



**AFECTACIÓN RENAL EN PACIENTES
CON VASCULITIS SISTÉMICA.
EXPERIENCIA EN LA PROVINCIA DE
CASTELLÓN ENTRE LOS AÑOS 2015-
2022**

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Facultad de Ciencias de la Salud – Universidad Jaume I

Curso académico 2022 – 2023

Autor: Vicent Ros Pardo

Tutoras: Dra. M^a Ángeles Fenollosa Segarra

Dra. M^a Teresa Pin Godos

Centro: Servicio de Nefrología

Hospital General Universitario General de Castellón y Hospital Universitario de La Plana

ÍNDICE

1. ABREVIATURAS.....	4
2. RESUMEN.....	5
3. ABSTRACT.....	6
4. EXTENDED SUMMARY.....	7
5. INTRODUCCIÓN.....	9
5.1. PATOGÉNESIS Y EPIDEMIOLOGÍA.....	9
5.2. CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO.....	10
5.3. CLÍNICA.....	11
5.4. AFECTACIÓN RENAL.....	13
5.5. TRATAMIENTO.....	14
5.5.1. TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN.....	14
5.5.2. TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO, RECAÍDAS Y CASOS REFRACTARIOS.....	15
6. OBJETIVOS.....	18
7. MATERIAL Y MÉTODOS.....	19
8. RESULTADOS.....	22
9. DISCUSIÓN.....	26
10. CONCLUSIÓN.....	31
11. AGRADECIMIENTOS.....	32
12. BIBLIOGRAFÍA.....	33
13. ANEXOS.....	36

1. ABREVIATURAS

AAV: vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrofilos

ANA: anticuerpo antinucleares

ANCA: anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos

anti-MBG: anticuerpo anti-membrana basal glomerular

C-ANCA: patrón de tinción citoplasmática en la inmunofluorescencia

Cr: creatinina

CAC: cociente de microalbuminuria-creatinina

EGPA: granulomatosis eosinofílica con poliangeítis

GN: glomerulonefritis

HD: hemodiálisis

HGUC: Hospital General Universitario de Castellón

HTA: hipertensión arterial

MPA: poliangeítis microscópica

MPO: autoanticuerpo dirigido contra las proteína mieloperoxidasa

ORL: otorrinolaringológico/a

P- ANCA: patrón de tinción perinuclear en la inmunofluorescencia

PCR: proteína C reactiva

PR3: autoanticuerpo dirigido contra la proteinasa 3

RTX: rituximab

TFG: trabajo de fin de grado

TFGe: tasa de filtración glomerular

TRS: terapia renal sustitutiva

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

VSG: velocidad de sedimentación globular

2. RESUMEN

Introducción: Las AAV son un tipo de vasculitis de vaso pequeño. Los pulmones y los riñones son los órganos más comunes de afectación. El daño renal se produce en forma de glomerulonefritis rápidamente progresiva tipo pauciinmune. El tratamiento en la fase de inducción consiste en la combinación de glucocorticoides y ciclofosfamida o rituximab.

Objetivo: Describir las características clínicas, analíticas, anatomopatológicas y supervivencia de los pacientes diagnosticados de AAV con afectación renal.

Material y métodos: Es un estudio observacional retrospectivo de 56 pacientes con AAV del servicio de Nefrología del HGUC entre enero de 2015 y diciembre de 2022, de los que se analizó información clínica, analítica, epidemiológica, datos urinarios, anatomopatológicos y terapéuticos previos al diagnóstico, al diagnóstico y cada 6 meses.

Resultados: 14 pacientes (25%) necesitaron terapia renal sustitutiva al inicio. Tras la inducción terapéutica a los 6 meses la creatinina fue de $1,91 \pm 0,83$, la microhematuria desapareció en el 100% de los pacientes y 8 (14,2%) siguieron con HD. La variación de los parámetros renales respecto de los valores al diagnóstico fue estadísticamente significativa ($p=0,00$). No hubo diferencia significativa del descenso de ANCA ($p=0,14$). La supervivencia combinada a los 1, 3 y 5 años fue 87,3%, 71% y 63,3%.

Discusión y conclusiones: La afectación renal de las AAV es mayor al 60% de los paciente y tiene repercusión clínica a nivel multisistémico. La supervivencia fue mayor a otras cohortes y la mortalidad fue menor, debido a un diagnóstico y tratamiento más temprano, así como mejora del tratamiento, tanto en eficacia, efectos adversos como en disminución de la dosis acumulada de corticoides.

Palabras clave: vasculitis asociadas a ANCA, glomerulonefritis, rituximab, supervivencia.

3. ABSTRACT

Introduction: AAV is a type of small vessel vasculitis. The lungs and kidneys are the most common organs of involvement. Renal damage is in the form of rapidly progressive pauciimmune glomerulonephritis. Treatment in the induction phase consists of a combination of glucocorticoids and cyclophosphamide or rituximab.

Objective: To describe the clinical, analytical, anatomopathological and survival characteristics of patients diagnosed with AAV with renal involvement.

Material and methods: It is a retrospective observational study of 56 patients with AAV from the Nephrology service of the HGUCS between January 2015 and December 2022, of which clinical, analytical, epidemiological, urinary, anatomopathological and therapeutic data prior to diagnosis, at diagnosis and every 6 months were analyzed.

Results: 14 patients (25%) required renal replacement therapy at the beginning. After therapeutic induction at 6 months creatinine was 1.91 ± 0.83 , microhematuria disappeared in 100% of patients and 8 (14.2%) continued with HD. The variation of renal parameters respect to the values at diagnosis was statistically significant ($p=0.00$). There was no significant difference in ANCA decrease ($p=0.14$). The combined survival at 1, 3 and 5 years was 87.3%, 71% and 63.3%.

Discussion and conclusions: Renal involvement of AAV is greater than 60% of patients and has clinical repercussions at multisystem level. Survival was higher than in other cohorts and mortality was lower, due to an earlier diagnosis and treatment as well as an improvement of the treatment, both in terms of efficacy, adverse effects and reduction of the cumulative dose of corticosteroids.

Key words: ANCA-associated vasculitis, glomerulonephritis, rituximab, survival.

4. EXTENDED SUMMARY

Introduction: AAV is classified as a small vessel vasculitis. It is a rare autoimmune disease that has been classified according to its clinical phenotype, histologic findings and ANCA specificity. Constitutional symptoms predominate and the lungs and kidneys are the most common organs of damage. Renal involvement in the form of rapidly progressive pauciimmune glomerulonephritis. Its treatment consists of two phases: the induction phase in the combination of glucocorticoids and cyclophosphamide or rituximab and another maintenance phase based on low dose glucocorticoids and azathioprine or rituximab.

Objective: The main objective was to describe the clinical, analytical and anatomopathological characteristics of patients diagnosed with AAV with renal involvement (GN) in a Spanish cohort. Likewise, to evaluate the efficacy and safety of RTX as induction treatment and to describe the survival and renal survival of patients diagnosed with AAV during follow-up.

Material and methods: We conducted a retrospective observational study of those patients diagnosed by the Nephrology service of the HGUC of OABV with renal involvement between January 2015 and December 2022. A total of 56 patients were included from whom clinical, analytical and epidemiological information was collected prior to diagnosis, clinical, serological information, urinary, anatomopathological and therapeutic data at diagnosis and every 6 months.

Inclusion criteria were: patients older than 18 years, diagnosis of ANCA-positive vasculitis with renal involvement and patients who had received any dose of RTX in the induction period. Exclusion criteria were: negative diagnosis of ANCA-positive pauciimmune vasculitis, diagnosis of ANCA-positive vasculitis but without renal involvement during the course of the disease. And patients in whom induction was performed with a drug other than RTX. The statistical studies used to analyze the variables were: Chi-square, the Kruskal-Wallis test, the rank test with Willcoxon sign and the Kaplan-Meier method to evaluate survival, considering values were considered significant if $p < 0.05$. The protocol for HGUC's Drug Research Ethics Committee was approved.

Results: The main signs and symptoms presented by the patients at the time of diagnosis appeared on average 41.23 days before and were as follows: 13 (23.2%) fever, 13 (23.2%) weight loss, 22 (39.3%) pulmonary symptoms, 6, 12 (21.4%) joint involvement and 18 (32.1%) renopulmonary syndrome. In the laboratory results, patients had a mean creatinine at 3.63 ± 2.78 mg/dL and eGFR 20.78 mL/min/1.73m². At the urinary sediment level 47 (83.9%) of the patients presented microhematuria. 46 patients (82.1%) were MPO type and 10 (17.9%) PR3 type. The distribution according to the Berden/Euvas histological classification of the subtypes was 8 (17.8%) crescentic form, 11 (24.4%) focal form, 12 (26.7%) mixed form and 14 (31.1%) sclerotic form. Fourteen patients (25%) required renal replacement therapy at the beginning of the study. After induction at 6 months, creatinine was 1.91 ± 0.83 , microhematuria disappeared completely, 8 (14.2%) continued with HD and 39.1% were positive for ANCA. The variation of renal parameters after induction with respect to values at diagnosis was statistically significant ($p=0.00$) except for ANCA positivity with $p=0.14$. At 1,3 and 5 years survival was respectively: renal 87.4%, 81.3% and 72.4%, patient survival 100%, 87.3% and 87.3% and combined survival 87.3%, 71% and 63.3%.

Discussion and conclusions: Renal involvement of AAV is greater than 60% of patients in the form of acute renal failure in the majority and microhematuria. The pathology has clinical repercussions at multisystemic level. The lung is, together with the kidney, the organ most damaged by AAV (40%). The study population was predominantly positive for MPO-ANCA. The focal histologic group has a significantly lower risk of chronic kidney disease and higher response to treatment. The overall mortality rate in AAVs with glomerulonephritis was higher than those in the general population after adjustment for age and sex. The severity of renal disease at presentation as well as the number of relapses were related to the risk of developing chronic kidney disease. Survival was higher than other cohorts and mortality was lower, which can be explained by earlier diagnosis and treatment as well as improved treatment, both in efficacy, adverse effects and decrease in the cumulative dose of corticosteroids.

5. INTRODUCCIÓN

5.1. PATOGÉNESIS Y EPIDEMIOLOGÍA

La vasculitis se define como la inflamación de los vasos sanguíneos con el consecuente daño de los órganos o tejidos a los que estos nutren (1).

La clasificación más aceptada es la propuesta en la Conferencia Internacional de Consenso de Chapel Hill en 2012 (CHCC 2012), que las clasifica principalmente según el tamaño de los vasos que estén afectos. En concreto, las Vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) (AAV), se engloban dentro de las clasificadas como de vasculitis de vaso pequeño, es decir, aquellas que dañan las pequeñas arterias intraparenquimatosas, arteriolas, capilares y vénulas (1).

Es una enfermedad autoinmune infrecuente, con una incidencia de alrededor de 20 por millón de habitantes al año en Europa y América del Norte. La incidencia aumenta con la edad, asociándose en el rango de edad de 60 a 70 años. Hay una ligera preponderancia masculina (2). Los ensayos controlados aleatorios en las últimas décadas han refinado la terapia de las AAV y las han transformado de una enfermedad fatal a una enfermedad crónica con curso recurrente y morbilidad asociada.

Su patogénesis es un proceso complejo de disregulación inmunitaria debido a influencia genética, ambiental (micropartículas como sílice, asbesto y metal o fármacos como la hidralazina, la minociclina, el propiltiouracilo y la cocaína contaminada), o causa infecciosa (*S. Aureus*, entre otros). Los neutrófilos son los principales mediadores de la lesión de los vasos. El mecanismo consiste en la exposición de los neutrófilos a citocinas inflamatorias (p. ej., interleucina (IL)-1 β y factor de necrosis tumoral (TNF)- α , lipopolisacárido, complemento C5a) que provocan la translocación de los autoantígenos (MPO, PR3) desde los gránulos primarios a la superficie celular de los neutrófilos. Los ANCA pueden unirse a estos autoantígenos en la superficie celular provocando la activación de neutrófilos (desgranulación), lo que resulta en varias respuestas proinflamatorias, incluida la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), enzimas líticas, metaloproteinasas de matriz y NET (trampas extracelulares de neutrófilos), que pueden causar daño del endotelio vascular (3). Las citocinas y la deposición tisular de

PR3 y MPO posibilitan asimismo el reclutamiento de células T autorreactivas y monocitos que aumentan la lesión tisular (2).

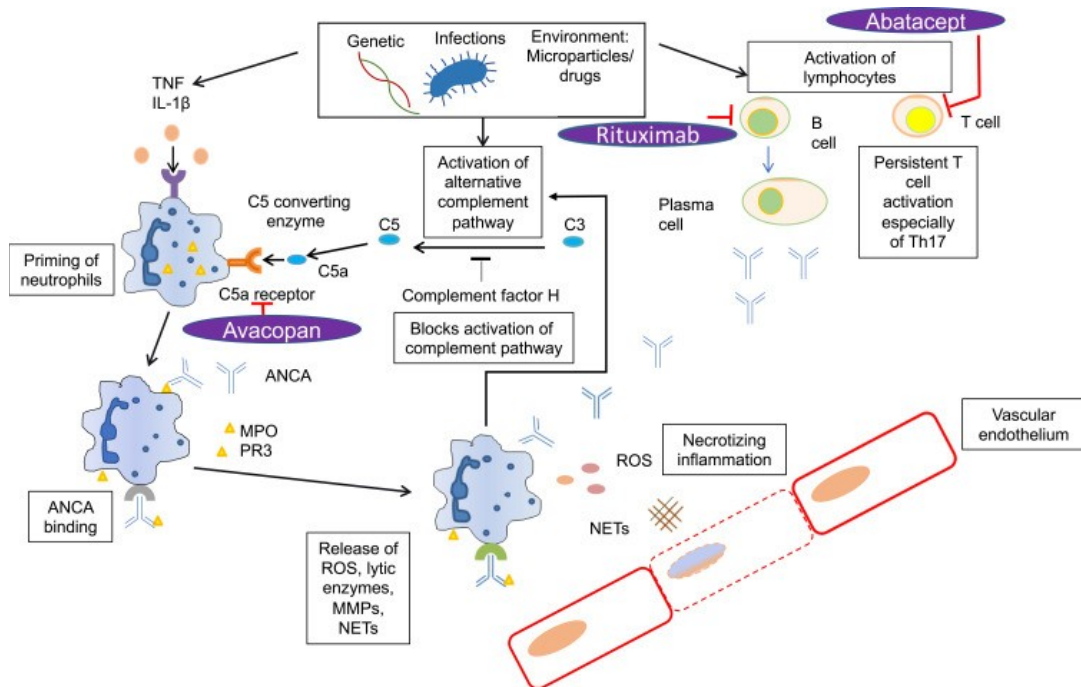


Figura 1: Fisiopatología de las AAV (3)

5.2. CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO

Las AAV se han clasificado según su fenotipo clínico, hallazgos histológicos y especificidad ANCA.

Las 3 entidades clinicopatológicas son: granulomatosis con poliangeítis (GPA) antes conocida como granulomatosis de Wegener, granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (EGPA) antes conocida como síndrome de Churg-Strauss y poliangeítis microscópica (MPA) (4). Recientemente se ha sugerido que las AAV deberían clasificarse de acuerdo con la especificidad de ANCA (enfermedad PR3-ANCA frente MPO-ANCA) (2). La combinación de C-ANCA-PR3 predomina en pacientes con GPA, mientras que la combinación de P-ANCA-MPO es predominante en MPA y EGPA. La mayoría de los p-ANCA son anti-MPO y la mayoría de los C-ANCA son anti-PR3. (Tabla 1), (4) El resultado positivo en ANCA también se ha relacionado con otras condiciones como hepatitis autoinmune, colitis ulcerosa, infección por virus de la hepatitis C o VIH o con endocarditis infecciosa (5)

	PR3-ANCA	MPO-ANCA	Negativo
GPA	75%	20%	5%
MPA	30%	60%	10%
EGPA	5%	45%	50%
Vasculitis limitada riñón	10%	80%	10%
Vasculitis inducida por fármacos	10%	90%	*a veces hay positividad para los dos marcadores

Tabla 1. Asociación del tipo de ANCA con tipo de entidad clinicopatológica (2).

El diagnóstico se basa en la combinación de hallazgos clínicos, estudios de imagen (radiografía), de laboratorio (PCR, hemograma, parámetros renales, sedimento de orina), así como la detección de los ANCA) y el estudio histológico renal (6). Es de utilidad reconocer un fenotipo clínico y excluir imitadores de vasculitis, así como evaluar la extensión de la misma a los distintos sistemas. Ante un paciente con una rápida disminución de la función renal con una alta sospecha de AAV se debe realizar un sedimento urinario en el que debemos esperar la aparición de hematuria glomerular o piuria sin infección. A continuación, se deben explorar síntomas y signos extrarrenales, descartar posibles infecciones y solicitar estudio autoinmune (ANCA, ANA, anti-MBG, complemento..) (6).

Los anticuerpos pueden detectarse en suero mediante dos técnicas complementarias:

- Inmunofluorescencia indirecta (IIF): discrimina el patrón de tinción citoplásmica (C-ANCA) y el patrón de tinción perinuclear (P-ANCA).
- ELISA: discrimina los ANCA dirigidos contra la proteinasa-3 (PR3) de los dirigidos frente mieloperoxidasa (MPO) (4).

Se ha estudiado que el subtipo ANCA no influye significativamente en las características clínicas. El riesgo de recaída sintomática se asoció más fuertemente con el tipo de enfermedad (es decir, GPA vs MPA) que con el subtipo ANCA (3).

5.3. CLÍNICA

No existe un cuadro clínico típico. Los síntomas constitucionales (fatiga, mialgia y fiebre, pérdida de peso) son prominentes y pueden estar presentes durante varios meses antes

de la presentación. Los pulmones y los riñones son los órganos más comunes de afectación (7). La gravedad de la enfermedad varía desde manifestaciones que amenazan la vida de los órganos hasta formas más leves (4). En la Tabla 2 se detallan las características propias de cada patología.

	MPA	GPA	EGPA
Síntomas constitucionales	55% – 80%	70% – 100%	30% – 50%
Cutáneo (sobretudo en extremidades inferiores)	Púrpura (35-60%)	Púrpura (10-50%)	Púrpura, rash cutáneo pseudourticaria. (50-70%)
ORL	Pocos pacientes (2-30%), no específica, no destructiva, no granulomatosa	Frecuente (50% - 95%): rinitis, sinusitis destructiva, nariz en silla de montar, deformidad del tabique nasal, otitis media, anosmia, hipertrofia/dolor de las encías/	Frecuente (20 - 80%) Rinitis alérgica, poliposis no destructiva.
Respiratorio	Frecuente (60% - 80%) : Hemorragia alveolar (posible asociación con fibrosis)	Frecuente (60% - 80%): nódulos pulmonares sólidos y/o excavados, hemorragia alveolar, estenosis bronquial y/o subglótica	Frecuente (50%): infiltrados irregulares, derrame pleural eosinofílico, rara vez nódulos, hemorragia alveolar (3-10%)
Neurológico (Mononeuritis periférica)	Posible (35%)	Posible (25%)	Muy frecuente (65% – 75%)
Renal	Muy frecuente: glomerulonefritis necrotizante extracapilar (80%)	Muy frecuente: glomerulonefritis necrotizante extracapilar (80%)	Infrecuente: glomerulonefritis necrotizante extracapilar (20%)
Otras afectaciones características	Trombosis venosa (7-8%). No hay granulomas en la biopsia renal.	Trombosis venosa (7-8%) afectación ocular, meningitis	asma (100%) miocardiopatía, aparece más 4 ^a -5 ^a década

Tabla 2. Características clínicas de cada entidad (5).

5.4. AFECTACIÓN RENAL

La AAV tiene predilección por el riñón, con más 75% de los pacientes, y su afectación es el predictor más importante de mortalidad (2). La expresión a nivel renal se manifiesta de forma variable, desde cuadros de hematuria asintomática hasta el desarrollo de un síndrome nefrítico con insuficiencia renal rápidamente progresiva oligoanúrica con hipertensión arterial, edemas, microhematuria y un grado variable de proteinuria, habitualmente subnefrótica (menos de 3 gramos al día) (7), así como otros cuadros como insuficiencia cardíaca o edema agudo de pulmón (8).

En el momento de la presentación, la insuficiencia renal es constante. El sedimento urinario suele demostrar hematuria glomerular con hematíes dismórficos, cilindros granulosos y leucocituria (8). Está asociada a una glomerulonefritis rápidamente progresiva, que se manifiesta por un deterioro de la función renal que cursa en días o semanas. Si siguiera la evolución natural, continuaría hasta insuficiencia renal terminal en la mayoría de los pacientes. En concreto, cursa como GN rápidamente progresiva tipo 3 necrotizante focal y segmentaria sin evidencia de depósitos de inmunoglobulinas en el glomérulo (pauci-inmune). A menudo es autolimitada al riñón. Las lesiones se caracterizan por la infiltración leucocitaria en las paredes vasculares, la necrosis fibrinoide y el daño vascular. A continuación, se produce el daño lítico y citotóxico sobre el vaso sanguíneo generando apoptosis y necrosis de los neutrófilos y de las células endoteliales. También se aprecia la presencia de proliferación extracapilar como consecuencia de la ruptura de la membrana basal glomerular (8).

El grupo de Berden (9) creó la siguiente clasificación según los hallazgos en la biopsia renal, siendo un elemento predictivo a largo término de fallo renal (5).

- La clase focal con $\geq 50\%$ de glomérulos normales tiene la menor progresión a trasplante o diálisis.
- La clase esclerótica con $\geq 50\%$ de glomérulos escleróticos globales tiene la peor progresión.
- La clase creciente con $\geq 50\%$ de medialunas glomerulares.
- La clase mixta sin predominio de un tipo de lesión tiene progresión intermedia.

Las semilunas fibrosas/esclerosantes causadas por la necrosis fibrinoide reflejan irreversibilidad del cuadro.

Los pacientes que presentan tasas de filtración glomerular < 50 ml/min tienen un 50 % de riesgo de muerte o insuficiencia renal a los 5 años (2). Los factores más importantes asociados con un mal pronóstico son la edad de inicio, la marcada disminución de la tasa de filtración glomerular (TFGe < 15 ml / min por por 1,73 m), una alta puntuación de actividad de vasculitis de Birmingham (BVAS), afectación pulmonar en la presentación y altos niveles de PR3 ANCA (10). La afectación renal al inicio es un predictor importante del resultado, los pacientes con PR3-ANCA tienen un mayor riesgo de recaída, mientras que los pacientes con MPO-ANCA se caracterizan por una peor función renal y niveles más altos de proteinuria al inicio de la enfermedad (11). Los pacientes con GN ANCA que se vuelven negativos para ANCA durante el seguimiento tienen bajo riesgo de recaída, y un aumento en el título de ANCA aumenta la probabilidad de recaída >11 veces (12).

5.5. TRATAMIENTO

Es importante un tratamiento precoz para reducir la mortalidad y evitar lesiones irreversibles (7).

El tratamiento consta de dos fases: inducción y mantenimiento.

5.5.1. TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN

Consiste en la combinación de glucocorticoides y ciclofosfamida o rituximab (13), con duración entre 3-6 meses.

- Los **corticoides** (CS) se administrarán inicialmente en bolos intravenosos (250-1000 mg/día de metilprednisolona durante 3 días) seguidos de prednisona oral (1 mg/kg/día, hasta un máximo de 80 mg/día, durante las siguientes 4 semanas), con pauta descendente posterior ajustada a la respuesta clínica (7).
- La **ciclofosfamida** en pulsos intravenosos contiene similar eficacia que la administración oral pero con menos dosis acumulada y menos efectos secundarios que la

administración oral. Los metabolitos de este fármaco son tóxicos para el urotelio y pueden causar cistitis hemorrágica a corto plazo y malignidad a largo plazo. A su vez, la ciclofosfamida se asocia con reserva ovárica reducida, insuficiencia ovárica e infertilidad masculina (13).

– El **rituximab** (RTX) es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 se administra por vía intravenosa, a dosis de 375 mg/m² x 4 semanas o dos dosis de 1000 mg separadas 15 días (5). Precisa ajuste de dosis según el recuento leucocitario y la función renal. La tasa de remisión alcanza aproximadamente el 75% en el tercer mes y el 90% en el sexto mes (7). En dos ensayos clínicos (RAVE y RITUXVAS) el rituximab no fue inferior a la ciclofosfamida y pareció más eficaz para la enfermedad recurrente. El grado de evidencia para el uso de rituximab en pacientes con EGPA es menor (13).

El rituximab es de elección en niños, adolescentes, mujeres premenopáusicas y hombres con deseo de mantener la fertilidad, enfermedad recurrente, pacientes con enfermedad asociada a PR3-ANCA, adultos mayores frágiles, y además permite un ahorro de glucocorticoides importante (5). Sus principales efectos adversos son: infecciones, reactivación hepatitis B (imprescindible solicitar serología de VIH) o neumonía por *P. jiroveci* pneumonia, reacciones infusionales, rash cutáneo, hipogammaglobulinemia, neutropenia (6).

La plasmaféresis (con reposición con plasma (en casos de hemorragia alveolar) o con albúmina) estaría indicada su asociación en casos de rápido deterioro de función renal, hemorragia alveolar o presencia de anticuerpos anti-MBG (13).

En pacientes que, tras 3 meses de tratamiento de inducción, permanecen dependientes de terapia de depuración extrarrenal y no tengan manifestaciones extrarrenales, se recomienda suspender el tratamiento (7).

5.1.2. FASE DE MANTENIMIENTO, RECAÍDAS Y CASOS REFRACTARIOS

Se recomienda combinación de glucocorticoides en dosis bajas y azatioprina o rituximab. La EULAR recomienda que la terapia se continúe durante al menos 24 meses después de la inducción de la remisión sostenida (individualizarse). El cese temprano de la terapia se asocia con un mayor riesgo de recaída (13).

- La **azatioprina**, aunque es eficaz en mantener la enfermedad, sus importantes efectos adversos (tumores sólidos, síndromes mieloproliferativos, infecciones) han obligado a buscar alternativas (7). Se prefiere en casos en los que la IgG sea menor de 300mg/dl, HbsAg + , en mujeres con deseo de quedarse embarazadas o cuando el rituximab no esté disponible (5).
- El **rituximab** ha conseguido resultados muy prometedores (13). Varios ensayos clínicos lo avalan como el RITAZAREM o MAINRITSAN 1, 2 y 3, que determinan la eficacia en cuanto a la recaída, la pauta, dosificación y tiempo de administración.

Por otra parte, se recomienda realizar profilaxis contra infecciones oportunistas (contra *Pneumocistis Jiroveci*) y a la vez disminuir las recaídas con trimetoprim-sulfametoxazol (160 mg/800 mg tres veces por semana) en todos los pacientes que están recibiendo terapia inmunosupresora (7).

La remisión de la enfermedad renal se define como la estabilización o mejora en el nivel de creatinina sérica y la resolución de la hematuria. La proteinuria puede estar presente durante la remisión, lo que refleja daño estructural/parenquimatoso (2). Otros datos de evaluación de la respuesta son el control de la enfermedad extrarrenal y la normalización de los marcadores inflamatorios. La persistencia ANCA en suero, su incremento o su cambio de negativo a positivo solo modestamente predicen futuras recaídas y no debe usarse para guiar decisiones terapéuticas, aunque se asocia con un mayor riesgo de recaída (5).

- Tratamiento de las **recaídas**.

Se define como incremento de la actividad de la enfermedad después de un período de remisión completa o parcial (7). Ante una recaída grave el manejo terapéutico debe ser igual al tratamiento de inducción inicial (ya sea con ciclofosfamida o rituximab) en el primer caso y asociar rituximab, plasmaféresis o inmunoglobulinas a la ciclofosfamida y los corticoides en los casos resistentes (13). Entre el 25 y el 50% de los pacientes sufren una recaída a lo largo de su vida y cada una de ellas conlleva en una mayor morbilidad, por lo que es esencial el reconocimiento temprano de la recaída (13). Para la inclusión en

el programa de trasplante renal se exige remisión de 6 meses independientemente del título de ANCA (5).

- Tratamiento de **casos refractarios**.

Se define como la persistencia o aparición de manifestaciones sistémicas de vasculitis, mientras se está recibiendo terapia inmunosupresora inicial (convencional) (7). En estos casos se recomienda modificar el tratamiento inicial, es decir, se debe cambiar de ciclofosfamida a rituximab o de rituximab a ciclofosfamida dependiendo de cuál fuese su tratamiento inicial (13). En pacientes en los que no se alcanza la remisión, se puede asociar terapia con inmunoglobulina intravenosa. Las causas son intolerancia al fármaco, no adherencia al mismo, enfermedades concomitantes, complicaciones del tratamiento, infección, malignidad o ineficacia del tratamiento (5).

6. OBJETIVOS

- **Objetivo principal:**

- Describir las características clínicas, analíticas y anatomopatológicas de los pacientes diagnosticados de AAV con afectación renal entre enero de 2015 y diciembre del 2022 por el Servicio de Nefrología del HGUC.

- **Objetivos secundarios:**

- Evaluar la eficacia y seguridad del RTX como tratamiento de inducción en la AAV
- Describir la supervivencia y supervivencia renal de los pacientes diagnosticados con AAV a lo largo del seguimiento.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional retrospectivo de aquellos pacientes diagnosticados por el servicio de Nefrología del HGUC de AAV con afectación renal entre enero de 2015 y diciembre de 2022. Se incluyeron un total de 56 pacientes. Los criterios de inclusión y de exclusión se muestran en la Tabla 1.

Una vez la muestra quedó definida, se procedió a revisar las historias clínicas de los pacientes para recoger los datos que se muestran a continuación.

De cada paciente se recogió la siguiente información clínica y epidemiológica previa al diagnóstico de AAV:

- Datos epidemiológicos: sexo.

- Antecedentes personales: tabaquismo, hipertensión arterial (HTA), dislipemia, diabetes mellitus (DM), obesidad, patología inmune, neoplasias, patología respiratoria, patología renal, patología cardíaca y patología infecciosa.

- Datos analíticos: creatinina (Cr) (mg/mL) y tasa filtrado glomerular estimado (TFGe) (mL/min/1,73m²).

Posteriormente se recogió la siguiente información en el momento en el que los pacientes fueron diagnosticados de AAV por el servicio de nefrología:

- Datos epidemiológicos: edad

- Datos clínicos: signos y síntomas y tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico.

- Datos serológicos: Cr (mg/dL), TFGe (mL/min/1,73m²) tipos y niveles de ANCA, nivel de complemento C3 (mg/dL), hemoglobina (g/dL), albúmina (g/dL), leucocitos (número absoluto) , linfocitos (número absoluto) , neutrófilos (número absoluto) , plaquetas (número absoluto), eosinófilos (%), PCR (mg/dL), VSG (mm/h) y anticuerpos antimebrana basal glomerular (Ac-AMB).
- Datos urinarios: CAC (mg/g), microhematuria (definida como la presencia de >10 hematies por campo en el sedimento urinario) y proteinuria de 24 horas (mg/gr).
- Datos anatomopatológicos: realización de biopsia renal (Si/No), tipo según la clasificación de Berden/Euvas, glomérulos esclerosados (%) y fibrosis intersticial (%).
- Datos terapéuticos: realización de plasmaféresis al diagnóstico (Si/No), protocolo de administración de RTX en la inducción, número de dosis de RTX administradas en la inducción y necesidad de hemodiálisis (HD) en el momento del diagnóstico.

Finalmente se recogió la siguiente información de los pacientes a lo largo del seguimiento durante el tiempo del estudio:

- Datos clínicos (recogidos cada 6 meses hasta el fin de seguimiento): Cr (mg/dL), TFGe (mL/min/1,73m²) y niveles de ANCA
- Datos urinarios (recogidos cada 6 meses hasta el fin de seguimiento): CAC (mg/g), microhematuria (definida como la presencia de >10 hematies por campo en el sedimento urinario) y proteinuria de 24 horas (mg/gr).
- Datos terapéuticos (recogidos cada 6 meses hasta el fin de seguimiento): administración de dosis de recuerdo de RTX (Si/No).

- Otros datos: número de meses de seguimiento, exitus durante el seguimiento (Si/No), necesidad de terapia renal sustitutiva (TRS) durante el seguimiento (Si/No), desarrollo de neoplasias y/o infecciones oportunistas durante el seguimiento (Si/No) y número total de dosis de RTX administradas durante el seguimiento.

Para el estudio estadístico, las variables cualitativas se presentan como frecuencia (%) y las variables cuantitativas se presentan como media \pm desviación estándar o como mediana y rango intercuartílico, según la normalidad demostrada por la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las pruebas estadísticas usadas para obtener los resultados planteados en los objetivos, fueron: Chi cuadrado, para relacionar dos variables cualitativas para muestras independientes; prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes las cuales la independiente es cualitativa y la dependiente cuantitativa; la prueba de rangos con signo de Willcoxon para pruebas relacionadas, cuya variable independiente es dicotómica no paramétrica y la dependiente es cuantitativa y la supervivencia evaluada mediante el método Kaplan-Meier. En todos ellos, se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. Este proceso se realizó con el paquete IBM SPSS Statistics 29.

Al tratarse de un estudio de investigación clínica, se realizó un protocolo para la aprobación por parte del Comité de Ética en Investigación con Medicamentos del HGUC. (Anexo)

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Diagnóstico de vasculitis ANCA positivo con afectación renal.
- Pacientes que hayan recibido alguna dosis de RTX en el periodo de inducción.

Criterios de exclusión:

- Diagnóstico de vasculitis pauciinmune ANCA negativo.
- Diagnóstico de vasculitis ANCA positivo pero que no hayan presentado afectación renal en el curso de la enfermedad.
- Pacientes en los que la inducción se haya realizado con otro fármaco diferente a RTX.

Tabla 3: Criterios de inclusión y exclusión del estudio.

8. RESULTADOS

Se recogieron un total de 56 pacientes: 31 (55,4%) mujeres y 25 (44,6%) varones. La edad media fue de 66,84 +/- 13,74 años.

En relación con los antecedentes personales de los pacientes 18 (28,6%) de ellos eran fumadores, 28 (58,8%) tenían un diagnóstico previo de HTA, 15 (26,8%) presentaban dislipemia, 7 (12,5%) presentaban diabetes mellitus, 5 (8,9%) eran obesos, 10 (17,9%) de ellos presentaba algún antecedente de neoplasia, 9 (16,1%) tenía algún antecedente de patología renal y 10 (17,9%) presentaba algún antecedente respiratorio.

Los signos y síntomas que presentaron los pacientes en el momento del diagnóstico fueron los siguientes: 13 (23,2%) presentaron fiebre, así como pérdida de peso, 22 (39,3%) presentaron alguna clínica pulmonar, 2 (3,6%) presentaron clínica cardiológica, 3 (5,4%) pacientes presentaron afectación cutánea, 3 (5,4%) presentaron afectación del sistema nervioso y 6 (10,7%) presentaron afectación ORL (Figura 2). También un 21,4% (12 pacientes) manifestó afectación articular y 18 pacientes (32,1%) desarrollaron un síndrome renopulmonar al diagnóstico. El tiempo transcurrido medio entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico definitivo fue de 41,23 días \pm 34,44.

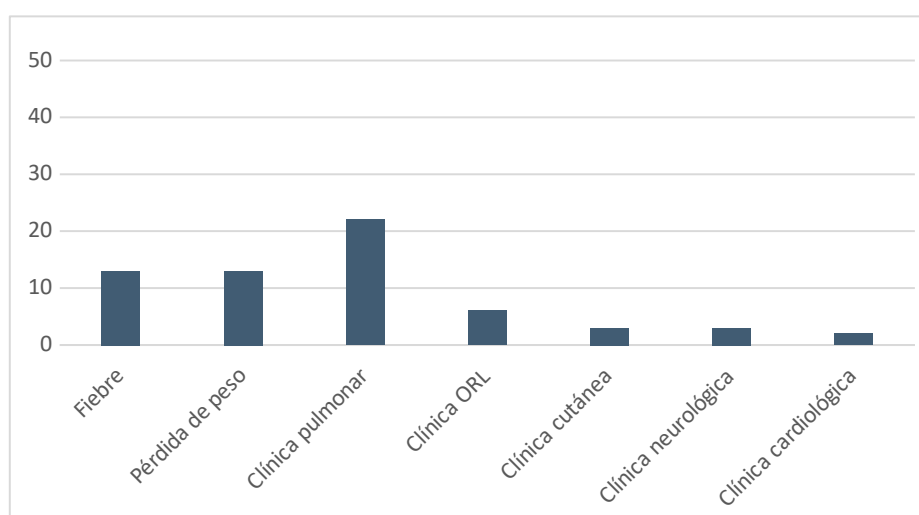


Figura 2: Clínica al diagnóstico.

Atendiendo a los resultados de laboratorio, los pacientes presentaron una Cr media previa al diagnóstico de 1,06 +/- 0,35 mg/dL, siendo en el momento del diagnóstico de la AAV de 3,63 +/- 2,78 mg/dL. La TFGe media previa al momento del diagnóstico fue de 68,56 mL/min/1,73m², reduciéndose en el momento del diagnóstico hasta 20,78 mL/min/1,73m². A nivel del sedimento urinario 47 (83,9%) de los pacientes presentaron microhematuria.

Los 56 (100%) pacientes presentaron positividad para autoanticuerpos ANCA a nivel serológico. De ellos 46 (82,1%) tenían especificidad para MPO y 10 (17,9%) para PR3. Se realizó una biopsia renal a 45 (80,4 %) de los pacientes, no pudiendo realizarse al resto como consecuencia de la fragilidad de los pacientes o de la situación clínica en el momento del diagnóstico.

Según la clasificación histológica de Berden/Euvas, 8 (17,8%) de estos pacientes correspondían a la forma crescéntica, 11 (24,4%) a la forma focal, 12 (26,7%) a la forma mixta y 14 (31,1%) a la forma esclerótica (Figura 3).

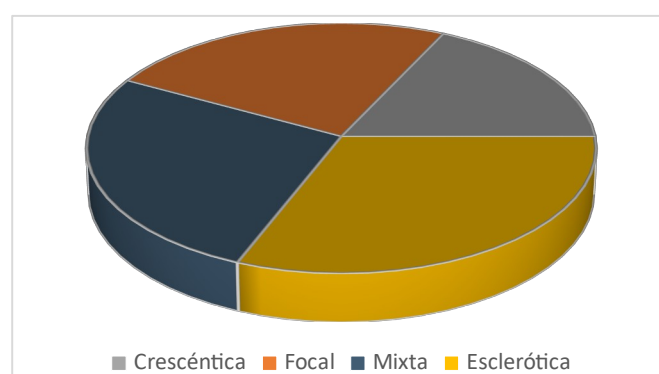


Figura 3: Clasificación histológica de Berden/Euvas.

La terapia de inducción más utilizada en los pacientes diagnosticados de AAV fue la combinación de RTX + glucocorticoides, utilizándose en 52 (92,9%) de los pacientes. De estos, 38 (67,8%) recibieron el protocolo RAVE, caracterizado por la administración de 4 dosis semanales de 375 mg/m² de RTX. Los 4 (7,1%) pacientes restantes, recibieron la combinación de RTX, glucocorticoides y ciclofosfamida.

En relación con la plasmaféresis, 11 (19,6%) de los pacientes recibieron plasmaféresis en el momento del diagnóstico, siendo las dos principales indicaciones la presencia de hemorragia pulmonar o de un fracaso renal agudo con necesidad de HD (Figura 5).

El 19,6% de los pacientes sufrió enfermedad renal crónica terminal durante todo el seguimiento (definido como necesidad de TRS) siendo $14,55 \pm 18,38$ la media de meses desde del diagnóstico. Asimismo, cabe destacar que 14 (25%) pacientes necesitaron hemodiálisis (HD) al diagnóstico debido a la gravedad del fracaso renal.

Tras la administración de la terapia de inducción, pudimos observar cómo 8 (14,2%) de los 14 pacientes que necesitaron HD en el momento del diagnóstico dejaron de precisarla. Asimismo, pudimos ver una mejoría significativa de la media de Cr de los pacientes, siendo ésta tras el periodo de inducción de $1,91 \pm 0,83$, así como una negativización de la microhematuria en todos los pacientes que la habían presentado en el momento del diagnóstico (Tabla 4).

	Al diagnóstico	Tras inducción (6 meses)	Significación estadística
Creatinina (mg/dL)	3,63 +/- 2,78	1,91 ± 0,83	p: 0,00
Microhematuria	45 (83,9%)	0 (0%)	p: 0,00
Necesidad de HD	14 (25%)	8 (14,2%)	p: 0,00
Positividad ANCA	56 (100%)	39,1%	p: 0,140

Tabla 4: Evolución de parámetros clínico-analíticos tras el periodo de inducción.

Relacionando la evolución de la función renal en función de la clasificación histológica de Berden/Euvas podemos observar como las clases focal y crescéntica son las que mejor responden al tratamiento y presentan una mayor mejora de la función renal (Tabla 5).

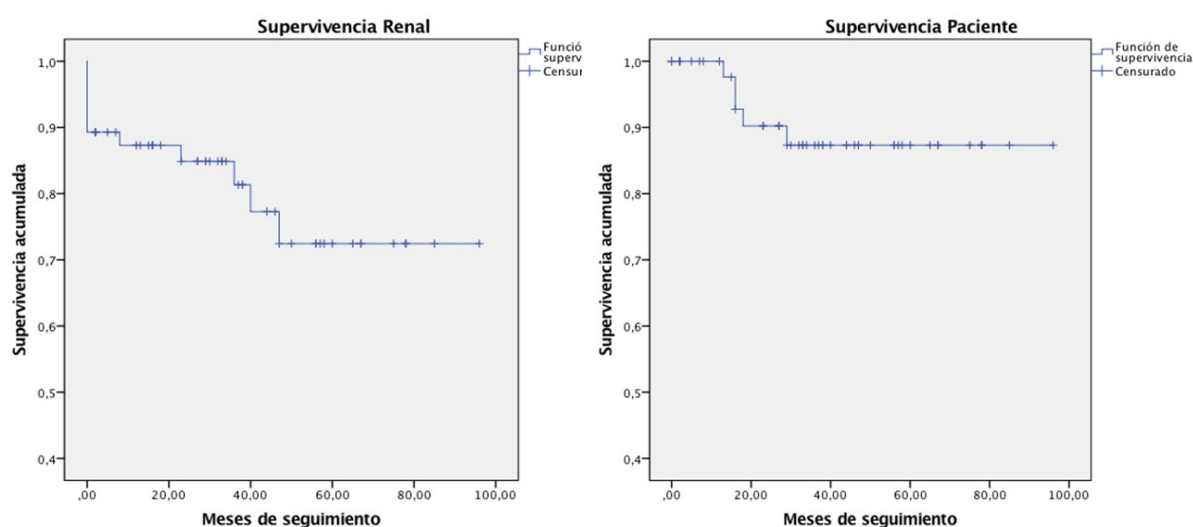
	Cr al diagnóstico (mg/dL)	Cr a los 6 meses (mg/dL)
Focal	3,50 +/- 4,56	1,40 +/- 0,63
Crescéntica	4,63 +/- 4,51	1,59 +/- 0,88
Esclerótica	3,20 +/- 1,33	2 +/- 0,62
Mixta	3,33 +/- 1,33	2,04 +/- 0,64

Tabla 5: Evolución de la función renal en función de la Clasificación de Berden/Euvas

A lo largo del seguimiento se observó una baja tasa de desarrollo de neoplasias, apareciendo en sólo 3 (5,35%) de los pacientes. En relación con las complicaciones infecciosas, 1 (1,78%) de los pacientes desarrolló una neumonía por *Aspergillus* y otro paciente desarrolló neumonía por *Streptococcus pneumoniae*. 4 (7,14%) de los pacientes desarrollaron neumonía por Covid-19, provocando el fallecimiento de 2 de los pacientes. Por último, sólo 2 (3,57%) desarrollaron un herpes zoster cutáneo.

El 14,3% (9 pacientes) causó éxitus durante el seguimiento siendo las causas de fallecimiento : 3 pacientes (5,1%) por la misma vasculitis 2 (3,4%) por infección, otros 2 (3,4%) por hemorragias y el resto (3,4%) son de causa desconocida.

En la Figura 4 y Tabla 6 se muestran representadas la supervivencia global, supervivencia renal y supervivencia combinada de los pacientes.



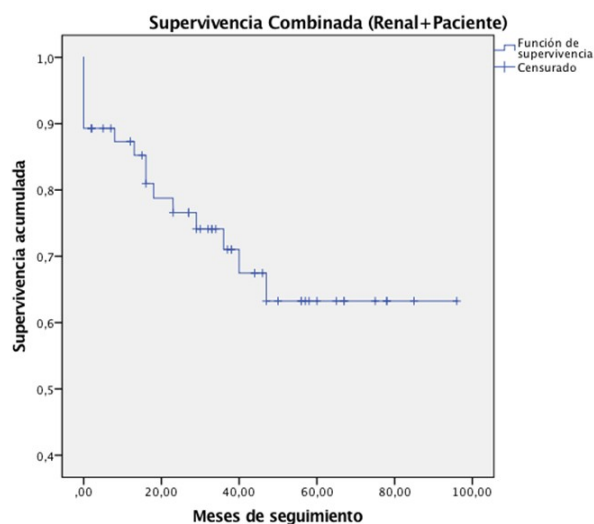


Figura 4: Representación gráfica de la supervivencia renal, global y combinada.

	6 meses	1 año	2 años	3 años	5 años
S. Renal	89,3%	87,4%	84,9%	81,3%	72,4%
S. Paciente	100%	100%	90,2%	87,3%	87,3%
S. Combinada	89,3%	87,3%	76,6%	71%	63,3%

Tabla 5: Evolución en porcentaje de la supervivencia de los pacientes a lo largo del seguimiento.

9. DISCUSIÓN

El propósito del TFG consiste en hacer un análisis descriptivo para caracterizar a los pacientes con vasculitis ANCA + con afectación renal diagnosticados entre 2015 y 2022 en la provincia de Castellón. La motivación es debida al cambio de pauta terapéutica en el tratamiento de inducción con la utilización del rituximab. Las AAV se presentan a nivel renal como una glomerulonefritis necrotizante segmentaria con formación de semilunas y

sin presencia de depósitos de inmunoglobulinas en la inmunofluorescencia. Es una patología poco incidente, con una tasa de incidencia anual de 1,2 por 100.000 habitantes o 7 casos al año, similar a las notificadas en otros estudios elaborados en distintas localizaciones (14, 15, 16) y existe un claro aumento con la edad (16). Las AAV asociadas PR3-ANCA son más frecuentes en caucásicos y son más comunes en el norte de Europa y los EE. UU., mientras que MPO-ANCA es más común en las regiones del sur de Europa (España) Asia y el Pacífico (17).

En nuestro estudio, la repercusión a nivel renal se refleja en los resultados de laboratorio y la clínica. Los pacientes presentaron una creatinina y TFGe media al diagnóstico de $3,63 \pm 2,78$ mg/dL y $20,78$ mL/min/1,73m² respectivamente, evidenciándose un empeoramiento claro respecto a cifras de ambos parámetros previamente medidos. El compromiso renal es del 100% al ser un criterio obligatorio en nuestro estudio, pero comparando con otros estudios, la afectación renal de las AAV es mayor al 60% (4, 18, 19). La insuficiencia renal aguda estuvo presente en la mayoría de pacientes, definido como deterioro brusco de la función renal por incremento de la creatinina sérica mayor a 1,5 veces su valor basal. Asimismo, la mayoría de los pacientes presentaron microhematuria, siendo el principal hallazgo al diagnóstico. Este hallazgo se relaciona fuertemente con la actividad renal de AAV y la microhematuria negativizó en casi todos los pacientes durante la remisión (18). La proteinuria no se correlaciona significativamente con la actividad de AAV al poder ser consecuencia de otras comorbilidades como hipertensión o diabetes (18).

La edad media fue de $66,84 \pm 13,74$ años, similar a estudios previos (14, 16, 17, 20). En nuestro estudio el porcentaje de pacientes con MPO-ANCA fue superior al PR3-ANCA, que en la literatura se asocia a mayor edad (4, 17, 21), al igual que en nuestra serie. La distribución entre sexos fue equilibrada, siendo la diferencia de porcentajes no superior al 10% (14, 15, 16, 17, 18).

El tiempo promedio transcurrido entre el comienzo de los síntomas y el diagnóstico de la enfermedad fue 41 días, manifiestamente inferior a estudios parecidos (4, 14). Esto se puede explicar debido a que la afectación renal es mayor en MPO-ANCA, que como hemos mencionado previamente, es mayoritaria en nuestra población, permitiendo un

diagnóstico más precoz, al contrario de la afectación extrarrenal que se suele diagnosticar más tardíamente en pacientes con GPA (asociada a PR3) que presentan menor expresión renal.

La cohorte española de *Solans-Laque et al.*(4) muestra antecedentes de consumo de tabaco, diabetes e hipercolesterolemia parecidos a los expuestos en este TFG, no obstante el porcentaje de pacientes con HTA fue más similar a la cohorte de *Titeca-Beauport et al* (20) que fue del 28,6%.

Clínicamente, la AAV tiene repercusión a nivel multisistémico, existiendo síntomas inespecíficos como fiebre, fatiga, dolor en las articulaciones y pérdida de peso (constitucionales) siendo estos los mayoritarios en la población estudiada, al igual que en otros estudios, pero se expresaron en menor porcentaje de pacientes respecto a otras series (4, 14, 19).

El pulmón es junto al riñón el órgano más dañado por las AAV. Aunque nuestro estudio casi el 40% mostraba afectación respiratoria, es menor la afectación respecto a otros estudios (4, 14, 18), y esta cifra se iguala a los resultados presentados por *Titeca-Beauport et al*. El porcentaje de pacientes que desarrollaron síndrome pulmonar-renal fue del 32,1% superior al descrito por *Solans-Laque et al* (4). En cuanto al resto de afectación extrarrenal al inicio de la enfermedad, fueron por orden descendente: clínica ORL, clínica gastrointestinal, clínica cutánea, clínica nerviosa, clínica cardíaca y oftálmica, presentándose de forma general en cifras inferiores a otros trabajos (4, 14, 18, 22), pudiéndose explicar por el diagnóstico precoz conseguido, en el estudio presente.

La población a estudio fue predominante positiva para MPO-ANCA (p-ANCA). Respecto a otros estudios el porcentaje varía debido a la localización de la muestra de pacientes y criterios de inclusión de cada estudio, siendo la proporción de MPO mayor en varios de los artículos (4, 14, 17, 20, 22). Los pacientes con MPO-ANCA, que causan mayor porcentaje de lesiones escleróticas a nivel histológico, se asocia con más elevado riesgo de enfermedad renal crónica, hemorragia alveolar y enfermedad pulmonar intersticial crónica (4, 21,22, 23). Los pacientes con anticuerpos PR3-ANCA, que se asocian a lesiones granulomatosas, tuvieron una mayor tasa de recaídas clínicas, pero menor

mortalidad y tienen más manifestaciones de las vías respiratorias superiores, oído, nariz y garganta (17, 20,23). Los anticuerpos ANCA son fútiles en la correlación con la gravedad de la clínica (18).

Aproximadamente el 25% de pacientes al diagnóstico requirieron terapia renal sustitutiva, siendo similar a otros estudios como *Chaudhry et al.* (24) ó *Mosakowska et al.* (18) y cifras inferiores al 60% de los pacientes en un estudio similar realizado en el HGUC en el periodo 1988 a 2007 de *Pin-Godos et al* (14). Se ha visto que los pacientes que necesitan TRS tenían peores tasas de supervivencia, quedando dependientes de esta técnica (11). Respecto a la supervivencia renal, fue del 87,4%, 81,3% y 72,4% a los 1, 3 y 5 años, cifras similares a las que se exponen por *Titeca-Beauport et al.* (20) y *Marco et al.*(17) y más altas en comparación a *Pin-Godos et al.*(14), que muestra una peor supervivencia de estos pacientes usuarios de diálisis respecto aquellos con tratamiento libre de diálisis.

Según la clasificación histológica de Berden/Euvas, los resultados en orden ascendente fueron: esclerótica, mixta, focal y crescéntica, igual que en el artículo *Chaudhry et al.* (24) y distinto al estudio de validación de la clasificación de Berden, siendo también distinta la distribución respecto a varios estudios como los resultados citados en *Titeca-Beauport et al* (20). El grupo focal tiene menor riesgo significativo de enfermedad renal crónica que el esclerótico, mixto y de semilunas (17). Nuestros resultados a los 6 meses confirman que los clasificados como tipos focal y crescéntrica tuvieron una mayor respuesta al tratamiento al mejorar la función renal respecto al resto de subtipos. El grado de insuficiencia renal se correlaciona con la presencia de semilunas e histología esclerótica en la biopsia renal (14, 25).

Con respecto al tratamiento de inducción en prácticamente la totalidad de los pacientes, se tuvo de referencia el protocolo RAVE, combinando corticoides y rituximab. En el ensayo clínico de *Jones et al.* (26) se comprobó una remisión similar al grupo de control tratado con ciclofosfamida. La tasa de filtración glomerular estimada mediana aumentó de 20 ml /min al inicio del estudio a 39 ml/min a los 12 meses y el cambio en el TFGe fue 5 ml/min mayor con rituximab. En los pacientes del grupo de rituximab que sobrevivieron al año fue del 93 %, aunque no fue superior al régimen convencional con ciclofosfamida y ambos tuvieron altas tasas de eventos adversos graves, sin existir diferencias en la

seguridad. La principal ventaja del rituximab fue que evita grandes dosis acumuladas de ciclofosfamida e inmunosupresión de mantenimiento.

Después de 6 meses se pudo comprobar que existía una mejoría estadísticamente significativa a nivel de parámetros renales: abandono de HD, disminución de la creatinina media de los paciente así como la negativización de la microhematuria. También se vió una negativización de los ANCA, siendo no significativamente relevante. La mejoría de la creatinina fue mayor que en otros estudios a los seis meses fue mayor que en otras series (18, 19).

La mortalidad durante el seguimiento fue de 14,3%. Este porcentaje es llamativamente inferior al 52,5% del estudio realizado en Castellón años antes (14). Estos datos pueden explicarse debido a un diagnóstico y tratamiento más temprano así como mejora sustancial del tratamiento, tanto en eficacia como en disminución de efectos adversos y tóxicos así como una reducción de la dosis acumulada de corticoides y ciclofosfamida (1). La supervivencia observada en esta cohorte, al año fue del 100%, 87,3%, 87,3% a los 1, 3, y 5 años valores superiores a los obtenidos entre otros en artículos como *Chaudhry et al.* (24), *Berti et al.*(15) o *Mohammed et al.* (16).

La tasa de mortalidad general para los pacientes con AAV con glomerulonefritis fue significativamente más alta que las de la población general después del ajuste por edad y sexo, respecto aquellos sin afectación renal (15, 27). Los estudios muestran una tasa de mortalidad global alrededor de 25% (4, 20, 27), manteniéndose predominantemente alto el porcentaje durante los primeros 6 meses (20, 27). Esta elevada tasa de mortalidad está relacionada con la gravedad de la enfermedad y con el número de infecciones bacterianas y oportunistas secundarias asociadas al tratamiento (4, 20). Los determinantes de mayor impacto en la mortalidad fueron la insuficiencia renal, la afectación cardíaca y la edad de inicio de la enfermedad mayor de 65 años (4). Las causas de los 9 fallecimientos se relacionan con estudios anteriores, siendo los motivos principales la etiología infecciosa, la propia actividad de la vasculitis, hemorragias, etiología cardiovascular y por malignidad (14, 17, 20 , 27).

Durante el periodo de seguimiento se constató un baja tasa (menor al 10%) de neoplasias, infecciones, en disonancia con los resultados presentados en investigaciones con pacientes con AAV. Durante la fase de inducción, se diagnosticaron más frecuentemente complicaciones infecciosas de tipo bacterianas (neumonías, infecciones del tracto urinario, septicemias) (4, 20). Los pacientes que padecen AAV presentan un número recaídas superior al 20% según varios estudios (1,17, 20) y estas no se relacionan con la gravedad clínica al diagnóstico (4).

Posteriormente, en la literatura existen factores de progresión/gravedad que afectan al pronóstico de la AAV, como la gravedad de la enfermedad renal al momento de la presentación además del número de recaídas, que se relacionaban con el riesgo a desarrollo enfermedad renal crónica (11, 24). El pronóstico renal se ve influido por la edad avanzada, el grado de insuficiencia renal al diagnóstico y la presencia de signos de lesiones crónicas en el túbulo e intersticio renal atrofia (22). Los parámetros descritos estratificaban mejor el pronóstico renal respecto al diagnóstico clínico o la especificidad de la serología (MPO vS PR3) (15, 23). Otros estudios afirman que las pruebas serológicas predicen mejor los resultados a largo plazo que las definiciones clásicas (MPA/GPA/EPGA) (21, 23).

Por otro lado, la limitación que se puede encontrar en este TFG es que al ser un diseño retrospectivo puede haber causado un sesgo de información y recuerdo. Además, los síntomas iniciales pueden ser tan larvados e inespecíficos que dificultan establecer el inicio exacto de la patología. Otro aspecto limitante ha sido el número relativamente escaso de pacientes recopilados, por lo que resulta difícil generalizar. Las ventajas es que los criterios de inclusión no han sido demasiado estrictos por lo que el resultado refleja bastante bien al conjunto de afectados por AAV y también el hecho que se ha realizado un seguimiento a largo plazo.

10. CONCLUSIÓN

Con todo lo expuesto se puede corroborar que el riñón es un órgano primordialmente afectado por la AAV, del mismo modo que causa una morbimortalidad relevante a los pacientes. Aún existen discrepancias en la manera de clasificar estos pacientes según la

clínica o la especificidad del ANCA y que marcadores determinan la evolución de la enfermedad. Asimismo, la mejora de los tratamientos inmunosupresores, como la indicación del rituximab en estas enfermedades, ha sido relevante para mejorar la supervivencia tanto renal como general de estos pacientes. Debido a las características intrínsecas de la patología es recomendable un inicio temprano del tratamiento una vez diagnosticado y un ajustado control de la enfermedad para minimizar las recaídas, la progresión del daño renal y en último término el fallecimiento del paciente. Por último, del estudio se refleja una necesidad de más ensayos clínicos e investigaciones que valoren la pauta de tratamiento más idónea según las características de cada paciente, intentando individualizar la asistencia a la presentación clínica así como para establecer más firmemente la etiología, fisiopatología y marcadores pronósticos de las AAV.

11. AGRADECIMIENTOS

En primer lugar me gustaría agradecer la ayuda y las correcciones que las tutoras siempre me han proporcionado. También a Hugo Vergara, residente de Nefrología, por el tiempo usado en la recogida de datos y por su colaboración en la elaboración de este TFG.

Y por supuesto, a mis padres y a Mario, por estar a mi lado en cada momento, confiar en mí y darme soporte.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Jennette, J. C., Falk, R. J., Bacon, P. A., Basu, N., Cid, M. C., Ferrario, F., Flores-Suarez, L. F., Gross, W. L., Guillevin, L., Hagen, E. C., Hoffman, G. S., Jayne, D. R., Kallenberg, C. G., Lamprecht, P., Langford, C. A., Luqmani, R. A., Mahr, A. D., Matteson, E. L., Merkel, P. A., Ozen, S., ... Watts, R. A. (2013). 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis and rheumatism*, 65(1), 1–11. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/art.37715>
2. Geetha, D., & Jefferson, J. A. (2020). ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 75(1), 124–137. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.04.031>
3. Austin, K., Janagan, S., Wells, M., Crawshaw, H., McAdoo, S., & Robson, J. C. (2022). ANCA Associated Vasculitis Subtypes: Recent Insights and Future Perspectives. *Journal of inflammation research*, 15, 2567–2582. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/JIR.S284768>
4. Solans-Laqué, R., Fraile, G., Rodriguez-Carballeira, M., Caminal, L., Castillo, M. J., Martínez-Valle, F., Sáez, L., Rios, J. J., Solanich, X., Oristrell, J., Pasquau, F., Fonseca, E., Zamora, M., Callejas, J. L., Frutos, B., Abdilla, M., Fanlo, P., García-Sánchez, I., López-Dupla, M., Sopena, B., ... Spanish Registry of systemic vasculitis (REVAS) from the Autoimmune Diseases Study Group (GEAS) of the Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) (2017). Clinical characteristics and outcome of Spanish patients with ANCA-associated vasculitides: Impact of the vasculitis type, ANCA specificity, and treatment on mortality and morbidity. *Medicine*, 96(8), e6083. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006083>
5. Ross, C., Makhzoum, J. P., & Pagnoux, C. (2022). Updates in ANCA-associated vasculitis. *European journal of rheumatology*, 9(3), 153–166. Disponible en: <https://doi.org/10.5152/eujrheum.2022.20248>
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group (2021). KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney international*, 100(4S), S1–S276. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.021>
7. Verde Moreno E, Torres Aguilera E, Macías Carmona N. Enfermedades Sistémicas y Riñón. Vasculitis. En: Lorenzo V., López Gómez JM (Eds). *Nefrología al día*. ISSN: 2659-2606. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/186>
8. Quiroga B, Luño J. Glomerulonefritis Rápidamente progresivas. En: Lorenzo V., López Gómez JM (Eds). *Nefrología al día*. ISSN: 2659-2606. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/187>
9. Berden, A. E., Ferrario, F., Hagen, E. C., Jayne, D. R., Jennette, J. C., Joh, K., Neumann, I., Noël, L. H., Pusey, C. D., Waldherr, R., Bruijn, J. A., & Bajema, I. M. (2010). Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 21(10), 1628–1636. Disponible en: <https://doi.org/10.1681/ASN.2010050477>
10. Westman, K., Flossmann, O., & Gregorini, G. (2015). The long-term outcomes of systemic vasculitis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 30 Suppl 1, i60–i66. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu392>

11. de Joode, A. A., Sanders, J. S., & Stegeman, C. A. (2013). Renal survival in proteinase 3 and myeloperoxidase ANCA-associated systemic vasculitis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 8(10), 1709–1717. Disponible en: <https://doi.org/10.2215/CJN.01020113>
12. Jennette, J. C., & Nachman, P. H. (2017). ANCA Glomerulonephritis and Vasculitis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 12(10), 1680–1691. Disponible en: <https://doi.org/10.2215/CJN.02500317>
13. Yates, M., Watts, R. A., Bajema, I. M., Cid, M. C., Crestani, B., Hauser, T., Hellmich, B., Holle, J. U., Laudien, M., Little, M. A., Luqmani, R. A., Mahr, A., Merkel, P. A., Mills, J., Mooney, J., Segelmark, M., Tesar, V., Westman, K., Vaglio, A., Yalçındağ, N., ... Mukhtyar, C. (2016). EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Annals of the rheumatic diseases*, 75(9), 1583–1594. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209133>
14. Pin-Godos, M.T., Hernández-Jaras, J., Torregrosa-de-Juan, E, Calvo-Gordo, C., Pons-Prades, R., García-Pérez, H., Fenollosa-Segarra, M.A., Asunción Ríus-Peris, A., Sánchez-Canel, J.J., Tamarit-Antequera, E., Rico-Salvador, I. (2009). Análisis retrospectivo de pacientes con vasculitis sistémica generalizada y severa: experiencia de un centro. *Dial Traspl.* 30(2), 42-45. DOI: 10.1016/S1886-2845(09)70968-3
15. Berti, A., Cornec-Le Gall, E., Cornec, D., Casal Moura, M., Matteson, E. L., Crowson, C. S., Ravindran, A., Sethi, S., Fervenza, F. C., & Specks, U. (2019). Incidence, prevalence, mortality and chronic renal damage of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis in a 20-year population-based cohort. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 34(9), 1508–1517. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy250>
16. Mohammad, A. J., Jacobsson, L. T., Westman, K. W., Sturfelt, G., & Segelmark, M. (2009). Incidence and survival rates in Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and polyarteritis nodosa. *Rheumatology (Oxford, England)*, 48(12), 1560–1565. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep304>
17. Marco, H., Draibe J., Villacorta, J., Quintana, L.F., Martín, N., García-Osuna, R., Cabre, C., Martín Gómez M.A., Balius, A., Saurina, A., Picazo, M., Gich-Saladich, I., Navarro-Díaz, M., Praga, M., Caverio, T., Ballarín, J., Díaz-Encarnación, M.M. (2018). Determinants of renal and patient outcomes in a Spanish cohort of patients with ANCA-associated vasculitis and renal involvement. *Clin Rheumatol* 37, 1065–1074. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3973-2>
18. Mosakowska, M., Kania, D. B., Szamotulska, K., Rymarz, A., & Niemczyk, S. (2021). Assessment of the correlation of commonly used laboratory tests with clinical activity, renal involvement and treatment of systemic small-vessel vasculitis with the presence of ANCA antibodies. *BMC nephrology*, 22(1), 290. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12882-021-02495-8>
19. Trivioli, G., Gopaluni, S., Urban, M. L., Gianfreda, D., Cassia, M. A., Vercelloni, P. G., Calatroni, M., Bettiol, A., Esposito, P., Murtas, C., Alberici, F., Maritati, F., Manenti, L., Palmisano, A., Emmi, G., Romagnani, P., Moroni, G., Gregorini, G., Sinico, R. A., Jayne, D. R. W., ... Vaglio, A. (2020). Slowly progressive anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated renal vasculitis: clinico-pathological characterization and outcome. *Clinical kidney journal*, 14(1), 332–340. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa139>
20. Titeca-Beauport, D., Francois, A., Lobbedez, T., Guerrot, D., Launay, D., Vrigneaud, L., Daroux, M., Lebas, C., Bienvenu, B., Hachulla, E., Diouf, M., & Choukroun, G. (2018). Early predictors of one-year mortality in patients over 65 presenting with ANCA-associated renal vasculitis: a

retrospective, multicentre study. *BMC nephrology*, 19(1), 317. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12882-018-1102-3>

21. Sada, K. E., Yamamura, M., Harigai, M., Fujii, T., Dobashi, H., Takasaki, Y., Ito, S., Yamada, H., Wada, T., Hirahashi, J., Arimura, Y., Makino, H., & Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan (2014). Classification and characteristics of Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study. *Arthritis research & therapy*, 16(2), R101. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/ar4550>

22. Oristrell, J., Loureiro-Amigo, J., Solans, R., Valenzuela, M. P., Monsálvez, V., Segarra, A., Amengual, M. J., Marín, A., Feijoo, C., & Tolosa, C. (2021). Relapse rate and renal prognosis in ANCA-associated vasculitis according to long-term ANCA patterns. *Clinical and experimental immunology*, 203(2), 209–218. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/cei.13530>

23. Oliva-Damaso, N., & Bombback, A. S. (2020). Proposal for a more practical classification of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Clinical kidney journal*, 14(5), 1327–1334. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa255>

24. Chaudhry, R., Bilal, A., Austin, A., Mehta, S., Salman, L., Foulke, L., Feustel, P., Zuckerman, R., & Asif, A. (2019). ANCA associated vasculitis: experience of a tertiary care referral center. *Jornal brasileiro de nefrologia*, 41(1), 55–64. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2018-0040>

25. Nohr, E., Girard, L., James, M., & Benediktsson, H. (2014). Validation of a histopathologic classification scheme for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. *Human pathology*, 45(7), 1423–1429. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2014.02.017>

26. Jones, R. B., Tervaert, J. W., Hauser, T., Luqmani, R., Morgan, M. D., Peh, C. A., Savage, C. O., Segelmark, M., Tesar, V., van Paassen, P., Walsh, D., Walsh, M., Westman, K., Jayne, D. R., & European Vasculitis Study Group (2010). Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *The New England journal of medicine*, 363(3), 211–220. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909169>

27. Flossmann, O., Berden, A., de Groot, K., Hagen, C., Harper, L., Heijl, C., Höglund, P., Jayne, D., Luqmani, R., Mahr, A., Mukhtyar, C., Pusey, C., Rasmussen, N., Stegeman, C., Walsh, M., Westman, K., & European Vasculitis Study Group (2011). Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Annals of the rheumatic diseases*, 70(3), 488–494. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/ard.2010.137778>

13. ANEXOS

CEIm

GENERALITAT
VALENCIANACASTELLÓ
DEPARTAMENT DE SALUT

**INFORME COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS (CEIm)
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE CASTELLÓ**

Doña Berta Claramonte Clausell, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Hospital General Universitario de Castelló,

CERTIFICA

Que el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE CASTELLÓ en su reunión del día 24 de abril de 2023, acta 5/2023, tras la evaluación de la propuesta realizada por D. Hugo Vergara del Proyecto de Investigación (TFG) titulado: Afectación renal en pacientes con vasculitis sistémica. Experiencia en la provincia de Castellón entre los años 2015-2022. Protocolo versión 1, marzo 2023.

Investigador Principal: Dr. Hugo Vergara Pérez

Servicio: Nefrología Hospital General Universitario de Castellón

Y teniendo en consideración las siguientes cuestiones:

1. Cuestiones relacionadas con la idoneidad del investigador y sus colaboradores.
2. Cuestiones relacionadas con la idoneidad de las instalaciones.
3. Cuestiones relacionadas con la idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y se consideran justificados los riesgos y las molestias previsibles para el sujeto.
4. Consideraciones generales del estudio.

EMITE UN INFORME FAVORABLE condicionado a:

- Aportar el cronograma del estudio.
- Explicar de manera explícita que el estudiante no accede a los datos personales del paciente.
- Cuaderno de recogida de datos: Suprimir el campo "nombre y apellidos".

A tener en cuenta:

Plazo para presentar las aclaraciones solicitadas: **60 días**.

Si una vez finalizado dicho plazo, no se hubiera recibido contestación del investigador, se entenderá que éste desiste de seguir con los trámites de evaluación del estudio que nos ocupa.

El Comité tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 223/2004, y su composición actual es la siguiente:

Presidente	D. Mario Ferrer Vázquez Facultativo Especialista Pediatría
Vicepresidente	D. Raimundo García Boyero Jefe Sección Servicio de Hematología
Secretaria	D^a Berta Claramonte Clausell Facultativo Especialista Neurología
Vocales	D^a Amparo Andrés Pruñonosa Graduada en Enfermería D. Manuel Batalla Sales Facultativo Especialista Medicina Familiar y Comunitaria D^a Amparo Bernat Adell Enfermera Especialista en cuidados médico-quirúrgicos D. Hugo Caballero Arzapalo

CEIm



GENERALITAT
VALENCIANA



Facultativo Especialista en neurocirugía

D^a Amparo Casanova Monroig

Licenciada en Derecho

D. José Vicente Castelló Carrascosa

Facultativo Especialista Alergología

D. Juan Vicente Esplugues Mota

Farmacólogo Clínico

D. Raúl Ferrando Piqueres

Jefe Servicio de Farmacia

D. Jesús Lucas García

Facultativo Especialista Pediatría

D^a M. Lidón Mateu Campos

Facultativo Especialista de Medicina Intensiva

D^a Nayara Pérez Sánchez

Facultativo Especialista Anatomía Patológica

D^a Maria Teresa Pitarch Saborit

Miembro lego

D^a Rocío Ramos Aparici

Facultativo Especialista Anestesiología y Reanimación

D^a Ana Sánchez Llopis

Facultativo Especialista en Urología

D. Carlos J. Soriano Navarro

Facultativo Especialista Cardiología

D. Juan Francisco Tosca Flores

Licenciado en Medicina y Cirugía. Experto en BPC

Que en dicha reunión del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos se cumplió el quórum preceptivo legalmente

Que en el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

Lo que firmo en Castellón a,

Secretaria Técnica del CEIm Hospital General Unversitario de Castellón