

Vasculitis sistémicas: con enfoque sobre las vasculitis asociadas a anticuerpos contra el citoplasma del neutrófilo (ANCA)

Systemic Vasculitis: with focus on the vasculitis associated to antibodies against the cytoplasm of the neutrophil (ANCA)

Wendy Sotelo Díaz¹, Alfredo A. Sánchez Torres², Eduardo M. Acevedo Vásquez³

RESUMEN

Las Vasculitis sistémicas son un grupo de enfermedades relativamente no comunes pero de gran importancia clínica debido a que causan significativa morbilidad y mortalidad, con una frecuente confusión para el diagnóstico en la presentación inicial de la enfermedad, debido al amplio espectro clínico que tienen. Varias décadas atrás estas entidades ocasionaban una alta tasa de mortalidad, sin embargo posterior al “First International Chapel Hill Consensus Conference on the Nomenclature of Systemic Vasculitides (CHCC1994)” donde se alcanza un consenso sobre los nombres de las formas más comunes de vasculitis y se construye una definición específica para cada una de ellas y coincidentemente sucede la introducción de los medicamentos inmunosupresores en los esquemas terapéuticos, es cuando cambia en forma importante el resultado para muchos pacientes, convirtiéndose en enfermedades crónicas inflamatorias que requieren tratamiento adecuado y monitoreo. El resultado a largo plazo para la mayoría de vasculitis han mejorado en las últimas dos a tres décadas pero aún hay una mortalidad temprana (5-10%) principalmente en el caso de las vasculitis asociadas a anticuerpos contra el citoplasma de neutrófilos (ANCA). Los pacientes con vasculitis son potencialmente tratables en medida del diagnóstico temprano y oportuno, particularmente antes de que desarrollen daño renal o pulmonar significativo. Recaídas posteriores con compromiso renal o pulmonar inevitablemente terminarían en daño severo si no se controla la actividad de la enfermedad. En este artículo revisamos los aspectos clínicos y terapéuticos de las vasculitis sistémicas enfocado principalmente a las asociadas a ANCA, las que han sido particularmente estudiadas en nuestra población y reportadas en varias publicaciones por el Servicio de Reumatología del Hospital G. Almenara, teniendo en cuenta el cuadro clínico de presentación, los órganos comprometidos, así como la extrapolación de los información para conseguir datos epidemiológicos como incidencia y prevalencia teniendo en cuenta la población que tiene acceso a esta Red de Atención de ESSALUD.

PALABRAS CLAVES: Vasculitis Sistémicas, Vasculitis ANCA, Poliangeitis Microscópica.

ABSTRACT

Systemic vasculitis are a group of relatively rare diseases but of great clinical importance because they cause significant morbidity and mortality, with frequent confusion in the initial presentation of the disease due to the broad clinical

spectrum that these entail. Several decades ago these entities were causing a high rate of mortality, however after the “First International Chapel Hill Consensus Conference on the Nomenclature of Systemic vasculitides (CHCC1994)” where a consensus on the names of the most common forms of vasculitis is reached and builds a specific definition for each of them and coincidentally happens the introduction of immunosuppressive drugs in therapeutic regimens, it is when the outcome for many patients changes significantly, becoming chronic inflammatory diseases that require proper treatment and monitoring. The long-term outcome for most vasculitis have improved in the last two to three decades but there is still early mortality (5-10%) mainly in the case of

1. Médico Internista y Reumatólogo; docente contratada, Universidad Peruana Cayetano Heredia; Clínica San Felipe. Lima, Perú.
2. Ex Residente y Médico Asistente Hospital G Almenara ESSALUD, Médico de CERFID. Lima, Perú.
3. Médico Internista y Reumatólogo; Profesor Principal, Universidad Nacional Mayor de San Marcos; VAcadémico de Número, Academia Nacional de Medicina; Jefe del Servicio de Reumatología Cesante-2010. Clínica San Felipe. Lima Perú.

vasculitis associated with cytoplasmic antibodies (ANCA). Vasculitis patients are potentially treatable measure of early and timely diagnosis, particularly before they develop significant kidney damage or lung. Relapse later with renal involvement or pulmonary inevitably end up in severe damage if the disease is not controlled. We review the clinical and therapeutic aspects of systemic vasculitis focused primarily associated with ANCA, which have been particularly studied in our population and reported in several publications by the group of the Department of Rheumatology from the G.Almenara Hospital, taking into account the clinical picture presentation, the organs involved and the extrapolation of information for epidemiological data as incidence and prevalence taking into account the population has access to this ESSALUD Care Network.

KEYWORDS: Systemic Vasculitis, Vasculitis ANCA, Microscopic Polyangiitis.

INTRODUCCIÓN

Por definición vasculitis es la inflamación de la pared de los vasos sanguíneos, los hallazgos clínicos y patológicos que producen son variables y dependen del sitio y tipo de vaso sanguíneo afectado¹.

No fueron exitosos en su aceptación los primeros intentos de clasificación de las vasculitis, los que tenían como objetivo ingresar a los pacientes a una forma estandarizada de estudio y seguimiento. Esta dificultad se debió fundamentalmente a los diferentes etiologías que provenían, disimiles cuadros clínicos que presentaban, así como al diferente tamaño de los vasos o al/los órganos comprometidos. Actualmente una muy amplia clasificación puede catalogar a las vasculitis sistémicas en infecciosas y no infecciosas; las infecciosas son ocasionadas por la invasión directa y proliferación de patógenos en las paredes con la resultante inflamación, ejemplo de este tipo de vasculitis incluyen vasculitis por rickettsias, aortitis sífilítica y arteritis por aspergillus. En esta revisión nos enfocaremos a las vasculitis no infecciosas.

En 1990, el Colegio Americano de Reumatología (ACR) publicó los criterios de clasificación de las vasculitis para facilitar la comunicación entre investigadores, con 7 tipos de vasculitis primaria: arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, Granulomatosis de Wegener, Síndrome de Churg-Strauss, Poliarteritis Nodosa, Púrpura de Henoch-Schönlein y vasculitis por Hipersensibilidad². Sin embargo, estos criterios fueron establecidos antes del uso general de los test ANCA y con el advenimiento de ellos se produce una mejor definición a través del inmunodiagnóstico

de estos cuadros, particularmente de la Poliangeítis Microscópica (MPA) permitiendo diferenciarla de la Poliarteritis Nodosa (PAN)³. De esta manera, se conoce mejor el cuadro clínico de esas entidades y se pudo establecer su prevalencia/incidencia en las poblaciones.

En 1994, Jennette y col publicaron los resultados de la Conferencia del Consenso de Chapel Hill (CHCC) sobre la Nomenclatura de las Vasculitis Sistémicas⁴, adoptando nombres y definiciones de las vasculitis basadas en el tamaño de los vasos afectados, categorizado en vasculitis de vasos grandes, medianos y pequeños, incluyendo la MPA. En el 2007, Watts y col propuso un algoritmo de cuatro pasos para la clasificación de vasculitis asociadas a ANCA y PAN (algoritmo de la Agencia Europea de Medicina: EMA), utilizando los criterios ACR 1990 y CHCC1994⁵; este algoritmo fue utilizado en dos estudios que concluyeron que es de utilidad para realizar estudios epidemiológicos^{6,7}.

En enero del 2013 sale publicada los acuerdos de la Conferencia Internacional del Consenso de Chapel Hill 2012 (CHCC2012) respecto a la nomenclatura y definiciones de las vasculitis⁸. Esta revisión puso al día el avance en el conocimiento que hasta entonces de ellas se tenían y agrego información a la CHCC1994 la que había tenido como meta el consenso sobre el nombre y definición de las formas frecuentes de vasculitis sistémicas que entonces se aceptaron. Es así que en el 2012 se introducen modificaciones que no buscar dar un criterio diagnóstico ni de clasificación, pero proporciona un marco para inferir y verificar el criterio de forma rigurosa. En adición a las tres categorías de vasculitis descritas en la CHCC1994, la clasificación del 2012 agrega cuatro nuevas categorías: vasculitis de vasos variables, vasculitis de órgano único, vasculitis asociada a enfermedad sistémica y vasculitis asociada a probable etiología (Figura 1).

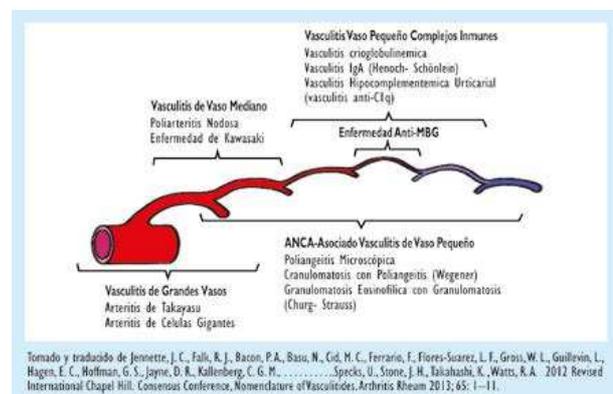


Figura 01. Conferencia Consenso Internacional de Chapel Hill Revisión de la Nomenclatura de Vasculitis. 2012.



CHCC categoriza las vasculitis no infecciosas para un entendimiento integral acerca de la etiología, patogénesis, patología y manifestaciones demográficas y clínicas. La primera categorización corresponde al tipo de vaso predominante que compromete, si son vasculitis de vasos grandes, medianos o pequeños. Es importante destacar que las vasculitis de vasos grandes y medianos pueden también afectar los vasos de pequeño calibre, como un ejemplo: un paciente con arteritis de células gigantes que compromete las arterias oftálmicas, también podrían comprometerse las arterias de la retina y las arterias ciliares (mediano o pequeños vasos).

En las definiciones de la CHCC 2102, los epónimos “Granulomatosis de Wegener” y “Síndrome de Churg-Strauss” fueron reemplazados por Granulomatosis con Poliangeítis (GPA) y Granulomatosis Eosinofílica con Poliangeítis (EGPA). El epónimo de “Púrpura de Henoch-Schönlein” fue reemplazado por vasculitis IgA. “Síndrome de Good Pasture” fue reemplazado con el término de Enfermedad anti-membrana basal glomerular. (Tabla 1)

Vasculitis de vasos grandes	Arteritis de Takayasu Arteritis de Células Gigantes
Vasculitis de vasos medianos	PoliarteritisNodosa Enfermedad de Kawasaki
Vasculitis de vasos pequeños	Con anticuerpos contra el citoplasma de neutrófilos (AAV) Poliangeítis Microscópica (MPA) Granulomatosis con Poliangeítis (Wegener) (GPA) Granulomeosinofílica con Poliangeítis(Churg - Strauss) (EGPA)
Vasculitis por complejo inmune	Enfermedad anti - membrana basal glomerular Vasculitis crioglobulinémica Vasculitis IgA (Henoch - Schönlein) Urticaria hipocomplementémica (Vasculitis anti - Clq)
Vasculitis de vasos variables	Enfermedad de Behçet Síndrome de Cogan
Vasculitis de órgano único	Angeitis cutánea leucocitoclástica Arteritis cutánea Vasculitis del sistema nervioso central primaria Aortitis aislada Otras
Vasculitis asociada con enfermedad sistémica	Vasculitis por lupus Vasculitis reumatoide Vasculitis por sarcoidosis
Vasculitis asociada a etiología probable	Vasculitis crioglobulinémica asociada al virus de la hepatitis C Vasculitis asociada al virus de la hepatitis B Aortitis asociada a sífilis Vasculitis por complejos inmunes asociado a drogas Vasculitis asociado a ANCA - asociados a drogas Vasculitis asociado a cáncer y Otras

VASCULITIS SISTÉMICAS ASOCIADAS A ANCA (AAV)

Godman y Churg observaron en 1954⁹ que la actual Poliangeítis Microscópica, la Granulomatosis y Poliangeítis (Wegener) y la Granulomatosis Eosinofílica con Poliangeítis (Churg Strauss) compartían similitudes histopatológicas a pesar de sus distinciones clínicas. Tres décadas después con el descubrimiento de los test ANCA permitirían diferenciar a este grupo de vasculitis.

Según la revisión de la Conferencia Internacional del Consenso de Chapel Hill del 2012, las vasculitis asociadas a ANCA se encuentran clasificadas en el grupo de las vasculitis de vasos pequeños y definidos (Tabla 2).

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA

Las vasculitis asociadas a ANCA (AAV) son enfermedades no comunes, con una incidencia anual de un rango de 13 a 20 casos por millón de individuos

Vasculitis Asociadas a ANCA (AAV)	Vasculitis necrotizante ante, con poco o sin depósitos inmunes, predominantemente afecta vasos pequeños (capilares, vénulas, arteriolas y pequeñas arterias) asociado con ANCA mieloperoxidasa (MPO) o ANCA proteinasa 3 (PR3). No todos los pacientes tienen ANCA. Sumar un prefijo indicando reactividad del ANCA ej: ANCA-MPO, ANCA-PR3, ANCA negativo.
Poliangeítis Microscópica (MPA)	Vasculitis necrotizante, con un poco o sin depósitos inmunes, predominantemente afectan vasos pequeños (arteriolas, capilares o vénulas). Puede estar presente arteritis necrotizante que involucra arterias medianas o pequeñas. GN (Glomerulonefritis) necrotizante muy común. Capilaritis pulmonar ocurre con frecuencia. Ausencia de inflamacióngranulomatosa.
Granulomatosis con Poliangeítis (Wegener) (GPA)	Inflamación granulomatosa necrotizante usualmente involucre el tracto respiratorio alto y bajo, y vasculitis necrotizante afectando predominantemente vasos medianos y pequeños (capilaritis, vénulas, arteriolas, arterias y venas). GN necrotizante es común.
GranulomatosisEosinofílica con Poliangeítis (Churg-Strauss) (EGPA)	Inflamación granulomatosa necrotizante y rica en eosinófilos, frecuentemente involucra el tracto respiratorio, y la vasculitis necrotizante afecta predominantemente vasos medianos y pequeños. Asociado a asma y eosinofilia. ANCA es más frecuente cuando la GN está presente.

y la prevalencia de 46 - 184 casos por millón de individuos a nivel mundial¹⁰. Tanto la incidencia como la prevalencia de las AAV se han incrementado en las últimas tres décadas probablemente debido al mejor entendimiento de estas enfermedades, al avance del tratamiento médico y al mayor uso de los test ANCA. Las diferencias regionales y étnicas en las características clínicas de pacientes con vasculitis sistémica primaria han sido bien conocidas. La incidencia y la prevalencia de GPA fue significativamente más alto en reportes del Norte de Europa (Alemania y Noruega)^{11,12}, mientras MPA es predominantemente en el sur de Europa (España)¹³, mientras la incidencia de GPA y MPA son iguales en reportes de Suecia¹⁴. Se realizó un estudio prospectivo para comparar las incidencias y características entre Japón y Europa usando las mismas definiciones. No hubo diferencias significativas entre las incidencias de vasculitis asociadas a ANCA entre Japón y Reino Unido (UK), mientras que la incidencia anual de MPA en Japón fue más alta que en UK. Hubo diferencia significativa en el fenotipo de ANCA, la tasa de ANCAp/MPO positivo fue mayor en Japón que en UK, y la tasa de ANCAc/PR3 fue menor en Japón¹⁵. Shrei et al publicaron un reporte comparando las características clínicas de pacientes con vasculitis asociado a ANCA entre hispanos y caucásicos que vivían en la misma zona geográfica, revelando que los hispanos presentaban enfermedad activa más severa e injuria de órganos más severa que los caucásicos¹⁶.

En Perú son pocos los estudios que se han realizado para determinar la epidemiología de las vasculitis sistémicas. Un estudio realizado en el Hospital Guillermo Almenara que evaluó una población de 930,306 personas mayores de 15 años en el periodo de 1990 al 2004 se identificaron 72 casos con VSP, 49 mujeres y 23 varones con una edad promedio de $56,42 \pm 13,77$. La incidencia anual fue de 5,16/millón (95% IC 5,12-5,20) y que de acuerdo a la clasificación de la Conferencia del Consenso de Chapel Hill (CCCH) de 1994, la incidencia encontrada fue MPA con 4,01/millón (95% IC 3,97-4,05), de GW 0,5/millón (95% IC 0,49-0,51), de PAN 0,5/millón (95% IC 0,49-0,51) y de SCS 0,14/millón (95% de IC 0,13-0,15)^{17,18}. En la Tabla 3 hacemos una comparación con datos epidemiológicos de la ciudad de Lugo, España, mostrando en ambos casos y a diferencia de países nórdicos y sajones que la PAM es más frecuente que la GPA^{18,57} aunque en menor proporción del total de casos, pero con mayor número de mujeres en Perú.

Tabla 3. Epidemiología de las Vasculitis Sistémicas Primarias

1988-2001. Lugo, España*	1990-2004. Lima, Perú**
208,271 habitantes caucásicos	930,306 habitantes mestizos
101,375 hombres	462,220 hombres
106,896 mujeres	468,086 mujeres
Definición Confer Chapel Hill 2012***	Definición Confer. Chapel Hill 2012***
Incidencia total: 13.07/millón	Incidencia total: 5,16 por millón
54 pacientes	72 pacientes
29 hombres	23 hombres
25 mujeres	49 mujeres
55-64 años pico máx. (34.9/millón)	65-74 años pico máx. (23.7/millón)
-Granulomatosis y poliangeítis (Wegener) GPA 2.95	-Granulomatosis y poliangeítis (Wegener) GPA 0.5
-Granul. Eosinof. con Poliangeítis (Churg-Strauss) EGP 1.31	-Granul. Eosinof. con Poliangeítis (Churg-Strauss) EGP 0.14
-Poliangeítis microscópica PAM 7.91	-Poliangeítis microscópica PAM 4.01
-Poliarteritis nodosa PAN 0.90	-Poliarteritis nodosa PAN 0.50

*Gonzales-Gay M, García-Porrúa C, Guerrero J, et al *Arthritis Care and Reseach*. 2003;49: 388-93; **Sánchez Torres A, Acevedo E, Sanchez-Schwartz C et al. *Ann Rheum Dis* 2006;65 (suppl II): 378; ***Jennette, J. C., Revised Internat. Chapel Hill Consensus Confer., Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65:1-11.

PATOLOGÍA DE LAS VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA

Histológicamente AAV es una vasculitis necrotizante con poco o nada de depósitos inmunes que predominantemente afecta a los vasos pequeños¹⁹. Necrosis fibrosis, es un hallazgo clave patológico de las AAV, que se puede encontrar también en otras condiciones vasculíticas (como en poliarteritis nodosa, crisis renal esclerodérmica, lupus eritematoso sistémico, entre otras)²⁰.

En MPA se encuentra con frecuencia arteritis necrotizante que lleva a capilaritis y GN pero hay ausencia de inflamación granulomatosa. Granulomatosis necrotizante pueden describirse en tejidos como en pulmón en GPA. Mientras que en EGPA hallazgos patológicos con infiltración eosinofílica puede ocurrir en tejido pulmonar y gastrointestinal, al igual que en GPA puede haber extensas zonas de necrosis, que a diferencia la GPA y MPA los tejidos de los nódulos linfoides en EGPA presentan infiltración eosinofílica. La enfermedad pulmonar intersticial de MPA presenta neumonitis intersticial usual, con ocasional presentación de necrosis del septo alveolar y puede encontrarse áreas hemorrágicas.

La enfermedad renal en AAV está asociada a lisis segmentaria y focal del glomérulo, disrupción de la membrana basal y acumulación de material fibrinoide.



Crescentes en los espacios de Bowman debido a mediadores de inflamación que atraviesan la estructura alterada de los capilares glomerulares, acumulación de macrófagos y proliferación de células epiteliales. Como cambios tempranos se trombosis en las asas de capilares del glomérulo. Comúnmente se describen Necrosis tubular aguda y nefritis túbulo-intersticial. Los estudios por inmunofluorescencia de biopsias renales muestran escaso o ningún depósito de inmunoglobulina y complemento, por lo cual son llamadas GN pauci-immune. En la figura 2 se muestra las características patológicas inflamatorias y de necrosis encontradas en varios tejidos como vesícula biliar, hígado, riñón y nervio. Las muestras de tejido que involucran áreas del tracto respiratorio alto (nariz, senos paranasales y región subglótica) en GPA con frecuencia revelan inflamación aguda o crónica.

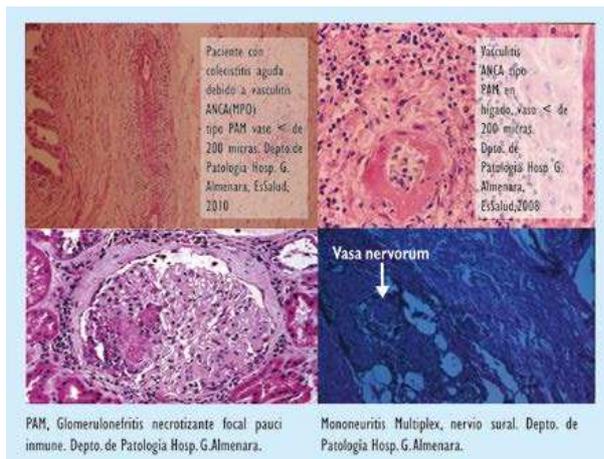


Figura 02. Hallazgos histopatológicos. Poliangeitis Micoscópica ANCA-MPO.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las vasculitis de vasos pequeños (AAV) comparten ciertas características clínicas que en ocasiones se sobreponen. En algunos casos, la distinción entre dos o más de estas entidades basada solo en la clínica es difícil. En la Tabla 4 se describen las características más relevantes de las vasculitis asociadas a ANCA²¹.

El compromiso del tracto respiratorio alto es característico de GPA hasta en un 90%, sin embargo algunos pacientes con EGPA y MPA podrían presentar eventualmente algún compromiso a este nivel. Los síntomas nasales de GPA incluyen rinitis, epistaxis y dolor nasal producidos por inflamación que podría conllevar a erosiones y perforación del

septum nasal, o en muchos casos el puente nasal colapsa y dar la deformación de nariz en silla de montar. El 60 a 70% de pacientes con EGPA presentan rinitis alérgica como manifestación temprana de la enfermedad. La rinitis puede ser severa y requerir polipectomía para liberar la obstrucción y sinusitis. También puede ocurrir otitis serosa e invasión granulomatosa del oído medio. La pérdida de la audición de tipo conductiva y neurosensorial se observa con mayor frecuencia en GPA. Además puede presentarse disfunción vestibular. Estenosis subglóticas y lesiones estenóticas en bronquios son complicaciones potencialmente serias de GPA, las que inicialmente son asintomáticas, apareciendo posteriormente tos, dolor, sibilancias y estridor.

La escleritis pueden llevar a la escleritis necrotizante anterior y terminar en escleromalacia perforans y ceguera. También puede presentarse la queratitis

Tabla 4. Características Clínicas de las Vasculitis asociadas a ANCA²¹

Características	Poliangeitis Microscópica	Granulomatosis con Poliangeitis	Granulomatosis eosinofílica con poliangeitis
Positividad del ANCA	70%	80-90%	50%
Especificidad del antígeno ANCA	MPO > PR3	PR3 > MPO	MPO > PR3
Oído/Nariz/Faringe	Ausente o leve	Perforación nasal, deformidad nasal en silla de montar, pérdida auditiva conductiva o neurosensorial, estenosis subglótica	Pólipos nasales, rinitis alérgica, pérdida auditiva conductiva
Ojo	Ocasionalmente enfermedad ocular: escleritis, epiescleritis, uveítis	Pseudotumor orbitario, escleritis (riesgo de escleromalacia perforans), epiescleritis, uveítis	Ocasionalmente enfermedad ocular: escleritis, epiescleritis, uveítis
Pulmón	Hemorragia alveolar (capilaritis pulmonar)	Nódulos, infiltrados y lesiones cavitarias; enfermedad de vía aérea grande dejando estrechez bronquial; hemorragia alveolar	Asma, infiltrados, hemorragia alveolar
Riñón	Glomerulonefritis necrotizante segmentaria	Glomerulonefritis necrotizante segmentaria, rara vez características granulomatosas	Glomerulonefritis necrotizante segmentaria
Corazón	Raro	Lesiones valvulares ocasionales	Falla cardíaca
Nervios Periféricos	Neuropatía vasculítica (58%)	Neuropatía vasculítica (10%)	Neuropatía vasculítica (78%)
Eosinofilia	Ninguna	Ocasional y leve	Todos los pacientes

Figura 3 y 4. Vasculitis ANCA: Poliangeitis microscópica.

Poliangeitis microscópica: Mononeuritis múltiple, mano caída en "guante".

ulcerativa periférica.. Otras manifestaciones oculares de AAV son conjuntivitis, epiescleritis y uveítis anterior. En GPA las masas orbitarias llamadas pseudotumores ocurren en la región retrobulbar en 10 a 15% de pacientes causando proptosis, diplopía o pérdida de la visión. La obstrucción del conducto nasolacrimal es más típica de GPA. Otras alteraciones son la inflamación de la grasa orbitaria, músculos extra-oculares y del nervio óptico²².

Las manifestaciones pulmonares comprenden desde nódulos pulmonares e infiltrados pulmonares hasta hemorragias alveolares (Figura 4). Los nódulos son usualmente múltiples, bilaterales y cavitarios. Pacientes con MPA pueden desarrollar fibrosis intersticial pulmonar²³. Pacientes con EGPA pueden presentar asma reciente meses o años antes del diagnóstico. La presentación más temida del compromiso renal de las AAV es la GN rápidamente progresiva²⁴. Alrededor del 60 al 70% de los pacientes con GPA y MPA pueden tener compromiso renal siendo el pronóstico relacionado a la severidad del cuadro clínico y el momento en que se inicia la terapia inmunosupresora. En EGPA la enfermedad renal severa es rara. La vasculitis limitada al riñón es usualmente asociada con ANCA-MPO, con subsecuentes recaídas y progresión a la falla renal crónica.

Vasculopatía neuropática puede convertirse en mononeuritis múltiple (Figura 3) o polineuropatía sensitiva. Mononeuropatía múltiple ocurre más común en EGPA y MPA que en GPA, ocurriendo más tempranamente en la presentación de la enfermedad²⁵. Anormalidades en el sistema nervioso



Capilaritis y hemorragia alveolopulmonar. TEM de Ingreso a UCI. Con terapia inmunosupresora recuperó función pulmonar. 8años después estable.

central ocurre en el 8% de pacientes con GPA, usualmente como paquimeningitis, neuropatías craneales y masas cerebrales.

Las manifestaciones cardiovasculares son más frecuentes en pacientes con EGPA, usualmente con falla cardíaca de presentación precoz. Otras manifestaciones son las lesiones valvulares, insuficiencia valvular, pericarditis y arteritis de las coronarias, descritas en GPA. El compromiso dérmico en GPA y EGPA se manifiesta por lesiones nodulares cutáneas en lugares similares al de presentación de los nódulos por Artritis Reumatoide. Lesiones dérmicas frecuentes son púrpura palpable, lesiones vesículo-bulosa, pápulas, úlceras e infartos digitales (Las lesiones tipo vesiculo-bulosas, purpura, úlceras e infartos digitales también se pueden encontrar en adictos a cocaína-levamisol) (Figura 6). Otras manifestaciones clínicas son artralgias/artritis hasta en 60% de pacientes con AAV, gastroenteritis eosinofílica en pacientes con EGPA.

Sánchez-Torres y col describieron las características clínicas de 60 pacientes diagnosticados con MPA según la definición de CHCC en una cohorte peruana de pacientes; la manifestación clínica más común fue el compromiso del sistema nervioso periférico (86,7%), pérdida de peso (76,7%), artralgia (65,0%), fiebre (61,7%), manifestaciones renales (56,7%), compromiso dérmico (41,7%) y compromiso pulmonar (38,3%; hemorragia alveolar 16,7%)²⁶. Esta misma serie es comparada con las series de otros países de América (Sur y Norte) y Europa^{18,58,59,60,61} (Tabla 5).

Cuadro clínico aparte y en relación al consumo de drogas y ente caso específicamente a los adictos



Tabla 5. Cuadro clínico de poliangeitis microscópica en series de varios países. Con diferencias en el compromiso de órganos y sistemas

Órganos y sistemas	Hogan. Chapel Hill EEUU, 1996 N: 67	Westman Suecia 1998 N: 107	Guillevin. Francia 1999 N: 85	Cisternas Chile 2005 N: 65	Sánchez Perú 2006 N: 60
Renal	67 (100%)	107 (100%)	67 (78%)	44 (68%)	34 (56.7%)
Respirat. alto	19 (28%)	14 (13%)	1 (1.2%)	- -	1 (1.5%)
Pulmonar	22 (33%)	38 (36%)	21 (24.7%)	18 (28%)	23 (38.3%)
Ocular	8 (12%)	2 (2%)	10 (11.8%)	- -	4 (6.7%)
Musculoesquel.	22 (33%)	10 (9%)	43 (50.6%)	- -	39 (65%)
Neurológico	11 (16%)	9 (8%)	49 (57.6%)	38 (59%)	52(86.7%)
Gastrointestinal	11 (16%)	9 (8%)	26 (30.6%)	- -	14(23.3%)
Cardíaco	6 (9%)	- -	15 (17.6%)	- -	12(20%)
Cutáneo	2 (3%)	13 (12%)	53 (62.4%)	21(32%)	28 (41.7%)

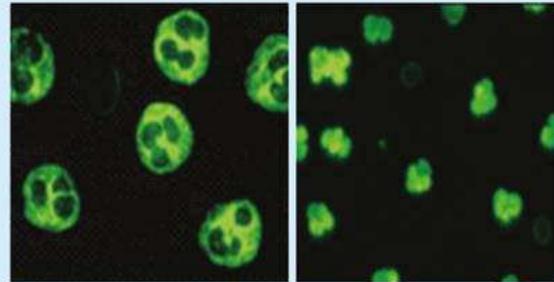
Hogan S et al. J Am Soc Nephrol 1996,7:23. Westman K et al. J Am Soc Nephrol 1998,9:842. Guillevin L et al. ArthritisRheum 1999,42:421. Cisternas M et al Rev Med Chile 2005, 133:273. SánchezTorres A. et al Ann Rheum Dis 2006, 65 (suppl II):378.

a la cocaína, pueden recibir de los que ofrecen la droga, el producto mezclado con levamisol con el probable objetivo de los traficantes de aumentar el volumen comercial, pero con un incremento de la toxicidad para el consumidor tal como se reporta en el caso de Vasculitis cutánea leucocitoclástica y glomeruloesclerosis focal y segmentaria con formación de semilunas en una joven consumidora de cocaína/crack mezclada con levamisol⁶² (Figura 6).

UTILIDAD DE LOS ANTICUERPOS CONTRA CITOPLASMA DE NEUTRÓFILOS (ANCAs)

Los anticuerpos contra citoplasma de los neutrófilos (ANCAs) son considerados test diagnósticos importantes en la evaluación de pacientes con sospecha de vasculitis. Los ANCAs son detectados por inmunofluorescencia indirecta (IIF) sobre granulocitos fijados en etanol. Fueron descritos por van der Woude y col²⁷ como marcador diagnóstico de GPA, produciendo un típico patrón citoplasmático que posteriormente es descrito como c-ANCA, y casi todos los anticuerpos se dirigían contra la proteinasa 3 (PR3), posteriormente conocido como ANCA-PR3. Otros anticuerpos diferentes a c-ANCA fueron detectados particularmente en pacientes con GN crescéntrica pauci-inmune como parte de MPA, produciéndose un patrón perinuclear sobre

- La descripción original de los ANCA se basó en el respectivo patrón de inmunofluorescencia
- citoplásmico (c - ANCA) y perinuclear (p - ANCA)



ANCA citoplásmico = c - ANCA

ANCA perinuclear = p - ANCA

- Los antígenos responsables mas frecuentes e identificados de estos patrones son:
- proteinasa 3 (PR3) para el c - ANCA
- mieloperoxidasa (MPO) para el p - ANCA

Figura 05. Detección de anticuerpos contra el citoplasma de neutrófilos (ANCA).

granulocitos fijados en etanol (p-ANCA), estos anticuerpos se dirigieron principalmente contra mieloperoxidasa (MPO-ANCA). Los test ANCAs positivos por IIF deben ser seguidos por test antígeno específico con ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima (ELISA)²⁸ (Figura 5).

Además de PR3 y MPO, se han descrito otros blancos antigénicos de ANCA en vasculitis sistémicas. Esto se relaciona particularmente a anticuerpos contra elastasa leucocitaria humana (HLE) que son incidentalmente encontrados en pacientes con vasculitis asociado a ANCA. Pacientes con vasculitis asociado a ANCA inducidos por drogas frecuentemente tienen ANCA-MPO. Se han descrito otros ANCA dirigido a elastasa de neutrófilo humano (HNE), lactoferrina, cathepsina G y otros constituyentes del neutrófilo²⁹. ANCA-HNE también es encontrado en pacientes con vasculitis asociado al uso de cocaína adulterada con levamisole y en pacientes con lesiones destructivas inducidas por cocaína^{30,31} (Figura 6). Anticuerpos contra lisosoma humano asociado a la proteína-2 de membrana (hLAMP-2) han sido descritos en cerca del 85% de nuevos pacientes con vasculitis asociado a ANCA, detectados por ELISA, Western blot e IIF demostrando una alta especificidad para vasculitis asociado a ANCA³².

A pesar de la sensibilidad o valor predictivo positivo de ANCA para el diagnóstico de vasculitis asociado

a ANCA, la especificidad y el valor predictivo negativo también es importante. Un test diagnóstico debe ser considerado en un contexto clínico correcto. Al respecto, endocarditis infecciosa puede imitar vasculitis, y ANCA-PR3 o ANCA-MPO pueden ocurrir en esta condición. Otras patologías que podrían dar ANCA falsos positivos enmarcarían a colangitis esclerosante primaria, enfermedades autoinmunes (como enfermedad inflamatoria intestinal, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, enfermedades hepáticas autoinmunes y otras), otras infecciones y neoplasias.

En la primera descripción de ANCA en GPA se sugirió que ANCA sería un marcador de actividad de enfermedad. Estudios sobre la relación entre los niveles de ANCA y la actividad de la enfermedad fueron resumidos por Fusser and Specks³³ concluyendo que esta relación es difícil de comparar debido a varios factores como el patrón de la enfermedad, especificidad antigénica, ensayo usado para el test, intervalo entre la toma de muestras y el régimen del tratamiento. Pero en el estudio RAVE, el 50% de los pacientes con ANCA-PR3 positivo tratados con rituximab se convertían a ANCA negativo después de la inducción de la remisión en contraste con el 17% de pacientes tratados

con ciclofosfamida³⁴. Sin embargo, el valor de los test ANCA para predecir y evaluar las recaídas clínicas de la enfermedad está aún en discusión. La correlación entre los títulos elevados y actividad de enfermedad parece ser más fuerte en enfermedad renal que en la no renal.

TRATAMIENTO DE LAS VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA

En el 2009, la Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR) estableció recomendaciones para el manejo de las vasculitis asociadas a ANCA (AAV)³⁵. Estas recomendaciones fueron actualizadas en el 2015 por un grupo de trabajo internacional de EULAR, la Asociación Europea Renal (ERA) y la Sociedad Europea de Vasculitis (EUVAS). Recientemente se publicaron las recomendaciones establecidas por EULAR con Asociación Europea Renal-Asociación Europea de Diálisis y la Asociación de Trasplante (ERA-EDTA)³⁶ (tabla 5).

El tratamiento de las vasculitis asociadas a ANCA consta de dos tiempos: la terapia de inducción de remisión y la terapia de mantenimiento.



Figura 06. Vasculitis cutánea leucocitoclástica y glomeruloesclerosis focal y segmentaria con formación de semilunas en una joven consumidora de cocaína/crack mezclada con levamisol.



TERAPIA DE INDUCCIÓN DE LA REMISIÓN

La terapia de inducción con la combinación de corticoides a altas dosis y ciclofosfamida han sido la terapia estándar por más de 30 años con una gran sobrevida de los pacientes con AAV³⁷. Investigaciones recientes están enfocadas en mejorar la eficacia y reducir los efectos adversos de los medicamentos usados para la inducción de la remisión de enfermedad³⁸. En un ensayo randomizado de no inferioridad de 197 pacientes con AAV se encontró que Rituximab fue no inferior a ciclofosfamida como terapia de inducción, incluyendo entre ellos a 102 pacientes con compromiso renal^{34,39}. Estos hallazgos han sido comparados con un ensayo randomizado de no inferioridad de 44 pacientes con AAV con compromiso renal⁴⁰. Hubo semejante número de eventos adversos a los 6 meses y un año fueron en el grupo de rituximab, se encontró un mayor número de casos con cáncer pero sin significación estadística. Ambos estudios fueron conducidos en el contexto de estudios observacionales retrospectivos y serie de casos sugiriendo que rituximab es eficaz como terapia de segunda línea en pacientes que no responden adecuadamente a ciclofosfamida. La mayoría de centros actualmente usan ciclofosfamida como terapia de primera línea, y reservan rituximab para casos refractarios o para quienes desean preservar la fertilidad⁴¹. Un estudio randomizado controlado que comparó la eficacia del tratamiento con ciclofosfamida oral versus pulsos intravenosos en 149 pacientes con AAV con compromiso renal, no se encontró diferencias en el tiempo de remisión y sugiere que el régimen de pulsos reduce la exposición acumulada⁴². Sin embargo en otro estudio más largo el riesgo de recaída fue significativamente mayor en el grupo de pulsos, sin encontrar diferencias significativas en la mortalidad y falla renal entre ambos grupos⁴³.

Un meta-análisis de 9 estudios controlados randomizados que incluyeron a 387 pacientes con AAV o GN rápidamente progresiva sugirieron que plasmáferesis provee un beneficio adicional en reducir la progresión de la enfermedad renal a la diálisis en pacientes con vasculitis renal severa⁴⁴. Otros agentes incluyen tacrolimus, inmunoglobulina intravenosa y anti-TNF (etanercept e infliximab) han sido explorados en el tratamiento de AAV sin embargo la actual evidencia señala que sus uso es limitado⁴⁵. Reportes de casos de tratamiento con inmunoglobulina intravenosa en pacientes con miocarditis y falla cardíaca asociados a EGPA también han sido descritos⁴⁶.

Tabla 6. Recomendaciones EULAR/ERA - EDTA para el manejo de vasculitis asociadas a ANCA³⁵

Declaraciones	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
1. Se recomienda que pacientes con AAV deben ser manejados en colaboración cercano o un centro de expertos	3	C
2. Una biopsia positiva soporta fuertemente un diagnóstico de vasculitis y recomendamos biopsias para ayudar a establecer un diagnóstico nuevo y para futura evaluación en pacientes con sospecha de tener una recaída de vasculitis	3	C
3. Para la inducción de la remisión de AAV que comprometa un órgano nuevo o la vida del paciente se recomienda el tratamiento combinado de corticoides con ciclofosfamida o rituximab	1 para GPA/MPA 3 para EGPA	A para GPA/MPA C para EGPA
4. Para la inducción de la remisión de AAV que no comprometa un órgano se recomienda el tratamiento combinado de corticoides con metotrexate o micofenolato mofetil	1B	B para MTX C para MMF
5. Para una recaída mayor que comprometa un órgano o la vida del paciente se recomienda terapia como para un paciente nuevo con combinación de corticoides con ciclofosfamida o rituximab	1 para GPA/MPA 3 para EGPA y CYC 4 para EGPA y RTX	A para GPA/MPA C para EGPA y CYC C para EGPA y RTX
6. (i) Plasmáferesis podría ser considerado para pacientes con AAV y un nivel de creatinina >500 μmol/L (5.7 mg/dl) debido a una glomerulonefritis rápidamente progresiva en la aparición de una nueva enfermedad o recaída	1B	B
6. (ii) Plasmáferesis puede ser considerada solamente para el tratamiento de hemorragia alveolar severa	3	C
7. Para el mantenimiento de la remisión de AAV se recomienda el tratamiento con la combinación de corticoides a dosis bajas y azatioprina, rituximab metotrexate o micofenolato mofetil	1B para GPA/MPA 3 para EGPA y AZA	A para GPA/MPA C para EGPA y AZA
8. La terapia de mantenimiento de la remisión de AAV se recomienda ser continuada por lo menos 24 meses seguidos de la inducción de la remisión sostenida	4	D
9. Para pacientes con AAV refractaria a la terapia de inducción de la remisión se recomienda el cambio de ciclofosfamida a rituximab o de rituximab a ciclofosfamida. Estos pacientes deberían ser manejados en conjunto con, o referidos, a un centro de expertos para futuras evaluaciones y potenciales enrolamientos a ensayos clínicos	3	C
10. Se recomienda la evaluación clínica estructurada más que el seguimiento de los test ANCA que podrían informar para decisiones sobre cambios en el tratamiento de AAV	4	D
11. Se recomienda la investigación de hematuria inexplicable persistente en pacientes con previa exposición a ciclofosfamida	2B	C
12. Hipogammaglobulinemia ha sido notada después del tratamiento con rituximab. Se recomienda test de los niveles de inmunoglobulinas séricas previos a cada curso de rituximab y en pacientes con infecciones recurrentes	3	C
13. Se recomienda evaluaciones periódicas de riesgo cardiovascular para pacientes con AAV	2B	B
14. Se recomienda que pacientes con AAV deberían ser provistos de una explicación verbal clara de la naturaleza de su enfermedad, opciones terapéuticas, los efectos colaterales del tratamiento, y el pronóstico a corto y largo plazo	3	C
15. Se recomienda que posterior a la fase de inducción de la remisión del tratamiento, pacientes con AAV deben ser evaluados para la extensión y el impacto de las comorbilidades asociadas a su diagnóstico. Pacientes deberían ser advertidos de donde ellos podrían encontrar las terapias necesarias o el soporte para estas condiciones	4	D

AZA: azatioprina, **CYC:** ciclofosfamida; **RTX:** rituximab, **MMF:** micofenolato mofetil, **MTX:** metotrexate

TERAPIA DE MANTENIMIENTO

La azatioprina fue establecida como la droga de elección para el mantenimiento de la terapia en el estudio CYCAZAREM, en el que se introdujo la azatioprina luego de 3 meses de la inducción de la remisión clínica y no aparecieron más recaídas, sugiriendo su uso antes que continuar con ciclofosfamida por 12 meses⁴⁷. El rol de azatioprina como el agente preferido para la terapia de mantenimiento fue remarcado en un estudio que la comparó con micofenolato mofetil y metotrexate, no encontrándose estudios que soporten el uso de estas alternativas⁴⁸. Sin embargo, un reciente estudio controlado, randomizado que compara azatioprina con rituximab para la terapia de mantenimiento con 115 pacientes con AAV (MAINRITSAN), ha demostrado la superioridad de rituximab en prevenir recaídas en 28 meses⁴⁹. Este estudio se realizó seguido de varios estudios observacionales que demostraron la eficacia de Rituximab como agente de mantenimiento. La duración óptima de la terapia de mantenimiento con azatioprina no está clara, en un estudio se señaló que la duración del tratamiento debía mantenerse por lo menos dos años⁵⁰.

La óptima duración de los corticoides no está bien establecida aún. Para algunos autores los corticoides deben disminuirse de acuerdo al régimen escogido⁵¹, por ejemplo: pacientes con ciclofosfamida para terapia de inducción debe ser disminuido semanalmente. El rol de nuevos biológicos para el tratamiento de mantenimiento está siendo aún explorado. Agentes biológicos como Belimumab⁵² y Abatacept⁵³.

MORTALIDAD Y MORBILIDAD RENAL

Severa AAV son fatales sin un tratamiento oportuno, incluso las AAV tratadas están asociadas con un incremento de la mortalidad; sin embargo la sobrevida a largo plazo ha mejorado en las últimas 5 décadas pasadas. En un estudio de extensión de la Sociedad Europea de Vasculitis la sobrevida al año, 2 años y 5 años fue de 88%, 85% y 78% respectivamente, con una tasa de mortalidad de 2,6 comparado con la población general⁵⁴. En varias cohortes, la mortalidad fue más alta en pacientes con ANCA-MPO que en los que tenían ANCA-PR3, pero no fueron estadísticamente significativos⁵⁵. A pesar del incremento de sobrevida con el ingreso de terapias inmunosupresoras y corticoides, hay que considerar

que las AAV son enfermedades crónicas y tienen un mayor riesgo de complicaciones. El número de recaídas y la duración del tratamiento con corticoides en combinación con otros inmunosupresores están asociados al incremento acumulativo de daño de órgano en pacientes con AAV, siendo el pronóstico a largo plazo un punto central a considerar cuando se discute la estrategia del tratamiento con los pacientes. La tasa de recaída de pacientes con ANCA-PR3 comparado con ANCA-MPO está no asociada con una reducción de la sobrevida a largo plazo. Pacientes con ANCA-MPO tienen pobres resultados del compromiso renal respecto a los ANCA-PR3⁵⁶.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Savage C, Harper L, Cockwell P et al. Vasculitis. *BMJ* 2000;320:1325.
2. Fries JF, Hunder GG, Bloch DA et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for classification of vasculitis. Summary. *Arthritis Rheum* 1990;33:1135-6.
3. Acevedo-Vásquez E, Pastor-Asurza C. El desarrollo de la reumatología en los últimos treinta años. Una visión global y local. *Diagnóstico* 2008; 47(3): 133-8.
4. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K et al. Nomenclature of systemic vasculitides: the proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37:187-92.
5. 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;66:222-7.
6. Liu LJ, Chen M, Yu F et al. Evaluation of a new algorithm in classification in systemic vasculitis. *Rheumatology (oxford)* 2008;47:708-12.
7. Kamali S, Artim-Esen B, Erer B et al. Re-evaluation of 129 patients with systemic necrotizing vasculitides by using classification algorithm according to consensus methodology. *Clin Rheumatol* 2012;31:325-8.
8. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65(1):1-11. DOI 10.1002/art.37715.
9. Godman G, Churg J. Wegener's granulomatosis: pathology and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 1954;58:533.
10. Watts RA, et al. Classification, epidemiology and clinical subgrouping of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Nephro Dial Transplant* 2015;30(Suppl1):14-22.
11. Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R et al. Stable incidence of primary systemic vasculitides over five years: results from the German vasculitis register. *Arthritis Rheum* 2005;53:93-9.
12. Haugeberg G, Bie R, Bendvold A et al. Primary vasculitis in a Norwegian community hospital: a retrospective study. *Clin Rheumatol* 1998;17:364-8.
13. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Guerrero J et al. The Epidemiology of the primary systemic vasculitides in northwest Spain: implications of the Chapel Hill Consensus Conference definitions. *Arthritis Rheum* 2003;49:388-93.
14. Mohammad AJ, Jacobsson LT, Westman KW et al. Incidence and survival rates in Wegener's Granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and polyarteritis nodosa. *Rheumatology (oxford)* 2009;48:1560-5.
15. Fujimoto S, Watts RA, Kobashi S et al. Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis between Japan and the UK. *Rheumatology (oxford)* 2011;50:1916-20.
16. Shrei AG, Mandhadi R, Aldhalawi F et al. ANCA associated vasculitis in Hispanic Americans: unrecognized severity. *Clin Rheumatol* 2015;34(5):943-8.



17. Sánchez A, Acevedo-Vásquez E, Sánchez C y col. Epidemiología de las Vasculitis Sistémicas Primarias en una Población Latinoamericana. (Revista Chilena de Reumatología) Reumatología 2005; 21(3):145-50.
18. Sánchez A, Acevedo-Vásquez E, Sánchez C et al. Epidemiology of the Primary Systemic Vasculitides in a Latin-american population. Ann Rheum Dis 2006; 65(suppl2):378.
19. McKinney EF, Willcocks LC, Broecker V et al. The immunopathology of ANCA-associated vasculitis. Semin Immunopathol 2014; 36:461-478.
20. Stone JH. Vasculitides. The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: Wegener's granulomatosis, Microscopic polyangiitis and the Churg-Strauss Syndrome. Primer on the Rheumatic Diseases. Thirteenth edition. Springer Science 2008; 416-26.
21. Stone JH. The antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitides. Am J Med 2004; 117:39-50.
22. Muller K, Lin J. Orbital Granulomatosis with Polyangiitis (Wegener Granulomatosis). Arch Pathol Lab Med 2014; 138(8):1110-14.
23. Katsumata Y, Kawaguchi Y and Yamanaka H. Interstitial Lung Disease with ANCA-associated Vasculitis. Clinical Medicine Insights: circulatory, respiratory and pulmonary medicine 2015; 9(S1):51-56.
24. Syed R, Rehman A, Gautam V et al. Pauci-immune Crescentic Glomerulonephritis: An ANCA-associated vasculitis. BioMed Res Intern 2015(2015) ID402826. Doi:10.1155/2015/402826.
25. Cattaneo L, Chierici E, Pavone L et al. Peripheral Neuropathy in Wegener's Granulomatosis, Churg-Strauss syndrome and Microscopic Polyangiitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007; 78:1119-23.
26. Sánchez-Torres A, Acevedo-Vásquez E, Sánchez-Schwartz C et al. Clinical profile of microscopic polyangiitis: frequent diagnosis among the primary systemic vasculitides in peruvian mestizos. Ann Rheum Dis 2006; 65(Suppl 2):378.
27. Van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. Lancet 1985; i:425-29.
28. Kallenberg C. Usefulness of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in diagnosing and managing systemic vasculitis. Curr Opin Rheumatol 2016; 28:8-14.
29. Cornec D, Cornec-Le Gall E, Fervenza F et al. ANCA-associated vasculitis-clinical utility of using ANCA specificity to classify patients. Nat Rev Rheumatol 2016, doi: 10.1038/nrrheum.2016.123.
30. Pendergraft WF 3rd, Niles JL. Trojan horses: drug culprits associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA) vasculitis. Curr Opin Rheumatol 2014; 26:42-49.
31. Muirhead TT, Eide MJ. Images in Clinical Medicine. Toxic effects of levamisole in a cocaine user. N Eng J Med 2011; 16:364 e52.
32. Kain R, Tadena H, McKinney EF et al. High prevalence of autoantibodies to hLAMP-2 in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. J Am Soc Nephrol 2012; 23:556-66.
33. Fussner LA, Specks U. Can antineutrophil cytoplasmic antibody levels be used to inform treatment of pauci-immune vasculitis? Curr Opin Rheumatol 2015; 27:231-240.
34. Stone JH, Merkel PA, Spiera R et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. N Eng J Med 2010; 3:221-32.
35. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. Ann Rheum Dis 2009; 68:310-7.
36. Yates M, Watts RA, Bajema IM et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. Ann Rheum Dis 2016; 0:1-12. Doi:10.1136/annrheumdis-2016-209133.
37. Fauci AS, Katz P, Haynes BF et al. Cyclophosphamide therapy of severe systemic necrotizing vasculitis. N Eng J Med 1979; 301:235-8.
38. Lazarus B, John GT, Callaghan CO et al. Recent advances in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Indian J Nephrol 2016; 26:86-96.
39. Geetha D, Specks U, Stone JH et al. Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA associated vasculitis with renal involvement. J Am Soc Nephrol 2015; 26:976-85.
40. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. N Eng J Med 2010; 363:211-20.
41. Kronbichler A, Jayne DR. Should all patients with antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis be primarily treated with rituximab? Nephrol Dial Transplant 2015; 30:1075-81.
42. De Groot, Harper L, Jayne DR et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis: A randomized trial. Ann Intern Med 2009; 150:670-80.
43. Harper L, Morgan MD, Walsh M et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA associated vasculitis: Long term follow up. Ann Rheum Dis 2012; 71:955-60.
44. Walsh M, Catapano F, Szpirt W et al. Plasma exchange for renal vasculitis and idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis: A meta-analysis. Am J Kidney Dis 2011; 57:566-74.
45. Jarrot PA, Kaplanski G. Anti-TNF therapy and systemic vasculitis. Mediators Inflamm 2014; 2014:493593.
46. Mulhearn B, Bruce IN. Indications for IVIG in rheumatic diseases. Rheumatology (Oxford) 2015; 54:383-91.
47. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies. N Eng J Med 2003; 349:36-44.
48. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A randomized control trial. JAMA 2010; 304:2381-8.
49. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA associated vasculitis. N Eng J Med 2014; 371:1771-80.
50. Luqmani R. Maintenance of clinical remission in ANCA-associated vasculitis. Nat Rev Rheumatol 2013; 9:127-32.
51. Wall N, Harper L. Complications of long term therapy for ANCA associated systemic vasculitis. Nat Rev Nephrol 2012; 8:523-32.
52. US National Institute of Health. Belimumab in Remission of Vasculitis (BREVAS). Available from <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01663623>.
53. US National Institute of Health. Abatacept for treatment of relapsing, non severe, Granulomatosis with polyangiitis: 2015. Available from <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02108860>.
54. Flossmann O, Berden A, Groot K et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. Ann Rheum Dis 2011; 70:488-494.
55. De Jooze A, Sanders J, Stegeman C et al. Renal survival in proteinase 3 and myeloperoxidase-ANCA associated systemic vasculitis. Clin J Am Soc Nephrol 2013; 8:1709-17.
56. Robson J, Doll H, Suppliah R et al. Glucocorticoid treatment and damage in the antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitides: long term data from the European Vasculitis Study Group trials. Rheumatology (Oxford) 2015; 54:471-81.
57. Gonzales-Gay M, García-porrúa C, Guerrero J, et al. Arthritis Care and Research. 2003; 49:388-93.
58. Guillevin L, Durand-Gasselín B, Cevallos R, Gayraud M, François Lhote et al. Microscopic Polyangiitis. Clinical and Laboratory Findings in Eighty-Five Patients. Arthritis Rheum 1999; 42:421.
59. Hogan SL, Nachman PH, Wilkman AS, Jennette JC, Falk RJ (1996) Prognostic markers in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 1996; 7:23-32.
60. Westman K, Bygren PG, Olsson H, Ranstam J, Wieslander J. Relapse rate, renal survival, and cancer morbidity in patients with either Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis with renal involvement. J Am Soc Nephrol 1998; 9:842.
61. Cisternas M, Soto L, Jacobelli S, Marinovic MA, Vargas A et al. Clinical features of Wegener granulomatosis and microscopic polyangiitis in Chilean patients. Rev Med Chile 2005; 133:273.
62. Nuñez-Licona V. Medicina Legal de Costa Rica. Vol. 29 (1), Marzo 2012. ISSN 1409-0015.

Correspondencia: Eduardo M. Acevedo Vásquez

Correo electrónico: eduardo.acevedo267@gmail.com

Fecha de recepción del trabajo: 20 de Agosto 2016

Fecha de aceptación para la publicación: 12 de Setiembre 2016