



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

**“NEUROPATÍA PERIFÉRICA EN VASCULITIS ASOCIADAS A ANTICUERPOS
ANTICITOPLASMA DE NEUTRÓFILOS (ANCA). FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS”**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA
VIOLETA HIGUERA ORTIZ

DIRECTOR DE TESIS
DR. LUIS FELIPE FLORES-SUÁREZ
CLÍNICA DE VASCULITIS SISTÉMICAS PRIMARIAS
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS ISMAEL COSIO VILLEGAS

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2019.



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.

COMITÉ TUTORAL

Dr. Luis Felipe Flores-Suárez

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas

Dr. Luis Humberto Silveira Torre

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Dr. Antonio Villa Romero

Facultad de Medicina UNAM

Facultad de Medicina, Universidad Panamericana

COMITÉ DE EXAMEN DE GRADO

Dr. Luis Felipe Flores-Suárez

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas

Dr. Antonio Villa Romero

Facultad de Medicina, UNAM

Facultad de Medicina, Universidad Panamericana

Dr. Jorge Rojas Serrano

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas

Dr. Manuel Martínez-Lavín García Lascurain

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Dr. Felipe Massó Rojas

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

ÍNDICE GENERAL

I.- INTRODUCCIÓN.....	5
II.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	8
III.- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	9
IV.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	10
V.- OBJETIVOS.....	11
VI.- HIPÓTESIS.....	12
VII.- MATERIAL Y MÉTODOS.....	13
VIII.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	18
IX.- CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	19
X.- RESULTADOS.....	20
XI.- DISCUSIÓN.....	29
XII.- BIBLIOGRAFÍA.....	31

I.- INTRODUCCIÓN

El grupo de las vasculitis asociadas con ANCA (VAA) está constituido por tres enfermedades: poliangeitis microscópica (MPA por sus siglas en inglés), granulomatosis con poliangeitis (GPA) y granulomatosis eosinofílica con poliangeitis (GEPA). Estas 3 vasculitis sistémicas primarias se caracterizan por vasculitis necrosante pauciinmune en vasos de pequeño calibre que lleva a destrucción e isquemia del tejido. La evolución puede ser rápidamente progresiva con manifestaciones que condicionan daño irreversible a órganos específicos [1, 2, 3]. Se ha reportado una incidencia de 10-20 casos por millón; sin embargo la distribución varía según la raza y localización geográfica. En nuestro medio se carece de datos al respecto. En distintas poblaciones, la incidencia de GPA es de 4.9-10.6 casos por millón y la prevalencia entre 24-157 casos por millón. La GPA es más frecuente en el norte de Europa y la MPA en países mediterráneos [4].

La neuropatía periférica (NP) ya sea neuropatía sensitiva, motora o mononeuritis múltiple se presenta en el 80, 60 y 40-50%, de los pacientes con GEPA, MPA y GPA respectivamente, y frecuentemente ocurre desde el inicio de la enfermedad. Sin embargo, el diagnóstico es difícil en muchos casos y es necesario mejorar el reconocimiento de la NP en este tipo de pacientes. El tiempo entre la aparición de síntomas y el diagnóstico de NP por vasculitis es de 2 a 8 meses, aunque algunos pacientes no son diagnosticados sino hasta después de años del padecimiento [5-8]. La presentación puede ser aguda o subaguda, siendo las extremidades inferiores las más frecuentemente afectadas. Los nervios más comúnmente afectados son el peroneo, sural, tibial posterior, mediano, cubital y radial [9]. Clínicamente, la NP se presenta con parestesias, adormecimiento, dolor urente, debilidad y paresia. Los hallazgos más comúnmente reportados a la exploración física son alteración en la sensación al tacto y ausencia de reflejos osteotendinosos [5, 7, 8, 10, 11]. Hay tres patrones de lesión en la NP secundaria a vasculitis: mononeuritis múltiple, polineuropatía simétrica distal y polineuropatía asimétrica. Generalmente los pacientes con neuropatía vasculítica activa tienden a presentar manifestaciones en otros sistemas como artralgias, artritis, mialgias, pérdida de peso y fiebre, sin asociarse necesariamente a manifestaciones graves de la enfermedad [7]. En México, la serie más grande reportada de pacientes con VAA incluyó 90 pacientes [3], de los cuales un 14% presentó afección en sistema nervioso periférico.

La electromiografía (EMG) y los estudios de conducción nerviosa (VCN) son fundamentales para determinar la distribución (focal/múltiple), modalidad funcional (sensitiva o motora) y para la caracterización de patología (axonal vs desmielinizante) [5]. Se ha propuesto realizar EMG para la evaluación de los siguientes nervios respecto a la función sensitiva: sural, peroneo superficial, mediano, cubital y radial, y para la función motora, de los peroneos, tibiales, medianos y cubitales, en forma unilateral; ello con el fin de completar al menos un estudio en nervios sensitivos y motores en las extremidades en forma contralateral-[6].

La lesión esperada en NP del tipo vasculítica mediante EMG es de tipo axonal en la gran mayoría, con denervación activa en 70% de los casos. La sospecha de vasculitis debe ser considerada en cualquier paciente con neuropatía axonal progresiva [5,10]. Algunos autores han reportado lesión de tipo desmielinizante en VAA [8]. En las VCN en NP de tipo vasculítico usualmente se reporta disminución de la amplitud sensitiva y motora, con reporte normal o leve disminución de las velocidades de conducción, lo que indica pérdida axonal. La vasculitis de nervios periféricos predomina en vasos del epineuro con diámetros de 50 μ m a 300 μ m. Histopatológicamente se caracteriza por inflamación de la *vasa nervorum* que lleva a trombosis y daño por isquemia con cambios que son consistentes con neuropatía axonal. Ellos son: \uparrow disminución de la densidad de fibras nerviosas mielinizadas, degeneración de tipo walleriano y conglomerados de regeneración axonal. La pérdida axonal tiende a ser centrofascicular en áreas proximales, y multifocal en nervios distales. La presencia de depósitos de la fracción 3 del complemento en vasos del epineuro o perimio se considera un marcador específico de neuropatía vasculítica. Se recomienda incluir μ músculo en las muestras, lo cual puede incrementar el retorno de la biopsia para el diagnóstico de vasculitis en un 15%. En biopsias de nervio de pacientes con VAA, rara vez se observan neutrófilos. En las biopsias de pacientes con GEPA se ha reportado vasculitis necrosante en el 30%, infiltrados eosinofílicos en 35%, y granulomas en 10%; en las de pacientes con MPA, se reporta vasculitis necrosante en el 80% de las biopsias [5, 6, 12].

El tratamiento de las VAA ha evolucionado en forma significativa en las últimas décadas. En la década de 1950, con la introducción de los glucocorticoides (GC) al tratamiento, la supervivencia de los pacientes aumentó de menos del 15% al 48%; dos décadas después, con el tratamiento combinado de ciclofosfamida (CFM) y dosis altas de GC, la mortalidad disminuyó a 25 % [1, 4].

El dolor neuropático puede ser intenso y continuo con deterioro en la calidad de vida y estado funcional. Para el tratamiento del dolor en NP asociada a diabetes mellitus, neuralgia postherpética y cáncer se han utilizado distintos fármacos como antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivantes, inhibidores de la recaptura de serotonina y noradrenalina, opioides y análogos de GABA; de estos, los análogos de GABA han sido reportados como los más eficaces para reducir el dolor, las parestesias y la interferencia con el sueño, con pocos efectos adversos [13-16].

En la NP la recuperación clínica de la función motora y sensitiva es lenta y puede ser incompleta. Un tratamiento temprano enfocado a alcanzar la remisión del proceso vasculítico subyacente es fundamental ya que solo 35% [7] de los pacientes con neuropatía vasculítica presentan resolución completa a los 6 meses, resultando en deterioro significativo de la calidad de vida por dolor y/o debilidad en las extremidades, además de tener gran impacto en la vida laboral ya que la mayoría de los pacientes se encuentran en edad productiva. De Groot *et al*, reportaron mayor discapacidad en pacientes con GPA con mononeuritis múltiple en contraste con pacientes con polineuropatía simétrica [8]; por su parte, Suppiah *et al* encontraron mayor tendencia a la cronicidad en pacientes de mayor edad, con alto puntaje en la escala de Birmingham para vasculitis (BVAS) al inicio de la enfermedad y niveles de creatinina sérica bajos [7]. Wolf *et al* reportaron en pacientes con mononeuritis múltiple, tendencia a mayores niveles de proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular versus aquellos pacientes con polineuropatía simétrica [9]. Hasta el momento no se ha encontrado asociación entre NP en VAA y positividad o títulos o niveles de ANCA o las especificidades antigénicas presentes característicamente en las vasculitis en cuestión (anti-proteinasa 3, anti-mieloperoxidasa).

La información actual acerca de los factores de riesgo asociados a NP en VAA es escasa tanto en nuestra población como a nivel mundial. Su reconocimiento es indispensable para proveer el diagnóstico y tratamiento oportuno de esta complicación. Resultados fehacientes al respecto permitirían proponer nuevas alternativas de diagnóstico y tratamiento.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La incidencia de neuropatía periférica (NP) en vasculitis asociada a ANCA está probablemente subestimada. Actualmente no existen estudios enfocados al diagnóstico, factores de riesgo y tratamiento estandarizado de la NP en este tipo de pacientes, los cuales generalmente son tratados de la misma manera que otras manifestaciones de la vasculitis sistémica subyacente.

III. JUSTIFICACIÓN

Si se identifican los factores de riesgo asociados al desarrollo de NP en VAA y se estima la incidencia en nuestra población, se podrá detectar esta complicación en forma temprana y orientar a nuevos métodos diagnósticos y alternativas terapéuticas.

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿La NP en VAA se asocia con alguna característica demográfica, manifestación clínica, serológica, o de evolución de la enfermedad?

V. OBJETIVOS

Objetivo primario

Identificar factores de riesgo independientes asociados con NP mediante el cálculo de *odds ratio* (OR) en una cohorte de pacientes con VAA seguida en la Clínica de Vasculitis Sistémicas Primarias del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas .

Objetivos secundarios

- Estimar la prevalencia de NP en pacientes con VAA en la cohorte.
- Estimar la incidencia de NP en pacientes con VAA en la cohorte.
- Identificar factores de riesgo independientes asociados con la probabilidad de desarrollar NP mediante estimación de *hazard ratio* (HR) en la cohorte.

VI. HIPÓTESIS

Los riesgos (OR) de algunos factores clínicos, serológicos, de actividad y cronicidad serán mayores que uno y estadísticamente significativos para la probabilidad de presentar, desarrollar, cursar con NP.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

Se trató de un estudio observacional, analítico y retrospectivo de casos y controles anidado en una cohorte.

-Población y lugar de estudio.

Se evaluaron pacientes con diagnóstico GPA, MPA y GEPA seguidos en la Clínica de Vasculitis Sistémicas Primarias del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias durante el período comprendido entre el 1 de enero de 1990 al 31 de diciembre del 2017. El estudio incluyó pacientes los cuales cumplieron con los criterios propuestos por el algoritmo EMA [17], el cual se basa clasificación del Colegio Estadounidense de Reumatología de 1990 [18] y la Conferencia de Consenso sobre su Nomenclatura de Chapel Hill 2012 para GPA, MPA y GEPA [1].

Los criterios de selección fueron:

-Criterios de inclusión

Se definió como **caso** a los pacientes con síntomas y signos clínicos de NP (parestias, adormecimiento, dolor urente, debilidad, paresia, y de los segundos, en la exploración física, alteración en la sensación al tacto y ausencia de reflejos osteotendinosos) documentados en el expediente clínico durante el seguimiento. Como **control** se definió a los pacientes sin signos o síntomas clínicos de NP documentados en el expediente clínico.

-Criterios de exclusión

- Diabetes mellitus tipo 2 con más de 5 años de evolución o mal control (con base en los criterios de la Asociación Americana de Diabetes) o con presencia de complicaciones crónicas (retinopatía, nefropatía u otras complicaciones atribuibles a diabetes).
- Enfermedad discal.
- Cáncer.
- Síndrome de superposición.
- Herpes zoster o neuropatía postherpética.

-Criterios de eliminación

- Pacientes con información consignada en el expediente clínico insuficiente.

-Método

Se realizó la revisión del expediente clínico para obtener las características demográficas, clínicas, serológicas, y de respuesta al tratamiento establecido. A partir de los datos obtenidos se calculó la actividad global de la enfermedad determinada por medio del "Birmingham Vasculitis Activity Score" (BVAS, versión 3) [19] al diagnóstico de la VAA, como en el momento de la NP. Adicionalmente, se estimó el daño crónico con el "Vasculitis Damage Index" (VDI) [20] tanto al final del seguimiento si no hubo NP, o cuando se diagnosticó NP durante la evolución .

En pacientes en quienes se efectuó EMG y VCN o biopsia de nervio, también se documentaron sus hallazgos.

Técnica de recolección de datos

Hoja de recolección de datos

- Se registraron parámetros demográficos, características clínicas, tratamiento médico, criterios de clasificación propuestos por el algoritmo EMA y la Nomenclatura del Consenso de Chapel Hill 2012, patrón y títulos de ANCA por inmunofluorescencia indirecta y de sus especificidades antigénicas (anti-proteinasa 3, anti-mieloperoxidasa), así como el grado de actividad y cronicidad determinados por BVAS y VDI, respectivamente.

-Variables

- Variable de desenlace: Presencia de NP.
- Variables predictoras: sexo, edad al diagnóstico de VAA, años de evolución de la enfermedad, tabaquismo, toxicomanías, alcoholismo, hipertensión arterial sistémica, hipotiroidismo, diabetes mellitus tipo 2, características clínicas durante el seguimiento (artritis, artralgias, mialgias, malestar general, pérdida de peso, fiebre, úlceras orales, úlceras genitales, gangrena en algún miembro, enrojecimiento ocular, dolor ocular, proptosis, uveítis, escleritis, episcleritis, tos, disnea, inflamación subglótica, estenosis subglótica, sinusitis, deformidad nasal en silla de montar, hipoacusia, pérdida de la visión,

lesiones sugerentes de vasculitis cutánea, nódulos pulmonares, hemorragia alveolar difusa, proteinuria, hematuria, hipertensión arterial sistémica secundaria a la VAA, afección del sistema nervioso central, paquimeningitis, demencia, evento vascular cerebral, mielitis y neuropatía de pares craneales), los medicamentos empleados, los resultados de ANCA por inmunofluorescencia indirecta, de anticuerpos anti-proteinasa 3 y anti-mieloperoxidasa por ELISA, BVAS y VDI. Ver tabla 1.

Variable	Definición	Escala
Sexo	Sexo femenino, Sexo masculino	Cualitativa nominal (femenino o masculino)
Neuropatía (NP)	Signos y síntomas clínicos de NP (parestias, adormecimiento, dolor urente, debilidad, paresia, a la exploración física alteración en la sensación al tacto y ausencia de reflejos osteotendinosos) documentados en el expediente clínico durante el seguimiento.	Cualitativa nominal (presente o ausente)
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento	Cuantitativa discreta
Años de evolución	Tiempo que ha transcurrido desde el diagnóstico de VAA y presencia de NP	Cuantitativa discreta
Birmingham Vasculitis Activity Score versión 3	Índice para valorar actividad en vasculitis sistémicas. Consta de 56 ítems agrupados en 9 órganos o sistemas. A mayor puntaje mayor actividad	Cuantitativa discreta
Vasculitis Damage Index	Índice de daño en vasculitis. El daño es definido como una lesión no reversible en más de 3 meses. Formado por 64 ítems agrupados en 11 órganos o sistemas. Es acumulativo por lo que no puede disminuir la calificación con el tiempo, solo puede estar igual o aumentar. Cada ítem se califica como ausente (0) o presente (1) y la escala de salida es la suma de todos. La calificación va de 0 a 72 puntos. A mayor calificación mayor daño	Cuantitativa discreta
Títulos de ANCA	Títulos de ANCA medidos por inmunofluorescencia indirecta	Cuantitativa discreta
Títulos de anti-proteinasa 3 (PR3)	Títulos de anti-PR3 determinados por ELISA	Cuantitativa continua
Títulos de anti-mieloperoxidasa (MPO)	Títulos de anti-MPO determinados por ELISA	Cuantitativa continua
Afección musculoesquelética	Presencia de artritis, artralgiyas, mialgias al diagnóstico de NP o antecedente	Cualitativa nominal (presente o ausente)
Afección mucocutánea	Presencia de úlceras orales, úlceras genitales , otras vasculitis cutáneas, gangrena en algún miembro, purpura al diagnóstico de NP o antecedente	Cualitativa nominal (presente o ausente)
Afección cardiovascular	Cardiomiopatía, infarto, angina, falla cardiaca, pericarditis, derrame pericárdico al diagnóstico de NP o antecedente	Cualitativa nominal (presente o ausente)

Afección pulmonar	Disnea, hemoptisis, hemorragia alveolar, nódulos, cavitaciones, derrame pleural, neumopatía intersticial, asma al diagnóstico de NP o antecedente	Cualitativa nominal (presente o ausente)
Afección ocular	Presencia de uveítis, escleritis, epiescleritis, pérdida de a visión, visión borrosa, hemorragias retinianas, proptosis, enrojecimiento ocular, pseudotumor orbitario, exudados retinianos al diagnóstico de NP o antecedente	Cualitativa nominal (presente o ausente)
Afección de nariz-oido-garganta	Congestión nasal, costras nasales, epistaxis, sinusitis, pérdida auditiva, disfonía, estenosis subglótica, hipoacusia, inflamación subglótica, deformidad nasal en silla de montar, otitis al diagnóstico de NP o antecedente	Cualitativa nominal (presente o ausente)
Afección gastrointestinal	Dolor abdominal, perforación intestinal, infarto intestinal, pancreatitis al diagnóstico de NP o antecedente	Cualitativa nominal (presente o ausente)
Afección Renal	Hipertensión (TA Sistólica mayor de 140 mmHg y diastólica mayor de 95 mmHg), proteinuria (+ 1/mayor de 0.2 g/24h), hematuria (mayor 1+/ más de 5 eri xcp), incremento de creatinina sérica mayor al 30% o caída en la depuración mayor al 25% o historia de glomerulonefritis, al diagnóstico de NP o antecedente	Cualitativa nominal (presente o ausente)
Afección a sistema nervioso central	Demencia, confusión, crisis convulsivas, evento vascular cerebral, paquimeningitis, mielitis, neuropatía de pares craneales al diagnóstico de NP o antecedente	Cualitativa nominal (presente o ausente)

Tabla 1. Definición operacional de las variables.

VIII.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Con los datos obtenidos se llevó a cabo un análisis comparativo entre los pacientes con NP (casos) y los que no la presentaron (controles). El paquete estadístico utilizado fue STATA versión 15.0.

-Tamaño de la muestra

Se estimó un tamaño de muestra para un estudio de casos y controles no pareado.

Los parámetros empleados fueron:

Nivel de confianza = 95%

Poder estadístico = 80%

Prevalencia de exposición en casos = 30%

Prevalencia de exposición en controles = 10%

Razón de controles/caso = 1

Tamaño de muestra necesario = 62 casos y 62 controles.

Se resumieron las variables numéricas con promedio y desviación estándar o mediana con rango intercuartil según su distribución. Se evaluó la distribución de las variables por método gráfico con creación de histograma, y numérico con prueba de asimetría y curtosis. Las variables categóricas se describen en frecuencias y porcentajes. La comparación de variables continuas se realizó con prueba T para muestras independientes o U de Mann Whitney de acuerdo a su distribución.

Se estimó la incidencia de NP global y la tasa de incidencia a partir de los casos incidentes, integrando el grupo de casos. El grupo control se conformó con los pacientes de la cohorte que no desarrollaron NP. Para comparar las frecuencias entre casos y controles de acuerdo con los distintos factores clínicos, serológicos, de actividad y de cronicidad se construyeron tablas de contingencia (2 x 2), derivando como medida de asociación la OR. La significancia estadística se probó mediante la prueba exacta de Fisher (dos colas). El valor de significancia fue $p \leq 0.05$ en concordancia con el parámetro empleado en el cálculo de la muestra.

Adicionalmente, se llevó a cabo la construcción de modelos multivariados mediante análisis de regresión logística para derivar la OR ajustada a partir del exponencial de los coeficientes de regresión ajustados por covariables. Para obtener los HR se empleó el análisis de regresión de Cox y posteriormente modelos multivariados para ajuste por covariables.

El criterio de información de Akaike (AIC) fue calculado para cada modelo para proporcionar información acerca del modelo más adecuado para caracterizar los datos, cuantificar la sencillez y precisión del modelo con mayor cantidad de información.

IX.- CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para este estudio no fue indispensable o requerido consentimiento informado por ser un estudio observacional, retrolectivo y sin riesgo.

X.- RESULTADOS

En la cohorte estudiada entre el período comprendido del 1 enero de 1990 al 31 de diciembre de 1997 se identificaron 153 pacientes elegibles con diagnóstico de VAA (GPA, MPA o GEPA). De dicho total, se incluyeron 97 (63%) pacientes al estudio, siendo: 32 (33%) casos y 65 (67%) controles (Figura 1).

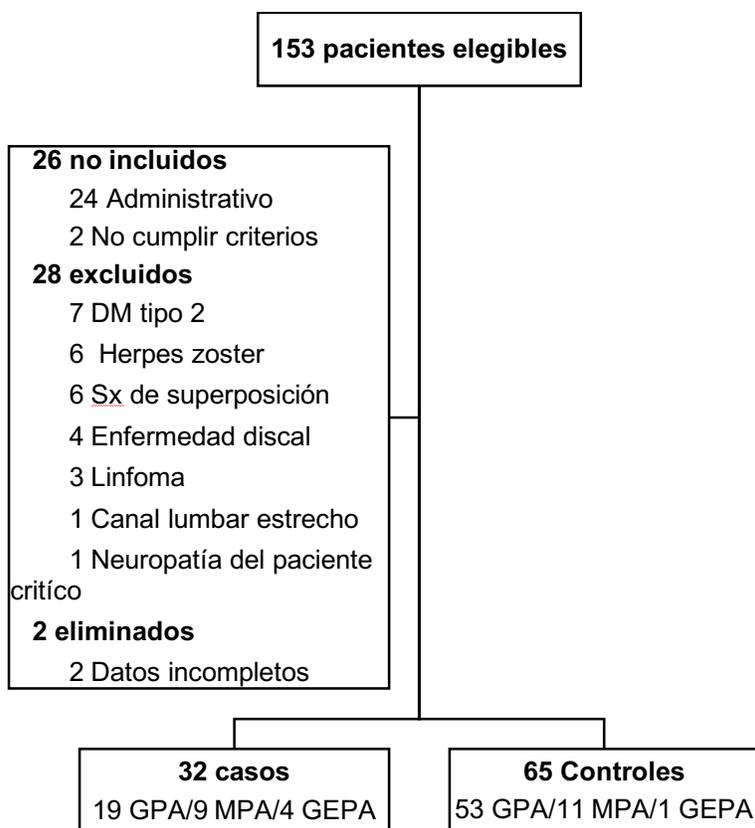


Figura 1. Flujograma de pacientes.

De los 32 casos incluidos, 17 (17.5%) fueron prevalentes al inicio de la enfermedad y 15 casos fueron incidentes (15.4%).

El grupo de casos estaba formado en su mayoría por mujeres en un 59% (19/32), con una media±DS de 47.2±13 años al momento del diagnóstico de VAA, y una mediana (rango intercuartil) de seguimiento de 55 meses (37-79) al diagnóstico de la NP. De estos, 19 (59%) pacientes tuvieron GPA, 9 MPA (28%) y 4 (13%) GEPA. Dentro de los antecedentes de importancia, hubo

historia positiva de tabaquismo en 50%, alcoholismo en 31% y toxicomanías en 16%. Los síntomas de NP más frecuentemente reportados fueron parestesias (97%), seguido de hipoestésias (72%), con afección de extremidades inferiores en 75% de los casos. Se contó con valoración neurológica por especialista en 75% de los pacientes. El tipo de NP con mayor frecuencia fue sensitiva (50%), habiéndose confirmando el diagnóstico por EMG y VCN en 60% de los casos, siendo de tipo degenerativo axonal el más frecuente. Se calculó una mediana de actividad con un BVAS de 16 al diagnóstico de NP (Tabla 2). Solo en un paciente con diagnóstico de GEPA se hizo biopsia de nervio sural y músculo gastrocnemio. El resultado fue nervio normal y capilaritis focal con abundantes eosinófilos intravasculares con migración al espacio pericapilar en músculo. No se documentaron recaídas de NP.

Tabla 2. Características de los pacientes con neuropatía en VAA.

Característica	n=32
Parestesias, n (%)	31(97)
Dolor urente, n (%)	15 (47)
Hipoestésias, n (%)	23 (72)
Hiporreflexia/arreflexia, n (%)	17 (53)
Debilidad, n (%)	15 (47)
Neuropatía sensitiva, n (%)	16 (50)
Neuropatía motora, n (%)	5 (16)
Neuropatía sensitivo motora, n (%)	11 (34)
Mononeuritis, n (%)	14 (44)
Afección de extremidades inferiores, n (%)	23 (72)
Valoración por neurología, n (%)	24 (75)
EMG/VCN efectuadas, n (%)	19 (60)
BVAS, mediana (RIQ)*	16 (12, 22)

EMG: electromiografía, VCN: velocidades de conducción nerviosa; BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score. *Al diagnóstico de neuropatía.

Al realizar la comparación de frecuencias de las características basales de los casos versus los controles, se encontró diferencia entre grupos para antecedente de tabaquismo (50% vs 28%, $p=0.04$), toxicomanías (16% vs 3%, $p=0.03$) y una media de calificación de BVAS mayor al diagnóstico de la VAA (17 vs 4.6, $p<0.001$) (Tabla 3).

Tabla 3. Características basales de pacientes con VAA con y sin neuropatía periférica.

Variable	Pacientes con Neuropatía n=32	Pacientes sin Neuropatía n=65	P
Mujeres, n (%)	19 (59%)	41 (63%)	0.82
Edad, años, media±DS	47.2± 13.0	43.3± 16.1	0.19
Seguimiento, meses, mediana(RIQ)	55 (37-79)	46 (22-77)	0.22
GPA/MPA/GEPA, n (%)	19 (59)/9 (28)/4 (13)	53(82)/11(17)/1(1)	-
DM tipo 2, n (%)	3 (9)	8 (12)	0.74
Hipertensión , n (%)	7 (22)	13 (20)	1.00
Tabaquismo, n (%)	16 (50)	18 (28)	0.04
Alcoholismo, n (%)	10 (31)	15 (23)	0.46
Toxicomanías, n (%)	5 (16)	2 (3)	0.03
ANCA IFI, n (%)	27 (96)	58 (94)	1.00
PR3-ANCA (ELISA), n (%)	10 (34)	32 (55)	0.07
MPO-ANCA (ELISA), n (%)	12 (41)	21 (32)	0.64
BVAS, media±DS*	17.3±6.4	4.6±5.4	<0.001
VDI, mediana (RIQ)**	0 (0, 3)	1 (0, 2)	0.3

GPA: Granulomatosis con poliangitis,; MPA: Poliangitis microscópica; GEPA: Granulomatosis eosinofílica con poliangitis; DM: diabetes mellitus; ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; IFI: Inmunofluorescencia indirecta; PR3-ANCA: anticuerpos vs proteinasa 3; MPO-ANCA: anticuerpos vs mieloperoxidasa; ELISA: Enzyme linked immunosorbent assay; BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score; VDI: Vasculitis Damage Index. *BVAS al diagnóstico de vasculitis asociada a ANCA. **VDI al final del seguimiento o diagnóstico de neuropatía.

Las características clínicas que se encontraron con mayor frecuencia en los casos vs controles con diferencia estadísticamente significativa fueron: artritis en 31 % ($p= 0.09$), artralgiás 53% ($p=0.009$), hematuria 56% ($p=0.029$), hemorragia alveolar difusa en 56% ($p=0.031$) y mialgias en 19% ($p=0.055$) de los casos (Tabla 4).

Tabla 4. Comparación de características clínicas de pacientes con VAA con y sin neuropatía periférica.

Variable n (%)	Pacientes con Neuropatía n=32	Pacientes sin Neuropatía n=65	p
Malestar general	4 (13)	6 (9)	0.725
Mialgias	6 (19)	3 (5)	0.055
Pérdida de peso	11 (34)	18 (28)	0.638
Artralgiás	17(53)	16 (25)	0.007
Artritis	10 (31)	6 (9)	0.009
Fiebre	14 (44)	19 (29)	0.177
Púrpura	6 (19)	4 (6)	0.077
Proptosis	1 (3)	5 (8)	0.660
Uveítis	2 (6)	7 (10)	0.713
Sinusitis	13 (41)	24 (37)	0.825
Hipoacusia	10 (31)	25 (38)	0.511
Estenosis subglótica	10 (31)	29 (45)	0.485
Nódulos pulmonares	7 (22)	6 (9)	0.114
HAD	11 (34)	9 (14)	0.031
Proteinuria	10 (31)	12 (18)	0.199
Hematuria	18 (56)	21 (32)	0.029
Afección del SNC	7 (22)	11 (17)	0.570

HAD: hemorragia alveolar difusa; SNC: sistema nervioso central.

Posteriormente, se realizó para los distintos factores clínicos, serológicos, de actividad y cronicidad, análisis de regresión logística, derivando como medida de asociación la OR. En la tabla 5 se reportan las variables estadísticamente significativas en el análisis bivariado.

Tabla 5. Factores asociados a neuropatía periférica en pacientes con VAA.

Variable	OR crudo (IC 95%)	<i>p</i>
BVAS*	1.22 (1.12-1.34)	<0.001
Tabaquismo	2.61 (1.08-6.29)	0.030
Artritis	4.46 (1.45-13.75)	0.009
Hematuria	2.69 (1.12-6.43)	0.026
Toxicomanías	5.83 (1.06-31.9)	0.042
GEPA	9.14 (0.97-85.5)	0.052
Mialgias	4.7 (0.03-1.10)	0.036
HAD	3.25 (1.18-8.98)	0.022

BVAS*: Birmingham Vasculitis Activity Score al diagnóstico de vasculitis asociada a ANCA; GEPA: Granulomatosis eosinofílica con poliangitis; HAD: hemorragia alveolar difusa.

A continuación se construyeron modelos multivariados para derivar el OR ajustado por covariables. En la tabla 6 se reporta la comparación de 4 modelos. En el modelo 1 de estos se incluyeron las variables con un valor de $p=0.10$, posteriormente en el modelo 2 se incluyen todas las variables estadísticamente significativas (valor de $p=0.05$) y en el modelo 3 y 4 se ajusta el modelo en relación al número de observaciones: variables con relación de 5:1 y 10:1 respectivamente [21]. Se calculó el AIC para cada modelo.

Tabla 6. Comparación de los modelos por regresión logística de los pacientes con neuropatía periférica con VAA.

Variable	Modelo 1* OR (IC 95%), p	Modelo 2** OR (IC 95%), p	Modelo 3 OR (IC 95%), p	Modelo 4 OR (IC 95%), p
AIC⁺	96.8	98.2	90.7	89.9
BVAS⁺⁺	1.2 (1.09-1.42), p<0.001	1.2 (1.08-1.36) p<0.001	1.2 (1.1-1.3) p<0.001	1.2 (1.1-1.3) p<0.001
Artritis	8.4 (1.06-317) p=0.04	6.7 (1.0.9-50.8) p=0.06	4.7 (1.1-19.5) p=0.02	4.3 (1.2-16.8) p=0.03
GEPA	210 (0.9-47044) p=0.04	34 (1.1-1034) p=0.04	22.9 (1.1-463) p=0.04	19.9 (1.0-395) p=0.05
Tabaquismo	0.8 (0.2-3.9) p=0.88	1.0 (0.2-3.7) p=0.9	1.0 (0.3-3.8) p=0.88	-
Toxicomanías	11.8 (0.4-310) p=0.13	7.06 (0.5-88.6) p=0.13	5.7 (0.5-0.8) p=0.13	-
ACR	0.3 (0.4-3.3) p=0.39	-	-	-
Mialgias	2.5 (0.1-34.4) p=0.47	1.3 (0.15-12) p=0.78	-	-
HAD	1.2 (0.2-7.1) p=0.82	1.2 (0.3-4.5) p=0.07	-	-
Hematuria	1.7 (0.2-12.0) p=0.56	1.1 (0.2-4.7) p=0.89	-	-
Artralgias	1.3 (0.03-3.09) p=0.33	0.5 (0.10-3.2) p=0.55	-	-
Nódulos P.	1.8 (0.2-13.8) p=0.56	-	-	-
Inf. Sub.	2.0 (0.3-11.8) p=0.41	-	-	-
Purpura	0.4 (0.04-5.8) p=0.57	-	-	-
PR3-ANCA	0.3 (0.08-1.5) p=0.18	-	-	-

AIC: Criterio de información de Akaike, ⁺⁺BVAS al diagnóstico de vasculitis asociada a ANCA. ⁺Criterio p=0.1, ^{**}Criterio p=0.5. Inf. Sub: Inflamación subglótica; Nódulos P: Nódulos pulmonares; HAD: Hemorragia alveolar difusa; GEPA: Granulomatosis eosinofílica con poliangitis; PR3-ANCA: anticuerpos vs proteinasa 3.

Al evaluar cada modelo con base en el AIC, encontramos que los modelos 3 y 4 con menor calificación de AIC y menor número de variables, caracterizan y cuantifican los datos con mayor sencillez y precisión. En relación a estos dos modelos (3 y 4) se observaron como factores de riesgo asociados a la presencia de NP, el puntaje de BVAS al diagnóstico de la VAA, artritis y diagnóstico de GEPA.

Como puede observarse en la figura 2, se encontraron 15 casos incidentes de NP con un total de seguimiento de 25 años. Se calculó una tasa de incidencia de 4 casos por 100 personas/año.

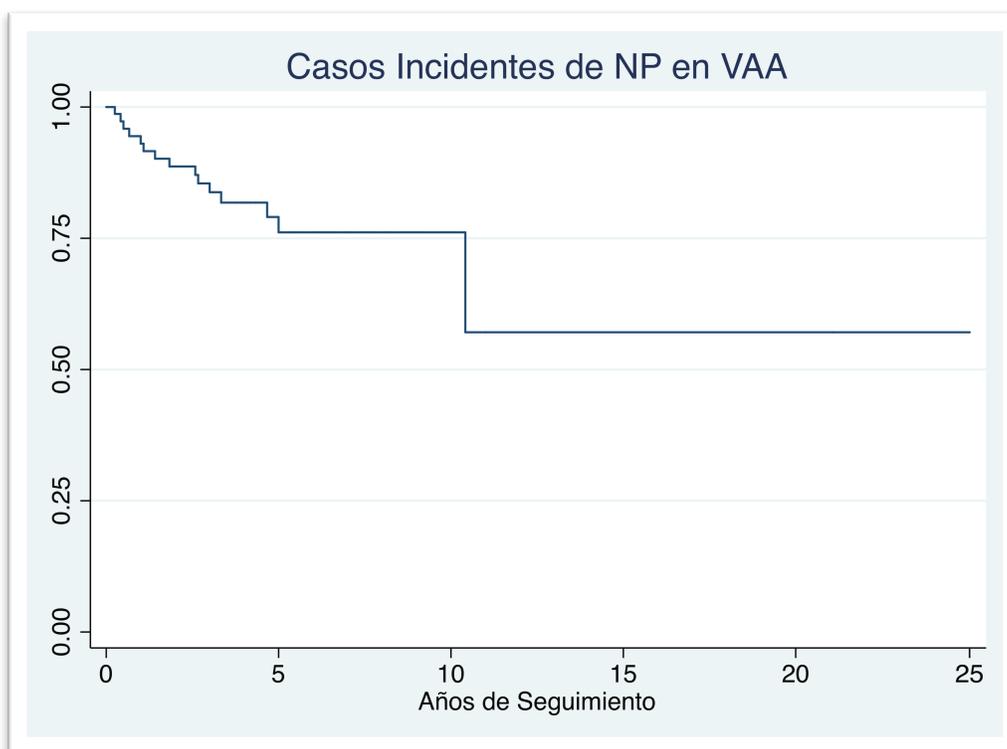


Figura 2. Probabilidad libre de neuropatía periférica.

Para conocer los factores asociados con la probabilidad del desarrollo de NP, se efectuó el análisis de regresión de Cox. En la tabla 7 se encuentran los resultados del análisis bivariado con cada una de las variables independientes. Se encontró un resultado positivo para BVAS al diagnóstico de NP con HR de 1.13 (IC 95% 1.03-1.23 $p=0.005$), toxicomanías con HR de 4.34 (IC 95% 1.20-15.66, $p=0.025$), artritis con HR de 2.98 (IC 95%, 1.01-8.7, $p=0.047$), y algunos con tendencia a ser significativos como hematuria con HR de 2.71 (IC 95%, 0.97-7.58, $p=0.057$) y proteinuria con HR de 2.9 (IC 95%, 0.97-8.67, $p=0.056$). Al igual que en el análisis de regresión logística se construyeron modelos multivariados para ajuste por covariables calculando el AIC para cada uno de estos (Tabla 8).

Tabla 7.- Hazard ratio (HR) de características de pacientes con VAA para neuropatía periférica.

Variable	HR	IC (95%)	p
Tabaquismo	1.38	0.47-4.07	0.551
Toxicomanías	4.34	1.20-15.66	0.025
PR3-ANCA (ELISA)	0.50	0.16-1.51	0.220
MPO-ANCA (ELISA)	1.03	0.95-3.16	0.060
BVAS*	1.13	1.03-1.23	0.005
Púrpura	1.56	0.34-7.10	0.559
Sinusitis	1.75	0.62-4.93	0.288
Hipoacusia	2.05	0.74-5.68	0.167
Nódulos pulmonares	2.15	0.59-7.76	0.240
HAD	1.65	0.46-5.93	0.437
Hematuria	2.71	0.97-7.58	0.057
Proteinuria	2.90	0.97-8.67	0.056
Afección de SNC	2.70	0.93-7.83	0.067
Mialgias	1.40	0.18-10.80	0.330
Artritis	2.98	1.01-8.77	0.047
Uveítis	1.48	0.32-6.66	0.607

HAD: hemorragia alveolar difusa; SNC: sistema nervioso central. indirecta; PR3-ANCA: anticuerpos vs proteinasa 3; MPO-ANCA: anticuerpos vs mieloperoxidasa; ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay; BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score. *BVAS al diagnóstico de vasculitis asociada a ANCA.

En la tabla 8 están reportados los 4 modelos analizados con regresión de Cox, en donde en el modelo 1 se incluyen todas las variables con valor de $p=0.2$, en el modelo 2 variables con un valor de p obtenido de 0.10, y en el modelo número 3 y 4 solo se incluyen variables estadísticamente significativas.

Tabla 8.- Comparación mediante regresión de Cox de cuatro modelos de pacientes con neuropatía periférica con VAA.

Variable	Modelo 1* HR (IC 95%), <i>p</i>	Modelo 2** HR (IC 95%), <i>p</i>	Modelo 3*** HR (IC 95%), <i>p</i>	Modelo 4 HR (IC 95%), <i>p</i>
AIC ⁺	108	106	110	108
BVAS ⁺⁺	1.16 (1.0-1.3), <i>p</i> =0.04	1.11 (1.0-1.2), <i>p</i> =0.07	1.10 (0.9-1.2), <i>p</i> =0.78	1.13 (1.03-1.25), <i>p</i> =0.01
Toxicomanías	9.89 (0.3-251), <i>p</i> =0.16	1.3 (0.1-10.7), <i>p</i> =0.79	3.47 (0.7-15.3), <i>p</i> =0.10	2.69 (0.7-10.3), <i>p</i> =0.14
MPO-ANCA	1.11(0.2-5.1), <i>p</i> =0.88	1.03 (0.2-4.7), <i>p</i> =0.97	-	.
Hipoacusia	1.06 (0.2-4.2), <i>p</i> =0.93	-	-	-
Hematuria	1.08 (0.2-5.0), <i>p</i> =0.91	0.92 (0.2-3.8), <i>p</i> =0.91	1.14 (0.3-7.8), <i>p</i> =0.83	-
Proteinuria	1.57 (0.2-12.0), <i>p</i> =0.65	2.67 (0.3-18.4), <i>p</i> =0.31	1.96 (0.48-7.89), <i>p</i> =0.34	-
SNC	0.15 (0.0-3.8), <i>p</i> =0.25	1.19 (0.2-5.3), <i>p</i> =0.81	-	-
NPPC	17.0 (0.5-505)), <i>p</i> =0.10	-	-	-
Artritis	25.3(0.8-801), <i>p</i> =0.06	2.6 (0.6-10.7), <i>p</i> =0.18	2.56 (0.82-7.98), <i>p</i> =0.10	2.5 (0.8-7.7), <i>p</i> =0.10
Artralgias	0.09 (0.0-2.6), <i>p</i> =0.42	-	-	-
Fiebre	0.95 (0.13-6.6) <i>p</i> =0.96	1.3 (0.2-7.9), <i>p</i> =0.75	-	-

AIC: Criterio de información de Akaike, ⁺⁺BVAS al diagnóstico de VAA. ^{*}Criterio *p*:0.2, ^{**}Criterio *p*=0.1; ^{***}Criterio *p*=0.5; MPO-ANCA: anticuerpos vs mieloperoxidasa. SNC: afección a sistema nervioso central. NPPC: neuropatía de par craneal.

Por regresión de Cox posterior al ajuste por covariables, solo observamos como factor de riesgo asociado con la probabilidad de NP al puntaje de BVAS al momento del diagnóstico de NP, con un HR de 1.13 (IC 95% 1.03-1.25, *p*=0.01) en el modelo 4. En él se incluyeron 3 variables en relación de 5 observaciones (15 casos incidentes) por una variable, con un AIC de 108.

XI.- DISCUSIÓN

En este estudio observamos una frecuencia de NP del 33%, con una prevalencia al inicio de la enfermedad del 17.5%, una incidencia de 15.4% y una tasa de incidencia de 4 casos por 100 personas/año. En otros estudios se ha reportado una frecuencia de NP del 18.6-58% en pacientes con VAA, esto varía dependiendo de los criterios utilizados para el diagnóstico de NP [7-8, 22-24]. Es importante notar que nuestra cohorte es la más extensa en México con estas patologías y que en ella, el 75% los pacientes contó con valoración neurológica especializada, lo que apoyó el diagnóstico y tratamiento en forma interdisciplinaria. En 44% de los pacientes la presentación fue del tipo mononeuritis múltiple, con afección de extremidades inferiores en un 72%. La lesión de tipo axonal por EMG y VCN fue la más frecuentemente reportada, lo cual es similar a otros estudios. Solo en un paciente se documentó la realización de biopsia de nervio incluyendo músculo, lo cual es sugerido ya que puede incrementar la sensibilidad para el diagnóstico de vasculitis hasta en un 15% [5]; si bien en este paciente el reporte de nervio fue normal, se reportó en músculo capilaritis focal con abundantes eosinófilos intravasculares con migración al espacio pericapilar; con lo anterior es posible apoyar también la sugerencia de que es preferible incluir músculo cuando se efectúa biopsia de nervio.

En nuestra población encontramos como factores de riesgo para NP en VAA, asociación positiva con diagnóstico de GEPA (OR 22.9), lo cual ha sido reportado previamente ya que hasta el 80% de pacientes con este diagnóstico pueden presentar NP [5]. Se observó un mayor puntaje de BVAS al diagnóstico de la VAA (OR 1.2) y síntomas musculoesqueléticos, específicamente artritis (OR 4.7) con la presencia de NP. De igual forma, un puntaje de BVAS más alto al diagnóstico se asoció con la probabilidad de desarrollar NP (HR 1.1) Al igual que otros estudios donde la presencia de NP fue asociada a mayor actividad (calificados por BVAS) y síntomas musculoesqueléticos como mialgias, artralgiás o artritis [7]. En otros estudios se ha reportado asociación con mayor edad, afección de oídos, nariz y garganta, afección cutánea, menor nivel de creatinina sérica, lo cual no fue encontrado en este estudio [7, 8]. Otros autores han reportado

mayor frecuencia de NP en hombres y en pacientes con afección renal [23]. Actualmente no se ha encontrado asociación entre NP en VAA y los títulos o niveles de ANCA o sus especificidades. No encontramos en este estudio asociación con sexo, edad, positividad para ANCA, especificidad de ANCA o comorbilidades.

Las limitaciones de este estudio son: su naturaleza, donde por ser retrolectivo, puede existir sesgo de selección, memoria o de información. Por lo anterior, no fue posible evaluar la respuesta a tratamiento médico en relación con la NP. Un aspecto a considerar es que no existen escalas validadas en este tipo de pacientes en relación a NP y no fue documentado en todos los pacientes la persistencia de los síntomas de tipo neuropático, por lo que probablemente la presencia de discapacidad funcional asociada a esta manifestación esta subestimada. Como es referido en otros estudios [7] existe la probabilidad de casos no identificados ya que no realiza un interrogatorio o una exploración física enfocada a poner de manifiesto la afección del sistema nervioso periférico. Otra limitante puede ser el tamaño de la muestra. La infrecuencia de las VAA y su dificultad diagnóstica, amén de la posibilidad de que su prevalencia sea menor en nuestro país a lo visto en otras poblaciones, obstaculiza evaluar si de las variables donde se halló tendencia a ser significativas para el desarrollo de NP pudieran ser confirmadas, lo que no permite valorar otras variables con tendencia las cuales si se incrementara la n podríamos observar diferencia.

En conclusión, observamos asociación para la presencia o probabilidad de desarrollar NP cuando al momento del diagnóstico de la VAA hay mayor actividad global, el diagnóstico específico de la VAA es GEPA, y existe artritis. Se propone la valoración neurológica en todo paciente con VAA para diagnosticar en forma temprana dichas complicaciones, lo que puede llevar a tratamiento y seguimiento oportunos y conjuntos. Sugerimos el desarrollo de ensayos clínicos enfocados al tratamiento de afección de sistema nervioso periférico, lo que es relevante debido a la importancia funcional. El no detectarlas a tiempo ni tratarlas, puede llevar a llevar a discapacidad y dolor crónico.

XII. BIBLIOGRAFIAS

1. Jennette J, Falk R, Bacon P, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65;1-11.
2. Lally L, Spiera R. Current Landscape of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Rheum Dis Clin N Am.* 2015;41:1-19.
3. Flores-Suárez LF, Alba MA. Clinical characteristics of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis (AASV) in a respiratory diseases referral center in Mexico (1982-2010). *Gac Med Mex.* 2015;151:164-173.
4. Cartin-Cerba R, Peikert T, Specks U. Pathogenesis of ANCA-Associated Vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2010;36:463-477.).
5. Collins MP, Arnold WD, Kissel JT. The Neuropathies of Vasculitis. *Neurol Clin.* 2013;31:557-595.
6. Blaes F. Diagnosis and therapeutic options for the peripheral vasculitic neuropathy. *Ther Adv Musculoskel Dis.* 2015;7:45-55.
7. Suppiah R, Hadden RDM, Batra R, et al. Peripheral neuropathy in ANCA-associated vasculitis: outcomes from the European Vasculitis Study Group trials. *Rheumatology.* 2011;50:2214-2222.
8. de Groot K, Schimdt DK, Arlt AC, et al. Standardized Neurologic Evaluations of 128 Patients With Wegener Granulomatosis. *Arch Neurol.* 2001;58:1215-1221.
9. Wolf J, Schmidtt, Palm F, et al. Peripheral neuropathy as initial manifestation of primary systemic vasculitides. *J Neurol.* 2013; 260: 1061-1070.
10. Collin MP, Dick JB, Gronseth GS, et al. Peripehral Nerve Society Guideline* on the classification, diagnosis, investigation, and immunosuppressive therapy of non-systemic vasculitis neuropathy: executive summary. *J Peripher Nerv Syst.* 2010;15:176-184.
11. de Groot, Koike H, Sobue G. Clinicopathological features of neuropathy in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Clin Exp Nephrol.* 2013;17:683-685.

12. Collins MP, Periquet –Collins I, Sahen Z, et al. Direct immunofluorescence in vasculitic neuropathy: specificity of vascular immune deposits. *Muscle Nerve*. 2010;42:62-69.
13. Guan Y, Ding X, Cheng Y, et al. Efficacy of Pregabalin for Peripheral Neuropathic Pain: Results of an 8-Week, Flexible-Dose, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Conducted in China. *Clin Ther*. 2011;33:159-166.
14. Stacey BR, Dworkin RH, Murphy K, et al. Pregabalin in the Treatment of Refractory Neuropathic Pain: Results of a 15-Month Open-Label Trial. *Pain Med*. 2008;9:1202-8.
15. Mishra S, Bhatnagar S, Nirvani Goyal G, et al. A Comparative Efficacy of Amitriptyline, Gabapentin, and Pregabalin in Neuropathic Cancer Pain: A Prospective Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Am J Hosp Palliat Care*. 2012;29:177-182.
16. Rudroju N, Bansal D, Talakokkula ST, et al. Comparative Efficacy and Safety of Six Antidepressants and Anticonvulsants in Painful Diabetic Neuropathy: A Network Meta-analysis. *Pain Physician*. 2013;16:E705-E714
17. Bloch DA, Michel BA, Hunter GG et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Patients and methods. *Arthritis Rheum* 1990;33:1068-1073.
18. Watts R, Lane S, Hanslik T et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis* 2007;66:222-227.
19. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM* 1994;87:671-8.
20. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA et al. Development and initial validation of the vasculitis damage index of the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum* 1997;40:371-80.
21. Vittinghoff E, Mc Culloch CE. Relaxing the Rule of Ten Events per Variables in Logistic and Cox Regression. *Am J Epidemiol* 2007;165:710-18.
22. Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R et al. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum* 1999;42:421-30.

23. Nishino H, Rubino FA, DeRemee RA et al. Neurological involvement in Wegener's granulomatosis: an analysis of 324 consecutive patients at the Mayo Clinic. *Ann Neurol* 1993;33:4-9.
24. Shobha V, Fathima S, Prakash R. Granulomatosis with polyangiitis: clinical course of 60 patients from a single center in South India. *Clin Exp Med* 2018;18:347-53.