

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”



TÍTULO

***EFFECTO TERAPEÚTICO DE RITUXIMAB EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON GRANULOMATOSIS
CON POLIANGITIS EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN.***

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA

EN LA ESPECIALIDAD DE

MEDICINA INTERNA



P R E S E N T A

DALIA AZUCENA MORALES MENDOZA

TUTORES.

DR. JUAN CARLOS ANDA GARAY

DRA. MARGARITA PORTELA HERNANDEZ.

Ciudad de México. Marzo 2018.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

**EFFECTO TERAPEÚTICO DE RITUXIMAB EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON GRANULOMATOSIS
CON POLIANGITIS EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN.**

DOCTORA

DIANA G. MENEZ DIAZ

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

DOCTOR

JUAN CARLOS ANDA GARAY

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA

DOCTORA

MARGARITA PORTELA HERNÁNDEZ

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA.

DOCTOR

JUAN CARLOS ANDA GARAY

JEFE DE SERVICIO DE MEDICINA INTERNA



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3601** con número de registro **17 CI 09 015 034** ante
COFEPRIS
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO
XXI, D.F. SUR

FECHA **23/06/2017**

DRA. MARGARITA PORTELA HERNÁNDEZ

P R E S E N T E

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

EFFECTO TERAPEÚTICO DE RITUXIMAB EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON GRANULOMATOSIS CON POLIANGITIS EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN.

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

Núm. de Registro
R-2017-3601-150

ATENTAMENTE

DR. (A) CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS

INDICE:

2. RESUMEN.....	6
3. ANTECEDENTES.....	9
3.1 INTRODUCCION.....	9
3.2 CLAFIFICACION Y DEFINICON DE VASCULITIS.....	9
3.3 HISTORIA, CLASIFICACION Y EVOLUCION DE LAS VASCULITIS.....	9
3.4 VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA.....	10
3.5 GRANULOMATOSIS CON POLIANGITIS.....	10
3.6 EPIDEMIOLOGIA.....	10
3.7 PATOGENESIS.....	11
3.8 ETIOLOGIA.....	12
3.9 FACTORES DE RIESGO.....	12
3.9.1INFECCIONES.....	12
3.9.2 FACTORES AMBIENTALES.....	12
3.9.3 FARMACOS ASOCIADOS.....	13
3.9.4 FACTORES GENETICOS.....	13
3.10 CUADRO CLINICO.....	14
3.10.1 TRACTO RESPIRATORIO SUPERIOR E INFERIOR.....	14
3.10.2 RENAL.....	14
3.10.3 OCULAR.....	15
3.10.4 CUTANEA.....	15
3.10.5 MUSCULOESQUELETICA.....	15
3.10.6 NEUROLOGICA.....	15
3.10.7 CARDIACA.....	16
3.10.8 GASTROINTESTINAL.....	16
3.11 DIAGNOSTICO.....	16
3.11.1 CRITERIOS DE CLASIFICACION PARA GPA.....	16
3.11.1 DIAGNOSTICO DE GPA.....	16
3.12 ESTUDIOS DE LABORATORIO.....	17
3.13 ESTUDIOS HISTOPATOLOGICOS.....	18
3.14 TRATAMIENTO.....	19

3.14.1 CLASIFICACION.....	19
3.14.2 INDUCCION A LA REMISION.....	20
3.14.3 MANTENIMIENTO DE LA REMISION.....	23
3.14.4 TERAPIAS ALTERNATIVAS.....	25
3.14.5 RESISTENCIA AL TRATAMIENTO.....	27
4. JUSTIFICACION.....	29
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	29
6. HIPOTESIS.....	29
7. OBJETIVOS.....	29
7.1 OBJETIVO GENERAL.....	29
7.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	29
8. MATERIAL Y METODOS.....	30
8.1 DISEÑO DEL TRABAJO.....	30
8.2 UNIVERSO DE TRABAJO.....	30
8.3 TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	30
8.2 CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION.....	30
9. VARIABLES.....	31
10. ESTRATEGIA DE TRABAJO.....	35
11. ANALISIS ESTADISTICO.....	35
12. CONSIDERACIONES BIOETICAS.....	35
13. RECURSOS, FACTIBILIDAD, FINANCIAMIENTO.....	36
14. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	37
15. RESULTADOS.....	38
16. ANÁLISIS.....	38
17. CONCLUSIONES.....	47
18. BIBLIOGRAFÍA.....	49

2. RESUMEN:

TTITULO: Efecto terapéutico de rituximab en una cohorte de pacientes con Granulomatosis con poliangitis en un centro de tercer nivel de atención.

INTRODUCCION: La granulomatosis con poliangitis (GPA) es una vasculitis de pequeño vaso, la cual es una enfermedad compleja y sistémica que afecta múltiples órganos y está asociada con alta morbimortalidad. El pronóstico de los pacientes con GPA mejoró significativamente con la introducción de la ciclofosfamida, la cual es administrada en combinación con esteroides. Aproximadamente el 90% de los pacientes con GPA responden al tratamiento con ciclofosfamida, con una remisión completa en el 75%. Sin embargo, existe un alto porcentaje de los cuales no responden a este tratamiento convencional. Diversos estudios han evaluado la efectividad del rituximab en pacientes con vasculitis ANCA positiva (la mayoría GPA) refractarios al tratamiento convencional con ciclofosfamida o en quienes estaba contraindicada; en todos los pacientes se logró la remisión posterior a la administración de rituximab. El objetivo de este estudio fue describir el efecto terapéutico del tratamiento con rituximab en una cohorte de pacientes con diagnóstico de granulomatosis con poliangitis. **MATERIAL Y**

METODOS: Se realizó un estudio clínico, descriptivo, de tipo cohorte retrospectiva el cual incluyó pacientes con granulomatosis con poliangitis de acuerdo a los criterios diagnósticos, en manejo actual con Rituximab, con expediente clínico completo y vigente. Se realizó captura de las principales variables incluyendo variables demográficas, de la presentación de la enfermedad, tratamiento previo utilizado y en tratamiento con Rituximab.

ANALISIS ESTADISTICO: Para la descripción de variables cualitativas se utilizó frecuencia y porcentaje. En relación a la expresión de las variables cuantitativas se expresarán en medianas y rangos. **RESULTADOS:** la principal indicación para tratamiento con rituximab fue recaída de la enfermedad en un 87% de los casos, en relación a cada una de las indicaciones por las que se decidió el inicio de rituximab las manifestaciones que mejor respuesta presentaron fueron las pulmonares y cardiacas con un 100% de respuesta, seguidas de las oculares y otorrinolaringológicas con una mejoría del 75%, neurológicas en un 67% y renales con una respuesta del 40%. **CONCLUSIONES:** la respuesta al tratamiento con rituximab fue del 62% posterior al inicio de la terapia con anticuerpo monoclonal, lo que coincide con los resultados reportados en la literatura sin embargo dado que es una enfermedad poco frecuente hace falta realizar más estudios para valorar la respuesta a tratamiento.

DATOS DEL ALUMNO

Dra. Dalia Azucena Morales Mendoza

Residente de 4to año de la Especialidad de Medicina Interna.

Teléfono: 744 164 3175 Fax: sin Fax

e-mail: daliamorales.m2@gmail.com

Adscripción: H. E. CMNSXXI. Delegación 3 suroeste, Cd. De México. IMSS.

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

No de cuenta: 514230021

DATOS DE ASESORES

Dr. Juan Carlos Anda Garay

Especialidad en Medicina Interna

Lugar de trabajo: Hospital Especialidades "Bernardo Sepúlveda" CMN SXXI

Adscripción: Jefe de Servicio Medicina Interna

Delegación 3 Suroeste. Cd. De México. IMSS.

Teléfono: 5535 2223 20 Fax: Sin Fax

e-mail: estumed@hotmail.com

Dra. Margarita Portela Hernández

Especialidad en Medicina Interna y Reumatología.

Lugar de trabajo: Hospital Especialidades "Bernardo Sepúlveda" CMN SXXI

Adscripción: Medico adscrito al servicio de Reumatología.

Teléfono:

e.mail: marportel@yahoo.com

Delegación 3 Suroeste. Cd. De México. IMSS.

DATOS DE LA TESIS

TÍTULO: “EFECTO TERAPEÚTICO DE RITUXIMAB EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON GRANULOMATOSIS CON POLIANGITIS EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN”

Número de páginas: 52

Número de registro: R-2017-3601-150

3. ANTECEDENTES

3.1 INTRODUCCIÓN:

El término vasculitis se refiere a múltiples enfermedades que ocasionan inflamación de vasos sanguíneos con la destrucción subsecuente de tejidos y/o falla orgánica¹. Este proceso puede dar lugar a un amplio y heterogéneo grupo de síndromes, porque es capaz de afectar los vasos de cualquier clase, calibre y localización. Las vasculitis y sus consecuencias pueden ser la principal o la única manifestación de una enfermedad: otras veces la vasculitis constituye un fenómeno secundario a alguna enfermedad primaria².

3.2 CLASIFICACIÓN, DEFINICIÓN DE LAS VASCULITIS:

Se han propuesto múltiples sistemas de clasificación y diagnóstico de las vasculitis. Sin embargo se ha reconocido que todos estos sistemas son imperfectos y la clasificación y diagnóstico de las vasculitis es un proceso en constante evolución. No obstante, estos sistemas son utilizados como una guía para tratamiento y para proporcionar información entre médicos¹.

3.3 HISTORIA, CLASIFICACIÓN Y EVOLUCIÓN DE SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE LAS VASCULITIS.

El primer sistema de clasificación de las vasculitis fue propuesto por el patólogo Pearl Zeek en 1952 e incluía solo 5 entidades. Sin embargo claramente excluía múltiples enfermedades ahora reconocidas como vasculitis, los siguientes intentos de clasificación han evolucionado de su formato original. Muchos otros esquemas de clasificación de vasculitis se han propuesto. La mayoría son modificaciones de sistemas previos que incluyen alguna característica específica de cada enfermedad, retiran alguna enfermedad que ya no sea considerada vasculitis (granulomatosis linfomatosa) o adaptan la terminología para tener un mejor entendimiento de la fisiopatología y las nuevas pruebas diagnósticas (anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos o ANCA). Los temas centrales de clasificación varían desde el tamaño del vaso afectado, enfermedades asociadas, fisiopatología y/o manifestaciones clínicas o combinación de estos factores¹.

3.4 VASCULITIS ASOCIADAS A ANTICUERPOS ANTICITOPLASMA DE NEUTRÓFILOS (ANCA):

El término vasculitis asociada a ANCA es ampliamente usado para englobar a la granulomatosis con poliangitis (antes granulomatosis de Wegener), poliangitis microscópica y granulomatosis eosinofílica con poliangitis (antes Churg-Strauss) esta subclasificación de las vasculitis fue aceptada en la revisión de Chapel Hill del 2012¹. En enero de 2011, los directores del colegio americano de reumatología, la asociación americana de nefrología y la liga europea contra el reumatismo recomendaron hacer este cambio con el fin de cambiar epónimos honoríficos a una nomenclatura que describa la enfermedad o etiología de la misma³.

3.5 GRANULOMATOSIS CON POLIANGITIS.

La granulomatosis con poliangitis, antes conocida como granulomatosis de Wegener es una vasculitis autoinmune altamente asociada con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos y tiene manifestaciones clínicas que incluyen vasculitis necrotizante sistémica, inflamación granulomatosa necrotizante y glomerulonefritis necrotizante. Fue descrita inicialmente en la literatura médica en un reporte de caso a finales del siglo XIX y fue llamada con el epónimo Granulomatosis de Wegener después de que Friedrich Wegener describiera la triada clínica asociada con esta enfermedad en 1936. Actualmente se prefiere el uso de una nomenclatura que describa la enfermedad y su etiología en lugar de epónimos, por lo tanto desde el 2011 se le conoce como granulomatosis con poliangitis (GPA)⁴.

3.6 EPIDEMIOLOGÍA.

La incidencia anual de GPA es de 5-10 casos por millón de habitantes, sin preferencia de género, con una frecuencia similar entre hombres y mujeres⁴. En México la prevalencia no difiere mucho de lo publicado en otros países, afectando a mujeres y hombres por igual con una edad promedio de 47.6+/- 13.8 años⁵. La GPA es muy rara en los niños y adultos jóvenes. El pico de incidencia es la 7ma década de la vida entre la edad de 65 y 70 años. La prevalencia publicada de GPA va de 24 a 157 casos por millón de habitantes con una mayor prevalencia entre caucásicos, especialmente aquellos del norte de Europa comparados con poblaciones de Asia, África y afroamericanos⁴.

3.7 PATOGÉNESIS.

Las vasculitis asociadas a ANCA son caracterizadas por vasculitis necrotizante de arterias de pequeño vaso y glomerulonefritis con ausencia o depósitos paucimunes junto con inflamación granulomatosa rica en neutrófilos⁶. La lesión del tejido resulta de la interacción de un evento inflamatorio inicial y una respuesta inmune altamente específica. Parte de esta respuesta está dirigida contra epitopos previamente blindados de proteínas de gránulos de neutrófilos lo que da lugar a títulos altos de anticuerpos conocidos como ANCA. Los ANCA se dirigen contra antígenos presentes dentro de los gránulos primarios de los neutrófilos y monocitos, estos autoanticuerpos producen daño tisular a través de interacciones con neutrófilos y células endoteliales. Aproximadamente el 90% de los pacientes con GPA son ANCA positivo, sin embargo el porcentaje varía de acuerdo al fenotipo de la enfermedad (los pacientes con GPA limitada es más frecuente que sean ANCA negativo)⁶.

Los autoantígenos más identificados y mejor evaluados en la GPA son: Mieloperoxidasa (MPO) el cuál se encuentra en el 10% de los pacientes y Proteinasa 3 (PR3) que se observa en el 80-90% de los pacientes. Los ANCAS dirigidos contra estos antígenos se conocen como MPO-ANCA y PR3-ANCA. Al usar una prueba de inmunofluorescencia usando un fijador débil el suero que contiene PR3-ANCA causa un patrón citoplasmático que recibe el nombre de C-ANCA. En contraste el antígeno MPO migra al nucleolo y el suero que contiene MPO-ANCA forma un patrón perinuclear conocido como P-ANCA^{7,8,9}.

Estudios recientes han demostrado la existencia de factores genéticos que contribuyen a la susceptibilidad de la enfermedad, lo cual apoya el papel de los polimorfonucleares y los ANCA en esta enfermedad. Escasos hallazgos apoyan el rol de factores ambientales como precipitantes de la enfermedad. Sin embargo, procesos infecciosos y ciertos medicamentos pueden ocasionar la presencia de PR3-ANCA, MPO-ANCA hasta vasculitis y/o formación de granulomas similares a los que se presentan en GPA⁶.

La inmunopatogénesis de GPA es compleja e incluye la formación de ANCA contra la proteinasa 3 y contra mieloperoxidasa. También juegan un rol importante los anticuerpos contra lisosoma asociado a proteína de membrana-2 (LAMP-2). Los pacientes con GPA generalmente tienen factores estimuladores de linfocitos B elevados, tales como factor de activación de células B (BAFF) y linfocitos T cooperadores foliculares en

comparación con individuos sanos. Esto puede explicar la elevada frecuencia de linfocitos B autoreactivos en pacientes con GPA. Estos linfocitos B autoreactivos pueden madurar a células plasmáticas que secretan ANCA que se une a proteinasa 3 en la superficie de neutrófilos y monocitos. En presencia de ANCA, los neutrófilos y monocitos generan y liberan especies reactivas de oxígeno, proteasas, citocinas y productos de la trampa de neutrófilos. Las células dendríticas pueden ser activadas por los estos productos a través de los receptores toll-like y la liberación de interferon alfa perjudica la función de la célula T reguladora. La activación de la vía alternativa del complemento provoca la formación del complejo de ataque a la membrana (C5b6789 MAC) que promueve la activación de neutrófilos asociada a ANCA, inflamación y daño de tejido⁶.

3.8 ETIOLOGIA.

La etiología de GPA puede originarse desde infecciones, factores ambientales, químicos, tóxicos o farmacológicos en personas genéticamente predispuestas a esta enfermedad autoinmune⁶.

3.9 FACTORES DE RIESGO.

3.9.1 INFECCIONES.

Debido a que los síntomas de GPA al inicio de la enfermedad se superponen a aquellos causados por procesos infecciosos, la investigación se ha enfocado en la identificación de patógenos que puedan precipitar GPA en individuos genéticamente susceptibles. Escasos hallazgos han implicado una tasa mayor de *Staphylococcus aureus* en la mucosa nasal en pacientes con GPA que lo ha relacionado con recaídas de la enfermedad ^{10,11}. También se ha asociado a múltiples infecciones óticas, nasales y del tracto respiratorio por micobacterias, hongos e infecciones virales⁶.

3.9.2 FACTORES AMBIENTALES.

La exposición a agentes no infecciosos por vía respiratoria es considerado otro posible disparador. El más estudiado es el polvo de sílice. El intervalo de confianza a la exposición de sílice es 4.4 veces mayor en pacientes con vasculitis asociada a ANCAS en comparación con grupos de pacientes que presentan daño renal secundario a lupus eritematoso sistémico o cualquier otra enfermedad. Sin embargo es complicado probar la relación

exacta entre dichos factores ambientales y las vasculitis por la dificultad que implica obtener mediciones confiables de la exposición y la elección de un adecuado grupo control ^{12,13}.

3.9.3 FARMACOS ASOCIADOS.

Las vasculitis ANCA asociada a fármacos difiere de la vasculitis primaria y coincide con el inicio del medicamento. Usualmente remite con la suspensión del medicamento, sin embargo en pacientes genéticamente predispuestos puede ser el factor precipitante. Entre los medicamentos que se han identificados son: antibióticos del tipo cefotaxima, minociclina; fármacos antitiroideos como benciltirouracilo, carbimazol, metimazol, propiltirouracilo; agentes anti factor de necrosis tumoral alfa como adalimumab, etarnecept, infliximab; drogas psicoactivas: clozapina, tioridazina; otros como: alopurinol, cocaína, D-penicilamina, hidralacina, levamisol, fenitoina y sulfasalazina⁶. La mayoría de estos pacientes tienen vasculitis MPO-ANCA, sin embargo muchos de los pacientes que consumen levamisol o cocaína tienen ambos, MPO-ANCA y PR3-ANCA¹⁴.

3.9.4 FACTORES GENÉTICOS.

Se ha estudiado la predisposición genética en las vasculitis asociadas a ANCA y se ha reportado un riesgo relativo aumentado 1.56 veces en personas que tienen familiar de primer grado con GPA. Existen ciertas variantes genéticas que se asocian a vasculitis PR3-ANCA⁶.

Un estudio de asociación de todo el genoma (GWAS) de una gran cohorte de pacientes con vasculitis asociada a ANCA en Europa reveló asociaciones significativas entre pacientes con serotipo de proteinasa 3 (PR3) -ANCA y genes que codifican alfa-1 antitripsina (SERPINA1, el inhibidor endógeno de PR3), PR3 mismo, y HLA-DP15.

Además, se ha reportado que el complejo mayor de histocompatibilidad I alelo HLA-DRB1-15 aumenta notablemente el riesgo de vasculitis asociada a PR3-ANCA entre los afroamericanos y también contribuye al riesgo de enfermedad entre los caucásicos¹⁶.

Polimorfismos en el gen CTLA-4 está ligado al desarrollo de GPA debido a la que la acción de los linfocitos T se encuentra inhibida por un defecto en la proteína de unión del CTLA-4 la cual se expresa principalmente en

linfocitos T CD4+₆.

3.10 CUADRO CLÍNICO.

3.10.1 AFECTACIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO SUPERIOR E INFERIOR

Los síntomas de presentación más frecuentes son los del tracto respiratorio superior en más de 90% de los casos. Muchos de los pacientes manifiestan signos y síntomas importantes como dolor y secreción de los senos paranasales, secreción purulenta o sanguinolenta por vía nasal con o sin úlcera de la mucosa nasal. En algunos casos el tabique nasal se perfora, originando una deformidad conocida como en silla de montar. También puede haber otitis media serosa por obstrucción de la trompa de eustaquio².

Pueden aparecer como manifestación inicial sin afección del riñón y la GPA se considera limitada y tiene mejor pronóstico¹⁸. La estenosis subglótica y la estenosis del árbol bronquial son menos frecuentes, aunque graves; los síntomas son disfonía, disnea, estridor o sibilancias, sin embargo, la afección del tracto traqueobronquial puede ser asintomática. La afección pulmonar se manifiesta por nódulos asintomáticos, infiltrado pulmonar y hemoptisis, cuya frecuencia es de 5 a 45%, con mal pronóstico y mortalidad de 50%¹⁷.

3.10.2 AFECCIÓN RENAL.

La nefropatía se encuentra en el 77% de los pacientes y si no se da tratamiento adecuado justifica directa o indirectamente la mayor parte de los casos letales de la enfermedad. Aunque en algunos casos puede limitarse a una glomerulonefritis leve con proteinuria, hematuria y cilindros hemáticos, resulta evidente que en cuanto se produce un deterioro clínico de la función renal suele desarrollarse una insuficiencia renal progresiva, salvo que se instruya un tratamiento apropiado².

La glomerulonefritis focal y segmentaria es la lesión renal característica con cilindros granulares (55%) y eritrocitarios (14%), así como proteinuria mayor a 1 g/día hasta en 60%. La insuficiencia renal crónica se observa de 11 a 32% y es una manifestación de mal pronóstico, en especial cuando se presenta como glomerulonefritis rápidamente progresiva¹⁷.

3.10.3 AFECTACION OCULAR.

Se presenta en 20 a 50% de los casos e incluye desde conjuntivitis hasta inflamación grave como queratitis (12 a 20%), episcleritis, escleritis (12 a 27%), uveítis (2 a 7%) y neuritis óptica (12 a 16%). La dacriocistitis se ha descrito hasta en 18%, así como de los tejidos de la órbita. La proptosis es una manifestación distintiva de la GPA, se presenta en 15 a 57%. Estas manifestaciones son secundarias a vasculitis de los vasos de la retina o a extensión del proceso granulomatoso de los senos paranasales o de los tejidos blandos hacia la órbita. La afección ocular es una manifestación primordial de la GPA que la distingue de otras vasculitis sistémicas y de otras vasculitis ANCA positivas¹⁷.

3.10.4 AFECTACIÓN CUTÁNEA.

Se ha informado hasta en 20% como manifestación inicial y alrededor de 50% durante el curso de la GPA. Las manifestaciones cutáneas son inespecíficas; las más frecuentes son la púrpura palpable, vesículas, pápulas, costras, úlceras, entre otras. Cuando aparecen en forma inicial obligan a investigar afección en otros órganos¹⁷.

3.10.5 AFECTACIÓN MUSCULOESQUELÉTICA.

Las manifestaciones musculoesqueléticas (60 a 80%) se caracterizan por artritis no erosiva, artralgiás y mialgiás y se asocian con mayor frecuencia a vasculitis leucocitoclástica. Estas manifestaciones musculoesqueléticas también se observan en otras vasculitis sistémicas¹⁷.

3.10.6 AFECTACIÓN NEUROLÓGICA.

La afección neurológica inicial se encuentra en menos de 5% y durante el curso de la enfermedad en 22 a 54%. La actividad a nivel del sistema nervioso central (10%) se caracteriza por infartos cerebrales, hemorragia, cerebritis, meningitis crónica, déficit focal o crisis convulsivas, diabetes insípida o cefaleas crónicas. Las alteraciones del sistema nervioso periférico (22%) son la mononeuritis múltiple y la polineuritis. Estas manifestaciones neurológicas, excepto la diabetes insípida también, se pueden observar en otras vasculitis ANCA positivas¹⁷.

3.10.7 AFECTACIÓN CARDIACA.

Las afecciones a nivel cardiovascular se observan en 15%, las más frecuentes son pericarditis, insuficiencia cardiaca, miocarditis y vasculitis coronaria y no son distintivas de esta vasculitis¹⁷.

3.10.8 AFECTACION GASTROINTESTINAL.

Las manifestaciones (4 a 10%) más frecuentes son dolor abdominal, diarrea, hemorragia y perforación intestinal. En estudios *post mortem*, la afección gastrointestinal histopatológica se ha confirmado hasta en 39%¹⁷.

3.11 DIAGNÓSTICO

3.11.1 CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN PARA GRANULOMATOSIS CON POLIANGITIS.

Los criterios de claisificación para GPA del colegio americano de reumatología se han usado desde el comienzo para clasificar la GPA como una enfermedad separada de otras vasculitis sistémicas y para facilitar la investigación clínica con un grupo estandarizado de pacientes. Sin embargo estos criterios tienen limitaciones porque no pueden distinguir la GPA de la poliangiitis microscópica (MPA) y vasculitis similares^{6, 17}.

Cuadro II. Criterios de clasificación para la granulomatosis de Wegener (ACR 1990)*

1. Inflamación oral o nasal:	Úlceras dolorosas o no dolorosas, descarga nasal purulenta o sanguinolenta
2. Alteraciones en la radiografía de tórax:	Radiografía de tórax con nódulos, infiltrado fijo o cavidades
3. Anormalidades urinarias:	Microhematuria (eritrocitos >5) cilindros hemáticos
4. Biopsia con infiltrado granulomatoso:	Cambios histológicos con infiltrado granulomatoso en la pared de una arteria o en área perivascular o extravascular (arteria o arteriola)

Se necesitan al menos dos criterios para el diagnóstico de GW, con una sensibilidad de 88% y especificidad de 92%.
ACR=American Collage of Rheumatology.

3.11.2 DIAGNÓSTICO DE GRANULOMATOSIS CON POLIANGITIS

No hay criterios diagnósticos para GPA, este se basa en la combinacion de manifestaciones clínicas de enfermedad sistémica que sugieran una vasculitis; serología positiva para ANCA y evidencia histológica de vasculitis necrotizante, glomerulonefritis necrotizante o inflamación granulomatosa de algún órgano como piel, riñón o pulmón mediante biopsia. La severidad de las vasculitis asociadas a ANCA (AAV) puede calcularse usando un instrumento que mida la actividad de la enfermedad como la puntuación de la actividad de vasculitis de Birmingham (BVAS) que clasifica la GPA como leve, moderada, severa o amenaza para la vida dependiendo

de la afectación del órgano involucrado⁶.

El diagnóstico oportuno es importante por razones pronósticas, ya que existen terapias inmunosupresoras efectivas que pueden inducir la remisión clínica y la reducción de la mortalidad y morbilidad a largo plazo.

Debe hacerse énfasis que la serología de ANCA positiva no es esencial para realizar el diagnóstico de GPA si los hallazgos clínicos e histopatológicos sugieren granulomatosis con poliangitis. También debe interpretarse con precaución la serología positiva para ANCA en pacientes que no presenten síntomas o signos sugestivos de vasculitis asociada a ANCA o que no tengan evidencia histológica de vasculitis⁶.

3.12 ESTUDIOS DE LABORATORIO.

a) *Exámenes generales:* La biometría hemática muestra anemia, trombocitosis o leucocitosis en 30 a 40% de los pacientes. La hipergammaglobulinemia policlonal ocurre en 50%. Los niveles del complemento generalmente son normales. La velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva están aumentadas durante la actividad de la GPA; el examen general de orina muestra sedimento urinario activo (leucocituria o cilindros leucocitarios, eritrocitos principalmente dismórficos o cilindros hemáticos o granulosos). Estos estudios son inespecíficos y se pueden encontrar en otras vasculitis¹⁷.

b) *Anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo:* Los ANCA son autoanticuerpos dirigidos contra constituyentes de los gránulos de los neutrófilos con una alta especificidad (98%). Los de patrón citoplasmático (ANCA-c) son de utilidad en el diagnóstico inicial y en el monitoreo de la respuesta terapéutica. Los niveles de ANCA-c elevados (90 a 95%) se encuentran en la GPA generalizada y en la enfermedad localizada en 40 a 70%. Las variaciones en los niveles de los ANCA-c generalmente se correlacionan con la actividad; no obstante, sus títulos pueden persistir hasta en 30 a 40% de los casos en remisión clínica. Así mismo, su incremento no siempre indica recaída. En conclusión, en la GW los exámenes generales son inespecíficos; sin embargo, los ANCA-c tienen un papel importante en el diagnóstico, con una especificidad alta¹⁷.

3.13 ESTUDIOS HISTOPATOLÓGICOS.

La GPA se caracteriza por granulomas necrosantes del tracto respiratorio superior e inferior y vasculitis necrosante o granulomatosa de vasos pequeños, generalmente en el pulmón y glomerulonefritis focal y segmentaria¹⁷.

a) Biopsia de pulmón: La necrosis tisular se puede encontrar en ausencia de vasculitis. El patrón clásico histológico es la necrosis geográfica (zonas grandes e irregulares que sustituyen el parénquima). La necrosis varía desde la semejante a la caseosa a la de aspecto sucio basofílico o supurativo, con neutrófilos necróticos y otras células inflamatorias. Entre el proceso inflamatorio se puede observar histiocitos dispuestos en palizada en la periferia de una zona de necrosis. La vasculitis en arterias y venas puede ser granulomatosa, linfocítica o histiocítica. La vasculitis granulomatosa con mayor frecuencia afecta arterias y venas y es rara en capilares. La capilaritis se observa en forma frecuente en pulmones y generalmente se acompaña de hemorragia pulmonar¹⁷.

b) Estudios histopatológicos de piel: La presencia de vasculitis leucocitoclástica caracterizada por neutrófilos con polvo nuclear se observa hasta en 31% de los casos, así como inflamación granulomatosa necrosante, pero son menos frecuentes. En un paciente con púrpura palpable, la tríada característica de GPA y biopsia de piel con una vasculitis leucocitoclástica sin hallazgos de granulomatosis no excluye el diagnóstico¹⁷.

c) Estudios histopatológicos de riñón: En el tejido renal, la lesión histológica más común es una glomerulonefritis necrosante con semilunas. Las lesiones agudas varían desde una glomerulonefritis focal y segmentaria con necrosis fibrinoide con semilunas, hasta una glomerulonefritis difusa necrosante y semilunas que afecta casi todos los glomérulos. En las lesiones agudas se observa necrosis fibrinoide, infiltrado de neutrófilos leve y cariorexis; los capilares glomerulares adyacentes a estos segmentos pueden contener trombos. También puede existir hiper celularidad endocapilar y paredes capilares engrosadas¹⁷.

De tal forma, la GPA se caracteriza por la tríada histológica de inflamación granulomatosa, necrosis y vasculitis, que aunada a la tríada clínica mencionada y la presencia de los ANCA-c, establece el diagnóstico de GPA.

3.14 TRATAMIENTO.

El pilar del tratamiento de la granulomatosis con poliangitis es la combinación de corticoesteroides y agentes citotóxicos. El tratamiento debe ser adaptado para tratar de forma adecuada las manifestaciones de la enfermedad, así como minimizar la toxicidad a largo plazo. Una GPA generalizada o severa que no recibe tratamiento tiene un mal pronóstico, con una mortalidad del 90% en 2 años, usualmente las causas son falla respiratoria o renal. Incluso en pacientes que no tienen afectación renal tienen una mortalidad del 40%¹⁹.

El pronóstico de los pacientes con GPA mejoró significativamente con la introducción en los años 70's de la ciclofosfamida, la cual es administrada en combinación con esteroides. Aproximadamente el 90% de los pacientes con GPA responden al tratamiento con ciclofosfamida, con una remisión completa en el 75%. Sin embargo, el 30-50% de aquellos que responden inicialmente a este manejo, requiriendo otro curso de tratamiento¹⁹.

Sin embargo existe un porcentaje de pacientes que no responden a este tratamiento, aquellos pacientes que continúan teniendo datos de vasculitis activa, a pesar de 6 meses de tratamiento óptimo presentan enfermedad resistente al tratamiento¹⁹.

3.14. 1CLASIFICACIÓN.

Las recomendaciones actuales de tratamiento en GPA dependen de la severidad y actividad de la enfermedad. El grupo de estudio de vasculitis europeo recomienda clasificar la severidad de la actividad de la vasculitis asociada a ANCA en 5 categorías:

-Localizada-Tracto respiratorio superior o inferior sin ningún otro compromiso sistémico o síntomas constitucionales.

-Temprana sistémica-cualquiera, sin afectación que comprometa la vida o la función de algún órgano.

-Generalizada-Enfermedad renal o afectación de cualquier otro órgano que amenace la vida, el nivel de creatinina es menor de 5.6 mg/dl.

-Severa-Falla renal o de cualquier otro otro órgano vital, el nivel de creatinina supera los 5.6 mg/dl.

-Refractaria-enfermedad progresiva que no responde al manejo con glucocorticoides y ciclofosfamida¹⁹.

3.14.2 INDUCCIÓN A LA REMISIÓN.

CICLOFOSFAMIDA: La enfermedad generalizada o severa generalmente requiere terapéutica agresiva. La ciclofosfamida oral en combinación con altas dosis de glucocorticoides (prednisona 1mg/kg/día) ha sido el tratamiento estándar para la inducción a la remisión¹⁹.

Posteriormente se investigó ciclofosfamida intravenosa como una alternativa a la vía oral con el fin de disminuir la toxicidad asociada al tratamiento y a pesar del énfasis que se ha realizado para encontrar alternativas terapéuticas que minimicen la exposición a la ciclofosfamida, la combinación de ciclofosfamida (oral o intravenosa) y glucocorticoides continúa siendo la terapia de inducción a la remisión recomendada en enfermedad generalizada/severa¹⁹.

La ciclofosfamida puede administrarse al día por vía oral o vía intravenosa de forma intermitente en combinación con corticoesteroides a dosis altas. La dosis oral recomendada al día es de 2 mg/kg/día (sin exceder 200 mg/día). Vía intravenosa la dosis es 15 mg/kg cada 2 semanas los primeros 3 pulsos, posteriormente cada 3 semanas por los siguientes 3-6 pulsos¹⁹.

Se debe ajustar la dosis de acuerdo a edad y función renal. La terapia debe continuarse hasta que se observe una mejoría en la actividad de la enfermedad o se presente remisión, generalmente en 3-6 meses. En este momento el paciente pasa a recibir medicamentos menos tóxicos para continuar con el mantenimiento de la remisión. La toxicidad de ciclofosfamida se manifiesta como cistitis hemorrágica (15-43% posterior a ciclo oral), cáncer de vejiga (aumento de 30 veces en comparación con pacientes control), riesgo aumentado de otras neoplasias, citopenias, infertilidad, infecciones oportunistas¹⁹.

Los pacientes que reciban pulsos de ciclofosfamida deberán recibir dosis orales o intravenosas de sodio 2-mercaptoetanosulfonato (MESNA), el cual se une al metabolito tóxico de la ciclofosfamida, llamado acroleína el cual es el responsable de la cistitis hemorrágica¹⁹.

Durante el tiempo que el paciente este recibiendo ciclofosfamida intravenosa u oral deberá realizarse uroanálisis y posterior a esto durante toda su vida para detectar cáncer de vejiga. También deberá monitorizarse biometría hemática cada 1-2 semanas mientras se reciba ciclofosfamida oral para detectar leucopenia. Una BH deberá realizarse en el día 10 y 14 posterior a cada pulso intravenoso e inmediatamente después de la siguiente dosis intravenosa¹⁹.

RITUXIMAB: La combinación de rituximab con dosis altas de glucocorticoides representa una alternativa a la ciclofosfamida para la inducción a la remisión; es el primer tratamiento aprobado por la FDA¹⁹.

La evidencia para esta aprobación viene del estudio RAVE (Rituximab en vasculitis asociada a ANCA). El rituximab es un anticuerpo monoclonal anti CD-20 IgG1 que induce apoptosis de las células B con la excepción de células plasmáticas y células pre B. La infusión de rituximab típicamente causa una depleción en 6 meses de células B circulantes y secundario a esto puede disminuir la producción de autoanticuerpos tales como los ANCAS¹⁷.

El estudio RAVE mostró la no inferioridad de rituximab comparado con uso de ciclofosfamida, sugiriendo que rituximab puede ser una mejor opción para la terapia de inducción a la remisión¹⁹.

El estudio RITUXVAS realizado por el grupo de estudio europeo de las vasculitis examinó el uso de rituximab en GPA severa con involucro renal en pacientes ancianos y encontró que rituximab no era superior a la ciclofosfamida y se asociaba a un número similar de efectos adversos, sin embargo debe tenerse en cuenta que el grupo de rituximab también recibió ciclofosfamida. Ambos estudios confirmaron la eficacia y superioridad de rituximab sobre ciclofosfamida en reducir positividad de los ANCAS¹⁹.

Los efectos adversos asociados con el uso de rituximab incluyen reacciones cutáneas, aumento del riesgo de infección (que incluyen infecciones oportunistas como leucoencefalopatía multifocal progresiva), citopenias y malignidad¹⁹.

CORTICOESTEROIDES: Históricamente, como monoterapia prolongaban la vida de los pacientes con GPA por solo 7.5 meses. Los esteroides continúan siendo la piedra angular en el tratamiento de las vasculitis asociadas

a ANCA en combinación con otros inmunosupresores para la inducción a la remisión. Estos son administrados usualmente por vía oral. Si se requiere de una rápida respuesta como sucede en el caso de una glomerulonefritis rápidamente progresiva y/o hemorragia alveolar puede utilizarse un pulso de metilprednisolona a dosis de 0.5-1g/día por 3 días consecutivos y posteriormente continuar con prednisona oral¹⁹.

La dosis inicial de glucocorticoides debe ser alta al inicio del tratamiento (1mg/kg/día) por lo menos 1 mes. Las dosis no deben reducirse a menos de 15 mg/día durante los primeros 3 meses. Posteriormente la dosis debe irse reduciendo hasta llegar al mantenimiento de 10 mg/día o menos durante la remisión¹⁹.

TRIMETROPRIM-SULFAMETOXAZOL: La neumonía por *Pneumocystis* tiene una incidencia anual del 1% sin embargo es una complicación potencialmente mortal de la terapia inmunosupresora en los pacientes con GPA, especialmente en aquellos con linfocitopenia prolongada¹⁹.

Deberá instaurarse profilaxis contra *P. jiroveci* mientras el paciente este tomando ciclofosfamida y esteroides (particularmente en altas dosis). La dosis típica de TMP/SMZ es de 160/800 mg 3 veces a la semana. Si existe alergia a las sulfas puede sustituirse con dapsona 100 mg al día. La profilaxis para *pneumocystis* se recomienda también en aquellos pacientes que esten recibiendo tratamiento con rituximab y por al menos 6 meses más después de la última infusión de rituximab¹⁹.

En adultos, el uso de TMP/SMZ ha mostrado prevenir recaídas de los pacientes que presentan GPA en remisión. Esta acción del TMP/SMZ puede explicarse por la acción anti inflamatoria o la disminución de las infecciones particularmente del tracto respiratorio¹⁹.

PLASMAFÉRESIS: La plasmaféresis debe considerarse en pacientes con enfermedad renal rápidamente progresiva (niveles de creatinina serica <5.6mg/dl) con el fin de preservar la función renal. Es una opción terapéutica en combinación con inmunosupresión agresiva en casos de hemorragia alveolar. La plasmaféresis es usada con dosis de ciclofosfamida oral y glucocorticoides. No ha mostrado mejoría en tasas de sobrevida o recaídas pero se ha asociado con mejoría en supervivencia a largo plazo¹⁹.

El mecanismo de acción propuesto en las vasculitis positivas a ANCA es que la plasmaféresis remueve los

factores patológicos circulantes (ej ANCA, linfocitos activados), remueve el exceso de factores fisiológicos (ej complemento, factores de coagulación, citocinas), reemplaza la deficiencia de factores de plasma¹⁹.

Los efectos adversos potenciales asociados a esta terapia incluyen desequilibrios hidroelectrolíticos, anafiláxis, hemorragia y lesión pulmonar relacionada a transfusión¹⁹.

METOTREXATE: la enfermedad localizada generalmente requiere de una terapéutica menos agresiva. La combinación de metotrexate (oral o subcutáneo) y glucocorticoides puede considerarse como una alternativa menos tóxica a la ciclofosfamida para la inducción a la remisión de una GPA que no represente riesgo para la vida ni la función de algún órgano¹⁹.

La dosis del metotrexate es de 20-25 mg a la semana, oral o subcutáneo, puede ser usado en pacientes con función renal normal. Puede requerir un plazo mayor para alcanzar la remisión en comparación con la ciclofosfamida, pero ha mostrado tener la misma capacidad de inducción a la remisión que este último en las vasculitis asociadas a ANCA. Se recomienda agregar al manejo 1mg/día de ácido fólico para disminuir los efectos adversos del metotrexate¹⁹.

3.14.3 MANTENIMIENTO DE LA REMISION.

Una vez que se logró la inducción a la remisión deberá continuarse con el mantenimiento de la remisión por lo menos durante 18 meses, generalmente más. Los medicamentos usados en el mantenimiento de la remisión incluyen azatioprina, metotrexate, rituximab y leflunomida¹⁹.

AZATIOPRINA: Debe reemplazar a la CFX después de la inducción a la remisión, sus resultados son exitosos y no aumenta la frecuencia de recaídas en comparación con la CFX cuando se prolonga su administración. El ensayo clínico aleatorizado multicéntrico *Cyclophosphamide or Azathioprina as a Remission* (CYCAZAREM), cuyo objetivo fue investigar en la GPA generalizada si la CFX administrada en la fase de inducción a la remisión podía ser sustituida por azatioprina en la fase de mantenimiento, incluyó a 155 pacientes que se encontraban en remisión posterior a tres meses de tratamiento con CFX y se asignaron en forma aleatoria para recibir CFX o

azatioprina. Se concluyó que en la GPA generalizada, el tratamiento con azatioprina durante la fase de mantenimiento fue igual de efectivo que la CFX, y la frecuencia de recaídas fue de 16 y 14%, respectivamente¹⁷.

METOTREXATE: Debido a la alta frecuencia de recaída posterior a la discontinuación del tratamiento con inmunosupresores, ésta debe ser obligatoria en la fase de mantenimiento. Respecto al empleo de metotrexate, varios estudios han demostrado su efectividad en forma semanal para la fase de mantenimiento¹⁷.

La dosis de metotrexate de 20-25 mg semanales (oral o subcutáneo) si el paciente tiene una creatinina serica menor a 1.5 mg/dl. Este ha demostrado ser similar a la azatioprina en términos de efectos adversos, eficacia en mantenimiento de la remisión y tasa de recaídas. La tasa de recaídas con metotrexate va del 37-58%¹⁹.

LEFLUNOMIDA: Es un inmunosupresor que inhibe la dehidroorotato dehidrogenasa y la síntesis de *ново* de las pirimidinas, también inhibe la respuesta de los linfocitos T y B activados. En un ensayo clínico abierto fase II, su objetivo fue investigar la eficacia y seguridad de leflunomida más dosis bajas de GC en la fase de mantenimiento de pacientes con GPA. Se estudiaron 20 pacientes después de la fase de inducción a la remisión con CFX más GC, a quienes se les administró leflunomida a dosis de 30 mg/día durante 21 meses de seguimiento; solo se observó una recaída grave y ocho menores. Se concluyó que la leflunomida es segura y bien tolerada posterior al tratamiento con CFX para mantener la remisión de los pacientes con GPA y con menores efectos adversos que la CFX. En otro ensayo clínico controlado, la leflunomida (30 mg/día) se administró para prevenir recaídas posterior al tratamiento de inducción a la remisión con CFX; se comparó con metotrexate (20 mg/semana) y se observó mayor número de recaídas graves en el grupo de metotrexate (siete pacientes) *versus* un paciente en el grupo leflunomida. Los efectos adversos fueron hipertensión arterial sistémica, neuropatía y leucopenia.

En forma reciente un estudio multicéntrico también demostró que la leflunomida a dosis de 30 mg es efectiva para prevenir recaídas en la GPA; sin embargo, se observó aumento de los efectos adversos. Estos estudios sugieren que la leflunomida es una droga prometedora para la fase de mantenimiento en la GW y con menores efectos adversos que el tratamiento con CFX¹⁷.

RITUXIMAB: Un estudio abierto han evaluado la efectividad del rituximab en 11 pacientes con vasculitis ANCA positiva (la mayoría GPA) refractarios al tratamiento convencional con CFX o en quienes estaba contraindicada;

en todos los pacientes se logró la remisión posterior a la administración de cuatro dosis semanales (375 mg/m²), además se demostró disminución de las cifras de ANCA y depleción de los linfocitos B. Actualmente se está indicando en casos de GPA refractarios al tratamiento estándar. El rituximab más GC e inmunosupresor es una alternativa terapéutica en casos refractarios de GPA; no obstante, se necesitan más ensayos clínicos controlados¹⁷.

La dosis de glucocorticoides deberá mantenerse a 10 mg/día (o menos) durante la remisión. La dosis podrá disminuirse gradualmente después de 6-8 meses, dependiendo de la respuesta del paciente¹⁹.

La adición de TMPT/SMZ (160/800 mg 2 veces al día) a la terapia de mantenimiento puede reducir la tasa de recaídas¹⁹.

3.14.4 TERAPIAS ALTERNATIVAS:

INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA: La IgIV puede ser efectiva al interferir con los ANCAs y secundario a esto inhibir la activación de los neutrófilos mediada por ANCA. Se han reportado buenos resultados en un estudio de 22 pacientes con vasculitis asociada a ANCA a quienes se administró IgIV en conjunto con inmunosupresores y/o esteroides¹⁹.

MICOFENOLATO DE MOFETILO: Es un inhibidor de la 5 monofosfato de inosina deshidrogenasa e inhibe la síntesis de purinas. En cuatro estudios clínicos abiertos se investigó su eficacia y seguridad en paciente con vasculitis ANCA positiva (en especial con GPA) para la fase de mantenimiento posterior al tratamiento con terapia de inducción a la remisión. Novack y colaboradores analizaron 11 pacientes, con un seguimiento a 15 meses; solo se observó una recaída. Haubitz y colaboradores evaluaron la tolerancia de micofenolato de mofetilo en cinco pacientes con vasculitis ANCA positiva e insuficiencia renal; este tratamiento fue usado para la fase de mantenimiento a dosis de 1 g al día y después se aumentó a 2 g al día. Se observó mayor toxicidad con insuficiencia renal, lo que llevó a disminuir o suspender el medicamento. Otro estudio evaluó la eficacia y seguridad en 12 pacientes con vasculitis ANCA positiva resistente al tratamiento con CFX o con recaídas. La mejoría de la actividad de la GPA se observó a las 24 y 52 semanas; los eventos adversos fueron transitorios y se resolvieron espontáneamente o con la disminución de la dosis¹⁷.

Se concluyó que el micofenolato de mofetilo es una opción terapéutica en GPA resistente al tratamiento estándar o en casos recurrentes, por lo que puede ser una alternativa terapéutica. Langford y colaboradores⁷⁰ estudiaron la seguridad de 2 g/día de micofenolato de mofetilo durante la fase de mantenimiento en 14 pacientes con GPA que en la fase de inducción a la remisión habían recibido tratamiento con CFX y GC. La remisión se observó en todos (100%) a los tres meses, con suspensión de los GC a los ocho meses en promedio. Ningún paciente murió durante el estudio y en seis (43%) se observó recaídas a los 10 meses después de haber obtenido la remisión¹⁷.

ETANERCEPT: es una proteína de fusión humana dimérica, recombinante, con 2 receptores de factor de necrosis tumoral p75 (α -TNF- α) ligados a la región Fc de la IgG1 humana. El estudio piloto inicial mostró buena respuesta cuando se añadió etanercept a la terapia estándar. El ensayo WGET que evaluó la eficacia de etanercept en el tratamiento de GPA, sugirió que etanercept no mejora las recaídas de vasculitis asociada a ANCA y probablemente contribuye al aumento del riesgo de infección y malignidad. Se añadió etanercept o placebo a la terapia estándar (corticosteroides más Ciclofosfamida o metotrexato). No se encontró ninguna mejoría en el criterio de valoración primario de remisión sostenida; se encontraron cánceres sólidos en el grupo etanercept. Además, la combinación de terapia anti-TNF con un agente alquilante (es decir, ciclofosfamida) puede aumentar el riesgo de tumores sólidos¹⁹.

INFLIXIMAB: es un anticuerpo monoclonal quimérico para el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) que consiste en sitios de reconocimiento de antígenos murinos unidos a regiones Fc humanas. Los resultados de varios estudios y/o informes de casos han sido mixtos, por lo que actualmente no es posible hacer comentarios sobre la eficacia de infliximab. La seguridad de la terapia con infliximab en pacientes con GPA, similar a los resultados en ensayos con etanercept, parece ser el factor limitante, ya que hubo un aumento de las infecciones graves en el grupo de infliximab. Se necesitan más estudios¹⁹.

15-DESOXIPERQUALINA: Es un inmunosupresor usado en el tratamiento de rechazo de trasplante renal. Estudios *in vivo* han demostrado la utilidad en la GPA. En un estudio abierto en 20 pacientes con vasculitis ANCA positiva (GPA) con mala respuesta al tratamiento con inmunosupresores convencionales, se demostró una

respuesta clínica favorable de 70% y en seis de los 20 hubo remisión. La desoxipergualina puede ser una terapia alternativa en los pacientes con enfermedad refractaria; sin embargo, son necesarios más análisis que evalúen la eficacia y seguridad del medicamento¹⁷.

GLOBULINAS ANTIMIOCITARIAS: son anticuerpos policlonales dirigidos contra antígenos de linfocitos T. La infusión de globulina antitimocítica provoca una depleción profunda y rápida de los linfocitos T. Han sido investigadas para su uso en GPA refractario severo. Sin embargo, los efectos adversos graves, incluyendo la muerte, puede ocurrir. Por lo tanto, el uso de globulina antitimócito no está clínicamente apoyado¹⁹.

ALENTUZUMAB: es un anticuerpo monoclonal humanizado contra CD52 que agota selectivamente las poblaciones de linfocitos y macrófagos. Su uso en GPA se considera experimental¹⁹.

3.15 RESISTENCIA AL TRATAMIENTO:

3.15.1 IDENTIFICACIÓN DE RESISTENCIA AL TRATAMIENTO.

La resistencia al tratamiento en GPA se define como la presencia de enfermedad activa que afecte a un órgano principal a pesar de un tratamiento óptimo con inmunosupresores, glucocorticoides ya sea ciclofosfamida o rituximab durante un periodo adecuado (usualmente 6 meses o 3 meses si el paciente requiere diálisis)¹⁹.

DIAGNÓSTICO:

La resistencia al tratamiento se diagnostica si uno o ambos de los siguientes factores se encuentran presentes a pesar de un manejo adecuado durante un tiempo establecido²⁰:

-Disminución progresiva de la función renal (ej, aumento en nivel de creatinina) más persistencia de sedimento urinario activo (hematuria dismórfica con o sin eritrocitos).

-Persistencia o nueva aparición de manifestaciones extrarrenales de vasculitis activa²⁰.

INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO:

La incidencia de resistencia al tratamiento parece ser menor en los ensayos clínicos que en la práctica clínica.

En 5 ensayos clínicos aleatorizados de vasculitis asociada a ANCA, aproximadamente del 60-90% de los pacientes estudiados presentaron remisión de la enfermedad en 6 meses de tratamiento y 10-40% fueron resistentes al mismo ^{21,22,23,24}. En contraste, se han encontrado tasas más altas de resistencia al tratamiento en la práctica clínica.

4. JUSTIFICACIÓN:

- La granulomatosis con poliangitis es una enfermedad compleja y sistémica que afecta múltiples órganos vitales y está asociada con alta morbilidad y mortalidad, por lo que requiere un diagnóstico oportuno y un manejo precoz.
- El Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI es un centro de referencia en este tipo de padecimientos, asimismo, cuenta con los insumos necesarios para el abordaje diagnóstico y

terapéutico de estas enfermedades, por lo que es de vital importancia establecer con claridad el efecto terapéutico de rituximab en pacientes con PGA, recurso con el que cuenta la institución.

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

- ¿Cuál es el efecto terapéutico de rituximab en una cohorte de pacientes con Granulomatosis con poliangitis en un centro de tercer nivel de atención?

6. HIPÓTESIS:

- Los pacientes tratados con granulomatosis con poliangitis alcanzan adecuada respuesta al tratamiento al ser tratados con rituximab.

7. OBJETIVOS:

7.1 OBJETIVO GENERAL:

- Determinar el índice de respuesta terapéutica al rituximab en una cohorte de pacientes con granulomatosis con poliangitis en el Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI.

7.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Describir las principales indicaciones del tratamiento con rituximab en una cohorte de pacientes con granulomatosis con poliangitis en el HE CMN Siglo XXI.
- Determinar los principales sistemas involucrados en la mejoría de pacientes con PGA tratados con rituximab.
- Determinar las estrategias terapéuticas utilizadas previamente en los pacientes con GPA.

8. MATERIAL Y METODOS:

8.1 DISEÑO DEL TRABAJO:

- Observacional, analítico y retrospectivo. Diseño de cohorte

8.2 UNIVERSO:

- Pacientes con diagnóstico de granulomatosis con poliangitis que se encontraban en tratamiento con Rituximab en el servicio de reumatología de CMN Siglo XXI en el periodo comprendido de enero 2010 a enero 2017.

8.3 TAMAÑO DE LA MUESTRA:

- Se incluyó a todos los pacientes con diagnóstico de granulomatosis con poliangitis que se encontraban en tratamiento con rituximab en el servicio de reumatología en CMN Siglo XXI en el periodo comprendido de enero 2010 a enero 2017.

8.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes con diagnóstico de granulomatosis con poliangitis en tratamiento con Rituximab en el CMN Siglo XXI en el periodo de enero 2010 a enero 2017.
- Pacientes que cuenten con expediente completo.

8.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes en los cuales se haya excluido el diagnóstico de granulomatosis con poliangitis.
- Pacientes que no hayan sido tratados con rituximab.
- Pacientes sin expediente clínico completo.

9. VARIABLES:

VARIABLES	TIPO	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN
CLÍNICAS				

Género	Cualitativa nominal	Grupo al que pertenecen los seres humanos de cada sexo, desde un punto de vista tanto sociocultural como biológico.	Referido en expediente clínico.	Masculino/Femenino.
Edad	Cuantitativa nominal	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Referido en expediente clínico.	Número.
Glomerulonefritis rápidamente progresiva	Cualitativa nominal	Síndrome que implica una serie de lesiones del glomérulo del riñón y la presencia de las típicas cicatrices con forma de semiluna en más del cincuenta por ciento de las unidades glomerulares	Referido en expediente clínico como antecedente al diagnóstico de enfermedad.	Biopsia renal/Hematuria, proteinuria/Disminución rápida y progresiva de TFG
Falla renal	Cualitativa nominal	Reducción súbita de la función renal; dentro de un periodo de 48 h, definido por un incremento absoluto en la creatinina sérica igual o mayor a 0.3 mg/dL o un incremento igual o mayor al 50%, o una reducción en el volumen urinario menor a 0.5 mL/kg/h por más de 6 h.	Referido en expediente clínico como antecedente al diagnóstico de enfermedad.	Creatinina plasmática/Uresis horaria.

Polineuropatía sensorial o sensorimotora	Cualitativa nominal	compromiso difuso de los nervios periféricos inicialmente referido en las manos y en los pies que afecta función sensorial o motora.	Referido en expediente clínico como antecedente al diagnóstico de enfermedad.	Electromiografía/estudios de conducción nerviosa.
Pérdida auditiva	Cualitativa nominal	Disminución de agudeza auditiva	Referido en expediente clínico como antecedente al diagnóstico de enfermedad.	Audiometría.
Escleritis necrotizante	Cualitativa nominal	Inflamación y necrosis de la esclera, que provoca ojo rojo, dolor ocular y puede afectar córnea y úvea adyacentes y amenaza la visión y la integridad del globo ocular.	Referido en expediente clínico como antecedente al diagnóstico de enfermedad.	Fondo de ojo/USG ocular/Tomografía de coherencia óptica.
Queratitis ulcerativa	Cualitativa nominal	inflamación y ulceración de la córnea que aparece en enfermedades crónicas del tejido conjuntivo.	Referido en expediente clínico como antecedente al diagnóstico de enfermedad.	Biopsia de conjuntiva.
Epiescleritis	Cualitativa nominal	Inflamación de la epiesclera ocular.	Referido en expediente clínico como antecedente	Fondo de ojo/USG ocular/Tomografía de coherencia óptica.

			al diagnóstico de enfermedad.	
Uveítis	Cualitativa nominal	inflamación de la úvea, lámina intermedia del ojo situada entre la esclerótica y la retina.	Referido en expediente clínico como antecedente al diagnóstico de enfermedad.	Examen oftalmológico/Fondo de ojo.
Pericarditis	Cualitativa nominal	Inflamación de capa externa del corazón.	Referido en expediente clínico como antecedente al diagnóstico de enfermedad.	EKG/Ecocardiograma/examen físico.
Miocarditis	Cualitativa nominal	Todo proceso inflamatorio no isquémico del miocardio y que se asocia a grados variables de disfunción miocárdica.	Referido en expediente clínico como antecedente al diagnóstico de enfermedad.	Biomarcadores cardiacos/EKG/Ecocardiograma/examen físico/RMN/Biopsia endomiocárdica.
Nodulos pulmonares	Cualitativa nominal	Presencia de imagen radiológica menor de 3 cm.	Referido en expediente clínico como antecedente al diagnóstico de enfermedad.	Estudio de Tomografía axial computarizada.
Derrame pleural	Cualitativa nominal	Presencia de líquido dentro del espacio pleural	Referido en expediente clínico	Radiografía de tórax/TAC.

			como antecedente al diagnóstico de enfermedad.	
Estenosis traqueal	Cualitativa nominal	Disminución anormal de calibre de la tráquea por retracción cicatricial o tejido patológico.	Referido en expediente clínico como antecedente al diagnóstico de enfermedad.	Laringoscopia directa/TAC.

VARIABLES BIOQUIMICAS	TIPO	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION
Creatinina	Cualitativa	Producto final del metabolismo de la creatina que se encuentra en tejido muscular y en sangre de vertebrados, se excreta por la orina.	Normal: 0.5-1.2 mg/dl.	Niveles de creatinina séricos en estudio de laboratorio.
Urea	Cualitativa	Sustancia orgánica tóxica, resultante de la degradación de sustancias nitrogenadas que se elimina a través de la orina.	Normal: 20-50 mg/dl.	
Proteinuria >1gr/día.	Cuantitativa	Presencia de proteína en la orina en cantidad superior a 1000 mg en la orina de 24 horas.	Normal: <150 mg/día.	Cuantificación de proteínas en orina de 24 horas.

Hematuria	Cuantitativa	Presencia de más de 3 eritrocitos por campo de alto poder, en el sedimento urinario en 2 de 3 muestras de orina debidamente colectada.	Referido en expediente clínico.	
-----------	--------------	--	---------------------------------	--

10. Estrategia de Trabajo

- 1) Se revisaron los censos de pacientes con diagnóstico de granulomatosis con poliangitis del servicio de reumatología del CMN Siglo XXI.
- 2) Se seleccionaron a pacientes que se encuentren en tratamiento con rituximab.
- 3) Se buscó en archivo clínico los expedientes de los pacientes seleccionados, para identificar la indicación de inicio del tratamiento con rituximab así como el desenlace que hayan presentado dichos pacientes y las demás variables definidas

11. Análisis estadístico

Se realizó análisis estadístico de las características generales de los participantes como edad, género, indicación de inicio de tratamiento con rituximab, de acuerdo a la distribución de los datos, aquellas variables cualitativas se referirán como frecuencias y porcentajes; si se identifican variables cuantitativas se referirán con media y desviación estándar si presentaban distribución normal, en caso contrario se refirieron como mediana y rangos.

Para la descripción de variables cualitativas se utilizará frecuencia y porcentaje. En relación a la expresión de las variables cuantitativas se expresarán en medianas y rangos.

12. Consideraciones bioéticas

Este tipo de investigación tiene un riesgo menor al mínimo de acuerdo a la Ley General de Salud vigente, ya que solo se utilizó la información contenida en el expediente clínico, de cualquier forma solicitamos la carta de

consentimiento informado para que el paciente o su familiar directo nos autorizara tomar los datos del expediente clínico. Nos comprometimos a nunca revelar el origen de los datos guardando el compromiso de confidencialidad.

Este trabajo contó con la autorización del Comité Local de Ética e Investigación, todo el estudio se basó en las normas de acuerdo con el instructivo del Instituto Mexicano del Seguro Social y se ajustó a las normas de investigación internacional, la Ley General de Salud de la República Mexicana y a la Declaración de Helsinki.

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, el presente trabajo se clasifica como una investigación sin riesgo, ya que el registro documental se hará de manera retrospectiva y no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y/o sociales sobre los individuos de los que procede la información para el presente estudio. Para garantizar la confidencialidad de los datos, no se usaron nombres ni números de afiliación de quienes proceda la información a ser tomada en el estudio.

13. Recursos, financiamiento y factibilidad

1. Recursos humanos

- a.) El investigador que llevó a cabo el estudio.
- b.) Tutor de tesis quien asesoró su elaboración.

2. Recursos materiales

- a.) Expedientes clínicos
- b.) Papelería para registro de datos
- c.) Computadora para captura de datos

3. Recursos financieros

a.) No requirió presupuesto extra, se realizó con los recursos que cuenta el Instituto.

14. Cronograma de Actividades

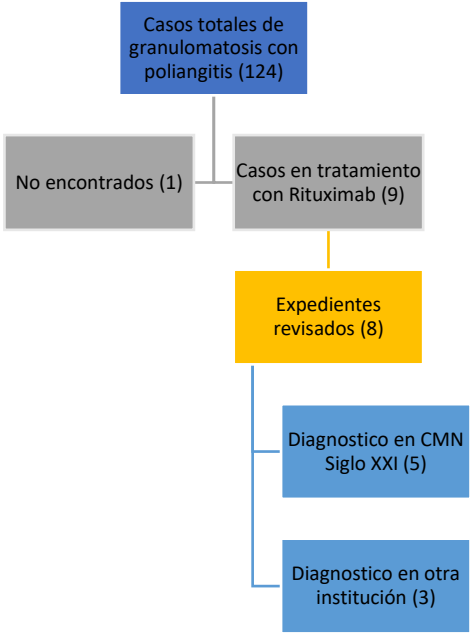
ACTIVIDAD	TIEMPO ESTIMADO (noviembre de 2016 a septiembre 2017)
Búsqueda de información y realización de protocolo	01 de noviembre-01 de enero de 2017
Envío a SIRELCIS y aprobación	07 de Enero a 31 de Enero
Revisión de expedientes y captura de información	01 Febrero-30 de abril.
Análisis de información	01 de mayo -01 de junio

Revisión y correcciones	01 Julio a 31 Agosto
Impresión	Septiembre

15. Análisis de resultados:

Se analizó la base de datos de los pacientes con diagnóstico de granulomatosis con poliangitis en el HE del CMN Siglo XXI en el periodo de tiempo comprendido de enero de 2010 a enero 2017. Se documentaron un total de 124 pacientes de los cuales 9 se encontraron en manejo con rituximab. Se revisaron 8 expedientes, con la omisión de 1 expediente por su ausencia. De estos 8 pacientes, a 3 se le realizó el diagnóstico de granulomatosis con poliangitis en otra institución ajena a CMN Siglo XXI (Figura 1)

Figura 1:



De los 8 pacientes, 25% correspondían al sexo femenino, la mediana de edad al diagnóstico fue de 47.7 años, con un rango 17-66 años. El 25% presentaban alguna comorbilidad previa al diagnóstico de granulomatosis con poliangitis siendo la más frecuente hipertensión arterial sistémica con un 67%.

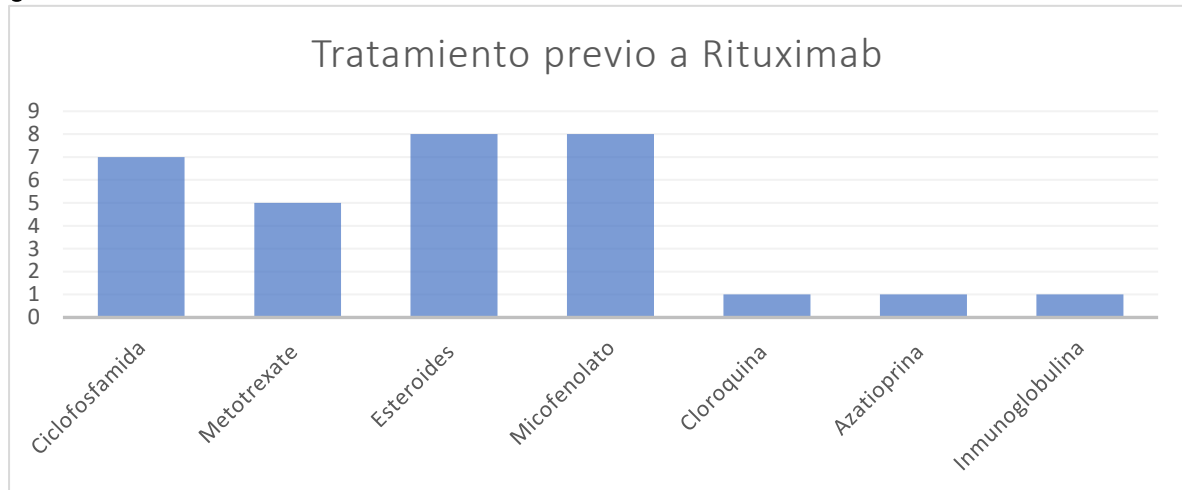
De acuerdo a las manifestaciones con las que debutaron se englobaron en afectación por sistemas encontrando una frecuencia del 28% en manifestaciones generales, a nivel otorrinolaringológico 24%, oculares, neurológicas, y renales con un 10%, pulmonar y dermatológicas en un 7% y cardíacas en un 4%.

Tabla 1. Características generales de la población de estudio.

<i>Parámetro</i>	<i>Valor (%)</i>
<i>Edad al diagnóstico (años)</i>	42.5
<i>Género (Femenino/Masculino)</i>	2/6
<i>Comorbilidades</i>	25% (2)
<i>Hipertensión</i>	67% (2)
<i>Diabetes mellitus</i>	33% (1)
<u><i>Manifestaciones al diagnóstico</i></u>	
<i>Otorrinolaringología</i>	24% (7)
<i>Neurológicas</i>	10% (3)
<i>Oculares</i>	10% (3)
<i>Pulmonar</i>	7% (2)
<i>Dermatológica</i>	7% (2)
<i>Renal</i>	10% (3)
<i>Cardíacas</i>	4% (1)
<i>Generales</i>	28% (8)

En lo referente al tratamiento recibido previo al inicio de rituximab destacaron manejos a base de micofenolato, esteroides sistémicos y ciclofosfamida con un 25% en cada grupo, mientras que el 16% tuvo manejo con metotrexate y finalmente azatioprina, cloroquina e inmunoglobulina en un 1%.

Figura 2.



Las principales indicaciones del uso de rituximab fueron afectación multisistémica, mismas que se agruparon por sistema destacando: afectación otorrinolaringológica, renal y ocular con un 22% seguida de alteraciones neurológicas con 16%, pulmonar 11% y cardíaca en un 5%.

Tabla 2.

Indicación de inicio de terapia con Rituximab Valor (%)

Renal	22% (4)
Otorrinolaringológica	22 (4%)
Ocular	22 (4%)
Neurológica	17% (3)
Pulmonar	11% (2)
Cardíaca	6% (1)

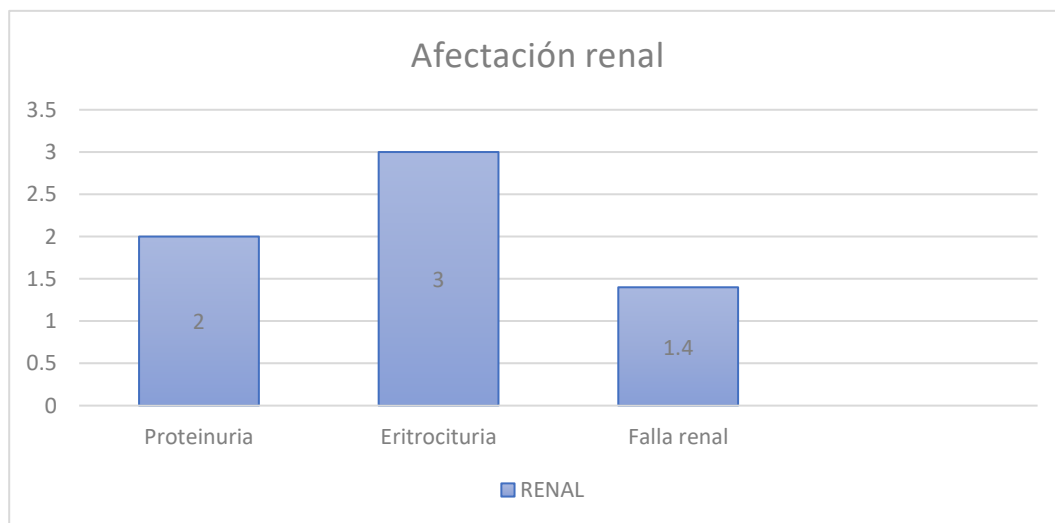
Se analizó la afectación de cada sistema de forma individual encontrando anomalías otorrinolaringológicas como: pérdida auditiva en un 33% (valorada mediante audiometría) y estenosis traqueal en un 33% (identificada mediante estudio de tomografía y laringoscopia directa), granuloma laríngeo en un 17% (diagnosticado mediante laringoscopia directa) y otitis media crónica en 17%.

Figura 3.



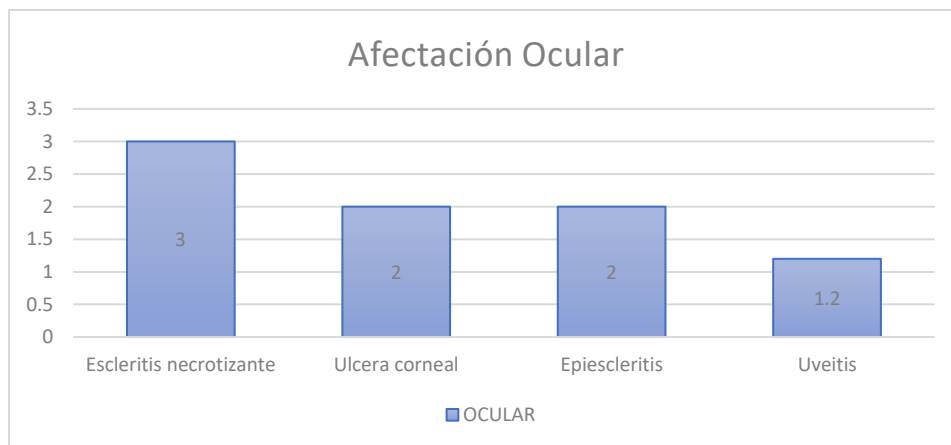
En lo que respecta a la afectación renal, la manifestación más frecuente fue la presencia de eritrocituria en un 47%, identificada por examen general de orina, el siguiente dato en frecuencia fue la proteinuria en rango subnefrótico en un 31% determinada por medición de proteínas en orina de 24 horas y finalmente falla renal en un 22%, la cual fue determinada por niveles de creatinina séricos y ultrasonido renal.

Figura 4:



Para las manifestaciones oculares lo destacado fue escleritis necrotizante en un 37%, episcleritis y úlcera corneal en un 24%, uveítis en 15% diagnosticadas con valoración por oftalmología.

Figura 5:



Dentro de las alteraciones neurológicas destacó la polineuropatía en un 100%, con variedad de tipo axonal con patrón desmielinizante secundario, diagnosticadas mediante velocidades de conducción nerviosa.

De las manifestaciones pulmonares la más frecuente fueron nodulos pulmonares y derrame pleural (50%) respectivamente, diagnosticados por estudios de imagen.

Por último la manifestación menos frecuente fue la afectación cardiaca la cual se presentó en un 5%, manifestada por miopericarditis, diagnosticada mediante datos clínicos y electrocardiograma, no se evidenció elevación de enzimas cardiacas.

En cuanto a respuesta a tratamiento con rituximab se definió de acuerdo a la afectación orgánica que propició el inicio de tratamiento. La respuesta al tratamiento en la afectación renal se definió como remisión completa a la ausencia de inflamación activa (<5 eritrocitos por campo) y remisión a la persistencia de eritrocitos dismórficos con o sin cilindros eritrocitarios a pesar de mejoría o estabilización de creatinina sérica y ausencia de signos de enfermedad activa en otro sistema.

La respuesta ocular al tratamiento se definió como la ausencia clínica de afectación mediante valoración por oftalmología, ausencia de cuadro de escleritis o disminución de agudeza visual valorada mediante ototipos, otorrinolaringológica ausencia de cuadros de otitis media o empeoramiento de hipoacusia valorada mediante

audiometría, en las manifestaciones pulmonares como ausencia de manifestaciones clínicas como hemoptisis, hemorragia alveolar, nueva aparición de nódulos pulmonares o aumento de tamaño de los existentes medido con estudios de imagen como tomografía axial computarizada, en la alteración neurológica se valoró la remisión de sintomatología por polineuropatía como parestesias, debilidad muscular medida con velocidades de conducción nerviosa y examen clínico.

La respuesta renal se encontró remisión de proteinuria y eritrocituria en el 40% de los casos, en el 40% restante se observó persistencia de eritrocituria y proteinuria en rango subnefrótico posterior a tratamiento con rituximab y en 20% no presentó mejoría de la función renal con persistencia de creatinina >2 mg/dl.

Tabla 2:

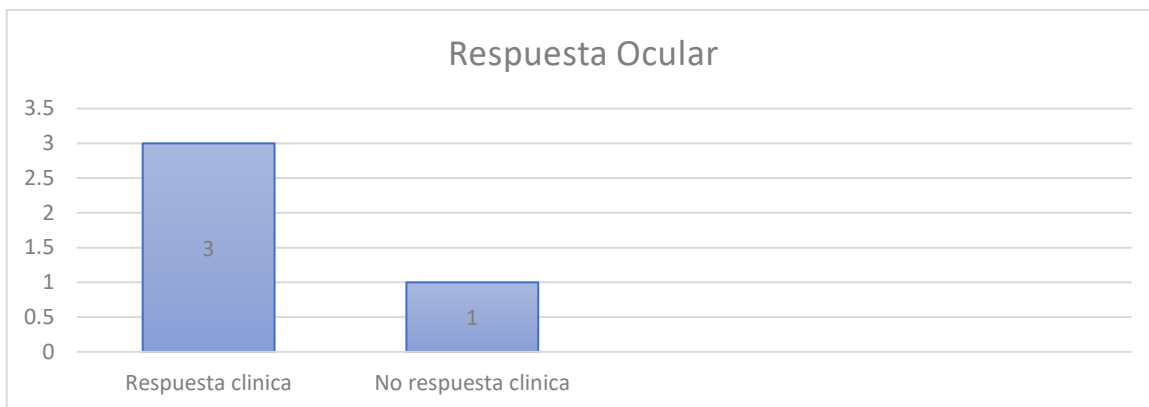
**Se muestran los niveles de creatinina de los pacientes con afectación renal al ingreso a valoración, así como depuración de creatinina previo y posterior al tratamiento con rituximab.*

Para las manifestaciones oculares la principal afectación fue escleritis necrotizante en un 37%, epiescleritis y

CREATININA AL INICIO DE PADECIMIENTO ACTUAL.	CREATININA CON TRATAMIENTO CONVENCIONAL	DEPURACION DE CREATININA CON TX CONVENCIONAL.	CREATININA AL INICIO DE RTX	DEPURACION DE CREATININA INICIO TX RTX	DEPURACION DE CREATININA POTS TX RTX	CREATININA POST RTX	SEDIMENTO AL INGRESO	SEDIMENTO PREVIO A RTX	SEDIMENTO POST RTX
1.06 MG/DL	0.65 MG/DL	115 ML/MIN	1.03 MG/DL	86.1 ML/MIN	84.1 ML/MIN	1.05 MG/DL	ERITROCITURIA	ERITROCITURIA	AUSENCIA DE ERITROCITOS Y PROTEINURIA
0.85 MG/DL	0.80 MG/DL	103 ML/MIN	0.76 MG/DL	108 ML/MIN	110 ML/MIN	0.70 MG/DL	ERITROCITOS Y PROTEINURIA SUBNEFROTICA	ERITROCITOS Y PROTEINURIA SUBNEFROTICA	AUSENCIA DE ERITROCITOS Y PROTEINURIA
0.87 MG/DL	1.37 MG/DL	62.3 ML/MIN	0.87 MG/DL	105 ML/MIN	99.5 ML/MIN	0.94 MG/DL	PROTEINURIA Y ERITROCITOS	PROTEINAS Y ERITROCITOS	PROTEINURIA SUBNEFROTICA Y HEMATURIA
2.45 MG/DL	3 MG/DL	28 ML/MIN	2.4 MG/DL	38.2 ML/MIN	22 ML/MIN	3.2 MG/DL	PROTEINURIA	PROTEINURIA	PROTEINURIA SUBNEFROTICA.

úlceras corneales en un 24%, uveítis en 15% diagnosticadas con valoración por oftalmología. La respuesta ocular al tratamiento con rituximab fue de el 75%, sin presentar un nuevo evento de uveítis o epiescleritis, asimismo sin deterioro en agudeza visual, el 25% presentó persistencia de visión borrosa y nuevo cuadro de epiescleritis sin disminución en agudeza visual valorada por optotipos.

Figura 6:



Las manifestaciones otorrinolaringológicas presentaron una mejoría del 75%, al no presentarse progresión de hipoacusia, ausencia de eventos recurrentes de otitis media, crecimiento o nuevas lesiones de granuloma laríngeo, en el 25% hubo eventos recurrentes de estenosis traqueal evidenciada por larigoscopia directa y estudios de tomografía computada, la cual requirió 3 procedimientos de dilatación traqueal.

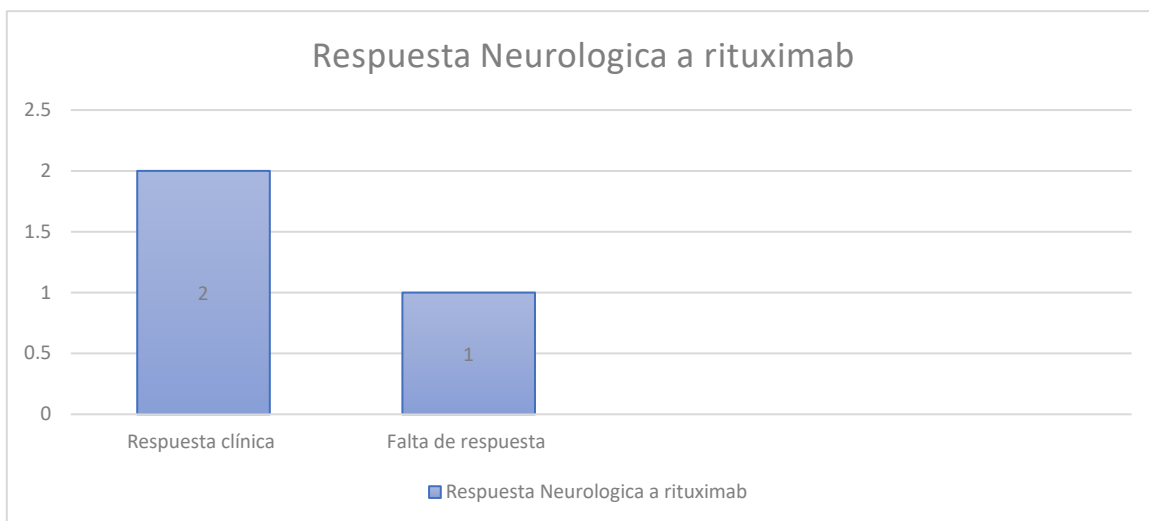
Tabla 3:

Respuesta otorrinolarigológica a rituximab Valor (%)

<i>Respuesta clínica</i>	75% (3)
<i>Falta de respuesta clínica</i>	25%(1)
<i>Estenosis traqueal</i>	25% (1)

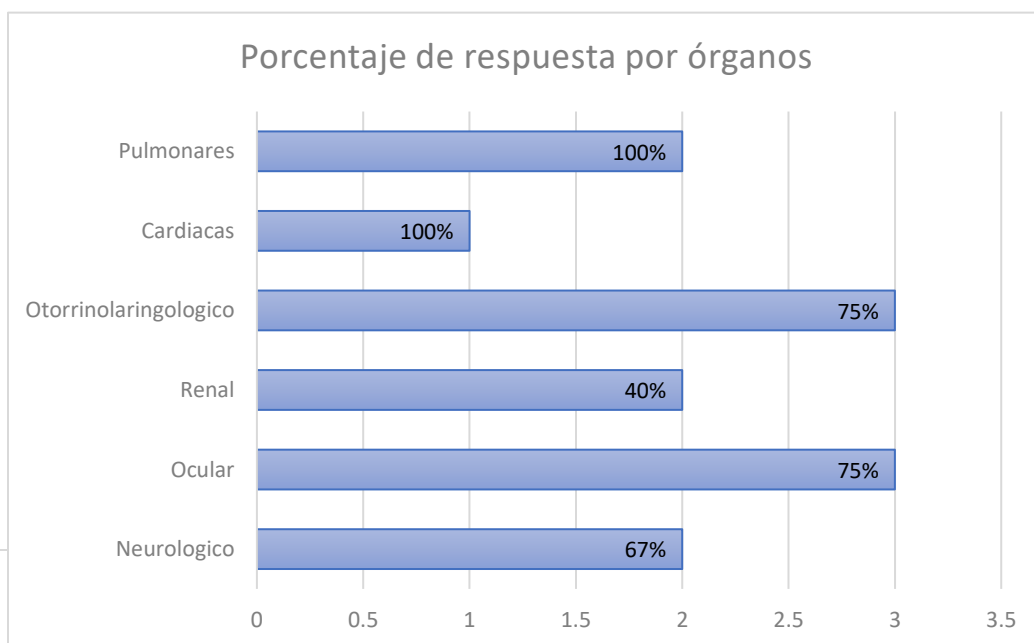
El rituximab tuvo una respuesta significativa en pacientes con manifestaciones neurológicas en 67%. El porcentaje restante persistió con parestesias y debilidad muscular a pesar de 2 ciclos de rituximab, a este paciente se dió manejo con inmunoglobulina intravenosa sin mejoría de sintomatología.

Figura 7:



La respuesta pulmonar se presentó en un 100%, con remisión de derrame pleural; valorado mediante estudios de imagen y sin crecimiento ni nueva aparición de nódulos pulmonares posterior al tratamiento con rituximab identificado mediante estudio de tomografía computada.

Las manifestaciones cardiacas tuvieron una remisión del 100 % al desaparecer las manifestaciones clínicas y paraclínicas de miopericarditis. Finalmente, en relación a cada una de las indicaciones por las que se decidió el inicio de rituximab las manifestaciones que mejor respuesta presentaron fueron las pulmonares y cardiacas con un 100% de respuesta, seguidas de las oculares y otorrinolaringológicas con una mejoría del 75%, neurológicas en un 67% y renales con una respuesta del 40%.



16. Análisis:

Respondiendo al objetivo primario de esta tesis la respuesta al tratamiento con rituximab fue del 62% posterior al inicio de la terapia con anticuerpo monoclonal, según la literatura se han realizado 2 ensayos aleatorios que sugieren rituximab es una alternativa efectiva a ciclofosfamida para inducción a la remisión o recaída de la enfermedad posterior a tratamiento con ciclofosfamida u otra terapia inmunosupresora. De estos el estudio RAVE mostró no inferioridad frente a ciclofosfamida en inducción a la remisión por 6 meses (64 vs 53%), en 100 pacientes con recaída de la enfermedad, rituximab fue superior a ciclofosfamida en inducción a la remisión en 67 vs 42% a los 6 meses lo cual concuerda con los resultados obtenidos en este trabajo, sin embargo, en este mismo estudio los pacientes tratados con rituximab no requirieron más tratamiento inmunosupresor, lo cual no se representa en esta tesis ya que todos los pacientes requirieron continuar terapia inmunosupresora posterior a tratamiento con anticuerpo monoclonal.

Las diferencias entre estos estudios y la presente tesis es que en el estudio RAVE se incluyeron pacientes con vasculitis relacionadas a anca y en este trabajo solo fueron aquellos con diagnóstico de granulomatosis con poliangitis; en el estudio RAVE, todos los pacientes recibieron el mismo esquema de esteroides y dosis de ciclofosfamida así como un seguimiento estrecho a la semana 1, 2, 3 y 4 posterior al tratamiento, lo que difiere de este estudio ya que todos los pacientes recibieron distintos esquemas de glucocorticoides y ciclofosfamida. Otra diferencia fue que aquellos tratados con rituximab se suspendieron la administración de esteroides posterior a un ciclo de 4 semanas de rituximab, algo que no se observó en este estudio ya que todos los pacientes continuaron con esteroides e inmunosupresores aún después de la infusión con anticuerpo monoclonal. En el segundo estudio, RITUXVAS, se estudiaron pacientes con manifestaciones graves de la enfermedad e involucro renal; en sus resultados no se demostró superioridad del rituximab en comparación con el tratamiento con ciclofosfamida mostrando mismas tasas de remisión sostenida, en este trabajo solo 1 de los pacientes tuvo manifestaciones graves de la enfermedad y no se administró ciclofosfamida por contraindicación por lo que no puede traspolarse los resultados observados en RITUXVAS por tener diferencias en la población estudiada, con esto se concluye que hace falta más estudios a largo plazo para valorar la respuesta post tratamiento con rituxuab.

Referente a tratamientos previos el 87% recibieron ciclos de inducción a la remisión con ciclofosfamida con excepción de 1 paciente por contraindicación para administración de ciclofosfamida debido a múltiples infecciones previas y afectación grave de la enfermedad por lo que se inició con rituximab como tratamiento inicial de inducción a la remisión. Entre los demás tratamientos utilizados se encuentran micofenolato y esteroides en un 19%, ciclofosfamida en un 17%, azatioprina 14%, metotrexate 12% e inmunoglobulina en el 2% y profilaxis a base de trimetoprim/sulfametoxazol en un 17%. En los estudios mencionados previamente no refieren el tratamiento que recibieron los pacientes previo a la administración de rituximab.

En cuanto a los objetivos secundarios las principales indicaciones para tratamiento con rituximab fue recaída de la enfermedad posterior al tratamiento con ciclofosfamida en el 87% de los casos.

Entre las debilidades de este estudio se encuentra la falta de descripción del sedimento urinario para identificar si la eritrocituria es glomerular, ya que para determinar la remisión debe haber ausencia de eritrocitos dismórficos algo que no se refiere en las notas de los expedientes revisados, por lo que la valoración del sedimento urinario debe formar parte del seguimiento de todo paciente con diagnóstico de vasculitis relacionadas a anca. Otra es el número de pacientes que se encuentran en tratamiento con rituximab ya que es bajo, por lo que debería continuarse con el seguimiento a largo plazo para añadir nuevos casos al estudio.

17. Conclusiones:

La respuesta al tratamiento con rituximab fue del 62% posterior al inicio de la terapia con anticuerpo monoclonal lo que concuerda con lo reportado en la literatura mundial, sin embargo, con diferencias en cuanto al número de ciclos con rituximab y el manejo posterior ya que todos los pacientes requirieron continuar con terapia inmunosupresora posterior.

En cuanto a los objetivos secundarios las principales indicaciones para tratamiento con rituximab fue recaída de la enfermedad posterior al tratamiento con ciclofosfamida en el 87% de los casos.

En relación a la afección orgánica, las manifestaciones que tuvieron mejor respuesta con remisión completa posterior al inicio de rituximab fueron las pulmonares y las cardíacas con un 100% y las que presentaron menor respuesta fueron las renales con un 40%.

Finalmente, al ser una patología poco frecuente en nuestro medio aún hace falta realizar más estudios para valorar la respuesta a los diferentes tratamientos en la población mexicana.

18. BIBLIOGRAFIA:

1. RHEUMATOLOGY SIXTH EDITION

Marc C. Hochberg, Alan J, Silman, Josef S, Smolen, Michael E. Weinblatt, Michael H. Weisman. Pages: 1327-1338;1310-1338.

2. HARRISON, PRINCIPIOS DE MEDICINA INTERNA 17ª EDICION.

Longo, Faucini, Kasper, Hauser, Jameson, Loscalzo.

3. GRANULOMATOSIS WITH POLIANGIITIS (WEGENER'S): AN ALTERNATIVE NAME FOR WEGENER'S GRANULOMATOSIS.

Falk RJ, Gross WL, Guillevin L.Hoffman, Jayne DR et al. Arthritis Rheum.2011;63(4);863. University of North Carolina, Chapel Hill, NC, USA.

4. DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF GRANULOMATOSIS WITH POLYANGITIS (AKA WEGENER'S GRANULOMATOSIS).

Pamela M.K Lutalo, David P. D´Cruz. Journal of Autoimmunity 48-49 (2014) 94-98.

5. GRANULOMATOSIS DE WEGENER: PRESENTACION DE UN CASO CLINICO Y REVISION DE LA BIBLIOGRAFIA.

Joanna Lucia Calzada Algrávez, Hiram Jaramillo Ramírez, Germán Delgadillo Márquez, Dulce María Macías Díaz. Med Int Mex 2012; 28(5);504-507.

6. PATHOGENESIS OF ANTI-NEUTROPHIL CYTOPLASMIC ANTIBODY-ASSOCIATED VASCULITIS: CHALLENGES AND SOLUTIONS 2014.

Ulf Schonermack, Elena Csernok and Wolfgang L. Gross. Nephrol Dial Transplant (2015)30:i46-i52.

7. ANTI-NEUTROPHIL CYTOPLASMIC ANTIBODIES: CURRENT DIAGNOSTIC AND PHATOPHYSIOLOGICAL POTENTIAL.

Kallenberg CG, Brouwer E, Weening JJ, Tervaert JW. *Kidney Int* 1994; 46(1):1. Department of Clinical Immunology, University Hospital, Groningen, The Netherlands.

8. PATHOGENIC POTENTIAL OF ANTI-NEUTROPHIL CYTOPLASMIC AUTOANTIBODIES.

Jennette JC. *LabInvest.* 1994;70(2):135

9. PATHOGENESIS OF ANTINEUTROPHIL CYTOPLASMIC AUTOANTIBODY-MEDIATED DISEASE.

Jennette JC, Falk RJ. *Nat Rev Rheumatol* 2014 Aug;10(8):463-73.

10. ASSOCIATION OF CHRONIC NASAL CARRIAGE OF STAPHYLOCOCCUS AUREUS AND HIGHER RELAPSE RATES IN WEGENER GRANULOMATOSIS.

Stegeman CA, Tervaert JW, Sluiter WJ, Manson WL, de Jong PE, Kallenberg CG. *Ann Intern Med* 1994;120(1):12.

11. THE RELATION BETWEEN STAPHYLOCOCCUS AUREUS AND WEGENER'S GRANULOMATOSIS: CURRENT KNOWLEDGE AND FUTURE DIRECTIONS.

Popa ER, Tervaert JW *Intern Med.* 2003;42(9):771.

12. SILICA EXPOSURE IN ANTI-NEUTROPHIL CYTOPASMIC AUTOANTIBODY-ASSOCIATED GLOMERULONEPHRITIS AND LUPUS NEPHRITIS.

Hogan SL, Satterly KK, Dooley MA, Nachman PH, Jennette JC, et al. *J Am Soc Nephrol.*2001;12(1):134.

13. OCCUPATIONAL EXPOSURE IN ANCA-POSITIVE PATIENTS: A CASE-CONTROL STUDY.

Beaudreuil S, Lasfargues G, Lauériere L, El Ghoul Z, Fourquet F, et al. *Kidney Int.* 2005;67(5):1961.

14. TROJAN HORSES: DRUG CULPRITS ASSOCIATED WITH ANTINEUTROPHIL CYTOPLASMATIC AUTOANTIBODY (ANCA) VASCULITIS.

Pandergraft WF 3rd, Niles JL, Curr Opin Rheumatol, 2014 Jan;26(1):42-9.

15. GENETICALLY DISTINCT SUBSETS WITHIN ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS.

Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, Holle JU, Watts RA, Jayne DR et al. N Engl J Med. 2012 Jul;367(3):214-23.

16. DRB1*15 ALLELE IS A RISK FACTOR FOR PR3-ANCA DISEASE IN AFRICAN AMERICANS.

Cao Y, Schmitz JL, Yang J, Hogan SL, Bunch D, Hu Y, Jennette CE et al. J Am Soc Nephrol. 2011;22(6):1161.

17. GRANULOMATOSIS DE WEGENER, ABORDAJE DIAGNOSTICO Y TERAPEUTICO.

Olga Vera-Lastra, Arturo Olvera-Acevedo, Alejandro McDonald-Vera, Manuel Pacheco-Ruelas y José Arturo Gayosso-Rivera. Gac Méd Méx Vol 146 No.2, 2009.

18. ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTEMICAS REUMATOLOGICAS: GRANULOMATOSIS DE WEGENER.

Jara-Quezada LJ, Saavedra-Salinas MA, Vera-Lastra O, Espinoza LR. Enfermedades autoinmunes sistemicas reumatológicas. Barcelona:Masson;2005 paginas 239-247.

19. GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS (WEGENER GRANULOMATOSIS) TREATMENT & MANAGEMENT.

Christopher L Tracy, MD; Chief Editor: Herbert S Diamond. <http://emedicine.medscape.com/article/332622-treatment#d1>.

20. PREDICTORS OF RELAPSE AND TREATMENT RESISTANCE IN NEUTROPHIL CYTOPLASMIC ANTIBODY-ASSOCIATED SMALL-VESSEL VASCULITIS.

Hogan SL, Falk RJ, Chin H, Cai J, Jennette CE, Jennette JC, Nachman PH. Ann Intern Med. 2005;143(9):621.

21. RITUXIMAB VERSUS CYCLOPHOSPHAMIDE FOR ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS.

Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. N Engl J Med. 2010;363(3);221.

22. RITUXIMAB VERSUS CYCLOPHOSPHAMIDE FOR ANCA-ASSOCIATED RENAL VASCULITIS.

Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, Savage CO et al. N Engl J Med. 2010;363(3)211

23. A RANDOMIZED TRIAL OF MAINTENANCE THERAPY FOR VASCULITIS ASSOCIATED WITH ANTINEUTROPHIL CYTOPLASMIC AUTOANTIBODIES.

Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW et al. N Engl J Med. 2003;349(1):36.

24. RANDOMIZED TRIAL OF CYCLOPHOSPHAMIDE VERSUS METHOTREXATE FOR INDUCTION OF REMISION I N EARLY SYSTEMIC ANTINEUTROPHIL CYTOPLASMIC ANTIBODY-ASSOCIATED VASCULITIS.

De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JW, Feighery C, Gregorini G, Gross WL, Luqmani R. Arthritis Rheum. 2005;52(8):2461.