grandes, medianos o pequeños. Las vasculitis de pequeño vaso a su vez se subdividen en vasculitis asociadas a ANCA (VAA) y secundarias al depósito de complejos inmunes. [3]

Vasculitis asociadas a ANCA

Son caracterizadas por inflamación pauciinmune de vasos pequeños lo cual significa que presentan escaso depósito de inmunocomplejos o ausencia de los mismos en su mayoría, de ahí que también se les haya dado el nombre de vasculitis pauciinmunes. [4]

A su vez se subdividen en 4 entidades clínicas: Poliangeítis Microscópica (PAM), Granulomatosis con Poliangeítis (GPA), Granulomatosis Eosinofílica con Poliangeítis (GEPA) y GMN crescéntica necrotizante limitada al riñón; cada una de las cuales está asociada a la presencia de determinados tipos de ANCA circulantes, que representan antígenos bien identificados: Mieloperoxidasa (MPO) y Proteinasa-3 (PR3). [3]

En fechas recientes se ha propuesto que la clasificación de estas vasculitis de pequeño vaso de acuerdo a las especificidades de los ANCA permite asociar características genotípicas, de fenotipo clínico, tasas de rechazo y respuesta a tratamiento, por lo que se les debe agregar el sufijo correspondiente, que indica la reactividad a dichos anticuerpos: ANCA-MPO, ANCA-PR3 y ANCA-Seronegativa.

Por lo anterior, es necesario actualizar los criterios diagnósticos y de clasificación para las vasculitis sistémicas, por lo que se encuentra en curso el Estudio de los Criterios Diagnósticos y de Clasificación de las Vasculitis (DCVAS) de la Universidad de Oxford, el cual es de carácter multicéntrico y observacional. [1]

EPIDEMIOLOGÍA

Las vasculitis asociadas a ANCA son enfermedades raras con una incidencia aproximada de 20 casos por millón de habitantes por año en Europa y Estados Unidos. Con ligera preponderancia del género masculino. La incidencia incrementa con la edad, con un pico entre los 60-70 años para la PAM, aunque hay casos de GPA que se presentan desde los 45-60 años. Son más frecuentes en la población caucásica y asiática y menos comunes en la población afro-americana. Existen variaciones geográficas notables, por ejemplo, la GPA es más común en el norte de Europa y Australia/Nueva Zelanda, mientras que la PAM es más frecuente en el sureste de Europa y Asia. Hasta el momento no queda claro si dicha distribución se asocia con alteraciones genéticas o con determinados factores ambientales. [4]

ETIOLOGÍA

La etiología se desconoce. Sin embargo, se cree que tanto factores ambientales como genéticos están involucrados en la patogénesis de las VAA mediante mecanismos de autoinmunidad. [5]

Factores Genéticos

La evidencia del papel que tiene la contribución genética en las vasculitis asociadas a ANCA ha ido en incremento, incluyendo las formas raras de asociación familiar descritas, así como, las diferencias entre los grupos étnicos y los 2 estudios de asociación genética en las VAA que se realizaron en Europa y Estados Unidos, donde se demostró que la GPA tuvo mayor prevalencia en caucásicos que en los pacientes de raza negra. Mientras que en pacientes con ancestros europeos la prevalencia de GPA es 2 veces más frecuente que en pacientes con ancestros no europeos. [5]

Hasta el 2012 las asociaciones más convincentes habían reportado que implicaban la participación del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), particularmente

el locus HLA DPB1*0401. En otros estudios también se había sugerido una asociación con la ausencia del alelo del gen A1 de la serpina (SERPINA1) que codifica a la proteasa alfa-1 antitripsina, la cual es una proteasa que tiene como sustrato a la PR3 o bien los niveles disminuidos de la misma que se asocian a la presencia de alelos S o Z. [5] Por lo que, *Lyons et al.* llevaron a cabo un estudio de asociación genómica de las vasculitis asociadas a ANCA para identificar los factores de riesgo genéticos y evaluar su traducción fenotípica y por lo tanto su comportamiento clínico en GPA y PAM. En el que encontraron 4 asociaciones significativas, 3 de las cuales se encontraron en la región del MHC, la más significativa de las cuales se encontró en el gen que codifica HLA-DPB1. La cuarta asociación encontrada fue en el locus 14q32, que corresponde al gen de la SERPINA1. [6]

De manera interesante, en dicho estudio también resalta que en la comparación que se llevó a cabo entre los pacientes de los subgrupos con especificidad para ANCA-PR3 y ANCA-MPO se encontraron diferencias significativas en los locus del MHC, SERPINA1 y PRTN3, los cuales mostraron una asociación genética en los pacientes con vasculitis asociadas a ANCA-PR3 pero sin asociación con ANCA-MPO, lo anterior se correlaciona con el fenotipo de GPA. Mientras que en el subgrupo de las vasculitis asociadas a ANCA con especificidad para MPO se encontró una única asociación con el haplotipo HLA-DQ, que se presentaron solamente con PAM. [6, 7]

Lo anterior también apoya la participación central de los ANCA-PR3 en la fisiopatología de la enfermedad y que no sólo representan un epifenómeno en las vasculitis como anteriormente se había propuesto. [1]

En un metaanálisis realizado en el 2015 se encontraron 33 variantes genéticas que se asocian de manera significativa con las VAA con OR que va desde 0.35 hasta 0.81 para las variantes genéticas protectoras y de 1.13 a 2.94 para las variantes asociadas a riesgo incrementado para desarrollo de VAA. Llama la atención que algunas variantes genéticas asociadas con las VAA también tienen asociación con otras enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, lupus eritematoso, enfermedad de Crohn y enfermedad de Behçet. [5]

Factores Ambientales

Hay evidencia que apoya que la exposición a algunos factores ambientales, ya sea directa o indirectamente, juega un papel importante en el desarrollo de las VAA. [8] Se ha reportado que la infección por *S. aureus* puede desencadenar episodios de vasculitis asociada a ANCA, principalmente en pacientes con GPA que son portadores nasales crónicos de *S. aureus* que presentan mayor riesgo de recaída, sobre todo en los meses de invierno. [1]. Lo cual se demostró en un estudio doble ciego aleatorizado controlado con placebo de pacientes con GPA que recibieron tratamiento con Trimetoprim Sulfametoxazol (TMP-SMX) durante 18 meses, los cuales presentaron menor incidencia de infecciones del tracto respiratorio inferior y se mantuvieron en remisión de la vasculitis (75% vs 55%), en dicho estudio, también se observó presencia de positividad de los ANCA en los portadores nasales de *S. aureus*. [9]

Otros factores ambientales incluyen factores exposicionales entre los que se han encontrado exposición a sílice, hidrocarburos, pesticidas, drogas (cocaína adulterada con levamisol) y medicamentos (propiltiouracilo, hidralazina, minociclina y agentes anti factor de necrosis tumoral), sin embargo, hay remisión de la enfermedad posterior al tratamiento inmunosupresor y sobre todo a la discontinuación del fármaco causal. [1]

La exposición a sílice se había reportado en un alto porcentaje (20-45%) de pacientes con VAA, en varios estudios de casos y controles. Por lo que en un metaanálisis realizado en 2014 se intentó determinar dicha asociación, encontrando un OR de 2.56, sin embargo, debido a la presencia de múltiples confusores (tabaquismo y exposición laboral) puede que dicho riesgo esté sobreestimado. Los mecanismos fisiopatológicos propuestos incluyen la necrosis y apoptosis inducida por sílice en los neutrófilos, que promueve la liberación del contenido de los gránulos primarios y por consiguiente la generación de autoantígenos (ANCA). Así mismo, se ha reportado que el sílice altera la respuesta inmunológica mediada por los linfocitos T colaboradores, lo que puede generar una respuesta inflamatoria exagerada descontrolada ocasionando daño tisular. [8]

Se ha descrito que las recaídas de la enfermedad ocurren más frecuentemente en primavera e invierno, lo cual se asocia a un mayor número de infecciones. [1]

FISIOPATOLOGÍA

Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA)

Los ANCA son un grupo de anticuerpos del tipo de inmunoglobulina G (IgG) con mayor frecuencia, aunque también se han descrito inmunoglobulinas de las clases IgA e IgM. Estos anticuerpos están dirigidos contra los antígenos citoplasmáticos expresados en los gránulos primarios de los neutrófilos y los lisosomas de los monocitos. Los gránulos primarios contienen proteínas antibacterianas incluyendo lisozima, MPO, proteínas de serina (elastasa, PR3, catepsina G) e hidrolasas (catepsina B y D). Los anticuerpos pueden generarse contra cualquiera de dichas proteínas, sin embargo, los anticuerpos clínicamente relevantes se dirigen contra MPO y PR3, ya que el resto se consideran antígenos menores. [1, 7]

La PR3 es una proteína catiónica débil de 29-30 kDa que pertenece a la familia de la tripsina, que además de su expresión en los gránulos azurófilos también se puede encontrar en la superficie de la membrana y en vesículas secretoras. Mientras que, la MPO es una enzima catiónica fuertemente positiva de 140 kDa. [10]

Historia

Los ANCA fueron descritos por primera vez en el suero de algunos pacientes con GMN necrotizante segmentaria en 1982. Después en 1985 *Van der Woude et al.* describieron patrones similares de anticuerpos en pacientes con vasculitis. [10]

En 1990 se observó por primera vez *in vitro* que los ANCA podrían ser más que sólo un marcador serológico de las VAA, ya que podían estimular los leucocitos (neutrófilos y monocitos) y generar un estallido respiratorio con la degranulación de los constituyentes de los gránulos primarios, además de adhesión y daño endotelial. [11]

Posteriormente varios modelos animales han demostrado evidencia convincente de la patogenia de los ANCA en las VAA. En el 2002 se propuso un modelo murino de experimentación llevado a cabo en ratones knockout para MPO que fueron inmunizados con MPO murina para producir títulos altos de anticuerpos anti-MPO. Posteriormente, se realizó inyección de IgG anti-MPO purificada o Linfocitos anti-

MPO a ratones salvajes o a ratones con deficiencia de linfocitos B y T, lo que provocó el desarrollo de glomerulonefritis crescética necrotizante y algunos desarrollaron vasculitis sistémica, con capilaritis pulmonar y en ocasiones inflamación granulomatosa necrotizante. [12]

Un estudio subsecuente fue desarrollado al inmunizar ratones knockout para MPO (MPO -/-) con MPO murina, seguidos de irradiación de la médula ósea y trasplante con células de la médula ósea MPO +/+. Los injertos de las células MPO +/+ en ratones MPO -/- con anticuerpos anti-MPO circulantes tuvieron como resultado el desarrollo de GMN, capilaritis pulmonar y arteritis necrotizante en algunos casos. [13]

Otro estudio realizado en ratones WKY demostró que los ratones inmunizados con antígenos MPO humanos purificados desarrollaron ANCA-MPO, los cuales a su vez les provocaron glomerulonefritis y vasculitis pulmonar después de 6 semanas. [14]

Respecto a las vasculitis asociadas a ANCA-PR3 no hay modelos experimentales de animales convincentes, ya que al igual que con los modelos de vasculitis ANCA-MPO, la mayoría de dichos experimentos se han llevado a cabo en ratones, sin embargo, se ha observado que el nivel circulante de PR3 en los neutrófilos de los ratones no es suficiente para desencadenar una activación de anticuerpos anti-PR3. [15]

Por lo anterior el modelo de la patogénesis de las vasculitis está representado por la PAM, que se considera el prototipo de todas las VAA debido a las vías involucradas en su génesis. [7]

La primera correlación de la patogenia de los ANCAs en las vasculitis en humanos se describió en un reporte de caso de una mujer de 32 años de edad con antecedente de PAM demostrada mediante biopsia renal (8 años previos) y que en el momento del diagnóstico cursó con actividad pulmonar y renal, recibiendo tratamiento durante 6 meses con prednisona y ciclofosfamida, alcanzando remisión completa. Después de 8 años de remisión de la enfermedad cursó con su segundo embarazo, desarrollando actividad de la enfermedad a las 33 semanas de gestación, 48 horas después de una cesárea de emergencia, la recién nacida presentó hemorragia alveolar y alteraciones renales, con hallazgo de títulos de IgG

ANCA-MPO idénticos a los séricos de la madre, con resolución del cuadro y negativización de los niveles de los ANCAs después del tratamiento con esteroide e intercambio sanguíneo. Concluyendo que la causa de la actividad en el neonato fue secundaria a la transferencia pasiva de anticuerpos de su madre, ya que la IgG es transferida de la madre debido a ausencia de su producción por el neonato en los primeros meses y apoyando con esto la patogenicidad de los ANCA-MPO en humanos. [16]

Mecanismos de generación

Se ha demostrado que los ANCAs causan la activación de los neutrófilos originando daño endotelial. La expresión de los ANCAs es secundaria a la estimulación producida por la exposición a algunos antígenos (péptidos o polisacáridos), complemento o ciertos fármacos que estimulan la expresión de los ANCAs en la superficie de los neutrófilos. Posteriormente las células B se unen a dichos autoantígenos y a su vez activan a los neutrófilos. Una vez activados éstos liberan proteasas, citocinas inflamatorias, especies reactivas de oxígeno y la formación de trampas extracelulares de neutrófilos que lleva a daño endotelial sistémico. [10] Aunque las trampas extracelulares de neutrófilos son elementos esenciales del sistema inmune innato, tanto su formación, como su destrucción, esta última llevada a cabo por la ADNasa I, deben estar reguladas estrictamente, ya que la exposición excesiva (NETosis) puede originar la generación de los ANCAs y también se ha observado la presencia de angiopatía; en pacientes con VAA y en pacientes con lupus eritematoso dicha degradación está reducida. Además, la NETosis puede también originarse a partir de los ANCAs generados, lo cual se convierte en un círculo vicioso que perpetúa la formación de los ANCAs, ya que además las vías apoptóticas están alteradas. [10, 17]

Además, normalmente existe tolerancia a la presencia de antígenos, como MPO y PR3, sin embargo, ésta se pierde, provocando la producción de anticuerpos ANCA-MPO y ANCA-PR3, la cual se intensifica por la presencia de la ADNasa I ya que puede acelerar la producción de anticuerpos al producir activación de las células B mediante el receptor Toll-like 9. También se ha visto que los pacientes que expresan

moléculas del CMH II que son aptas para presentar los antígenos MPO y PR3 es más probable que produzcan ANCAs [7]

Otro mecanismo propuesto para la génesis de los ANCAs es la iniciación de la respuesta autoinmune mediante péptidos que son complementarios a los autoantígenos. En un estudio realizado en pacientes con vasculitis asociada a ANCA-PR3 se encontró que no solo los ANCA-PR3 participan en la patogénesis, ya que se encontraron péptidos anti-sentido (PR3 complementarios) que también desencadenan la producción de anticuerpos anti-PR3 [15]

Participación de los neutrófilos

Los factores responsables de la activación de los neutrófilos mediante los anticuerpos IgG contra ANCAs no han sido totalmente identificados, pero se han propuesto un número importante de candidatos, entre los que destacan radicales reactivos de oxígeno, proteasas y properdina, esta última, es sintetizada en los neutrófilos y almacenada en los gránulos secundarios que son liberados al momento de la activación, la cual es liberada en presencia de C5a, lo cual, a su vez, perpetúa este ciclo de amplificación del sistema del complemento y reclutamiento de neutrófilos. [18] Además, la unión de C5a a su receptor en la superficie de los neutrófilos induce la liberación de factor tisular, lo que promueve un estado de hipercoagulabilidad en pacientes con VAA. La activación excesiva de los neutrófilos mediada por los ANCAs a través de su receptor (Fc gamma) produce la liberación de citocinas y enzimas líticas que llevan a la formación de NETosis, creando también un ciclo vicioso [7]

Se ha observado que en las biopsias renales de los pacientes con GMN crescética necrotizante se encuentran neutrófilos activados a nivel intra-glomerular e intersticial y que el número correlaciona con la severidad de la lesión renal reflejada clínicamente en las cifras de creatinina sérica. Lo anterior fue demostrado en un modelo murino experimental con ratones salvajes que fueron depletados de neutrófilos circulantes mediante la inyección de anticuerpos monoclonales anti neutrófilos y luego inyectados con IgG anti-MPO. Estos últimos estuvieron protegidos contra el desarrollo de GMN crescética mientras que los ratones control

sí desarrollaron la GMN, corroborando con esto que son las células efectoras principales. [19]

Rol de las citocinas y quimiocinas

Se ha demostrado in vitro que la IgG anti-MPO induce un estallido respiratorio en los neutrófilos de ratón, lo cual es más efectivo después de la preexposición a un estímulo proinflamatorio y al factor de necrosis tumoral alfa (TNF), lipopolisacárido (LPS) o C5a. Para probar esta última teoría se realizó un experimento en ratones salvajes en los que se inyectaron LPS como estímulo proinflamatorio de manera simultánea con anticuerpos anti-MPO y fueron comparados con un grupo control, en el primer grupo la GMN crescética inducida por MPO fue más severa y también se demostraron niveles elevados de TNF. [15]

Al ocurrir el estímulo desencadenante se activan las células dendríticas que producen factor de crecimiento transformante beta e IL-6 que a su vez inducen la transformación de Linfocitos T naive a Linfocitos T cooperadores 17, los cuales a su vez secretan IL-17 que promueve la amplificación de la liberación de citocinas proinflamatorias de los macrófagos y tienen como vía final la activación de los neutrófilos. [7]

Papel del complemento sérico

El sistema del complemento juega un papel central en la inmunidad innata y adquirida y consta de más de 30 proteínas séricas y de membrana. [19]

Previamente se creía que la participación del complemento en este tipo de vasculitis era mínima debido a la ausencia de depósito de componentes del mismo en los sitios de vasculitis y GMN a nivel histológico, comparados con las vasculitis con depósito de inmunocomplejos, que sí presentan depósito de complemento de manera importante. [15] Sin embargo, este importante mediador de inflamación vascular no tendría que estar presente en la pared vascular en altas concentraciones, lo cual concuerda con la ausencia de hipocomplementemia en la mayoría de los casos y que se ha demostrado como un marcador poco sensible de la actividad del complemento en otras vasculitis mediadas por inmunocomplejos, tales como la vasculitis de Henoch-Schönlein y la enfermedad de Good-Pasture, ya que en éstas el complemento también se encuentra normal. [20]

La activación del complemento puede iniciarse por diversos estímulos que aumentan la inflamación mediante la participación de los componentes de la inmunidad innata y adaptativa, y que puede ocurrir por 3 vías: [20]

1) Vía Clásica: implica la activación de la respuesta adaptativa mediada por la unión antígeno-anticuerpo. Ésta puede ser activada también por la respuesta innata a través de la proteína C reactiva (PCR).

2) Vía de la Lectina: puede ser activada por el reconocimiento de patrones de ligandos de carbohidratos identificados en la superficie de algunos patógenos, tales como la manosa.

3) Vía Alterna: inicia con la amplificación de la auto-activación de niveles constitutivamente bajos de C3, lo cual ocurre de manera normal, que está controlada por proteínas reguladoras, a menos que se agreguen estímulos que perpetúen su activación.

Las primeras 2 vías tienen la característica de ser unilaterales y, además, son dependientes del estímulo activador, ya que al ser eliminado éste, se detiene la activación de sus componentes subsecuentes. En contraste con la vía alterna que es auto-sustentable y que actúa de manera amplificada promoviendo la inflamación, hasta que es regulada por proteínas específicas, tales como los factores H e I. [20]

La activación de las 3 vías resulta en la conversión de C3 a C3a y C3b, la vía clásica y la de la lectina generan la misma C3 convertasa (C4bC2b) y la misma C5 convertasa (C3bC4bC2b), mientras que la vía alterna genera otra convertasa (C4bC2b) y la C5 convertasa (C3b2BbP). Así, las 3 vías convergen en la activación de C5 que se escinde en C5a, la cual funciona como una potente citocina quimioatrayente y en C5b, que se encargará de formar el complejo de ataque de membrana (C5b-9). [20]

El rol prevalente de la vía alterna de complemento en las VAA fue postulado cuando en estudios experimentales en ratones con deficiencia de C4 comparados con ratones salvajes, recibiendo los 2 grupos ANCA-MPO con desarrollo de VAA, a diferencia de los ratones con deficiencia de C5 y factor B que no desarrollaron VAA tras recibir la inyección de los ANCA-MPO. Además, la inyección de ANCA-MPO a ratones con deficiencia de C6, también resulta en la generación de VAA, lo cual

también concuerda con la activación de la vía alterna como mecanismo de daño y por lo tanto el complejo de ataque de membrana no está involucrado en la patogénesis de estas enfermedades. [7]

Además, en pacientes con VAA en fase activa se han encontrado niveles significativamente elevados de C5b9, C3a y factor de Bb. [21]

Lo anterior también está apoyado por los hallazgos precedentes realizados in vitro y posteriormente en modelos in vivo. En un modelo murino realizado en el 2002 donde se indujo el desarrollo de GMN crescéntica necrotizante a ratones salvajes mediante la transferencia de IgG anti-MPO o mediante la transferencia de esplenocitos anti-MPO en ratones con inmunodeficiencia, se produjo inhibición de dicha enfermedad mediante la depleción del complemento al administrar factor del veneno de cobra, lo cual traduce que en ausencia de activación del complemento no solo se previene la formación de semilunas y necrosis fibrinoide a nivel glomerular, sino que, también se suprime la aparición de neutrófilos y monocitos en el sitio habitualmente esperado, lo cual probablemente sea explicado por la ausencia de C5a. [15]

Posteriormente, otros hallazgos apoyaron la participación del complemento en la patogénesis de las vasculitis asociadas a ANCA, tales como la detección de componentes del complemento a nivel tisular, en plasma u orina. Algunos estudios clínicos han reportado que los niveles séricos de complemento C3a, C5a, C5b-C9 y factor B son mayores en los episodios de actividad de las vasculitis que durante las fases de remisión. Así mismo, se demostró que el factor Bb se encuentra elevado en las VAA y también en los pacientes con nefritis lúpica, lo que hace pensar que podría ser un biomarcador de la actividad de la vía alterna del complemento y por lo tanto de la actividad de la enfermedad [18, 22]

También se ha observado que los niveles del factor H del complemento, el cual participa en la regulación de la vía alterna fueron significativamente menores en pacientes con actividad de la enfermedad que en fase de remisión y en los controles. [15]

Además, se propuso que la interacción de C5 con su receptor en la superficie de los neutrófilos (C5aR/CD88) debería tener una participación crucial en el desarrollo de

las VAA. La unión C5a a C5aR promueve la quimiotaxis de los neutrófilos y también puede disminuir la deformabilidad de los mismos, impidiendo que puedan atravesar los vasos sanguíneos pequeños, efecto que se incrementa en presencia de los ANCA; a nivel vascular promueve la retracción de las células endoteliales, produciendo el incremento de la permeabilidad vascular, lo cual se probó al inyectar IgG anti-MPO a ratones deficientes en C5aR, que no desarrollaron GMN. Además, en ratones transgénicos donde se reemplazó dicho receptor murino por el receptor humano y que se les inyectó IgG anti-MPO también desarrollaron GMN, pero aquellos que recibieron Avacopan (fármaco antagonista CCX-168) mostraron menor severidad de la vasculitis asociada a ANCA. [15]

En cuanto a la fracción C5a del complemento y sus 2 receptores conocidos: C5aR/CD88 y C5L2, se ha descrito previamente el papel de la fracción C5a y su receptor CD88, sin embargo, el segundo receptor (C5L2) no había sido estudiado y por lo tanto no se conocía su papel en las VAA, por lo que en el estudio de *Yuan et al* [23] se realizó la medición sérica y urinaria de la fracción C5a y ambos receptores en 24 pacientes con diagnóstico de vasculitis asociada a ANCA-MPO en fase activa, previo al inicio de la terapia inmunosupresora y en 19 pacientes en fase de remisión, posterior a la terapia de inmunosupresión, tomando 2 grupos controles: uno con 25 donadores de sangre sanos y el segundo con 20 pacientes con diagnóstico de nefritis lúpica (únicamente clases proliferativas: III y IV, solo en 10 de estos pacientes se realizó la medición en orina) demostrando que, tanto los niveles séricos como urinarios de C5a estuvieron más elevados en pacientes con VAA en fase activa, comparados con el resto de los grupos, incluso realizando un ajuste a la creatinina urinaria en el caso de la medición de C5a en orina, mientras que en la fase de remisión de VAA los niveles son similares a los controles normales, sin embargo no encontraron una correlación entre los niveles séricos y urinarios de C5a. [23]

El beneficio terapéutico para el inhibidor selectivo del receptor de C5a (Avacopan) se evaluó en un estudio clínico en 2017. Actualmente se está llevando a cabo un ensayo clínico fase III para evaluar su eficacia y seguridad en pacientes con VAA. [1]

Aunque se ha visto elevación sérica de C4d en pacientes con VAA en fase activa, se ha propuesto que dicha activación puede ocurrir por vía clásica y la vía de la lectina y no ser necesariamente patogénica, ya que la eliminación de los cuerpos necróticos y apoptóticos en enfermedades inflamatorias crónicas como en el caso de las vasculitis, puede producir activación de las otras vías. [18]

Participación de las células T

Indudablemente las células B y T juegan un papel crucial en el desarrollo de la enfermedad, se ha observado que la respuesta de los Linfocitos T reguladores se encuentra alterada, con un subgrupo de Linfocitos T efectoros proinflamatorios T-17 que incrementan la producción de IL-17, como se mencionó anteriormente. Además de que la expresión de algunos receptores como el receptor de la cadena beta de la IL-2 (CD22) en los linfocitos T CD4 se encuentra disminuida. [7, 18]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Vasculitis asociadas a ANCA

La presentación de este tipo de vasculitis es heterogénea con síntomas inespecíficos e inicio insidioso, incluso se ha observado que los síntomas generales, tales como, cefalea, mialgias, artralgias, ataque al estado general, fatiga y fiebre, se presentan hasta 3-5 meses antes que las alteraciones sistémicas más órgano-específicas, lo cual confiere un reto diagnóstico en estas enfermedades. [1, 24]

La presentación típica con afectación a nivel renal es una GMN rápidamente progresiva (GMNRP) con disminución en la TFG acompañada de proteinuria subnefrótica, microhematuria e hipertensión arterial que progresan a lo largo de semanas a pocos meses. En pacientes con positividad para ANCA-MPO la irreversibilidad de la lesión renal es frecuente, con pobre respuesta al tratamiento. [1]

En cuanto a las manifestaciones neurológicas la neuropatía periférica, manifestada con mononeuritis múltiple es la forma de presentación más frecuente, mientras que el involucro del sistema nervioso central es más raro, principalmente se manifiesta como meningitis, aunque los pacientes pueden desarrollar también crisis convulsivas. [1]

El involucro cardiaco es muy raro, con miocarditis o trastornos en el sistema de conducción. [1]

La afectación a nivel gastrointestinal ocurre en un tercio de los casos y se puede manifestar como sangrado de tubo digestivo secundario a úlceras gastrointestinales, pero también puede haber vasculitis mesentérica que se manifiesta con dolor abdominal, hematoquezia y muy raramente desarrollan pancreatitis o hepatitis. [1]

Las alteraciones cutáneas incluyen púrpura palpable (usualmente en extremidades inferiores), petequias, equimosis, nódulos, úlceras o bulas. Mientras que a nivel ocular la presencia de “ojo rojo” puede deberse a epiescleritis, iritis o uveítis. [1, 10]

Granulomatosis con poliangeítis

Las manifestaciones clínicas de la GPA involucran el tracto respiratorio superior e inferior (70-100%). Los pacientes usualmente se presentan con rinorrea, rinosinusitis u otitis media. Mientras que la inflamación granulomatosa causa daño en el tabique nasal llevando a deformidad en silla de montar. Puede haber también pérdida auditiva y a nivel ocular escleritis o uveítis [1]

A nivel pulmonar puede haber hemorragia alveolar secundaria a la formación de granulomas y se puede asociar con fibrosis pulmonar. [1]

La afección cutánea es muy frecuente también, la cual se presenta como rash purpúrico secundario a vasculitis leucocitoclástica, así mismo puede haber presencia de nódulos cutáneos. [1, 10]

Poliangeítis microscópica

La mayoría de los pacientes desarrollan GMN crescéntica necrotizante, que en ocasiones es la única manifestación clínica de la enfermedad. El involucro pulmonar es menos frecuente, pero cuando se presenta es más agresivo. La púrpura a nivel cutáneo también puede presentarse, así como la polineuropatía periférica. Los ANCA son positivos hasta en el 90% de los casos. [10]

Granulomatosis con poliangeítis eosinofílica

La característica principal es la presencia de asma y eosinofilia. Los órganos involucrados incluyen la piel, pulmones, tracto gastrointestinal, afección renal y sistema nervioso periférico. [10]

Vasculitis ANCA negativas

Los pacientes con cuadro clínico compatible con GPA o MPA que tienen ANCA negativas se presentan en aproximadamente el 10% de los casos y se ha observado que presenta un cuadro clínico menos agresivo con mayor sobrevida, sin embargo, con mayor número de recaídas, debido a que el tratamiento estándar es menos efectivo. En cuanto a los pacientes con granulomatosis eosinofílica seronegativos, por lo general cursan con afectación cardiovascular y mayores tasas de mortalidad. [10]

ANCA y enfermedades asociadas

Aunque los ANCA se han asociado con las vasculitis, hay otras enfermedades en las que estos anticuerpos también se han detectado, tales como enfermedad inflamatoria intestinal, colangitis esclerosante primaria y fibrosis quística. [10]

Score de actividad de las vasculitis de Birmingham (BVAS)

Dentro de las herramientas validadas para la evaluación de la actividad de la enfermedad en las vasculitis sistémicas en 1994 se propuso un score llamado score de actividad de las vasculitis de Birmingham (BVAS), que fue modificado en 1997 (versión 2) y en el 2001 se adaptó para su uso en la GPA. Esta versión incluye 66 manifestaciones divididas en 9 sistemas, cada uno de los ítems tiene diferente puntaje de acuerdo a si la manifestación es nueva, ha empeorado o es persistente en las 4 semanas previas. En 2008 se actualizó la versión 3 (v.3) donde se redujo el número de variables a 56 ítems que consideran las mismas premisas, si la manifestación es nueva/ha empeorado o si es persistente en el mismo período de tiempo o en las 4 semanas previas. Se considera que el paciente se encuentra en remisión cuando el puntaje es igual o menor a 5. [25] Además se ha descrito recientemente que un score arriba de 9.5 es un predictor de enfermedad refractaria, aunque en otro estudio se describió que la probabilidad de alcanzar la remisión de la enfermedad fue mayor en pacientes con puntajes mayores. [26]

Una limitante de esta herramienta es que las manifestaciones evaluadas no solo se pueden atribuir a la actividad de la enfermedad, sino que también se pueden encontrar en otros escenarios, tales como otras comorbilidades, uso de fármacos o

secuela de actividad previa de la enfermedad, lo cual podría darle puntajes elevados al paciente. [27]

Score de 5 factores

Es un score que fue diseñado por el grupo francés de estudio de las vasculitis en 1996 para evaluar el pronóstico en Poliarteritis Nodosa (PAN), MPA y EGPA, donde se incluyeron los siguientes parámetros: 1) Proteinuria (>1 g/d), 2) Enfermedad Renal Crónica (Creatinina >1.58 mg/dl), 3) Cardiomiopatía, 4) Manifestaciones gastrointestinales severas (perforación intestinal, sangrado o pancreatitis) y 5) Involucro del sistema nervioso central, con una tasa de mortalidad de 12, 26 y 46% para un puntaje de 0, 1 y >2, respectivamente. Posteriormente en el 2009 se incluyó la evaluación de GPA y se cambiaron los síntomas neurológicos por datos de afectación a nivel de oídos, nariz o garganta. [28]

Ambos scores tienen como objetivo principal servir de guía para establecer un tratamiento específico. [28]

DIAGNÓSTICO

Para su diagnóstico se requieren 3 de los 4 criterios siguientes: 1) Inflamación de la mucosa nasal u oral, 2) Alteraciones radiográficas a nivel de tórax compatibles con la enfermedad (infiltrados pulmonares focales o difusos, nódulos pulmonares o cavitaciones), 3) Sedimento urinario activo y 4) Evidencia de enfermedad granulomatosa en una biopsia tisular. [10]

La positividad de los ANCA no es un criterio de clasificación, sin embargo, el diagnóstico es altamente sugerente si se encuentran positivos. [10]

Los estudios de laboratorio muestran anemia normocítica normocrómica, elevación en los marcadores de inflamación: velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR). A nivel urinario hay hematuria microscópica con dismorfia eritrocitaria, con cilindros eritrocitarios y proteinuria en grado variable, por lo general en rango no nefrótico. Así mismo el grado de daño renal es variable. [1]

Técnicas de detección de los ANCA

Los ANCA se pueden detectar mediante la fijación con etanol de los neutrófilos, ya que esto permite la disolución de los gránulos primarios y con la aplicación de Inmunofluorescencia son identificados 2 tipos de patrones de distribución. El primer

tipo de ANCA está asociado con la tinción alrededor del núcleo y por lo tanto se le da el nombre de perinuclear (p-ANCA), mientras que el segundo tipo se asocia con un patrón de tinción difusa del citoplasma (c-ANCA). [1, 7] En algunos casos se describe una combinación de ambos patrones, los cuales se han denominado ANCA atípicos. [10]

Dichos patrones se correlacionan con los antígenos detectados, en el caso de los p-ANCA el principal antígeno es la MPO, mientras que en los c-ANCA son secundarios a la PR3. Estos últimos se pueden detectar mediante técnicas de inmunoensayo específico de antígenos (ELISA: ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas), las cuales son pruebas confirmatorias. [1, 7]

La Inmunofluorescencia indirecta tiene una sensibilidad del 67–78% y una especificidad del 93%, por lo cual es necesaria la prueba confirmatoria mediante la prueba de ELISA que permite establecer los títulos de los ANCA específicos. La prueba de primera generación tiene una sensibilidad que va del 53 al 80% y una especificidad del 96%, las pruebas de segunda generación tienen una mejor sensibilidad y especificidad, esta última alcanza una sensibilidad que va del 80 al 97% y una especificidad del 98%. [10]

HISTOPATOLOGÍA

La fase aguda de las VAA se caracteriza por necrosis fibrinoide focal con infiltrado de neutrófilos y monocitos y proliferación endocapilar (edema endotelial extenso o proliferación en más de un asa capilar) que puede ocurrir en arterias, arteriolas, vénulas y capilares, estos últimos especialmente a nivel glomerular y pulmonar. [25, 29] Los cambios isquémicos iniciales incluyen colapso capilar leve y duplicación focal de la MBG, sin embargo, posteriormente cuando el endotelio ya no permanece como una capa celular única hay presencia de células inflamatorias (proliferación extracapilar) que se muestran como semilunas en la microscopia de luz (ML) que incluso pueden causar ruptura de la cápsula de Bowman produciendo una respuesta inflamatoria secundaria a nivel túbulo-intersticial. Raramente hay involucro a nivel túbulo-intersticial en ausencia de afección glomerular, pero se puede presentar debido a la presencia de vasculitis en los vasos rectos. [25] Conforme pasan los días los neutrófilos desaparecen y son reemplazados por leucocitos mononucleares

(monocitos, macrófagos y linfocitos T) evolucionando a la fase crónica manifestada como cicatrices glomerulares que van de acuerdo al grado de severidad de la fase aguda, desde lesiones focales hasta semilunas esclerosadas. [25,29]

En la Inmunofluorescencia (IF) se describe la ausencia característica de deposición de anticuerpos (<2 + en una escala de 0-4+ para inmunoglobulinas) en los sitios de GMN y vasculitis, así como ausencia de complemento en la pared de los vasos sanguíneos. Aunque se ha descrito la presencia de patrón granular mesangial para IgA en pocos pacientes con VAA y hasta en el 50% de las biopsias de pacientes con GMNRP hay evidencia de deposición de inmunocomplejos. [25]

Mientras que en la Microscopía Electrónica (ME) hay presencia de edema subendotelial, microtrombosis, degranulación de neutrófilos y ausencia de depósitos inmunes. [25, 29]

Las AVV tienen varios fenotipos clínico-patológicos, incluyendo: 1) GPA, 2) MPA, 3) GPAE y 4) GMN crescética y necrotizante limitada al riñón. Las características histopatológicas de la MPA es la vasculitis necrotizante. Por el contrario, con la GPA que se caracteriza por inflamación granulomatosa con necrosis que usualmente involucra el tracto respiratorio y la vasculatura glomerular de manera concomitante. La GMN crescética está asociada con ambos tipos. [1]

Clasificación de Berden

En el 2010 se propuso una clasificación histopatológica pronóstica para las VAA basada en los hallazgos de la ML, con la presencia igual o mayor de 10 glomérulos para considerarla como una muestra adecuada. La cual se divide en 4 categorías: 1) Focal: en ésta los glomérulos normales son >50%, 2) Crescética: > 50% de los glomérulos contenidos en la muestra son semilunas celulares, 3) Esclerótica: >50% de los glomérulos se encuentran esclerosados y 4) Mixta: representa un fenotipo glomerular heterogéneo, sin predominio de alguna característica. De acuerdo a dicha clasificación se evaluaron 100 pacientes con seguimiento a 5 años, con lo que se estableció la sobrevida renal de 93, 76, 61 y 50% respectivamente. [22, 25]

Deposición de complemento

Algunos reportes de caso en la década de 1980 observaron la presencia de inmunoglobulinas en la Inmunofluorescencia de pacientes con GMN crescética,

entonces conocida como idiopática, ya que eran ANCA seronegativas. [30, 31] En 1996 se describió que en la IF de 164 biopsias renales con GMN crescética y positividad serológica para ANCA, 64 de los casos (45%) presentaban depósitos de inmunocomplejos, aunque sólo 5 de estos casos se presentaron con intensidad >2+ y en la ME solo 10 casos mostraron depósitos electrón densos de inmunocomplejos. [30]

En el estudio de *Brons et al* [32] se compararon los hallazgos de IF de biopsias cutáneas y renales de pacientes con diagnóstico de *novo* y con recurrencia de GPA con diferencia menor a 2 semanas entre la realización de ambas biopsias. En cuanto a los pacientes con diagnóstico de *novo* de la VAA, las lesiones purpúricas fueron la forma de presentación más frecuente, en 6/11 biopsias se demostró vasculitis leucocitoclástica y en una biopsia hubo inflamación granulomatosa sin vasculitis, el resto no demostraron inflamación, en la IF sólo 4/11 mostraron depósito de inmunoglobulinas en los vasos de la subepidermis, mientras que el depósito de C3c se detectó en 6/11 biopsias. En cuanto a las biopsias renales comparativas correspondientes (3 biopsias renales), demostraron patrón pauciinmune. Mientras que el grupo de pacientes en fase de recaída presentaron hallazgos similares, 6/13 pacientes presentaron vasculitis leucocitoclástica con depósito de inmunoglobulinas y 8/13 con depósito de complemento, de la misma manera la IF de la biopsia renal fue negativa al hacer la comparación. La explicación propuesta para dicha discordancia incluye la degradación de los inmunocomplejos por los leucocitos a nivel renal y que va de la mano con la intensidad de la respuesta inflamatoria, ya que se ha visto en modelos animales, que los neutrófilos pueden degradarlos en un período de 18-48 h, por lo anterior se podría concluir que el hallazgo de dichos complejos inmunes en el tejido afectado va a depender de la fase en que se encuentra la enfermedad y por lo tanto en fases muy tempranas se puede encontrar dicha deposición, ya que los complejos aún no se degradarían por completo. [30, 32]

En el 2004 en un estudio prospectivo, se revisaron 45 biopsias renales de pacientes con GMN crescética secundaria a ANCA, de las cuales 8 presentaron incremento de la matriz mesangial en la ML, con depósito de inmunoglobulinas a nivel

mesangial en la IF de predominio IgA en 5 de los pacientes, corroborando la presencia de inmunocomplejos en la ME en 4 de estos pacientes, lo cual se asoció con mayor grado de proteinuria en ese grupo al momento de la presentación clínica. [30, 33]

En cuanto a la presencia predominante de IgA en las biopsias renales de pacientes con positividad para ANCA, en otros estudios se ha observado que la intensidad de la positividad de IgA, aunque es la inmunoglobulina predominante no supera las 2+, así mismo, los depósitos solo se encuentran en la matriz mesangial y no en los capilares, como habitualmente se esperaría encontrar en la nefropatía por IgA, además la hiper celularidad mesangial está ausente en los casos de VAA con predominio de IgA, lo cual puede diferenciar a los pacientes con nefropatía por IgA con patrón crescéntico y que son seronegativos para ANCA de los pacientes que presentan VAA con deposición de IgA en la IF. [34]

En otro estudio se examinaron 126 biopsias de pacientes con VAA, en las cuales se observó que en el 54% mostraron depósitos de inmunocomplejos en la ME, los cuales se encontraron principalmente a nivel mesangial, siendo más rara la localización subepitelial, intramembranosa y subendotelial, considerando estas últimas como casos de sobreposición con nefropatía membranosa, nefropatía por IgA o GMN postinfecciosa. En cuanto a los hallazgos de la IF, el 75% de las biopsias con depósitos en la ME mostraron al menos 1+ para alguna inmunoglobulina o algún componente del complemento, mientras que en el 12% de los casos la intensidad fue >2+. Sorpresivamente, la mitad de las biopsias que no mostraron material electrón denso en la ME, mostraron positividad en la IF para al menos una inmunoglobulina o un componente del complemento. Las inmunoglobulinas encontradas con mayor frecuencia fueron IgM, seguida de IgG e IgA y los componentes del complemento fueron C3 y raramente C1q. En cuanto a los hallazgos de la ML, la hiper celularidad mesangial y/o endocapilar fueron más frecuentes en los casos con presencia de inmunocomplejos en la ME. Reportando, además, que los pacientes con estos hallazgos presentaron mayores cifras de creatinina sérica, así como mayor proteinuria al momento del diagnóstico. [30, 35]

En el estudio de *Xing, G et al.* [35] se demostró la participación del complemento a través de la presencia de productos finales de degradación del mismo en las biopsias renales de 7 pacientes con VAA que resultaron negativas para depósitos de inmunocomplejos tanto en la IF como en la ME en fases activas, ya que presentaron positividad en la IF y corroborado en la inmunohistoquímica para complejo de ataque de membrana con patrón granular a nivel mesangial y de los capilares glomerulares, positividad para C3d en lesiones activas de necrosis fibrinoide y en zonas donde había proliferación mesangial leve y formación de semilunas, mostrando co-localización con el CAM y por último, positividad granular para factor B y factor P en la región mesangial y en los capilares glomerulares; mientras que, no se observó deposición de C4d ni lectina fijadora de manosa (componentes claves en la activación de la vía clásica y de la lectina del complemento) ni en la IF ni en la inmunohistoquímica, así como tampoco se observó presencia de C1q en la IF lo que descarta la participación de estas vías del complemento en la fisiopatología estas vasculitis y apoya la participación de la vía alterna. [35]

Como ya se mencionó previamente, ya que se observó que los pacientes con deposición de C3 en la biopsia renal tenían mayor proteinuria y peor función renal al momento del diagnóstico, por lo que posteriormente, en el estudio de *Gou et al.* [18], realizado en el 2012 se compararon pacientes en fase activa contra pacientes en fase de remisión de la VAA y contra pacientes con diagnóstico de nefritis lúpica, realizando examen con inmunohistoquímica para C5b-9, C3d y Bb encontrando positividad con un patrón granular para estos reactivos en la pared capilar glomerular y a nivel mesangial. Los cuales no necesariamente correlacionan con los niveles plasmáticos de dichas fracciones del complemento. [22]

Microangiopatía Trombótica (MAT)

La activación anormal de la vía alterna del complemento es una característica compartida de las distintas formas de microangiopatía trombótica, particularmente con el síndrome urémico hemolítico atípico (SHUa), en algunos reportes de caso se ha demostrado la asociación o sobreposición del SHUa con VAA. Los hallazgos histopatológicos encontrados en las MATs y que también se han descrito en las

VAA son los siguientes: microtrombos glomerulares compuestos de agregados plaquetarios y fibrina, edema endotelial, estenosis de las luces capilares o microtrombos en las arterias pequeñas a nivel renal. [21]

En un estudio realizado por *Manenti L. et al.* [21] que incluyó 46 pacientes con diagnóstico de VAA y positividad para cualquiera de las especificidades de los ANCA se encontró que el 27% de los pacientes presentaron hallazgos histológicos característicos de MAT de manera concomitante a los hallazgos de VAA. Dichos hallazgos fueron más frecuentes en pacientes con C3 bajo comparados con los que tenían C3 normal (50 vs 15%).

Daño túbulo-intersticial

En la clasificación de Berden el daño túbulo-intersticial y la atrofia tubular no están clasificados como factores de mal pronóstico, sin embargo, es bien sabido que en el resto de enfermedades glomerulares es un dato importante a considerar, ya que el grado de daño correlaciona de manera directa con el pronóstico.

En el estudio de *Chen et al.* [22] se observó que el daño túbulo-intersticial y la atrofia tubular fue más prevalente y severo en pacientes con deposición de C3 a nivel glomerular que en los que no se demostró dicha alteración.

TRATAMIENTO

El tiempo en el inicio del tratamiento es crítico para prevenir la progresión de la enfermedad renal, independientemente de la TFG en el momento de la presentación, la intensidad del cual es guiado por la presentación clínica y las lesiones morfológicas encontradas en la biopsia renal. La remisión se presenta cuando hay estabilidad o mejoría de las cifras de creatinina sérica y remisión de la hematuria. Mientras que, la proteinuria puede continuar presente, como reflejo del daño estructural secundario a la vasculitis. [1]

El tratamiento incluye 2 fases, la primera es la fase de inducción a la remisión que va de 3-6 meses y la segunda comprende la fase de mantenimiento (24-48 meses) para prevenir la recurrencia de la enfermedad. [1]

Terapia de inducción

La terapia estándar en casos severos de VAA incluye la combinación de glucocorticoides con ciclofosfamida o Rituximab. La ciclofosfamida puede ser

administrada por vía oral o intravenosa durante un tiempo de 3-6 meses. Mientras que el uso de Rituximab se demostró con mejor eficacia que la ciclofosfamida y menos efectos adversos, siendo el tratamiento preferido para pacientes con ANCA-PR3, antecedente de recaída y enfermedad refractaria. [1]

Además, el uso de plasmaféresis también ha sido recomendado en las formas severas de la enfermedad (hemorragia alveolar difusa y GMNRP) debido al beneficio teórico que conferiría la remoción de ANCAs y otros mediadores proinflamatorios que podrían mitigar el daño tisular mediado por la activación inmunológica. Sin embargo, en el estudio multicéntrico PEXIVAS que incluyó 700 pacientes se demostró que el grupo que recibió tratamiento con plasmaféresis no tuvo menor mortalidad ni menor probabilidad de desarrollar ERC que el grupo que no recibió dicho tratamiento. [37]

Las guías de tratamiento sugieren el uso de dosis altas de esteroides por vía oral de manera inicial y continuar con un esquema de dosis reducción, pero en pacientes con manifestaciones graves de la enfermedad (GMNRP y hemorragia pulmonar) se debe administrar Metilprednisolona en bolos de 500-1000 mg/día por 3 días y continuar con dosis oral de Prednisona a 1 mg/Kg/día (máximo 80 mg/día) por un período de 2-4 semanas, a partir de lo cual se puede iniciar el esquema de dosis reducción. No existe un consenso acerca del tiempo de disminución de la dosis de esteroide, sin embargo, la mayoría de los estudios recomiendan que en los siguientes 6 meses de tratamiento la dosis se deberá disminuir a 5-10 mg/día, y a partir de ese tiempo incluso suspenderlos debido al riesgo de efectos adversos. [1] Esto último demostrado en el estudio PEXIVAS, donde además de comparar la eficacia del tratamiento con plasmaféresis, se comparó el régimen de reducción de esteroides en los primeros 6 meses en comparación con el esquema de dosis más elevadas de esteroides, donde no hubo diferencia significativa en cuanto a efectos adversos en ambos grupos, y en los cuales tampoco hubo diferencia en el número de pacientes que tuvieron ERC o muerte por cualquier causa. [1]

Otras terapias incluyen el uso de Micofenolato de Mofetil, que demostró ser tan eficaz como CMF en la fase de inducción a la remisión, sin embargo, con mayor número de recaídas en la fase de mantenimiento. [1]

Se han utilizado otras alternativas como blancos terapéuticos en estos pacientes, entre los que destaca el Eculizumab, un anticuerpo humanizado inhibidor de C5, que ha sido utilizado exitosamente en otras enfermedades mediadas por complemento, tales como síndrome urémico hemolítico atípico. [1]

Sin embargo, la desventaja teórica del uso del Eculizumab es que al bloquear la convertasa de C5, inhibe la formación del complejo de ataque de membrana, que es un importante mecanismo de defensa en el reconocimiento y eliminación de los patógenos y que por lo tanto debería ser preservado en la medida de lo posible, por lo cual un inhibidor más selectivo, tal como el inhibidor de C5a (CD88: Avacopan) debería preferirse para el tratamiento de estos pacientes. [1, 38]

En el estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo CLEAR, llevado a cabo por *Jayne DR et al.* en Europa [30] se compararon 3 grupos de pacientes, posterior a la primera fase que incluyó tratamiento con Ciclofosfamida o Rituximab, seguido o no de Azatioprina: el primero recibió tratamiento con Prednisona + Placebo (grupo control), el segundo Prednisona + Avacopan y el tercero Avacopan sin Prednisona, se demostró que se puede reemplazar el uso de esteroides por Avacopan debido a su efecto antiinflamatorio potente, ya que se logró disminución de la actividad clínica (puntaje en el score de BVAS), en los marcadores de inflamación (PCR) y en las manifestaciones a nivel renal (disminución de la albuminuria y la microhematuria), logrando mantener la remisión de la enfermedad a las 4 y 12 semanas, demostrando que dicho fármaco no es inferior a CFM o Rituximab. Actualmente se está llevando a cabo un estudio clínico multicéntrico fase III (ADVOCATE) para investigar su eficacia. [38]

Antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor se recomienda realizar tamizaje para infección por virus de hepatitis B, C y VIH, así como búsqueda dirigida de tuberculosis latente y estrongiloidosis. [1]

Terapia de mantenimiento

Las recaídas ocurren en el 30-50% de los pacientes en un período de 12-18 meses después de suspender el tratamiento inmunosupresor. Los factores de riesgo incluyen: edad menor de presentación, GPA, persistencia de ANCA después de la terapia de inducción, involucro respiratorio o cardíaco, función renal preservada,

rechazos previos, tiempo corto de tratamiento de inducción, dosis acumulada de CFM baja y suspensión del tratamiento con esteroides. [1]

Los fármacos utilizados como terapia de mantenimiento incluyen la CFM y la azatioprina, y como alternativa de la AZA se puede utilizar el MMF, sin embargo, este último confiere el riesgo de mayor número de recaídas. Recientemente también se describió el uso de Rituximab en esta fase del tratamiento, demostrando menores tasas de recaídas en comparación con azatioprina. La duración de la terapia de mantenimiento no está clara, sin embargo, el tiempo de tratamiento se debe individualizar de acuerdo a los factores de riesgo del paciente, teniendo en cuenta que entre menor es el tiempo de tratamiento, mayor es el riesgo de recaídas. [1]

PRONÓSTICO

El involucro renal es común en las VAA y es el predictor más importante de mortalidad, se ha descrito que los pacientes que debutan con TFG <50 ml/min tienen 50% de riesgo de progresar a ERC o tener desenlaces fatales a 5 años. También se ha visto que los pacientes con GMNRP que se presentan con depósito de inmunocomplejos en la inmunofluorescencia y que tienen mayor número de semilunas, clínicamente presentan mayor rango de proteinuria. Otros predictores de mal pronóstico incluyen la edad de presentación, la presencia de ANCA-MPO, el bajo porcentaje de glomérulos normales y el alto grado de atrofia tubular en la biopsia renal, así como el número de recaídas. [1]

La tasa de supervivencia a 5 años para GPA es del 74-91% y para MPA va del 45-96%.

Relación PCR/Albúmina

Se ha observado que la proteína C reactiva (PCR) se correlaciona con los niveles de interleucina 6 (IL-6) en estados inflamatorios crónicos, ya que la IL-6 promueve la producción de PCR a nivel hepático. A su vez la IL-6 también inhibe la producción de albúmina a nivel hepático, lo cual lleva a una disminución sérica de la misma. Ya que la relación PCR/Albúmina sérica ha sido utilizada como herramienta pronóstica en enfermedades inflamatorias crónicas, y ya que las vasculitis también cursan con un componente inflamatorio importante debido a su fisiopatología se ha propuesto que puede ser de utilidad durante el seguimiento de estos pacientes con dicha

herramienta ya que es un índice más estable que si se toman por separado cada uno de los valores. [36]

Por lo que esta hipótesis se evaluó en un estudio retrospectivo que incluyó a 170 pacientes con diagnóstico de VAA en Corea donde se demostró que con una relación >10.35 ($p = <0.001$) los pacientes presentan mayor mortalidad, así mismo evidenciaron que la diabetes mellitus como comorbilidad es el factor estadísticamente significativo que mayormente contribuye a la morbi-mortalidad en estos pacientes. [36]

Complemento sérico y deposición a nivel renal

Varios estudios han reportado la deposición de factores del complemento en biopsias de piel y de riñón de pacientes con VAA. Además, se ha observado que hasta en el 50% de las biopsias renales evaluadas por ME se encuentra la presencia de inmunocomplejos, como se mencionó previamente. Estos pacientes presentan mayor proteinuria, hipocomplementemia y mayor hiper celularidad glomerular. [35, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45] En el estudio retrospectivo de *Xiao H* et al que incluyó 30 pacientes con diagnóstico de VAA se encontró que el 20% tenía niveles disminuidos de C3 al momento del diagnóstico, lo cual se asoció significativamente con una disminución en la supervivencia renal y del paciente. [19]

En el análisis de correlación de otro estudio donde se evaluaron 66 pacientes con VAA en estadio activo se demostró que los niveles séricos de C5a y de Bb correlacionan con los niveles de C5b-9. Los niveles de Bb también correlacionan con el score clínico de BVAS y con la velocidad de sedimentación globular. Así mismo, los niveles séricos disminuidos de properdina correlacionan inversamente con la proporción de semilunas crescéticas en la biopsia renal, mientras que los niveles séricos de Bb también correlacionan con la presencia de semilunas celulares. También se observaron niveles altos de C4d en plasma en pacientes con vasculitis activa comparados con los controles, sin embargo, sin significancia estadística entre pacientes en fase activa o en fase de remisión. [18]

En el estudio de *Manenti, L.* et al. [21] se encontró que el 35% de los pacientes tenían C3 bajo al momento del diagnóstico, mientras que sólo 2% de los pacientes se encontraron con C4 bajo. Los pacientes con C3 bajo fueron mayores que los que

tenían C3 normal, también se encontró que los pacientes con C3 bajo tenían TFGe menores al momento del diagnóstico de la vasculitis y tuvieron una sobrevida renal menor ($p= 0.01$), lo cual en el análisis ajustado por la edad tradujo un riesgo 3 veces mayor de desarrollo de ERC y muerte secundaria a dicha complicación . Lo cual se relacionó de manera directa con hallazgos histopatológicos compatibles con MAT, que les confieren 2.5-3 veces mayor riesgo de desarrollar ERC. Además, demostraron que la medición de los niveles plasmáticos de C3a, C5a, C5b-C9 y el factor Bb fueron mayores, comparados con los controles, lo cual se correlaciona con la activación del complemento por la vía alterna y por lo tanto explica la reducción de C3. [22]

Seguimiento

El valor de los ANCA en el seguimiento y ajuste del tratamiento es controversial, ya que en algunos estudios se ha demostrado que la elevación de los mismos durante el seguimiento no coincide con episodios de recaída, mientras que en otros estudios se ha observado que la elevación de los mismos coincide con la aparición de manifestaciones a nivel renal. [7]

No existe ningún biomarcador renal confiable para el seguimiento, por lo que lo más recomendable es realizar seguimiento con monitorización de las cifras de creatinina sérica y evaluación del sedimento urinario en busca de hematuria. [1] Esto último ya que en un estudio reciente Mosakowska et al demostraron que una vez alcanzada la remisión de la VAA con el tratamiento de inducción, la hematuria desapareció, lo cual demuestra la utilidad de la evaluación del sedimento urinario ya que la presencia de hematuria se correlaciona fuertemente con actividad renal; caso contrario con la proteinuria en orina de 24 h que incluso cuando el paciente se encontraba en remisión, los niveles estuvieron en rangos subnefróticos (>150 mg/día) y esto se debe a que ésta puede persistir elevada por daño de fibrosis crónica así como asociada a cambios hemodinámicos y secundarios a otras enfermedades como diabetes o hipertensión, por lo que su interpretación se torna difícil. En dicho estudio también destaca la elevación del fibrinógeno y la procalcitonina en el grupo de pacientes con actividad grave de la enfermedad.

JUSTIFICACIÓN

Aunque las vasculitis asociadas a ANCA son entidades raras, se han considerado como la primera causa de vasculitis con glomerulonefritis en >50 años.

El pronóstico a nivel renal y la sobrevida dependen de factores como la creatinina al momento del diagnóstico, la presencia de ANCA, sus especificidades y los hallazgos histopatológicos.

Previamente eran consideradas entidades pauciinmunes, debido a la falta de consumo de complemento sérico y de depósitos de inmunocomplejos a nivel histológico, sin embargo, desde hace algunos años se ha evidenciado que el papel del complemento en la fisiopatología de estas enfermedades es importante.

Por lo tanto, es necesario realizar estudios que permitan conocer la frecuencia del consumo del complemento en nuestra población e identificar si existe asociación con patrones de presentación clínica e histopatológica, así como el impacto en los desenlaces renales.

Lo cual podría ayudar a expandir el conocimiento científico, apoyar la sospecha clínica y en la toma de decisiones en la práctica clínica.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Clásicamente se había descrito que las vasculitis asociadas a ANCA's eran entidades pauciinmunes, debido a la ausencia de deposición de inmunocomplejos, lo cual representa la principal característica para su clasificación actual. Sin embargo, en los últimos años, la evidencia científica que va desde modelos experimentales in vitro, pasando por los múltiples modelos murinos experimentales, hasta los hallazgos clínico-patológicos en pacientes con dicho diagnóstico, han dejado ver que el complemento juega un papel importante en la fisiopatología de estas enfermedades y que la evidencia de su activación se corresponde con algunos datos clínicos y de laboratorio, así como la evidencia de deposición de complemento a nivel histopatológico. Aunque el gold estándar de diagnóstico continúa siendo la biopsia renal, en muchos escenarios clínicos no es posible realizarla por lo que es fundamental, contar con herramientas que permitan establecer los datos de mal pronóstico, para en base a estos seleccionar el tratamiento de inducción a la remisión y mantenimiento apropiados.

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

Objetivo Principal

Evaluar la correlación de los niveles séricos de C3 con los hallazgos histopatológicos de mal pronóstico en la biopsia renal de pacientes con diagnóstico de vasculitis asociada a ANCA.

Objetivos Secundarios

1. Conocer los hallazgos histopatológicos de mal pronóstico en los pacientes con diagnóstico de vasculitis asociada a ANCA.
2. Determinar la correlación de los hallazgos histopatológicos de mal pronóstico a nivel de la biopsia renal con los datos clínicos y de laboratorio en los pacientes con diagnóstico de vasculitis asociada a ANCA.
3. Evaluar la relación de los factores de mal pronóstico (C3 bajo y hallazgos histopatológicos) como predictores de respuesta al tratamiento.
4. Describir las manifestaciones extrarrenales de los pacientes con diagnóstico de vasculitis asociada a ANCA.

HIPÓTESIS

Hipótesis Afirmativa

Los niveles séricos de C3 se correlacionan con los hallazgos histopatológicos que confieren mal pronóstico a los pacientes con diagnóstico de vasculitis asociada a ANCA.

Hipótesis de Nulidad

Los niveles séricos de C3 no se correlacionan con los hallazgos histopatológicos que confieren mal pronóstico a los pacientes con diagnóstico de vasculitis asociada a ANCA.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional, retrospectivo, retrolectivo, descriptivo.

UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes de ambos géneros de la Consulta de Nefrología y Reumatología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez que tengan el diagnóstico de vasculitis asociada a ANCA de acuerdo a los criterios de la ACR de 1990 y de acuerdo a la nomenclatura de la clasificación de Chapel Hill del 2012, codificadas en el sistema del expediente electrónico de acuerdo a la clasificación internacional CIE-10 como Granulomatosis de Wegener, Poliangeítis microscópica, Granulomatosis con Poliangeítis y Eosinofilia (Síndrome de Chug Strauss), que cuenten con registro de somatometría, estudios de laboratorio y/o resultado de biopsia renal en su expediente clínico.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se incluyeron todos los pacientes con el diagnóstico de vasculitis asociada a ANCA (Poliangeítis Microscópica, Granulomatosis con poliangeítis y Granulomatosis con poliangeítis eosinofílica) del período comprendido del 1° de enero del 2011 al 30 de Junio del 2021.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

- Edad ≥ 16 y < 80 años
- Pacientes con diagnóstico de vasculitis asociada a ANCA que se encontraran en seguimiento en la Consulta Externa del Servicio de Nefrología y/o Reumatología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez y que contaran con expediente completo de acuerdo a la de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012.

Criterios de exclusión

- Embarazo.
- Malignidad previa.
- Infección por virus de hepatitis B o C o VIH.
- Infección sistémica al momento del diagnóstico.
- Biopsia renal compatible con vasculitis secundaria a inmunocomplejos o nefritis lúpica.
- No contar con determinación de ANCA.
- Vasculitis asociada a fármacos.

Criterios de eliminación

- Haber perdido seguimiento médico por más de 6 meses.
- Pacientes que hayan sido receptores de un trasplante renal y de los cuales no se conocía la etiología de la enfermedad renal crónica que los llevó al trasplante.

VARIABLES DE ESTUDIO

Variables dependientes

- Tasa de filtrado glomerular estimada.

Variables independientes

- Demográficas: edad, género.
- Antropométricas: peso, talla, índice de masa corporal.
- Vasculitis asociada a ANCA: 1) Granulomatosis con poliangeítis, 2) Poliangeítis microscópica y 3) Granulomatosis con poliangeítis eosinofílica.
- Comorbilidades: Obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica.
- Antecedente de familiares con diagnóstico de VAA.
- Manifestaciones clínicas:
 - Signos: Fiebre, descontrol hipertensivo, pérdida de peso.
 - Síntomas generales: artralgias o artritis, fatiga, mialgias.
 - Síntomas específicos: uveítis/escleritis, artritis, lesiones purpúricas, polineuropatía periférica, afección del SNC, miocarditis, vasculitis en órganos viscerales, síntomas respiratorios.
 - Necesidad de inicio de Terapia de Reemplazo Renal.
- -Herramientas pronósticas:
 - Score de BVAS
 - Score de los cinco factores
 - Relación PCR/Albúmina
 - Tiempo de seguimiento (meses)
 - Número de recidivas.
 - Estudios de Laboratorio:
 - Generales: Hemoglobina, Hematocrito, Leucocitos, Eosinófilos, Creatinina sérica, albúmina, PCR, VSG, aspartato aminotransferasa, alanino aminotransferasa, bilirrubinas totales.
 - Específicos: Niveles de complemento sérico (C3 y C4), niveles de: p-ANCA, c-ANCA, ANCA-MPO, ANCA-PR3.

-Sedimento urinario: hematuria, cilindros.

- Estudios de Gabinete: radiografía de tórax.
- Biopsia renal: Clasificación de Berden: Focal, Crescéntica, Mixta o Esclerótica. Presencia de Microangiopatía trombótica.
- Tratamiento de inducción a la remisión: 1) Metilprednisolona + Ciclofosfamida, 2) Metilprednisolona + Rituximab, 3) Metilprednisolona + Micofenolato de Mofetil. Uso de Plasmaféresis.
- Tratamiento de mantenimiento: 1) Prednisona + Azatioprina, 2) Prednisona + Metotrexate y 3) Prednisona + Rituximab
- Uso de TMP/SMX

(Ver Anexo 1.)

METODOLOGIA Y PROCEDIMIENTOS

RECLUTAMIENTO

Se realizó una búsqueda dirigida en el expediente electrónico que incluyó las palabras clave: Granulomatosis de Wegener, Poliangeítis microscópica, Poliangeítis microscópica con compromiso pulmonar (Síndrome de Chug Strauss) y en los registros del servicio de Patología con los mismos criterios. Posteriormente se revisaron los expedientes clínicos de todos los pacientes con dichos diagnósticos y se seleccionaron aquellos que cumplieron con los criterios de inclusión. Los datos se recolectaron en la hoja de captura de datos de Excel.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas fueron expresadas como media \pm DE o mediana con percentil 25-75%, según su distribución. Se empleó la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov.

Las variables cualitativas fueron expresadas como proporciones.

El comparativo entre los grupos para las variables cuantitativas se realizó por medio de t de student o U de Mann-Whitney de acuerdo a su distribución.

El comparativo de las variables cualitativas se llevó a cabo por prueba de Ji cuadrada o exacta de Fisher de acuerdo a el número esperado.

Se realizaron correlaciones de Pearson y Spearman de acuerdo al tipo de variable y su distribución.

El análisis del evento primario se realizó mediante curvas de Kaplan-Meir y la prueba de log-rank; el tiempo cero fue el momento de la primera biopsia renal y el seguimiento se realizó hasta el evento primario o pérdida del mismo.

El análisis multivariado se llevó a cabo mediante el método de riesgos proporcionales de Cox, se incluyó la variable independiente de estudio (complemento), así como las variables clínicamente relevantes y las estadísticamente significativas en el análisis bivariado siguiendo los principios de parsimonia y temporalidad fisiopatológica, manteniendo una relación de evento: parámetro de 10:1.

El principio de riesgos proporcionales se evaluó a través de un método gráfico (curvas de supervivencia $-\ln[-\ln]$) y dos estadísticos (bondad de ajuste y modelo de Cox extendido).

Se consideraron como significativos los valores de $p < 0.05$.

El análisis estadístico se realizó con el paquete Stata-SE V 14.

IMPLICACIONES ÉTICAS

Ya que se trató de un estudio observacional, donde los cuidados se llevaron a cabo de acuerdo a las prácticas clínicas locales del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez del Departamento de Nefrología, no se realizó intervención de los investigadores.

Este trabajo fue elaborado con base en los lineamientos establecidos por la Asociación Médica Mundial a través de la Declaración de Helsinki de principios éticos para la investigación médica en seres humanos. De acuerdo con el artículo 96 de la Ley General de Salud, este estudio se cataloga como de riesgo mínimo para los participantes ya que no involucró procedimientos que pusieran en peligro la salud de los mismos y los datos de los pacientes fueron codificados para mantener la confidencialidad.

RESULTADOS

Características clínicas de la población

De acuerdo con los criterios de selección, se descartaron 9 pacientes que no contaban con la información completa y 3 pacientes trasplantados sin etiología conocida de la enfermedad renal que llevó a la enfermedad renal terminal. Finalmente, se incluyeron 24 pacientes con el diagnóstico de cualquier forma de vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos en un período de 10.5 años, desde enero 2011 hasta julio 2021 que fueron atendidos en el Instituto Nacional de Cardiología, los cuales dividimos en 2 grupos de acuerdo a los niveles séricos de la fracción C3 del complemento: grupo 1: complemento normal (14 pacientes) y grupo 2: complemento bajo (10 pacientes) (Figura 1).

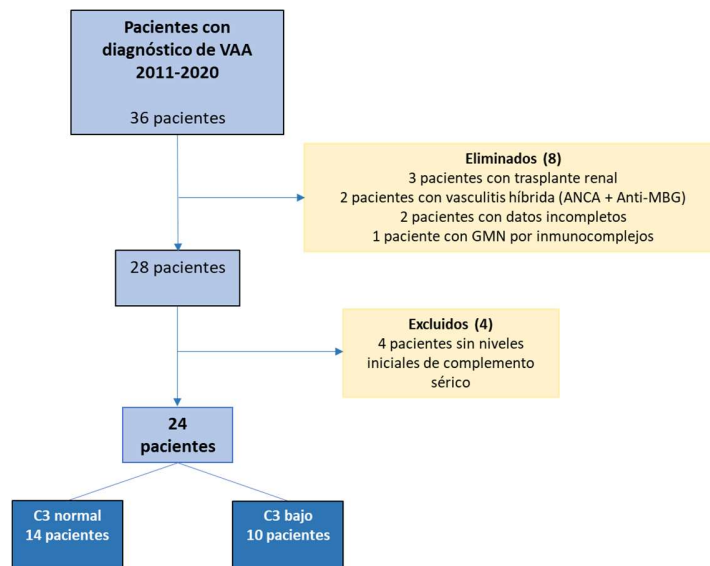


Fig. 1 Diagrama de flujo de los pacientes con vasculitis asociada a ANCA incluidos en el estudio.

El 62.5% de los pacientes fueron hombres, con edad promedio de 52.2 ± 14.3 años, sin diferencia significativa en ambos grupos. El IMC promedio del grupo de complemento normal fue de 24.9 comparado con 23.7 Kg/m² del grupo de complemento bajo. En cuanto a las comorbilidades se encontraron hipertensión arterial sistémica en 20.5% y diabetes mellitus en 8.3% sin diferencia en ambos grupos. El tiempo de diagnóstico promedio de la vasculitis, desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico histopatológico fue de 4 meses en promedio, con un

tiempo menor de diagnóstico en los pacientes con consumo de complemento (3.5 vs 4 meses).

De acuerdo al comportamiento clínico se clasificaron en granulomatosis con poliangeítis 12 pacientes (50%), poliangiitis microscópica en 8 (33.3%) y 4 pacientes con vasculitis limitada a riñón (15.75%). No se realizó diagnóstico de granulomatosis con poliangiitis eosinofílica en ningún caso. De acuerdo a los grupos, la GPA se presentó en la misma proporción en ambos grupos, mientras que la PAM fue más frecuente en el grupo del complemento bajo (40 vs 28.6%) y la vasculitis limitada a riñón fue más frecuente en el grupo del complemento normal (21.4 vs 10%) (Tabla 1).

Tabla 1. Características de la población.

	Total (n=24)	C3 normal (n=14)	C3 bajo (n=10)	p
Hombres (%)	15 (62.5)	9 (64.3)	6(60)	0.58
Edad (años)	52.2 ± 14.3	52.1±15.9	52.4±12.6	0.96
IMC (Kg/m ²)	24.4 (21.5-26.2)	24.9 (22-26)	23.7 (21.2-27.3)	0.7
Hipertensión arterial (%)	5 (20.8)	3 (21.4)	2 (20)	0.67
Diabetes mellitus (%)	2 (8.3)	1 (7.1)	1 (10)	0.67
Tipo de vasculitis				0.86
GPA (%)	12 (50)	7 (50)	5 (50)	1
PAM (%)	8 (33.3)	4 (28.6)	4 (40)	0.44
Vasculitis limitada a riñón (%)	4 (16.75)	3 (21.4)	1 (10)	0.44
Tiempo de diagnóstico (meses)	4 (2-6)	4 (2-6)	3.5 (2-6)	0.72
Puntaje BVAS	22.1±6	20.5 ± 5.7	24.3 ±5.9	0.2
Puntaje FSV	2±0.6	1.9±0.5	2.3±0.7	0.8
TAM (mmHg)	94 (86-107)	92 (83-103)	96 (93-120)	0.32
Proteinuria >3+ (%)	14 (56)	9 (64.3)	5 (50)	0.48

Las manifestaciones clínicas a nivel renal incluyeron hematuria microscópica en el 100% de los casos y de acuerdo a los síndromes nefrológicos la presentación más frecuente fue la GMRP, seguida del síndrome nefrítico, el grupo de complemento bajo presentó igual número de casos de cada uno de los 2 (50%), mientras que, en el grupo del complemento normal, fue más frecuente la GMNRP (78.6%). De los 23 pacientes con lesión renal aguda el 50% requirió inicio de terapia de reemplazo renal mediante hemodiálisis, siendo igual el número de los pacientes que requirieron terapia de reemplazo renal en cuanto a los grupos.

Después de la afectación renal, las manifestaciones sistémicas más frecuentes fueron las respiratorias, con predominio de los síntomas: disnea (50%), que fue mayor en los pacientes con complemento bajo (70 vs 35.7%), seguida de dolor torácico (30 vs 14.3), la hemorragia alveolar difusa también fue mayor en los pacientes con complemento bajo (40 vs 14.3%). Mientras que la hemoptisis (30 vs 35.7%) y la presencia de nódulos pulmonares (50% en los 2 grupos) en el estudio tomográfico fueron similares para ambos grupos. Después se encontraron los síntomas generales: cansancio (90 vs 71.4%), edema (80 vs 64.3%), cefalea (30 vs 14.3%) que se encontraron con mayor frecuencia en el grupo de los pacientes con el complemento bajo. Mientras la pérdida de peso y la fiebre se encontraron en proporciones similares en ambos grupos. La afectación osteomuscular fue más frecuente en el grupo del complemento bajo (42.9 vs 50%), al igual que las manifestaciones oculares (21.4 vs 20%). Las manifestaciones a nivel otorrinolaringológico fueron similares para ambos grupos (28.6 vs 30%). La afectación cutánea fue más frecuente en el grupo del complemento normal (28.6 vs 20%). Las manifestaciones menos frecuentes fueron las gastrointestinales y del sistema nervioso que se presentaron en 3 pacientes, respectivamente, se encontraron con mayor frecuencia en el grupo de complemento bajo (20 vs 7.1%). La actividad clínica de la enfermedad fue evaluada de acuerdo a la escala de BVAS v3 y FVS con un puntaje promedio de 22.1 y 2.1 puntos respectivamente, observando que para el grupo de complemento bajo los puntajes fueron mayores (BVAS: 24.3 vs 20.5 puntos, FSV: 2.3 VS 1.9 puntos), aunque sin diferencia estadísticamente significativa. (Tabla 2)

Hallazgos de laboratorio

Los resultados de laboratorio generales reportaron hemoglobina promedio de 9.0 ± 1.8 g/dl, la cual fue mayor en el grupo de pacientes con complemento bajo (9.3 vs 8.9 g/dl), los leucocitos totales fueron 9600, sin diferencia en ambos grupos, mientras que los linfocitos fueron menores en el grupo de pacientes con complemento bajo (900 vs 1100).

La albúmina promedio de fue de 3.2 ± 0.5 g/dl, sin diferencia en los 2 grupos. Los reactantes de inflamación PCR (12.3 vs 6.2 mg/dl) y VSG 66 vs 35 mm/h fueron

mayores en los pacientes con complemento normal, con significancia estadística para este último parámetro (p 0.004), mientras que, la ferritina 664 ± 580 vs 634 ± 427 ng/ml) y la deshidrogenasa láctica (292 vs 259 U/l) fueron mayores en el grupo de pacientes con complemento bajo. El índice PCR/albúmina promedio fue de 3.1, menor en los pacientes del grupo de complemento bajo (2.6 vs 3.8).

Tabla 2. Manifestaciones clínicas de los pacientes con VAA.

Manifestaciones clínicas	Total (n=24)	C3 normal (n=14)	C3 bajo (n=10)	p
Síndrome nefrológico				0.15
GMNRP (%)	16 (66.7)	11 (78.6)	5 (50)	
Síndrome nefrítico (%)	8 (33.3)	3 (21.4)	5 (50)	
Lesión renal aguda severa (%)	23 (95.8)	14 (100)	9 (90)	0.42
Terapia de sustitución renal (%)	12 (50)	7 (50)	5 (50)	0.66
Afectación pulmonar (%)	18 (75)	9 (64.3)	9 (90)	0.17
Disnea (%)	12 (50)	5 (35.7)	7 (70)	0.1
Nódulos pulmonares (%)	12 (50)	7 (50)	5 (50)	0.66
Hemoptisis (%)	8 (33.3)	5 (35.7)	3 (30)	0.56
Hemorragia alveolar (%)	6 (25)	2 (14.3)	4 (40)	0.17
Dolor torácico (%)	5 (20.8)	2 (14.3)	3 (30)	0.33
Síntomas generales				
Cansancio (%)	19 (79.2)	10 (71.4)	9 (90)	0.28
Edema (%)	17 (70.8)	9 (64.3)	8 (80)	0.36
Pérdida de peso (%)	14 (58.3)	8 (57.1)	6 (60)	0.61
Fiebre (%)	9 (37.5)	5 (35.7)	4 (40)	0.58
Cefalea (%)	5 (20.8)	2 (14.3)	3 (30)	0.33
Afectación osteomuscular (%)	11 (45.8)	6 (42.9)	5 (50)	0.53
Afectación ORL (%)	7 (29.2)	4 (28.6)	3 (30)	0.64
Afectación ocular (%)	6 (25)	3 (21.4)	3 (30)	0.49
Afectación cutánea (%)	6 (25)	4 (28.6)	2 (20)	0.50
Afectación SN (%)	3 (12.5)	1 (7.1)	2 (20)	0.37
Afectación gastrointestinal (%)	3 (12.5)	1 (7.1)	2 (20)	0.37

Mientras que, para la función renal, la creatinina promedio fue de 6.6 mg/dl, los pacientes con complemento bajo tuvieron cifras mayores (7.4 vs 6.1 mg/dl), la TFG estimada promedio fue de 7 ml/min/1.73 m², fue menor en el grupo complemento bajo (7 vs 9 ml/min/1.73 m²). La proteinuria promedio fue de 2.2 g/g, menor en el grupo de los pacientes con complemento bajo (2 vs 2.6 g/g). El estudio inmunológico de los pacientes incluyó a los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos p-ANCA que se encontraron en 11 pacientes (45.8%), hallados con mayor frecuencia en los pacientes con complemento normal (57.1 vs 30%), los c-ANCA se encontraron en 9 pacientes (37.5%), hallados con más frecuencia en el grupo de pacientes con

complemento bajo (75 vs 30%). En cuanto a las especificidades los anticuerpos anti-PR3 se encontraron en el 37.5%, con más frecuencia en los pacientes con complemento bajo (70 vs 21.4%) y los anticuerpos anti-MPO se encontraron en el 62.5%, con mayor frecuencia en el grupo de pacientes con complemento normal (78.5 vs 40%). Los anticuerpos antinucleares se encontraron en 17 pacientes, con mayor porcentaje de pacientes con ANA elevados en el grupo de complemento bajo (80 vs 64.3%), los anticuerpos anti-DNA, solo se encontraron en 2 pacientes, con un paciente con positividad en cada grupo. Los niveles de complemento C3 promedio fueron de 101.8±31.3 mg/dl, en el grupo de complemento bajo fue de 76.8 ± 14.9 mg/dl y 119.7± 27 mg/dl en el grupo de complemento normal con diferencia estadísticamente significativa (p<0.001). Los niveles de C4 fueron de 26.3±10.3 mg/dl, menores en el grupo de complemento bajo 21.2±7.7 vs 29.5±10.7 mg/dl en el grupo de complemento normal (p 0.05). (Tabla 3).

Tabla 3. Hallazgos de laboratorio en los pacientes con VAA.

Estudios de laboratorio	Total (n=24)	C3 normal (n=14)	C3 bajo (n=10)	p
Hb (g/dl)	9.0±1.8	8.9±1.6	9.3 ±2.2	0.5
Leucocitos (10 ³ /mm ³)	9.6 (7.1-13.9)	9.6 (5.2-13.6)	9.6 (7.1-14.1)	0.54
Linfocitos (10 ³ /mm ³)	0.9 (0.7-1.9)	1.1 (0.7-2)	0.9 (0.8-1.2)	0.59
Deshidrogenasa láctica (U/L)	274 (210-350)	259 (194-328)	292 (249-424)	0.25
Albúmina (g/dl)	3.2±0.5	3.2±0.4	3.1±0.6	0.57
Ferritina (ng/ml)	643 ± 453	634± 427	664 ± 580	0.92
Proteína C reactiva (mg/L)	9.8 (5-36.5)	12.3 (9.3-36.5)	6.2 (4-15)	0.24
VSG (mm/h)	59 (41-70)	66 (59-92)	35 (11-58)	0.004
Creatinina (mg/dl)	6.6 (4.1-9.1)	6.1 (3.2-7.9)	7.4 (5.3-10.5)	0.29
TFGe (ml/min/1.73m ²)	7 (4.5-11.5)	9 (5-15)	7 (4-10)	0.52
Proteinuria (g/g)	2.2 (1.4-4)	2.6 (1.5-4.1)	2 (1.4-3.2)	0.61
p-ANCA (%)	11 (45.8)	8 (57.1)	3 (30)	0.14
c-ANCA (%)	9 (37.5)	3 (21.4)	6 (70)	0.07
anti-PR3 (U/ml)(%)	9 (37.5)	3 (21.4)	6 (60)	0.07
anti-MPO (U/ml)(%)	15 (62.5)	11 (78.5)	4 (40)	0.06
C3 (mg/dl)	101.8±31.3	119.7± 27	76.8 ± 14.9	<0.001
C4 (mg/dl)	26.3±10.3	29.5±10.7	21.2±7.7	0.05
ANA (%)	17 (70.8)	9 (64.3)	8 (80)	0.29
Anti-DNA (UI/ml)(%)	2 (8.3)	1 (7.1)	1 (10)	0.59
Relación PCR/Alb	3.1 (1.8-9.2)	3.8 (2.7-9.2)	2.6 (1.3-58)	0.36

Tratamiento y desenlaces

El tratamiento de inducción a la remisión se administró a 21 pacientes (87.5%), de acuerdo a los grupos, recibieron tratamiento 13 pacientes (92.9%) del grupo de

complemento normal y 8 pacientes (80%) del grupo del complemento bajo, el resto de los pacientes no recibieron tratamiento de inducción debido a los hallazgos histopatológicos de cronicidad avanzada. Todos los pacientes que recibieron tratamiento de inducción, recibieron 3 bolos de 1 gramo de Metilprednisolona, se administró Ciclofosfamida en 10 pacientes del grupo de complemento normal y en 6 pacientes del grupo de complemento bajo; la plasmaféresis se realizó en 9 pacientes del primer grupo y en 3 pacientes del segundo grupo; solo se utilizó Rituximab en 3 pacientes, 2 pacientes del grupo de complemento normal y un paciente del grupo de complemento bajo. La terapia de mantenimiento se dio a 19 pacientes, incluyendo Prednisona en los 19 pacientes y Azatioprina en 11 pacientes, mientras que solo un paciente recibió micofenolato de mofetil.

Los pacientes con complemento normal presentaron mayor número de infecciones graves comparado con el grupo de pacientes con complemento bajo en el que ningún paciente presentó dicha complicación.

Dentro de los desenlaces evaluados, la muerte ocurrió sólo en un paciente del grupo de complemento bajo. Mientras que el otro desenlace evaluado, el desarrollo de la enfermedad renal crónica terminal ocurrió en el 50% de los pacientes, con comportamiento similar en ambos grupos (57.1 vs 60% en el grupo de complemento normal y bajo, respectivamente). (Tabla 4)

Tabla 4. Tratamiento y desenlaces de los pacientes con VAA.

Tratamiento	Total (n=24)	C3 normal (n=14)	C3 bajo (n=10)	p
Inducción (%)	21 (87.5)	13 (92.9)	8 (80)	0.37
Metilprednisolona (%)	21 (87.5)	13 (92.9)	8 (80)	0.37
Ciclofosfamida (%)	16 (66.7)	10 (71.4)	6 (60)	0.44
Plasmaferesis (%)	12 (50)	9 (62.3)	3 (30)	0.11
Rituximab (%)	3 (12.5)	2 (14.3)	1 (10)	0.63
Desenlaces				
ERC (%)	14 (50)	8 (57.1)	6 (60)	0.61
Muerte (%)	1 (4.2)	1 (7.14)	0	0.38
Infección grave (%)	4 (16.7)	4 (28.6)	0	0.09
Tiempo de seguimiento (días)	124 (69-591)	120 (31-285)	318 (87-1468)	0.27

Hallazgos histopatológicos

El promedio de glomérulos de la biopsia renal fue de 18, 17 en el grupo de complemento normal y 20 en el grupo del complemento bajo. De acuerdo a la clasificación de Berden, la clase más frecuentemente encontrada fue la esclerosada en 41.7%, seguida de la mixta (29.2%), la crescéntica (25%) y la focal en un caso (4.2%).

Independientemente de la clase histológica de Berden, en todas las biopsias renales, el porcentaje de glomérulos esclerosados de manera global fue del 31% (15-51), 41% para el grupo de complemento bajo contra 26% para el grupo de complemento normal. Los glomérulos con semilunas celulares fueron 26%, 34% en el grupo de complemento normal y 23% en el grupo de complemento bajo. Las semilunas fibrosas se encontraron en el 25%, 18.5% para el grupo de complemento normal vs 28% para el grupo del complemento bajo. La necrosis fibrinoide se encontró en 19 (79.2%) de los glomérulos, 78.6% del grupo del complemento normal vs 80% del grupo del complemento bajo. Sólo 2 glomérulos, ambos del grupo del complemento bajo, presentaron proliferación endocapilar.

El daño tubular incluyó fibrosis túbulo-intersticial del 30% (20-50%), 30% para el grupo de complemento normal vs 40% para el grupo de complemento bajo. La atrofia tubular se encontró en el 18%, 71.4% para el grupo del complemento normal vs 80% para el segundo grupo, la nefritis túbulo-intersticial se encontró en el 33.3%, con el 28.6 vs 40%, respectivamente y la necrosis tubular aguda en 25%, 28.5 vs 20% de manera respectiva. (Tabla 5)

El daño vascular manifestado como arterioloesclerosis se encontró en 11 pacientes (45.8%), 42.9 y 50% de manera respectiva. La hialinosis arteriolar se encontró en 3 casos (12.5%) de predominio en el primer grupo (14.3%). Mientras que el diagnóstico de microangiopatía trombótica no se realizó en ningún caso.

En el estudio de inmunofluorescencia directa se encontró positividad para C3 en la mitad de los casos, con mayor deposición en los pacientes del grupo de complemento normal (57.1 vs 40%) y solo 1 paciente del grupo de complemento normal presentó positividad para C1q.

Tabla 5. Hallazgos histopatológicos a nivel renal.

	Total (n=24)	C3 normal (n=14)	C3 bajo (n=10)	p
Glomérulos (n)	18 (16-26.5)	17 (16-25)	20 (17-32)	0.38
Glomérulos esclerosis global (%)	31 (15-51)	26 (6-50)	41 (22-56)	0.26
Semilunas celulares (%)	26 (10-48)	34 (12-52)	23 (9-37)	0.41
Semilunas fibrosas (%)	25 (3-42)	18.5 (0-37)	28 (7-52)	0.48
Glomérulos proliferación endocapilar	2 (8.3)	0	2 (20)	0.16
Prominencia podocitaria	9 (37.5)	6 (42.9)	3 (30)	0.42
Necrosis tubular aguda	6 (25)	4 (28.6)	2 (20)	0.51
Nefritis túbulointersticial	8 (33.3)	4 (28.6)	4 (40)	0.45
Fibrosis túbulointersticial (%)	30 (20-50)	30 (25-42.5)	40 (25-50)	0.28
Atrofia tubular (%)	18 (75)	10 (71.4%)	8 (80)	0.51
Necrosis fibrinoide (%)	19 (79.2)	11 (78.6)	8 (80)	0.67
Hialinosis arteriolar (%)	3 (12.5)	2 (14.3)	1 (10)	0.63
Arteriolesclerosis (%)	11 (45.8)	6 (42.9)	5 (50)	0.53
Clase de Berden				0.93
Focal (%)	1 (4.2)	1 (7.1)	0	0.58
Crescéntica (%)	6 (25)	4 (28.6)	2 (20)	0.51
Esclerosada (%)	10 (41.7)	5 (35.7)	5 (50)	0.48
Mixta (%)	7 (29.2)	4 (28.6)	3 (30)	0.64
Inmunofluorescencia directa				
C1q (%)	1 (4.8)	1 (7.7)	0 (0)	0.62
C3c (%)	12 (50)	8 (57.1)	4 (40)	0.44

DISCUSIÓN

Características de la población

La incidencia de este tipo de vasculitis es baja, aunque nuestro Hospital es un centro de referencia, en un período de 10.5 años sólo se encontraron 35 casos, de los cuales 3 ocurrieron en el período postrasplante y 2 casos correspondieron a formas híbridas (Síndrome de anti membrana basal glomerular + VAA), lo cual es similar a otras cohortes unicéntricas a nivel internacional y en nuestro país donde se han descrito 3 cohortes con 90, 40 y 28 pacientes, respectivamente en período de tiempo similar.

Al tratarse de un estudio retrospectivo, se perdieron 6 pacientes para el análisis ya que no cumplieron con nuestros criterios de inclusión, lo cual limita aún más nuestra muestra.

Los factores sociodemográficos de nuestra población (edad, género, índice de masa corporal) fueron similares a lo reportado previamente en la literatura internacional y en las 3 cohortes mexicanas publicadas. Tampoco hubo diferencias significativas entre los 2 grupos (complemento normal vs complemento bajo) lo cual es esperado, ya que al no haber una etiología conocida de la enfermedad se puede esperar el mismo comportamiento que se produce en otras poblaciones.

La GPA fue el tipo de vasculitis más frecuente, tal como se describe en otras poblaciones. En el grupo de activación del complemento la proporción de GPA y

PAM fueron similares y sólo hubo un caso de vasculitis limitada a riñón en este grupo. No se encontraron casos de EGPA.

Activación del complemento sérico y su impacto clínico-patológico

Se observó consumo de complemento en un porcentaje no despreciable (41.6%) de nuestra población, lo cual contrasta con lo descrito en varios estudios de cohorte en los que dicho consumo se observa del 4-20% [39, 40, 41, 42, 43] y únicamente en 2 estudios de *Manenti et al.* y *Villacorta et al.* se reportó dicha alteración en el 35% de los casos. Cabe señalar que en algunas cohortes se ha realizado la subdivisión de los pacientes con niveles de complemento normal en grupos de complemento normal bajo y normal alto, o bien, en tertiles, lo cual intentamos realizar en nuestra población, sin embargo, el número de pacientes con consumo de complemento era similar a la que obtuvimos al dividir los grupos de acuerdo a los rangos marcados por el laboratorio. Esto puede ser relevante, ya que únicamente estamos observando una medición inicial y pudiese suceder que un mismo paciente tenga niveles bajos de complemento, pero que aún se encuentren en límites normales y después del tratamiento presentar un incremento de los mismos, lo cual sería interesante conocer a lo largo de la evolución con mediciones seriadas. Lo anterior podría reflejar que la medición de la fracción C3 sérica no es el mejor marcador de activación del complemento en estos pacientes y que por lo tanto otros marcadores podrían ser más útiles, tal como se demostró en el estudio de *Gou et al.*, donde las fracciones del complemento C3a, C5a, C5b-9 y factor Bb en suero estuvieron elevadas en la fase activa de la enfermedad y bajas en la fase remisión, mientras que la medición de properdina en suero se comportó de manera opuesta, baja en los pacientes en fase activa y alta en los que se encontraban en remisión, lo cual traduce que la activación del complemento podría ser más fácilmente demostrada con la medición de otros biomarcadores y quizás con una mayor correlación.

La afectación renal fue más severa en los pacientes con consumo de complemento, ya que presentaron niveles mayores de creatinina sérica al momento del diagnóstico (7.4 vs 6.1 mg/dl) con diferencia estadísticamente significativa y mayor progresión a ERC terminal 58.3 vs 41.6%, lo que coincide con lo descrito en la cohorte de *Aglaia et al.* donde los pacientes del grupo de complemento bajo tuvieron niveles de

creatinina sérica mayores que los del grupo del complemento normal (5.2 vs. 1.25 mg/dl) y mayor progresión a ERC terminal (7.4 vs 6.1 mg/dl). Dicho hallazgo también se describió en la cohorte latinoamericana de *García et al.* donde se evidenció una cifra mayor de creatinina al momento del diagnóstico en el grupo de complemento bajo, aunque sin significancia estadística debido al pequeño número de pacientes con complemento bajo (7 pacientes; 11%).

Las escalas de actividad de la enfermedad son herramientas validadas para evaluar el grado de severidad de la enfermedad al momento del diagnóstico y en nuestra población se encontraron puntajes elevados. Con una tendencia a tener puntajes más elevados en el grupo del complemento bajo, tanto en la escala de BVAS (puntaje de 24.3 vs 20.5 puntos) como en el FSV (2.3 vs 1.9 puntos), lo cual traduce una mayor actividad clínica al momento del diagnóstico, nuestros resultados se comparan con los resultados de la cohorte de *García et al* en donde se observó un puntaje promedio en la escala de BVAS de 22 en el grupo del complemento bajo. Sin embargo, en otras cohortes se observan puntajes menores en ambas escalas, lo cual puede deberse a que en algunas cohortes no hay involucro renal en todos los pacientes, ya que fueron estudios realizados por el servicio de Reumatología, por lo que, al tratar pacientes con involucro renal, nosotros podríamos tener un sesgo de selección y los pacientes tener puntajes más altos al momento del diagnóstico. Se han reportado estudios donde el puntaje inicial de FSV >2 se asocia con mayor probabilidad de muerte, sin embargo, en nuestro estudio no hubo asociación pronóstica con relevancia estadística.

La afección pulmonar fue la segunda manifestación clínica más frecuente, la cual se comporta como factor de buen pronóstico, quizás debido a que dichas formas clínicas son más aparatosas y hacen que el paciente busque atención clínica temprana y por lo tanto el daño renal sea menor en ese momento, tal como se observa en la cohorte de pacientes de un centro de referencia de Neumología en nuestro país, en donde la CrS al momento del diagnóstico fue de 1.2 mg/dl, lo cual se puede explicar por el hecho de instauración más temprana de tratamiento.

A nivel histológico, se encontraron datos de cronicidad importantes desde el momento de diagnóstico, tanto a nivel glomerular como túbulo-intersticial, lo cual concuerda con el comportamiento clínico y explica el porcentaje elevado de pacientes que requirieron TRR. Lo cual es más notorio en el grupo de los pacientes que consumen complemento, tal como se muestra en la Figura 2, ya que esos pacientes mostraron clases de Berden iniciales mayormente fibrosas y en las biopsias de control todos los pacientes desarrollaron clase fibrosa posterior al tratamiento. Lo cual contrasta con lo que se reporta en el estudio de *Lionaki et al* donde se observó mayor presencia de semilunas activas y por lo tanto mayor índice de actividad en el grupo de los pacientes con complemento bajo al momento del diagnóstico.

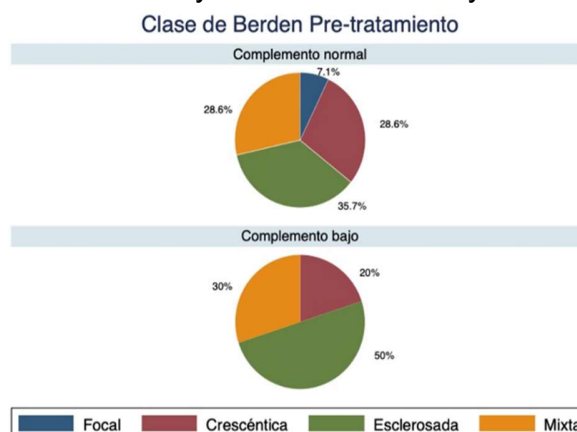


Figura 2. Clase de Berden en la biopsia al momento del diagnóstico.

Así mismo, la afectación del compartimento tubular, que como se ha demostrado en otras enfermedades glomerulares es fundamental en el pronóstico, fue mayor en los pacientes con consumo de complemento, como se observa en la Figura 3. La arteriopatía también fue un hallazgo frecuente, lo que puede estar asociado a la edad de los pacientes, ya que pocos tuvieron comorbilidades crónicas. Los depósitos de complemento en la biopsia se han observado en una proporción considerable de pacientes (25-54%) en las diferentes cohortes [39, 40, 41, 42, 43], tal como sucedió en nuestra población donde el 50% de las biopsias presentaron deposición de complemento, sin embargo, parece ser que dichos hallazgos no tienen correlación con el comportamiento clínico, ya que en otras cohortes se ha observado mayor progresión a ERC en los pacientes con deposición de complemento en la biopsia, así como mayor creatinina sérica y proteinuria al momento del diagnóstico y mayor porcentaje de semilunas activas en la biopsia, sin embargo en nuestra cohorte sucedió lo contrario, ya que en el grupo de los pacientes que no desarrollaron ERC avanzada, el 50% presentaron deposición de C3 en las biopsias, en contra de solo 42.9% de los pacientes con dicha

característica histopatológica y desarrollo de ERC avanzada, lo cual podría explicarse debido a que la inmunofluorescencia es una técnica operador dependiente y por lo tanto podría ser un parámetro con carácter subjetivo.

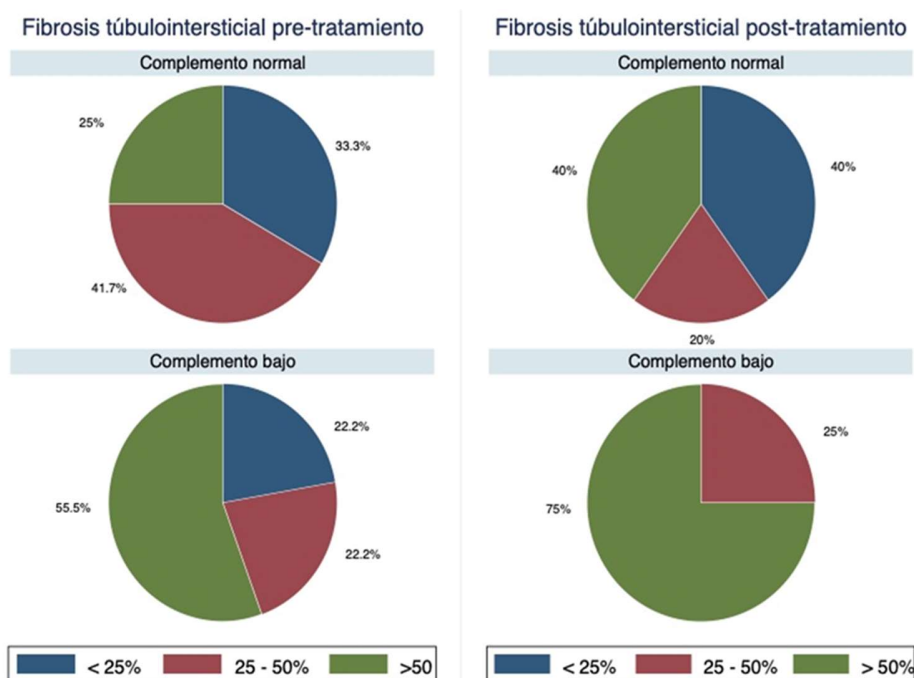


Figura 3. Fibrosis túbulo-intersticial en la biopsia renal al momento del diagnóstico y posterior al tratamiento.

Solamente un paciente del grupo del complemento normal falleció debido a causas cardiovasculares. El desenlace de mortalidad no se alcanzó a evaluar debido a la pérdida de seguimiento, ya que los pacientes con complemento normal tuvieron un seguimiento más corto que los pacientes con complemento bajo. Mientras que, el desarrollo de ERC avanzada ocurrió en 14 pacientes (58.33%), sin diferencia significativa en ambos grupos, lo cual es el reflejo de los hallazgos de cronicidad avanzados encontrados en las biopsias. Se realizó la comparación de las variables con mayor significancia para evaluar su impacto en el desenlace de ERC avanzada y solamente la creatinina sérica mostró significancia estadística, con tendencia a la significancia con la presencia de necrosis fibrinoide y fibrosis intersticial grado III (Tabla 6).

En cuanto a las recaídas extrarrenales también fueron similares en ambos grupos (Figura 4).

Las infecciones graves se presentaron únicamente en el grupo de pacientes con complemento normal, lo cual se puede explicar debido al tratamiento inmunosupresor más agresivo que recibieron. Nuestro estudio demuestra que la activación del complemento sérico es frecuente en nuestra población, tal como ha sido descrito en otras cohortes, lo cual puede tener una implicación pronóstica, ya que, dicha característica documentada al momento del diagnóstico pueda ser un factor predictor de progresión a ERC terminal, sin embargo, nuestra muestra fue muy pequeña para alcanzar la significancia estadística y demostrar la diferencia.

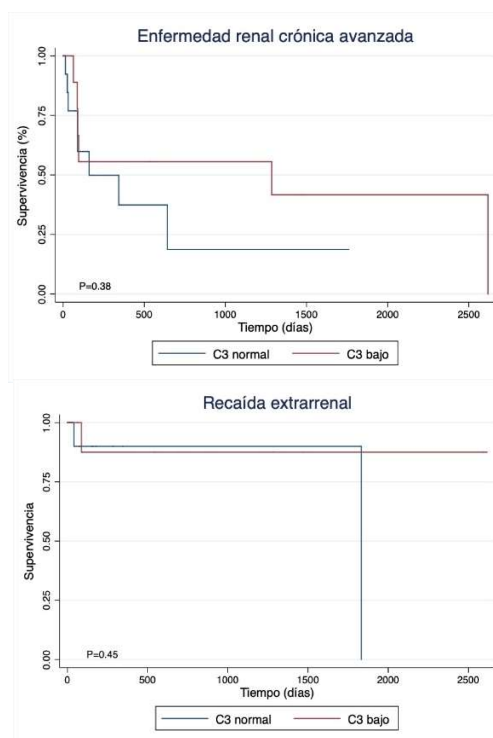


Figura 4. Desenlaces. a) Desarrollo de ERC avanzada de acuerdo a los 2 grupos, donde no se observa diferencia estadísticamente significativa. b) Desarrollo de recaídas extrarrenales, donde se observa la tendencia a similar número de recaídas en ambos grupos.

CONCLUSIONES

La incidencia y prevalencia baja de las vasculitis hace difícil tener una muestra que alcance un poder estadístico en los desenlaces.

La activación del complemento es frecuente en nuestra población y en otras cohortes se ha demostrado su impacto pronóstico negativo.

Hacen falta estudios prospectivos que demuestren la utilidad de las mediciones seriadas de complemento, así como la división de complemento en tertiles.

Además, el pronóstico también se ve afectado por el tiempo de evolución, ya que, a mayor retraso diagnóstico, mayor posibilidad de encontrar lesiones de cronicidad y que por lo tanto no sean susceptibles de ser reversibles con el tratamiento establecido

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Geetha, Duvuru *et al.* ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020 *AJKD*; 75 (1): 124 – 137. (PMID: 31358311)
2. Suwanchote, S., Rachayon, M., Rodsaward, P. *et al.* Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and their clinical significance. *Clin Rheumatol* 2018; 37, 875–884 (PMID: 29525845).
3. Jennette JC. Overview of the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Clin Exp Nephrol.* 2013; 17(5): 603–606. (PMID: 24072416)
4. Brilland B *et al.* Complement alternative pathway in ANCA-associated vasculitis: Two decades from bench to bedside *Autoimmun Rev.* 2020 Jan;19(1):102424. (PMID: 31734405)
5. Rahmattulla C, Mooyaart AL, van Hooven D, *et al.* Genetic variants in ANCA-associated vasculitis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75(9): 1687-92. (PMID: 26443607)
6. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, *et al.* Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2012; 367 (3): 214-223. (PMID: 22808956)
7. Nakazawa, D., Masuda, S., Tomaru, U. *et al.* Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2019; 15(2): 91-101. (PMID: 30542206)
8. Gómez-Puerta JA, Gedmintas L, Costenbader KH. The association between silica exposure and development of ANCA-associated vasculitis: systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2013; 12 (12): 1129–1135. (PMID 23820041)
9. Zycinska K, Wardyn KA, Zielonka TM, Krupa R, Lukas W. Co-trimoxazole and prevention of relapses of PR3-ANCA positive vasculitis with pulmonary involvement. *Eur J Med Res.* 2009; 7; 14 Suppl 4: 265-7. (PMID: 20156769)
10. Suwanchote, S. *et al.* Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and their clinical significance. *Clin Rheumatol.* 2018; 37 (4): 875-884. (PMID: 29525845)
11. Falk RJ, Jennette JC. ANCA are pathogenic—Oh yes they are! *J Am Soc Nephrol.* 2002;13 (7): 1977-9. (PMID: 12089397)
12. Xiao H, Heeringa P, Hu P, *et al.* Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *J Clin Invest* 2002; 110: 955-963. (PMID: 21233415)
13. Schreiber A, Xiao H, Falk RJ, Jennette JC. Bone marrow-derived cells are sufficient and necessary targets to mediate glomerulonephritis and vasculitis induced by anti-myeloperoxidase antibodies. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17:3355–3364. (PMID: 17108314)
14. Little MA, Smyth L, Salama AD, Mukherjee S, Smith J, Haskard D, Nourshargh S, Cook HT, Pusey CD. Experimental autoimmune vasculitis: an animal model of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated systemic vasculitis. *Am J Pathol* 2009; 174 (4): 1212–1220. (PMID: 19264905)
15. Xiao H, Hu P, Falk RJ, Jennette JC. Overview of the Pathogenesis of ANCA-Associated Vasculitis. *Kidney Dis (Basel).* 2016; 1(4): 205–215. (PMID: 27536680)

16. Schlieben DJ, Korbet SM, Kimura RE, Schwartz MM, Lewis EJ. Pulmonary-renal syndrome in a newborn with placental transmission of ANCA. *Am J Kidney Dis* 2005; 45 (4): 758-761. (PMID: 15806479)
17. Csernok E. The Diagnostic and Clinical Utility of Autoantibodies in Systemic Vasculitis. *Antibodies (Basel)*. 2019 May 1;8(2). pii: E31. (PMID: 31544837)
18. Gou SJ, Yuan J, Chen M, Yu F, Zhao MH. Circulating complement activation in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis. *Kidney Int.* 2012; 83: 129–137. (PMID: 22913983)
19. Xiao H, Heeringa P, Liu Z, Huugen D, Hu PQ, Maeda N, Falk RJ, Jennette JC. The role of neutrophils in the induction of glomerulonephritis by anti-myeloperoxidase antibodies. *Am J Pathol* 2005; 167:39–45. (PMID: 15972950)
20. Xiao H, Schreiber A, Heeringa P, Falk RJ, Jennette JC. Alternative Complement Pathway in the Pathogenesis of Disease Mediated by AntiNeutrophil Cytoplasmic Autoantibodies. *Am J Path* 2007; 170 (1): 52-64. (PMID: 17200182)
21. Manenti, L. *et al.* Association of Serum C3 Concentration and Histologic Signs of Thrombotic Microangiopathy with Outcomes among Patients with ANCA-Associated Renal Vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10 (12): 2143-51. (PMID: 26542163)
22. Chen M, Xing GQ, Yu F, Liu G, Zhao MH. Complement deposition in renal histopathology of patients with ANCA-associated pauciimmune glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24 (4): 1247-52. (PMID: 18940884)
23. Yuan *et al.* C5a and its receptors in human anti-neutrophil. *Arthritis Res Ther.* 2012; 14(3): R140. (PMID: 22691190)
24. Binda V, Moroni G, Messa P. ANCA-associated vasculitis with renal involvement. *J Nephrol.* 2018; 31 (2): 197-208. (PMID: 28560688)
25. Berden *et al.* Histopathologic Classification of ANCA-Associated Glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1628 –1636. (PMID: 20616173)
26. Huang, L, Shen C, Zhong Y. *et al.* Risk factors for treatment resistance and relapse of Chinese patients with MPO-ANCA-associated vasculitis. *Clin Exp Med* 2020. (PMID: 32078076)
27. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, Carruthers D, Dasgupta B, Dubey S, *et al.* Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1827–1832. (PMID: 19054820)
28. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Le Toumelin P; French Vasculitis Study Group (FVSG). The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine* 2011;90: 19-27. (21200183)
29. Falk RJ, Jennette JC. ANCA small-vessel vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 1997; 8: 314–322. (PMID: 9048352)

30. Haas M, Eustace JA. Immune complex deposits in ANCA-associated crescentic glomerulonephritis: A study of 126 cases. *Kidney Int.* 2004; 65 (6): 2145-2152. (PMID: 15149327)
31. Harris AA, Falk RJ, Jennette JC. Crescentic glomerulonephritis with a paucity of glomerular immunoglobulin localization. *Am J Kidney Dis.* 1998; 32(1): 179-84. (PMID: 9669443)
32. Brons RH, de Jong MC, de Boer NK, Stegeman CA, Kallenberg CG, Tervaert JW. Detection of immune deposits in skin lesions of patients with Wegener's granulomatosis. *Ann Rheum Dis.* 2001; 60 (12): 1097-1102. (PMID: 11709450)
33. Neumann I, Regele H, Kain R, et al. Glomerular immune deposits are associated with increased proteinuria in patients with ANCA-associated crescentic nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18 (3): 524-31d. (PMID: 12584274)
34. Haas M, Jafri J, Bartosh SM, Karp SL, Adler SG, Meehan SM. ANCA-associated crescentic glomerulonephritis with mesangial IgA deposits. *Am J Kidney Dis.* 2000; 36 (4): 709-18 (PMID: 11007672)
35. Xing, G., Chen, M., Liu, G. Complement Activation Is Involved in Renal Damage in Human Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody Associated Pauci-Immune Vasculitis. *J Clin Immunol* (2009) 29: 282–291. (PMID: 19067130)
36. Moon JS, Ahn SS, Park YB, Lee SK, Lee SW. C-Reactive Protein to Serum Albumin Ratio Is an Independent Predictor of All-Cause Mortality in Patients with ANCA-Associated Vasculitis. *Yonsei Med J* 2018; 59 (7): 865-871. (PMID: 30091320)
37. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al. Plasma exchange and glucocorticoids in severe ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2020; 382 (7): 622-631. (PMID: 32053298)
38. Jayne DR. *et al.* Randomized trial of C5a receptor inhibitor Avacopan in ANCA-associated vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28 (9): 2756-2767. (PMID: 28400446)
39. Deshayes, S., Aouba, A., Khoy, K., Mariotte, D., Lobbedez, T., & Martin Silva, N. Hypocomplementemia is associated with worse renal survival in ANCA-positive granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *PLoS one* 2018;13(4): e0195680. (PMID: 29621352)
40. Lionaki, S., Marinaki, S., Liapis, G., Kalaitzakis, E., Fragkioudaki, S., Kalogeropoulos, P., Michelakis, I., Goules, A., Tzioufas, A. G., & Boletis, J. N. Hypocomplementemia at Diagnosis of Pauci-immune Glomerulonephritis Is Associated With Advanced Histopathological Activity Index and High Probability of Treatment Resistance. *Kidney international reports* 2021;6(9): 2425–2435. (PMID: 34514203)
41. Aglaia Chalkia, Konstantinos Thomas, Panagiota Giannou, Alexandros Panagiotopoulos, Emilia Hadziyannis, Athanasia Kapota, Harikleia Gakiopoulou, Dimitrios Vassilopoulos & Dimitrios Petras. Hypocomplementemia is associated with more severe renal disease and worse renal outcomes in patients with ANCA-associated vasculitis: a retrospective cohort study, *Renal Failure*, 2020; 42:1, 845-852.

42. García L, Pena CE, Maldonado RÁ, Costi C, Mamberti M, Martins E, García MA. Increased renal damage in hypocomplementemic patients with ANCA-associated vasculitis: retrospective cohort study. *Clin Rheumatol*. 2019;38(10):2819-2824. (PMID: 31222573)
43. Fukui, S., Iwamoto, N., Umeda, M., Nishino, A., Nakashima, Y., Koga, T., Kawashiri, S. Y., Ichinose, K., Hirai, Y., Tamai, M., Nakamura, H., Origuchi, T., Sato, S., & Kawakami, A. Antineutrophilic cytoplasmic antibody-associated vasculitis with hypocomplementemia has a higher incidence of serious organ damage and a poor prognosis. *Medicine* 20116;95(37):e4871. (PMID: 27631255)
44. Villacorta, J., Diaz-Crespo, F., Acevedo, M. *et al.* Circulating C3 levels predict renal and global outcome in patients with renal vasculitis. *Clin Rheumatol* 2016;35, 2733–2740.
45. Cervera-Castillo H, Blanco-Favela F, Silva-López YF, Paredes-Rivera GE, Torres-Caballero V. Vasculitis asociadas a ANCA en la zona metropolitana oriente de la Ciudad de México [ANCA-associated vasculitides at Mexico City's metropolitan Eastern area]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2017;55(4):430-440. (PMID: 28591497)
45. Hinojosa-Azaola A, Nuñez-Alvarez CA, Uriarte-Hernández CM, García-Hernández JL, Alcocer-Varela J, et al. Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis in Mexican Population: Clinical Phenotype, Autoantibody Profile and Renal Characteristics. *J Vasc* 2016;2: 110.
46. Flores-Suárez LF, Alba MA. Vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) en un centro de tercer nivel de enfermedad respiratoria (1982-2010). *Gac Med Mex*. 2015;151(2):164-73.

ANEXOS

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES DE ESTUDIO

Variables dependientes

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	UNIDADES DE MEDICION O CATEGORÍAS
Tasa de filtrado glomerular estimada	Es el volumen de filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman, se describe en mililitros por minuto.	Índice de filtrado glomerular calculado de forma indirecta a través de ecuaciones matemáticas, utilizaremos la de CKD-EPI.	Cuantitativa continua	En número arábigo

Variables independientes

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	UNIDADES DE MEDICION O CATEGORÍAS
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo hasta el momento actual.	Número de años vividos. Consignado en el expediente clínico.	Cuantitativa discreta	En números arábigos
Género	Conceptos sociales de las funciones, comportamientos, actividades y atributos que cada sociedad considera apropiados para hombres y mujeres.	Género asignado en el expediente clínico.	Nominal o cualitativa Dicotómica	0)Mujer 1) Hombre
Peso	Fuerza que ejerce un cuerpo determinado sobre el punto en que se encuentra apoyado. El mismo encuentra su origen en la aceleración de la gravedad. La unidad en la que se expresa el resultado son unidades de fuerza, la que determinó el Sistema Internacional de unidades (SI) es el Newton, abreviada como N.	Peso que se encuentra documentado en el expediente clínico del paciente, el cual es expresado en Kilogramos.	Nominal o cualitativa Continua	Kilogramos (Kg)
Talla	Medida de la estatura del cuerpo humano, que va desde los pies hasta el techo de la bóveda del cráneo, la cual se expresa en centímetros (cm) o metros (m).	La misma. Medida documentada en el expediente clínico.	Cuantitativa Continua	metros (m)

Índice de masa corporal (IMC)	Indicador simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad, siendo la misma para ambos sexos y para individuos adultos de todas las edades.	Se calcula dividiendo el peso de una persona, expresado en Kilogramos entre el cuadrado de su talla en metros (Kg/m ²), documentado en el expediente clínico.	Cuantitativa Continua	Kilogramos/ metro cuadrado (Kg/ m ²)
Diabetes Mellitus tipo 2	Es una enfermedad caracterizada por niveles elevados de glucosa en sangre, secundarios a la resistencia celular a la acción de la insulina y asociada a una secreción deficiente de insulina por el páncreas.	Paciente con el diagnóstico previo de esta enfermedad. Documentada en el expediente clínico.	Cualitativa Discreta	0)Ausente 1)Presente
Hipertensión arterial sistémica	La OMS define hipertensión arterial sistémica en una persona con la presencia de cifras tensionales $\geq 140/90$ mmHg tomada en 2 ocasiones diferentes, en las condiciones adecuadas y descartando factores externos que pudieran ocasionar la elevación transitoria de la presión arterial en un momento dado, tales como, esfuerzo físico o mental previos, ingesta de café, té o cualquier sustancia estimulante, por lo menos una hora antes de la toma de la presión arterial.	Paciente con el diagnóstico previo de esta enfermedad. Documentada en el expediente clínico.	Cualitativa Discreta	0)Ausente 1)Presente
Tensión arterial media	Es el producto del gasto cardíaco por la resistencia periférica total.	TAS + 2TAD/ 3	Cuantitativa Continua	mmHg
Tipo de Vasculitis asociada a ANCA	GMN pauciinmune con afectación sistémica o no, en presencia o no de enfermedad granulomatosa según corresponda. De acuerdo al Consenso Internacional de la Conferencia de Chapell Hill (2012) de vasculitis de pequeño vaso asociadas a ANCA en: 1)Granulomatosis con poliangeítis (GPA): Inflamación granulomatosa que involucra el tracto respiratorio superior e inferior. GMN pauciinmune. 2)Poliangeítis microscópica (MPA): GMN pauciinmune. Arteritis necrotizante de arterias pequeñas y medianas. Capilaritis pulmonar. Granulomatosis ausente. 3)Granulomatosis con Poliangeítis eosinofílica (EGPA): Inflamación	Paciente con criterios de clasificación de estas enfermedades, corroborado por biopsia renal.	Cualitativa Discreta	1)GPA 2)MPA 3)EGPA 4)VLR

	granulomatosa rica en eosinófilos que involucra el tracto respiratorio (asociada con asma). GMN pauciinmune. 4)Vasculitis limitada a riñón (VLR): GMN pauciinmune sin involucro a otros órganos.			
Tiempo del diagnóstico de la vasculitis	Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el momento del diagnóstico.	Meses transcurridos desde el inicio de síntomas hasta la realización de la biopsia renal.	Cuantitativa Continua	En números arábigos (meses)
Puntaje en la escala de BVAS V3 Score de (Actividad de las Vasculitis de Birmingham versión 3)	Herramienta validada que permite estimar el grado de actividad de la enfermedad a través de la presencia de características clínicas presentes en el momento del diagnóstico o sospecha de recaída de la enfermedad. Incluye varias categorías: síntomas generales, signos cutáneos, afectación a mucosas y ocular, manifestaciones otorrinolaringológicas, afectación pulmonar, cardiovascular, gastrointestinal, renal y de sistema nervioso.	Puntaje obtenido al aplicar la escala de BVAS.	Cuantitativa Continua	En números arábigos
FVS (Score de los V factores)	Herramienta validada que ayuda a establecer la severidad de la enfermedad, incluye: involucro cardiaco, enfermedad gastrointestinal, niveles de creatinina >1.58 mg/dl, proteinuria >1g/día e involucro a sistema nervioso central.	Puntaje obtenido al aplicar la escala.	Cuantitativa Continua	En números arábigos
Síndrome nefrológico	Conjunto de signos y síntomas con la misma fisiopatología, pero de diferente etiología. De acuerdo a la forma de presentación incluimos: 0) Síndrome nefrítico: presencia de hipertensión, deterioro de la función renal y sedimento urinario activo con o sin edema y proteinuria subnefrótica. 1) Glomerulonefritis rápidamente progresiva (GMNRP): presencia de hipertensión, deterioro de la función renal y sedimento urinario activo que progresa de semanas a meses.	Paciente con criterios de definición de alguno de estos síndromes.	Cualitativa Discreta	1)Síndrome nefrítico 2)GMNRP
Lesión renal aguda severa	Deterioro de la función renal agudo de acuerdo a los criterios de KDIGO por elevación de la creatinina sérica (>3 veces de incremento de las cifras basales o >4 mg/dl) o	Paciente con criterios de definición de este estadio de LRA.	Cualitativa Discreta	0)Ausente 1)Presente

	disminución del gasto urinario (0.3 ml/Kg/h por >24 h o anuria mayor a 12 h), correspondiente al estadio 3 en un período de 7 días.			
Terapia de sustitución renal	Necesidad de inicio de hemodiálisis para brindar tratamiento debido a criterios absolutos o relativos en presencia de lesión renal aguda severa.	Paciente con criterios de inicio de terapia de inicio de hemodiálisis.	Cualitativa Discreta	0)Ausente 1)Presente
Afectación pulmonar	Manifestaciones clínicas de daño pulmonar, incluyendo disnea, dolor torácico, hemoptisis, hemorragia alveolar difusa, nódulos pulmonares.	Paciente con criterios de daño pulmonar secundario a la vasculitis asociada a ANCA.	Cualitativa Discreta	0)Ausente 1)Presente
Afectación ocular	Ojo rojo debido a epiescleritis, iritis o uveítis, que puede ser uni o bilateral.	Paciente con criterios de daño ocular secundario a la vasculitis asociada a ANCA.	Cualitativa Discreta	0)Ausente 1)Presente
Afectaciones cutáneas	Manifestaciones dermatológicas del espectro de las vasculitis cutáneas: púrpura, nódulos cutáneos, úlceras, nódulos o bulas.	Paciente con criterios de daño cutáneo secundario a la vasculitis asociada a ANCA.	Cualitativa Discreta	0)Ausente 1)Presente
Afectación otorrinolaringológica (ORL)	Manifestaciones clínicas con afección nasal, de garganta o de oído: rinorrea, rinosinusitis, epistaxis, deformidad del tabique nasal, úlceras nasales, otitis media, hipoacusia.	Paciente con criterios de daño a nivel otorrinolaringológico secundario a la vasculitis asociada a ANCA.	Cualitativa Discreta	0)Ausente 1)Presente
Afectación a sistema nervioso (SN)	Involucro del sistema nervioso central o periférico: mononeuritis múltiple, neuropatía periférica, crisis convulsivas, meningitis, evento vascular cerebral.	Paciente con criterios de daño a sistema nervioso secundario a la vasculitis asociada a ANCA.	Cualitativa Discreta	0)Ausente 1)Presente
Afectación gastrointestinal	Involucro del aparato gastrointestinal manifestado como sangrado de tubo digestivo secundario, dolor abdominal, isquemia mesentérica, pancreatitis o hepatitis.	Paciente con criterios de daño gastrointestinal secundario a la vasculitis asociada a ANCA.	Cualitativa Discreta	0)Ausente 1)Presente
Afectación osteomuscular	Manifestaciones clínicas con involucro de músculos y articulaciones: Artralgias, mialgias, artritis.	Paciente con criterios de daño osteomuscular secundario a la vasculitis asociada a ANCA.	Cualitativa Discreta	0)Ausente 1)Presente
Fiebre	Temperatura corporal >38°C	La misma. Medida documentada en el expediente clínico.	Cualitativa Discreta	0)Ausente 1)Presente
Pérdida de peso	>5% de peso perdido en un período de 6-12 meses de manera no intencionada.	La misma. Documentada en el expediente clínico.	Cualitativa Discreta	0)Ausente 1)Presente
Edema	Acumulación de líquido en el tejido celular subcutáneo.	Estimación por el observador, documentada en el expediente.	Cualitativa Discreta	0)Ausente 1)Presente

Hematuria	> 5 eritrocitos por campo o presencia de cilindros eritrocitarios.	La misma.	Cuantitativa discreta	Escala de cruces 0-4
Albumina	Proteína producida por el hígado que se encuentra en el plasma sanguíneo	Niveles de albumina en sangre del paciente.	Cuantitativa Continua	g/dl
Hemoglobina	Proteína transportadora de oxígeno contenida en los glóbulos rojos de la sangre.	Niveles de hemoglobina en el paciente.	Cuantitativa Continua	g/dl
Leucocitos	Células sanguíneas encargadas de la defensa del huésped.	Cantidad de leucocitos en sangre del paciente.	Cuantitativa Continua	Número de leucocitos/mm ³
Linfocitos	Tipo de leucocito específico encargado de la respuesta inmune adquirida.	Cantidad de leucocitos en sangre del paciente.	Cuantitativa Continua	Número de linfocitos/mm ³
Creatinina	Producto al egreso del metabolismo de la creatina que se encuentra en el tejido muscular y sangre de los vertebrados, se excreta por orina.	Niveles de creatinina en sangre del paciente.	Cuantitativa Continua	mg/dl
Deshidrogenasa láctica (DHL)	Proteína de tipo enzima que se produce en todas las células del cuerpo y que se encuentra en la sangre.	Niveles de DHL en sangre del paciente.	Cuantitativa Continua	U/L
Ferritina	Proteína almacenadora y transportadora de hierro.	Niveles de ferritina en sangre del paciente.	Cuantitativa Continua	ng/ml
Proteína C reactiva (PCR)	Proteína producida por el hígado que se encuentra en el plasma sanguíneo y que se eleva en situaciones de inflamación.	Niveles de PCR en sangre del paciente.	Cuantitativa Continua	mg/l
Velocidad de sedimentación globular	Determinación analítica de laboratorio basada en la determinación de la sedimentación de los glóbulos rojos.	La misma.	Cuantitativa Continua	mm/h
Proteinuria	Presencia de proteínas en orina de 24 horas, ajustada a la creatinina urinaria.	Grado de proteinuria/creatinina urinaria en orina de 24 horas.	Cuantitativa Continua	g/g
C3	Proteína del sistema de complemento en sangre que participa en la inmunidad innata.	Niveles de C3 en sangre del paciente.	Cuantitativa Continua	mg/dl
C4	Proteína del sistema de complemento en sangre que participa en la inmunidad innata.	Niveles de C4 en sangre del paciente.	Cuantitativa Continua	mg/dl
p-ANCA	Anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos, medidas por inmunofluorescencia indirecta, en	Niveles de p-ANCA en sangre del paciente.	Cuantitativa Continua	Dilución

	donde tienen el patrón perinuclear característico.			
c-ANCA	Anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos, medidas por inmunofluorescencia indirecta, en donde tienen el patrón citoplasmático característico.	Niveles de p-ANCA en sangre del paciente.	Cuantitativa Continua	Dilución
anti-PR3	Anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos, específico para proteinasa 3, medidos por ELISA.	Niveles de p-ANCA en sangre del paciente.	Cuantitativa Continua	U/ml
anti-MPO	Anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos, específico para mieloperoxidasa, medidos por ELISA.	Niveles de p-ANCA en sangre del paciente.	Cuantitativa Continua	U/ml
Recaída renal	Recurrencia de la actividad de la vasculitis con deterioro de la función renal con o sin hematuria una vez alcanzada la remisión.	Actividad de la enfermedad.	Cuantitativa discreta	0)Ausente 1)Presente
Recaída extrarenal	Recurrencia de la actividad de la vasculitis con manifestaciones sistémicas secundarias a actividad de la enfermedad, con puntaje de BVAS>1 y sin involucro renal.	Actividad de la enfermedad.	Cuantitativa discreta	0)Ausente 1)Presente
Tratamiento de inducción	Tipo de terapia farmacológica establecida al momento del diagnóstico con el fin de alcanzar la remisión de la actividad de la vasculitis. Se clasifico de acuerdo a los medicamentos recibidos por el paciente en esta fase tratamiento.	La misma. Documentada en el expediente clínico.	Cuantitativa discreta	1)Metilprednisolona 2)Ciclofosfamida 3)Plasmaféresis 4)Rituximab
Enfermedad renal crónica avanzada	Tasa de filtrado glomerular estimada <15 ml/min calculada mediante la fórmula CKD-EPI y que persistió por un período ≥3 meses.	La misma. Documentada en el expediente clínico.	Cuantitativa discreta	0)Ausente 1)Presente
Muerte	Defunción del paciente por cualquier causa después del diagnóstico de la vasculitis asociada a ANCA.	La misma, documentada en el expediente	Cuantitativa discreta	0)Ausente 1)Presente
Infección grave	Cualquier tipo de infección que se presentó después del inicio de la terapia inmunosupresora y que requirió hospitalización y suspensión o disminución del tratamiento inmunosupresor.	La misma, documentada en el reporte histopatológico	Cuantitativa discreta	0)Ausente 1)Presente
Clase de Berden	Clasificación histológica pronóstica de acuerdo al grado de actividad-cronicidad determinada por la presencia de glomérulos con semilunas activas (celulares) o fibrosas. Que se clasifica en 4 clases: Focal, crescéntica, esclerosada y mixta.	La misma. Medida documentada en el reporte histopatológico	Cuantitativa discreta	1) Focal 2) Crescéntica 3) Esclerosada 4) Mixta

	<p>Clase focal: >50% de los glomérulos normales.</p> <p>Clase crescéntica: >50% de los glomérulos con semilunas celulares.</p> <p>Clase esclerosada: >50% de los glomérulos con semilunas fibrosas.</p> <p>Clase mixta: los que no presentaron los criterios anteriores</p>			
Fibrosis túbulo-intersticial	<p>Grado de afectación túbulo-intersticial semicuantitativa, que va del grado I-III.</p> <p>I: <25%</p> <p>II: 25-50%</p> <p>III: >50%</p>	La misma. Medida documentada en el reporte histopatológico	Cuantitativa discreta	<p>1)I</p> <p>2)II</p> <p>3)III</p>
Microangioaptía trombótica	Presencia de microtrombos a nivel glomerular o en arterias renales de pequeño calibre compuestos de agregados plaquetarios y fibrina, edema de las células endoteliales y estenosis de las luces capilares.	La misma. Medida documentada en el reporte histopatológico	Cuantitativa discreta	<p>0)Ausente</p> <p>1)Presente</p>
Depósito de C3 en la biopsia	Presencia de >1+ (en la escala de 0-4+) del reactante C3 por inmunofluorescencia directa en la biopsia renal.	La misma. Medida documentada en el reporte histopatológico	Cuantitativa discreta	<p>0</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p> <p>4</p>
Depósito de C1q en la biopsia	Presencia de >1+ (en la escala de 0-4+) del reactante C1q por inmunofluorescencia directa en la biopsia renal.	La misma. Medida documentada en el reporte histopatológico	Cuantitativa discreta	<p>0</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p> <p>4</p>