



UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE MEDICINA

ANÁLISIS DE CASO CLÍNICO SOBRE:

**“VASCULITIS ANCA POSITIVO: GRANULOMATOSIS MAS
POLIANGEITIS”**

Requisito previo para optar por el Título de Médico.

Autor: Delgado Ramos Cesar Andrés

Tutora: Dra. Esp. Jurado Melo Verónica Cristina

Ambato – Ecuador

Mayo 2018

APROBACIÓN DEL TUTOR

En mi calidad de Tutor en el Trabajo de Investigación sobre Análisis de Caso Clínico con el tema: **“VASCULITIS ANCA POSITIVO: GRANULOMATOSIS MAS POLIANGEITIS”** de Delgado Ramos Cesar Andrés, estudiante de la Carrera de Medicina, considero que reúne los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del Jurado examinador, designado por el Honorable Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias de la Salud.

Ambato, Mayo 2018

LA TUTORA

.....

Dra. Esp. Jurado Melo Verónica Cristina

AUTORÍA DEL TRABAJO DE GRADO

Los criterios emitidos en el Análisis del presente caso clínico: **“VASCULITIS ANCA POSITIVO: GRANULOMATOSIS MAS POLIANGEITIS”** así como también los contenidos, ideas, análisis y conclusiones son de exclusiva responsabilidad de mi persona, como autor de este trabajo de grado.

Ambato, Mayo 2018

EL AUTOR

.....
Delgado Ramos, Cesar Andrés

DERECHOS DE AUTOR

Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato para que haga de este Análisis de Caso Clínico o parte de, un documento disponible para su lectura, consulta y proceso de Investigación.

Cedo los derechos en línea Patrimoniales de mi Análisis de Caso Clínico dentro de las regulaciones de la Universidad, siempre y cuando esta reproducción no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autor.

Ambato, Mayo 2018

EL AUTOR

.....
Delgado Ramos, Cesar Andrés

APROBACIÓN DEL JURADO EXAMINADOR

Los miembros del Tribunal Examinador aprueban el Análisis de Caso Clínico, sobre el tema: **“VASCULITIS ANCA POSITIVO: GRANULOMATOSIS MAS POLIANGEITIS”** de Delgado Ramos, Cesar Andrés, estudiante de la Carrera de Medicina.

Ambato, Mayo 2018

Para constancia firman:

.....
PRESIDENTE /A

.....
1er VOCAL

.....
2 do VOCAL

DEDICATORIA

"Ninguna oportunidad u obligación mayores le hubiese tocado en suerte a un ser humano que la de ser médico. Al cuidar a los que sufren necesita pericia técnica, conocimientos científicos y comprensión humana. Quien realiza su tarea con valor, humildad y sabiduría, presta un servicio insustituible a su hermano el hombre y así elevara un edificio perdurable en lo más íntimo de su ser. El médico debe exigir a su destino que le sea asignada justamente tal tarea y no debe contentarse con menos"

-Tinsley R. Harrison-

El presente trabajo se lo dedico a mis hijos Antonella, Emilio, mi esposa Daniela que han sido la fuerza para llegar hasta aquí, el pilar fundamental de mi vida, son la razón que me levante cada día por el presente y el mañana, por ellos soy mejor cada día, a mi madre, gracias por la paciencia y su apoyo incondicional.

AGRADECIMIENTO

A mi Universidad Técnica de Ambato, por contribuir a la formación profesional de sus estudiantes y al engrandecimiento de la Patria.

A nuestros Maestros, por compartir sus conocimientos en nuestro proceso de formación profesional, personal y sobre todo por brindarnos su amistad.

De manera muy especial a mi Tutor Dra. Esp. Verónica Jurado por haberme brindado su apoyo en el camino hacia el cumplimiento de este trabajo, siendo guía y ejemplo de trabajo, honestidad, fortaleza y nobleza.

A todas las casas de salud especialmente al Hospital Carlos Andrade Marín, por permitirme obtener la información para la realización de este caso clínico.

ÍNDICE GENERAL

PORTADA.....	i
APROBACIÓN DEL TUTOR	ii
AUTORÍA DEL TRABAJO DE GRADO.....	iii
DERECHOS DE AUTOR.....	iv
APROBACIÓN DEL JURADO EXAMINADOR	v
DEDICATORIA	vi
AGRADECIMIENTO	vii
ÍNDICE GENERAL	viii
RESUMEN	x
SUMMARY	xii
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. OBJETIVOS.....	2
2.1. OBJETIVO GENERAL	2
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	2
3. RECOPIACIÓN Y DESCRIPCIÓN DE LAS FUENTES DE INFORMACIÓN DISPONIBLES	3
3.1. CAMPO	3
3.2.FUENTES DE RECOLECCIÓN	3
3.3.DOCUMENTOS A REVISAR	4
3.4.PERSONAS CLAVE A CONTACTAR	4
3.5.INSTRUMENTOS	4
4. DESARROLLO	5
4.1.PRESENTACIÓN DEL CASO	5
4.2.DESCRIPCIÓN DE FACTORES DE RIESGO	11
4.3.ANÁLISIS DEL CASO CLÍNICO	12
4.4.ANÁLISIS DE LOS FACTORES RELACIONADOS CON LOS SERVICIOS DE SALUD.....	37

4.5.IDENTIFICACIÓN DE LOS PUNTOS CRÍTICOS	27
4.6.CARACTERIZACIÓN DE LAS OPORTUNIDADES DE MEJORA	28
5. CONCLUSIONES.....	32
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	33
7. ANEXOS	37

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA

**“VASCULITIS ANCA POSITIVO: GRANULOMATOSIS MAS
POLIANGETIS”**

Autor: Delgado Ramos, Cesar Andrés

Tutora: Dra. Esp. Jurado Melo, Verónica Cristina

Fecha: Ambato, Mayo de 2018

RESUMEN

Las vasculitis sistémicas asociada con la presencia de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) representan un reto diagnóstico por el gran abanico de síntomas que presenta, en este caso se presenta un caso de una paciente femenina de 31 años de edad que presenta cuadro de tos más expectoración purulenta de dos meses de evolución, otorrea y pérdida de peso, con un diagnóstico provisional de tuberculosis, sin por cavernas que se evidencian en TAC de tórax, se inicia tratamiento antifúngico por 21 días sin mejoría, agregó episcleritis bilateral, hematuria y proteinuria. Se realiza biopsia renal que reporta colapso de luces capilares, esclerosis segmentaria y podocitos hipertróficos, se diagnostica como vasculitis asociada a ANCA tipo granulomatosis con poliangeítis, Recibió tres pulsos de metilprednisolona un gramo iv, seguido de ciclofosfamida una dosis cada tres semanas con mejoría clínica significativa.

PALABRAS CLAVES: DISNEA, EXPECTORACIÓN_HEMOPTOICA, OTALGIA, VASCULITIS, ANCA

TECHNICAL UNIVERSITY OF AMBATO
FACULTY OF HEALTH SCIENCES
MEDICAL CAREER

Author: Delgado Ramos, Cesar Andrés

Tutor: Dra. Esp. Jurado Melo, Verónica Cristina

Date: Ambato, May of 2018

“ ANCA POSITIVE VASCULITIS: GRANULOMATOSIS WITH POLIANGEITIS ”

SUMMARY

Systemic vasculitis associated with the presence of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) represents a diagnostic challenge due to the wide range of symptoms that it presents. In this case, a case of a 31-year-old female patient presenting with a cough is presented. purulent speculation of two months of evolution, otorrhea and weight loss, with a tentative diagnosis of tuberculosis, without caverns that are evidenced in chest CT, antifungal treatment was initiated for 21 days without improvement, I add bilateral episcleritis, hematuria and proteinuria. A renal biopsy was performed that reported capillary lumen collapse, segmental sclerosis and hypertrophic podocytes. It was diagnosed as granulomatosis-like vasculitis associated with poliangetis. It received three pulses of methylprednisolone in an iv gram, followed by cyclophosphamide one dose every three weeks with significant clinical improvement.

KEYWORDS: DISNEAS, EXPECTED_HEMOPTOIC, OTALGIA, VASCULITIS, ANCA.

1. INTRODUCCIÓN

Las vasculitis sistémicas suponen un importante reto diagnóstico para el clínico, ya que en función de los vasos y de los órganos afectados el espectro de manifestaciones clínicas es muy amplio y variado. Hay diferentes tipos de vasculitis y el curso de las mismas difiere enormemente de un paciente a otro, de manera que hay casos en los que las vasculitis se pueden incluso auto limitar, mientras que en otros existe riesgo vital. Para establecer el diagnóstico de vasculitis, el requisito fundamental es la sospecha diagnóstica. Posteriormente habrá que demostrar inflamación de los vasos y finalmente clasificarla en una entidad determinada. La clasificación precisa es relevante, ya que tiene implicaciones terapéuticas y pronósticas.

La incidencia anual es aproximadamente de 1/100.000 y la edad media de aparición de 50-60 años. Es poco frecuente su aparición en la infancia, antes de los 10 años.

La incidencia y la prevalencia de GPA son significativamente mayores en los informes del norte de Europa , mientras PAM es predominante en los informes del sur de Europa al igual que en el continente asiático, mientras que la incidencia de GPA y PAM eran iguales en un informe de Suecia.

Dentro de los datos disponibles en Latinoamérica es más frecuente la PAM en Perú seguida de Chile, con poca o escasa información de estudios epidemiológicos en países como Argentina, Uruguay, Venezuela, Ecuador y los países centroamericanos.

Algunas vasculitis se acompañan de granulomas extravasculares destructivos y dan lugar a nódulos o cavidades pulmonares y pseudotumor orbitario, entre otros. Los procesos reparativos (fibrosis) pueden también afectar funcionalmente a los órganos diana, especialmente el pulmón y el riñón.

Los ANCA y los anticuerpos antimembrana basal glomerular serán determinantes en el diagnóstico de un síndrome renopulmonar.

TEMA DE INVESTIGACIÓN:

“VASCULITIS ANCA POSITIVO: GRANULOMATOSIS MAS POLIANGEITIS”

2. OBJETIVOS:

2.1 OBJETIVO GENERAL

2.1.1 Describir las manifestaciones clínicas, factores de riesgo, complejidades diagnósticas, terapéuticas, pronósticas y complicaciones en un paciente con vasculitis ANCA positivo: granulomatosis mas poliangeitis.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.2.1 Identificar los factores de riesgo para la formación de vasculitis ANCA positivo: granulomatosis más poliangeitis.

2.2.2 Describir los procedimientos diagnósticos y terapéuticos utilizados durante manejo del paciente.

2.2.3 Proponer una estrategia diagnóstico-terapéutica para el manejo de pacientes con vasculitis ANCA positivo: granulomatosis mas poliangeitis.

3. RECOPIACIÓN Y DESCRIPCIÓN DE LAS FUENTES DE INFORMACIÓN DISPONIBLES

3.1. CAMPO:

Médico – Hospital Carlos Andrade Marín (Quito)

3.2.- FUENTES DE RECOLECCIÓN:

- Entrevista con el paciente para la recopilación completa de los datos y consentimiento para el seguimiento y presentación del presente caso.
- Entrevista con los médicos especialistas y médicos residentes quienes realizaron el seguimiento y tratamiento de la paciente.
- Historia clínica de la paciente del Hospital Carlos Andrade Marín No. 1543107 del sistema AS400, seleccionando evoluciones más relevantes, así como tratamiento administrado, interconsultas realizadas y resultados de exámenes de laboratorio solicitados.
- Para el análisis de este caso clínico se acudió a la revisión de artículos médicos actualizados con evidencia científica en conjunto con Base de Datos (Revisiones Bibliográficas) de la Universidad Técnica de Ambato a través de la cual se obtuvo definiciones, fisiopatología, métodos de diagnóstico y el consecuente tratamiento de la patología presentada.

3.3.- DOCUMENTOS A REVISAR:

Sistema AS400, evoluciones de trascendencia para el caso clínico, reporte de cultivos y bacteriológicos, Epicrisis de alta.

3.4.- PERSONAS CLAVE A CONTACTAR:

Expertos (Médicos tratantes del Servicio de medicina Interna del Hospital Carlos Andrade Marín).

3.5.- INSTRUMENTOS:

Biblioteca de la Facultad de Ciencias de la Salud Universidad Técnica de Ambato, transporte, equipo de computación, resma de papel bond, 75gr, A4, historia clínica, reportes de exámenes de laboratorio, reportes de exámenes de imagen, anillado, impresiones, internet, memoria flash, cámara fotográfica.

4. DESARROLLO

4.1. PRESENTACIÓN DEL CASO

Datos de filiación:

Paciente femenina de 31 años, mestiza, nacida en Imbabura y residente en la ciudad de Quito, soltera, instrucción superior, ocupación quehaceres domésticos, católica, de lateralidad diestra, grupo sanguíneo O+.

Antecedentes patológicos:

- Antecedentes patológicos personales: Gastritis hace 12 meses
- Antecedentes patológicos familiares: No refiere.
- Antecedentes quirúrgicos: No refiere.
- Alergias: Ninguna

Hábitos:

- Alimenticio: 3 veces /día
- Miccional: 3 veces /día
- Defecatorio: 1 vez/día
- Alcohol: Ocasional.
- Cigarrillo: no refiere
- Drogas: no refiere
- Medicamentos de uso habitual: no refiere
- Sueño: 6-8 h/día
- Actividad Física: Ninguna

Antecedentes Gineco - obstétricos:

- Gestas: 0 Partos: 0 Abortos: 0 Cesáreas: 0 HV: 0 HM: 0
- Talarquia: 16 años; Pubarquia: 13 años; Menarquia: 14 años.
- Fecha de última menstruación: No refiere.

- Periodos menstruales: ciclos regulares cada 30 días que duraban 3-5 días con flujo moderado.
- Dismenorrea: no
- Inicio de la vida sexual activa: 18 años
- Número de parejas sexuales: 1
- Enfermedades de transmisión sexual: no refiere
- Planificación Familiar: Ninguna
- Pap-test: no se ha realizado.
- Colposcopía: No refiere
- Mamografía: No refiere

Condiciones socioeconómicas

Paciente vive en zona urbana del cantón Quito, sector La Vicentina, departamento de ladrillo con 3 habitaciones, cocina y un baño, cuenta con todos los servicios básicos, vive con su madre, y hermano, se dedica a los quehaceres del hogar y al comercio. Paciente de medianos recursos económicos, con un ingreso regular

Motivo de consulta:

Tos productiva + Hemoptisis

Enfermedad actual:

Paciente con cuadro de aproximadamente 1 mes de evolución de otalgia derecha con otorrea amarillenta, a lo que se añade 1 semana después, tos productiva con expectoración amarillenta, en primera instancia no presentó hemoptisis pero si alza térmica no cuantificada, astenia diaforesis nocturna y pérdida de peso de aproximadamente 10 kilos, es diagnosticada de manera ambulatoria de neumonía y otitis para lo cual recibió varios esquemas de antibióticos de amplio espectro, sin presentar respuesta favorable. Ante persistencia de sintomatología, a la que se añade disnea de moderados esfuerzos e hipoacusia bilateral, es ingresada con diagnóstico inicial de neumonía comunitaria para lo cual recibe antibioticoterapia endovenosa con Piperacilina Tazobactam por 10 días con leve mejoría reflejada en disminución progresiva de leucocitosis, pero clínicamente persistía fiebre y tos productiva con expectoración de color marrón.

Por lo que transfieren a esta casa de salud HCAM para tratamiento especializado

Revisión de aparatos y sistemas:

- Hipoacusia hace un mes
- Respiratorio: Disnea de moderados esfuerzos que ha ido progresando

Examen Físico: En Emergencia se constatan las siguientes alteraciones

Tensión Arterial: 123/94

Temperatura: 36,8

Frecuencia Cardíaca: 100 lpm

Frecuencia respiratoria: 25 rpm

Sat O2 77 % Aire Ambiente

GLASGOW: 15/15 (O: 4, V: 5, M: 6)

- Cabeza:** normocefálica, cabello de implantación normal, color negro. Boca: mucosas orales húmedas, Conducto Auditivo Externo con secreción seca amarillenta no mal olor.
- Ojos:** pupilas isocóricas normoreactivas a la luz.
- Cuello:** Móvil tiroides no palpable OA.
- Tórax:** expansibilidad disminuida bilateral pulmones, murmullo vesicular abolido en base izquierda, murmullo vesicular disminuido en campo derecho.
- Corazón:** R1 y R2 sincrónicos con el pulso, no soplos.
- Pulmones:** Murmullo Vesicular disminuido, leves estertores basales.
- Abdomen:** suave depresible presencia de gastrostomía, Ruidos Hidro-aéreos presentes.
- Región inguino-genital:** presencia de sonda vesical permeable.
- Extremidades:** Simétricas, pulsos distales presentes.
- Neurológico:** paciente consiente orientada en tres esferas, disminución de agudeza auditiva, examen neurológico no revela patología aparente.

Se decide su ingreso al servicio de Neumología del Hospital Carlos Andrade Marín como una Neumonía Adquirida en la comunidad .

Indicaciones en Servicio de Neumología:

- 1. MONITOREO:** Manual: TA, temperatura, diuresis horaria, nivel de conciencia cada 2 horas, frecuencia respiratoria, oximetría de pulso permanente. Balance Ingesta / Excreta
- 2. CUIDADOS:** Generales de Enfermería, posición semisentada, cuantificación de hemoptisis, favor dar frasco, vigilancia respiratoria, O2 si SpO2 menor al 87%
- 3. TERAPIA:** DISH más cuidados Ceftriaxona 2 gramos IV cada 12 horas, hemocomponentes de acuerdo a controles de laboratorio.
- 5. LABORATORIO:** Biometría Hemática, plaquetas, Tiempo de Protrombina, Tiempo de Tromboplastina Parcial, glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, deshidrogenasa láctica, sodio, potasio, cloro, calcio. Radiografía estándar de tórax. TAC de torax Electrocardiograma.
- 6. PROCEDIMIENTOS:** Broncoscopia.

Exámenes complementarios realizados:

TAC Tórax de paciente: Nódulo calcificado en pulmón derecho, lesión heterogénea ocupativa en lóbulo inferior izquierdo, bronquiectasia de pared gruesa

BAAR en esputo: Negativo

CA199: Negativo

Hemocultivos: Negativo

Broncoscopia: Salida de secreción purulenta en moderada cantidad, no se aspira para no contaminar el canal de trabajo, tráquea eritema moderado generalizado, secreciones mucosas escasas, morfología conservada, carina central, engrosada, movilidad reducida con los movimientos respiratorios, árbol bronquial derecho se observa hasta los bronquios segmentarios con engrosamiento de bronquio principal derecho en su primer centímetro mucosa engrosada para luego volverse normal, bronquio de lóbulo superior con dos segmentos con mucosa granulada irregular mamelonada, que produce estenosis concéntrica, de bronquio del segmento anterior, en un 70%, Lóbulo medio y lóbulo inferior normal, Árbol bronquial izquierdo desde su entrada se evidencia mucosa irregular, granulada con presencia de lesiones sésiles, esta mucosa se extiende hacia la carina entre lóbulo superior y lóbulo inferior, produciendo estenosis concéntrica que disminuye su luz en un 70% y no permite el paso del equipo, luz de bronquio de lóbulo inferior se evidencia salida de secreción purulenta

HIV: Negativa

TAC tórax realizada en HCAM: Campos Pulmonares cavernas Bilaterales que miden entre 12 y 13 mm, infiltrado alveolar basal izquierdo, consolidación basal izquierda con importante derrame pleural que tiene una densidad de 21 UH, impresiona engrosamiento pleural.

ECO Abdominal: Normal

Tabla 1: Hemograma (19/05/2016)

	RESULTADO	REFERENCIA
Glóbulos blancos	12500	4.00-10.00
Neutrófilos	8,7%	50.0-70.0
Linfocitos	7.5%	20.0-40.0
Monocitos	5.7%	3.0-12.0
Hemoglobina	7,7 g/dl	11.0-16.0
Hematocrito	42.5%	37.0-54.0
Plaquetas	267000/uL	150000-450000

Fuente: AS400. Elaborado por: Delgado Andrés

Tabla 2: Química Sanguínea (04/10/2016)

	RESULTADO	REFERENCIA
Glucosa	115 mg/dl	70-100
Urea	10 mg/dl	25-35
Creatinina	0.44 mg/dl	0.85-1.0
Ácido Úrico	2.5 mg/dl	3.5-4.5

Fuente: AS400 HCAM. Elaborado por: Delgado Andrés

Tabla 3: Electrolitos (04/10/2016)

SODIO	136meq/L
POTASIO	3,9meq/L
COLORO	92meq/L

Fuente: AS400 HCAM. Elaborado por: Delgado Andrés

Tabla 4: (04/10/2016)

Parámetro	RESULTADO
Ac. Fólico	7,8
Vit B12	971
BUN	5
AST	15
ALT	17
PCT	0,43

Fuente: AS400 HCAM. Elaborado por: Delgado Andrés

Tabla 5: Pruebas Inmunológicas (04/10/2016)

ANA	Negativo
C3	190
IgA, IgM	Rangos Normales

Fuente: AS400 HCAM. Elaborado por: Delgado Andrés

Tabla 6: Otros Exámenes Complementarios (04/10/2016)

Biopsia de pulmón: Necrosis Licuefactiva en diferentes focos rodeado por abundantes histiocitos epiteliales que rodean y limitan las áreas de necrosis, se conoce además células gigantes multinucleadas, tipo Langerhans además de polimorfo nucleares.

La paciente permaneció hospitalizada aproximadamente 2 meses sin mejoría por lo que se replantea el diagnóstico diferencial y por medio de una reunión conjunta entre el servicio de reumatología, medicina interna y neumología se replantea el diagnóstico de vasculitis ANCA positivo: granulomatosis mas poliangeitis

4.2. DESCRIPCIÓN DE FACTORES DE RIESGO

En cuanto a los factores de riesgo relacionados con la paciente se encuentran:

- Indiferencia o poca importancia que la paciente dio a sus síntomas.
- El tiempo que pasó desde el inicio de los síntomas que son aproximadamente 15 días.
- El bajo peso que presentaba, además de la aparente pérdida de peso de aproximadamente 10 kg

4.3. ANÁLISIS DEL CASO CLÍNICO

La vasculitis es un reto diagnóstico para los médicos debido a su diversidad de presentaciones clínicas, ya que su diagnóstico tardío significa un mayor riesgo de complicaciones y afectación de órganos como el pulmón y los riñones. Para un diagnóstico primero debe existir la sospecha de la patología, los diferentes tipos de vasculitis se pueden agrupar por su etiología, patogénesis, histopatología, su presentación clínica además de la presencia de los anticuerpos anti citoplasma de neutrófilo, aunque su clasificación, no tienen una razón diagnóstica.

La primera vez que se informaron fue en 1982 los anticuerpos citoplásmicos anti neutrófilos (ANCA) en enfermos con lesión renal pauci-inmune. Existía la teoría de que estos anticuerpos estaban asociados a una infección de origen viral y tres años después se asoció a GCP. Estos anticuerpos son primordiales en la clasificación y diagnóstica de las vasculitis.

Los dos antígenos Principales: Proteinasa 3 (PR3) y mieloperoxidasa (MPO). Localizados en los gránulos de los neutrófilos y en los lisosomas peroxidasa positivos de los monocitos. Existen dos técnicas que pueden utilizarse para la detección de estos, más común es la inmunofluorescencia seguida por la técnica de ELISA. (Falk, 2017)

En la inmunofluorescencia hay dos patrones que podemos observar: uno con coloración específica marcada en el citoplasma que es C-ANCA y otra coloración perinuclear P-ANCA

Existen algunas limitaciones en esta prueba, hay un patrón subjetivo ya que esta sujeta a la interpretación visual del operador y su experiencia para identificar los patrones ya sea este patrón citoplásmico o perinuclear. Los valores de normalidad no se encuentran definidos por lo que hay compararlos con estudios en centros de investigación de mayor experiencia con pacientes ANCA positivos, los pacientes con anticuerpos antinucleares por lo general tienen valores P-ANCA positivos siendo este un falso positivo. Existen casos especiales en que puede haber una positividad dual a MPO

Los anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos están relacionados con: Granulomatosis con poliangitis (GCP), poliangitis microscópica (PAM), granulomatosis con poliangitis

eosinofílica (GCPE, Churg-Strauss), enfermedad de anticuerpos anti membrana basal glomerular (GBM) y algunas vasculitis inducidas por drogas. (Falk, 2017)

Fue diferenciada en 1948 por Davson, confundida frecuentemente con poliarteritis nodosa . Las manifestaciones clínicas están resumidas en la Tabla 2, éstas fueron recopiladas de cuatro series clínicas, teniendo como constante la afectación renal. La edad de comienzo generalmente oscilaba entre 40 y 59 años, pero se han descrito casos en ambos extremos etarios. (Edward & Budd, 2006)

Cerca del 90 % de los pacientes con PAM son ANCA positivos, pero a diferencia de la GCP la mayoría de los pacientes son positivos para MPO ANCA, con escasas excepciones de PR3 ANCA. Por el hecho de que pueden ser positivos estos dos marcadores en GCP y en PAM la diferenciación debe ser realizada por medio de una biopsia. La serología ANCA ayuda a distinguir entre poliarteritis nodosa y PAM, dado que la poliarteritis nodosa no está asociada a los marcadores ANCA. (Falk, 2017)

Manifestaciones clínicas	Porcentaje
Síntomas constitucionales	76-79
Fiebre	50-72
Enfermedad renal	100
Artralgias	28-65
Púrpura	40-44
Enfermedad pulmonar (hemorragias, infiltrados, derrame)	50
Enfermedad neurológica	28
Oído, nariz, garganta	30

Edward y Budd (2006)

La diferencia principal entre la GCP y PAM es la presencia de granulomas en la biopsia sugestivo de GCP, clínicamente son indistinguibles a no ser por este detalle. El tratamiento se basa en los mismos principios que la GCP(Edward y Budd, 2006)

Granulomatosis con poliangitis eosinofílica:

Definida por Churg-Strauss en 1951 y se caracteriza por los siguientes tres hallazgos histopatológicos: Infiltración de eosinófilos, vasculitis necrotizante y granulomas extravasculares, que luego se agregaron tres características clínicas que son: Eosinófilos mayor a 1500 células/ml en sangre , asma y vasculitis sistémica. La patogenia se encuentra relacionada con procesos alérgicos. La diferencia más significativa de GCPE y PAM es el recuento de eosinófilos en sangre sin causa aparente además de afectación renal que rara .(Edward & Budd, 2006)

Al menos el 50 % de enfermos con GCPE presentan ANCA positivo, este porcentaje se incrementa cuando la enfermedad se encuentra o no se ha instaurado ningún tratamiento. La tendencia de la patología es a ser MPO aunque sí se han descrito casos de PR3. Pacientes ANCA positivos tienen una mayor tendencia a padecer hemorragia alveolar, glomerulonefritis y daño neurológico, y que si son ANCA negativos hay una tendencia a sufrir daño cardíaco y pulmonar. Hasta el momento, no hay un consenso en la literatura sobre las diferencias clínicas de este patrón. (Falk, 2017)

Las principales características clínicas en estos pacientes son :

- Enfermedad renal en el 100 % de los casos.
- Debilidad generalizada en el 44 %.
- Hemorragia pulmonar en un 44 %.
- Otros síntomas respiratorios en un 19 %.
- Enfermedad del oído, nariz, laringe o sinusitis en el 11 %

Granulomatosis con poliangitis:

El Colegio Americano de Reumatología, la Sociedad Americana de Nefrología y la Liga Europea Anti Reumatismo en el 2011 dieron la recomendación de cambiar el nombre de granulomatosis de Wegener a granulomatosis con poliangitis (GCP) para un nombre basada en la causa y descripción de esta enfermedad. (Falk RJ, 2011)

La GCP descrita por vez primera en 1931 por Klinger. En 1939 Friedrich Wegener un patólogo, describió ampliamente casos similares. La alteración de las vías respiratorias superiores e inferiores fue diferente en la poliarteritis nodosa con la que normalmente se confunde esta patología. (Edward & Budd, 2006)

EPIDEMIOLOGIA

No existen estudios rigurosos de GCP debido a su cuadro clínico poco específico. El Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (NIH) menciona que afecta a los dos sexos por igual, seda en pacientes de todas las edades y es más frecuente en individuos de raza blanca. Según Anthony y colaboradores, la edad media de inicio es a los 41 años. La prevalencia de GCP según la base de datos de la encuesta de egreso hospitalario nacional de Estados Unidos (NHDS) es de 3 por cada 100.000 habitantes, de los cuales únicamente el 0,1 % poseía menos de 19 años, el 80,9 % eran de raza blanca, sin evidencia de diferencias estacionales evidentes en las fechas de hospitalización. Existen formas menos graves de GCP que no necesariamente son causa de ingreso hospitalario por lo cual se asume que este valor fue subestimado. (Edward & Budd, 2006) En el Ecuador no se encuentran datos epidemiológicos registrados sobre dicha enfermedad. Únicamente se encuentra la descripción de casos aislados en internet encontrándose 2 en la ciudad de Guayaquil, 1 en la ciudad de Quito y 1 en la ciudad de Ambato.

FISIOPATOLOGÍA

Según Edward & Budd (2006), la GCP no tiene una causa definida identificada, hasta el momento se ha descrito una prevalencia elevada de los antígenos leucocíticos humanos HLADR1 y HLA- DQw7 en un número limitado de pacientes con GCP. No se ha encontrado asociación con enfermedades infecciosas en los meses de invierno. Los exámenes del líquido tras el lavado broncoalveolar y las muestras de biopsia pulmonar en personas con GCP no revelaron bacterias, hongos, ni virus cuando se trataba del inicio reciente de la enfermedad. El papel de los anticuerpos PR3-ANCA no se ha determinado tampoco, pese a su asociación entre estos y GCP. La especificidad de los anticuerpos mencionados, PR3-ANCA, puede llegar a ser de 90 al 97% para GCP y mucho más si la enfermedad se encuentra en fase activa ya que se producen en el tejido linfoideo, sin embargo no se desarrollan si se encuentra en fase de remisión. Se ha demostrado con estudios ex vivo e in vitro que se produce translocación de PR3 desde el compartimiento intracelular hasta la superficie de la célula en cuyo lugar es ligado a los anticuerpos que se encuentran en la circulación periférica tras la activación de los polimorfonucleares y monocitos, teniendo como función potenciar la degranulación, la

bomba respiratoria de los neutrófilos y su activación. Se cree que las células endoteliales pueden ser un objetivo directo de los ANCA, pese a ello no se ha llegado a establecer su relación en la patogenia de la GCP. (Edward & Budd, 2006)

La participación de las células T es menos directa que el efecto patógeno de los ANCA. Al realizar la toma de biopsias existe la presencia de infiltrados de polimorfonucleares y mononucleares, los mismos que están formados por células plasmáticas, monocitos y células T con un marcado predominio de CD 4. Se ha encontrado que antes de una recaída los niveles de interleucina 2 tienden a subir, lo cual indica que se encuentran células T activadas. (Edward & Budd, 2006)

CLÍNICA

La GCP se caracteriza por daño en el aparato respiratorio superior e inferior junto con daño renal, sin embargo, hay formas leves que cursan sin afectación renal.

La clínica de esta afectación puede ser leve o rápidamente progresiva. La variante leve puede ser subdiagnosticada con frecuencia, retrasando su diagnóstico meses o años. No existen exámenes complementarios que ayuden a la diferenciación de pacientes que se mantendrán en un estadio leve o que tendrán un avance acelerado y progresivo. (Edward & Budd, 2006) Esta patología cursa con fiebre en un cuarto de los pacientes y hasta en la mitad durante su evolución posterior.

Se ha evidenciado pérdida del 10 % de peso en el 15 % de los pacientes al inicio de la enfermedad y el 35 % de los pacientes durante su progresión. Las manifestaciones en las vías aéreas superiores aparecen en un porcentaje del 70 % de los pacientes al inicio y posteriormente en el 90 % de los casos descritos. (Jennette JC, 1997)

En el 64 % al 80 % de los casos puede aparecer alguna enfermedad nasal la misma que puede ser: tumefacción de la mucosa con obstrucción nasal, perforaciones septales, epistaxis, exudado sero-sanguinolento, úlceras nasales costrosas y deformidad en silla de montar. Uno de los asgos más frecuentes es la sinusitis, la misma que se encuentra del 50 % al 75 % al inicio de la enfermedad, pero durante su progresión se ha descrito hasta en el 85 % de los casos.

El problema otológico más frecuente es la otitis media serosa con un porcentaje que va desde el 25 % al 44 % y en un cuarto de los casos puede llegar a complicarse con una infección supurativa. Se han descrito grados de sordera significativa del 14 % al 42 % de los casos. (Edward & Budd, 2006)

Las manifestaciones pulmonares al inicio ocurren en el 45 % de los casos y durante el curso de la misma puede llegar a aparecer en el 87 % de los casos. Los síntomas más comunes son tos, hemoptisis y pleuritis. Entre los hallazgos radiológicos más frecuentes encontramos: Infiltrados pulmonares en el 67 %, nodulaciones en el 58 % de casos, los mismos que pueden ser bilaterales, múltiples o hasta cavitados, menos frecuentemente se puede encontrar un derrame pleural, adenomegalias mediastínicas y hemorragia pulmonar difusa. De llegarse a dar síntomas clínicos sugestivos de afectación pulmonar, es mandatorio el descartar infecciones sobreañadidas debido a su elevada mortalidad, la que puede ser tan alta como del 50 % de los casos.

Las manifestaciones renales son importantes para la diferente clasificación de GCP, se definen por la presencia de enfermedad renal junto con manifestaciones sistémicas o limitada a enfermedad renal exclusivamente. La variante con limitación renal muchas veces pasa desapercibida hasta incluso en la enfermedad renal temprana la cual es casi siempre silente, la toma de biopsia de riñón puede revelar en casos raros cambios inflamatorios localizados, aunque tengan valores normales de sedimento urinario y función renal. Que un paciente sea catalogado como GCP limitada, no significa que en un futuro no pueda desarrollar síntomas sistémicos y se recomienda vigilar cuidadosamente el estado de la función renal en todos los pacientes con esta afección. (Edward & Budd, 2006)

DIAGNÓSTICO GENERAL

Exámenes de laboratorio:

Los cambios analíticos pueden ir desde leucocitosis, anemia normocítica normocrómica, aumento de la velocidad de sedimentación y trombocitosis. Como fue señalado anteriormente, la prueba inmunológica de ANCA PR3 tiene una sensibilidad del 90 % cuando se encuentra en fase activa y del 40 % si está en remisión, con una especificidad sobre el 95 %. (Edward & Budd, 2006)

Anatomía patológica:

Edward & Budd (2006), plantean que, su relevancia depende mucho del tamaño de la muestra y con el modo que ésta sea seleccionada, seccionada y estudiada. Si la biopsia es tomada de la cabeza y el cuello, se tiene que, la vasculitis, la necrosis y la inflamación granulomatosa se hallan cada una de ellas en un tercio de los casos, la combinación de estas tres para su triada diagnóstica únicamente se encuentra del 3 % al 16 %. No se

recomienda realizar biopsias transbronquiales ya que su eficacia es muy baja, de apenas un 7 %, a diferencia de las biopsias abiertas pulmonares las cuales demuestran vasculitis, granulomas y necrosis en un porcentaje elevado que llega hasta el 90 %. La afectación renal se caracteriza por glomerulonefritis la misma que puede ser focal y segmentaria. En algunos casos se puede llegar a encontrar grados variables de alteraciones proliferativas y necrosis fibrinoide. Rara vez en un 3 % al 15 % se halla vasculitis verdadera de los vasos arteriales renales medianos. Las lesiones granulomatosas son mucho más raras pudiendo llegar sólo al 3 % de los casos. Otro método que puede usarse es la inmunofluorescencia en búsqueda de depósitos de inmunocomplejos pero su hallazgo es muy inusual. (Edward & Budd, 2006)

TRATAMIENTO

Glucocorticoides (Prednisona):

La variante limitada de la enfermedad se puede tratar exclusivamente con glucocorticoides. De ser GCP generalizada se utiliza la combinación de 21 glucocorticoides y algún fármaco citotóxico. El glucocorticoide es administrado en altas dosis como 1 mg/kg/día de prednisona, estas dosis elevadas se mantienen hasta evidenciar la disminución de todas las manifestaciones de una enfermedad activa, por ejemplo: reducción significativa de los infiltrados pulmonares y normalización o al menos estabilización de la función renal. Una vez alcanzada la remisión, se debe disminuir progresivamente la dosis. (Edward & Budd, 2006) (Merkel, 2017)

Mecanismo de acción:

Disminuye la inflamación al suprimir la migración de polimorfonucleares como leucocitos y disminuye la permeabilidad capilar; suprime al sistema inmune al disminuir la actividad y volumen del sistema linfático. El efecto antitumoral se relaciona a la inhibición de transporte de glucosa, fosforilación o inducción de apoptosis en linfocitos inmaduros.

Farmacocinética/farmacodinamia:

Se absorbe rápidamente llegando a su pico sanguíneo de 1 a 2 horas, se une a las proteínas en un <50%

En el hígado el metabolito principal es la prednisolona y es metabolizado por CYP4A

Precauciones y contraindicaciones:

Puede ocasionar supresión adrenal, reacciones anafilácticas, inmunosupresión, miopatías, y alteraciones psiquiátricas. Categoría en el embarazo: C/D. Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al medicamento o sus compuestos, no se recomienda administrar vacunas de virus atenuados o vivos al recibir dosis de inmunosupresión. (Lexicomp, Uptodate, 2017)

Ciclofosfamida:

Junto con los corticoides se considera la base de tratamiento de la GCP. Puede ser administrada oralmente a dosis de 2 mg/kg/día., pudiendo ser necesario elevar la dosis a 3 o 5 mg/kg/día en el caso de afectación potencialmente letal, comoglomerulonefritis rápidamente progresiva o hemorragia pulmonar. Se puede utilizar también dosis altas intermitentes de ciclofosfamida intravenosa, estas

se relacionan con menos casos de cistitis hemorrágica y mucho menos con cáncer vesical en comparación con la administración oral de este fármaco, se ha demostrado eficacia similar al administrar 0,5 g/m² cada 3 semanas para llegar a fase de remisión. Para reducir mucho más el daño vesical se recomienda el uso de mesna (sulfato de 2 mercaptoetano sódico) intravenoso aunque su uso no ha sido demostrado (Monach, 2010). Expertos recomiendan la ingesta alta de líquidos por vía oral como opción alterna al uso de mesna. (Edward & Budd, 2006)

Mecanismo de acción:

Es un agente alquilante que previene la división celular, disminuyendo la síntesis de ADN deteniendo indistintamente el ciclo celular, tiene gran efecto inmunosupresor.

Farmacocinética/farmacodinamia:

Es una prodroga que después de ser ingerida tiene buena absorción, su unión a proteínas va desde el 20 % al 60 %, en el hígado es transformada a sus metabolitos activos que son la acroleína, 4-aldofosfamida, 4-hidroxiperoxiciclofosfamida por las enzimas CYP2A6 y CYP2B6 en su mayoría, tiene buena distribución a los tejidos en general menos en el líquido céfalo raquídeo. Del 10 % al 20 % del fármaco se elimina en la orina sin alterar y un 4 % en las heces. Precauciones y contraindicaciones: Este medicamento puede ocasionar supresión medular, cardiotoxicidad, infertilidad, alto efecto emético,

hepatotoxicidad, toxicidad renal como cistitis hemorrágica, pielitis, uretritis y hematuria
Contraindicado cuando se evidencie hipersensibilidad a la ciclofosfamida o sus metabolitos, obstrucción urinaria, mielosupresión severa, falla renal severa , infección activa. Categoría en el embarazo: D. (Lexicomp, Uptodate, 2017)

Rituximab:

Según el estudio RAVE el uso de rituximab (375 mg/m² /semana durante 4 semanas) es más efectivo que la terapia estándar en el tratamiento de GCP con signos de severidad y es igual de efectivo para lograr la inducción de la remisión en casos menos graves. (Anthony, 2017) Para la fase de mantenimiento y según el estudio MAINRITSAN se puede dar dos dosis de 500 mg separadas por 14 días y repetidas cada 6,12 y 18 meses. (Falk R. , 2017) Mecanismo de acción: Es un anticuerpo monoclonal dirigido hacia el antígeno CD20 de superficie de los linfocitos B. El CD20 regula el ciclo de iniciación de la replicación celular y se cree que también funciona como un canal de calcio. El rituximab se une al antígeno localizado en la superficie celular, activando la cascada de complemento y toxicidad celular.

Farmacocinética/farmacodinamia:

La respuesta inicial se evidencia con trombocitopenia de los 7 a 56 días, teniendo un pico de respuesta de los 14 a 180 días. La vida media de eliminación en la GCP es de 23 días teniendo un rango de 9 a 49 días. Precauciones y contraindicaciones: Se debe tener en cuenta que puede ocasionar perforación vesical, efectos cardiovasculares como arritmias o angina, citopenias, reactivación del virus de hepatitis B por lo que se debería monitorizar titulaciones de antígeno de superficie y de núcleo, infecciones, reacciones mucocutaneas, leucoencefalopatía multifocal progresiva, toxicidad renal, no se debe administrar vacunas de virus vivos o reacción alérgica a la proteína murina

Metotrexate:

Se ha llegado a utilizar dosis reducidas para la inducción, de 0.05 a 0.3mg/kg/semana. En un ensayo abierto con bajas dosis semanales de metotrexate combinado con glucocorticoides, se llegó a fase de remisión en 71 % de los pacientes después de una mediana de 4,2 meses con recidiva del 36 % de los casos a los 29 meses.

(Edward & Budd, 2006)

En la fase de mantenimiento y basado en el estudio WEGENT se recomienda la dosis de 0.3mg/kg/semana aumentando progresivamente 2.5 mg hasta llegar a 25mg/semana.

Mecanismo de acción:

Es un anti metabolito de los folatos que inhibe la síntesis, replicación y reparación del DNA. Se une irreversiblemente e inhibe a la enzima dihidrofolato reductasa, inhibe la formación de folatos reducidos. Inhibe específicamente la fase S de la replicación celular.

Farmacocinética/farmacodinamia:

La absorción por vía oral es muy variable y es dosis dependiente, tiene buena distribución y llega incluso a fluidos del tercer espacio, se une a las proteínas en un 50 %, es metabolizado por la flora intestinal, hepáticamente por el aldehído oxidasa e intracelularmente por poliglutamatos. Su excreción es mayoritariamente urinaria y solo un 10 % por las heces.

Precauciones y contraindicaciones:

Puede ocasionar falla renal aguda, supresión medular, neurotoxicidad, infertilidad, dermatotoxicidad, hepatotoxicidad Se encuentra contraindicado en el embarazo y en pacientes con: alcoholismo, enfermedad hepática crónica, síndromes de inmunodeficiencia. Es imperativo que durante su uso se asocie a ácido fólico para disminuir la posibilidad de reacciones adversas a nivel hepático, oral o gastrointestinal. (Lexicomp, Uptodate, 2017)

Azatioprina:

La dosis de mantenimiento recomendada es de 2 mg/kg/día y esta puede ser disminuida a 1.5 mg/kg/día al año según el estudio CYCAZAREM. Mecanismo de acción: Es un agente inmunosupresor derivado de la mercaptopurina, sus metabolitos están implicados en la inhibición de la replicación de ADN, también bloquea la vía de síntesis de las purinas. El metabolito 6-tioguanina nucleótido es el mediador de su efecto inmunosupresor.

Farmacocinética/ farmacodinamia:

La respuesta inicial se da de los 30 a 90 días evidenciada con trombocitopenia, tiene buena absorción oral, su unión a las proteínas es del 30 %, su metabolismo es mayoritariamente hepático por la vía del glutatión S transferasa, la excreción es urinaria en forma de metabolitos. Precauciones y contraindicaciones: Se debe tomar en cuenta que puede producir toxicidad gastrointestinal, toxicidad hematológica manifestada como

pancitopenia y hepatotoxicidad, aumenta el riesgo de infecciones y leucoencefalopatía multifocal progresiva. Es categoría D en el embarazo. (Lexicomp, Uptodate, 2017)

Micofenolato: Es utilizado en la fase de mantenimiento y según el estudio IMPROVE la dosis inicial es de 2000 mg/día y posteriormente se va disminuyendo la dosis a 1500 y 1000 mg/día a los 12 y 18 meses respectivamente.

Mecanismo de acción:

Este medicamento exhibe un efecto citostático en los linfocitos B y T. Inhibe la inosina monofosfato deshidrogenasa, la cual interfiere con la síntesis de los nucleótidos de guanosina. Farmacocinética/ farmacodinamia: Tiene buena absorción oral del 93 %, su unión a proteínas sanguíneas es alta llegando a ser de 97 %, su metabolismo es hepático y en el tracto gástrico intestinal en donde se transforma en ácido micofenólico, el cual es el metabolito activo, su excreción de los metabolitos inactivos es mayoritariamente urinaria. Precauciones y contraindicaciones: Puede ocasionar infecciones por la depresión del sistema inmune, reactivar infecciones virales, además puede producir desórdenes linfoproliferativos, neutropenia y aplasia celular. Está contraindicado en el embarazo al ser categoría D y estados de hipersensibilidad a sus metabolitos. (Lexicomp, Uptodate, 2017)

Profilaxis Antibiótica:

Los pacientes con GCP en algún momento de su enfermedad desarrollan infección en el aparato respiratorio o renal. Es controvertido el uso de Trimetoprim/Sulfametoxazol, sin embargo, algunos autores recomiendan el uso de este fármaco como profilaxis única. La dosis recomendada es 160 mg/800 mg tres veces por semana con el propósito de prevenir una posible neumonía por *Pneumocystis carinii* e infecciones por *Staphylococcus aureus*. (Edward & Budd, 2006) (Merkel, 2017)

Inducción a la Remisión:

Merkel & Kaplan (2017), propusieron que se debe realizar la diferenciación entre los pacientes con GCP que poseen un compromiso vital o afectación de un órgano diana y los que no lo tienen. Los individuos que no tienen riesgo inminente deben ser tratados con metotrexate más glucocorticoides utilizando el esquema descrito anteriormente. Debe ser catalogada como enfermedad con compromiso vital u orgánico cuando presenta los siguientes hallazgos, entre los más importantes:

- Glomerulonefritis activa.
- Hemorragia pulmonar.

- Vasculitis cerebral.
- Neuropatía craneal.
- Pseudotumor orbitario.
- Sangrado gastrointestinal.
- Pericarditis.

En estos casos se debe escoger entre la administración de ciclofosfamida o rituximab junto con glucocorticoides sin importar la elección. Según el estudio RAVE que fue randomizado y multicéntrico, asignó a 197 pacientes ya sea con GCP o PAM, recibiendo tres ciclos de metilprednisona IV y continuando con VO por seis meses, un grupo recibió rituximab y el otro ciclofosfamida, concluyendo que para alcanzar la inducción de la remisión no había diferencia entre estos dos medicamentos, sin embargo en 100 pacientes que ingresaron al estudio con el criterio de recaída, el rituximab fue superior en inducir la remisión (67 % versus 42 %) y no había diferencia en el número de eventos adversos. Otro estudio llamado RITUXVAS realizado en 44 pacientes con el diagnóstico de GCP o PAM, recibieron tres ciclos de metilprednisona intravenosa y continuando con VO por seis meses junto con dos ciclos de ciclofosfamida intravenosa inicial, el primer grupo recibió rituximab (375 mg/m² por semana durante cuatro semanas) y el segundo ciclofosfamida (15mg/kg cada dos tres semanas) durante tres a seis meses seguido de azatrioprina. A los pacientes que recibieron rituximab que presentaron una enfermedad progresiva durante los primeros seis meses se les administro una dosis más de ciclofosfamida. No se encontró una diferencia significativa entre estos dos medicamentos, pero por el hecho de recibir los dos grupos ciclofosfamida es difícil realizar una extrapolación acertada de estos hallazgos. (Merkel, 2017)

Régimen a base de ciclofosfamida oral: Como fue descrito, posteriormente puede ser administrado VO o IV. El estudio CYCLOPS encontró un mayor número de eventos adversos al utilizar la VO comparado con IV. Según Hoffman (1992) en 158 pacientes con GCP tratados por VO junto con glucocorticoides, un estudio no randomizado, prospectivo y tras una media de seguimiento de dos años, reportó lo siguiente: La mayoría de las muertes fueron por GCP y/o por efectos adversos de la medicación con una supervivencia del 80 %. Se observó mejoría clínica en más del 90 % de los pacientes, logrando la remisión completa el 75 %. Solo a 98 pacientes se logró seguir más de cinco años, de ellos casi la mitad mantuvo su remisión por más de cinco años. (Hoffman, 1992). La tasa de remisión según el estudio CYCAZAREM en 155 pacientes

con vasculitis asociadas a ANCA, el 93 % de los pacientes alcanzaron la remisión, el 77 % a los tres meses y el 16 % entre los tres a seis meses posteriores. (Jayne, 2003). La dosis recomendada es de 1.5 a 2 mg/kg/día hasta alcanzar la fase de remisión que por lo general se llega de tres a seis meses. (Merkel, 2017)

Régimen a base de ciclofosfamida intravenosa: Se recomiendan ciclos mensuales. Según DeGroot (2009), un estudio randomizado realizado en 42 centros, en 12 países europeos y 149 pacientes, la ventaja evidente es la menor exposición a la ciclofosfamida, se tiene menos efectos adversos que la VO y causa menos leucopenia, no había diferencia en el tiempo para alcanzar la remisión. (DeGroot, 2009).

La dosis recomendada según el estudio CYCLOPS es de 15 mg/kg cada dos semanas por tres dosis y posteriormente cada tres semanas por tres a seis meses. Mientras otros expertos recomiendan la utilización de 0.5 g/m² cada dos semanas por tres a seis meses. (Merkel, 2017)

Régimen a base de rituximab:

Se recomienda la dosis utilizada en el estudio RAVE, la cual es 375 mg/m² por semana durante cuatro semanas. (Merkel, 2017)

Mantenimiento de la remisión:

El criterio para definir que el paciente llegó al estado de remisión es tener en el EMO menos de 5 hematíes por HPF. (Merkel, 2017)

El objetivo de esta fase es prevenir recaídas, la cual es definida como la presencia de manifestaciones clínicas de vasculitis activa en cualquier órgano o sistema, posterior a haber alcanzado la remisión. En el caso de que esta terapia falle se debe repetir la terapia para inducir a la remisión o cambiar el esquema de mantenimiento, todo esto dependiendo de la severidad de la recaída. La remisión completa no significa que todos los síntomas han disminuido en su totalidad, ya que existe cierto porcentaje de daño que es irreversible en ciertos órganos. En el caso de haber utilizado ciclofosfamida para la remisión, usualmente se continúa por uno a dos meses más. La terapia de mantenimiento no debe ser iniciada hasta que haya sido descontinuada totalmente la ciclofosfamida para prevenir una neutropenia o la posibilidad de infecciones. El tiempo desde que se descontinúa la ciclofosfamida y se inicia la inducción depende si se utilizó VO o IV, en el caso de VO se recomienda a que los glóbulos blancos superen el valor de 4000 células/microL; el conteo de neutrófilos sea superior a 1500 células/microL, y para los que recibieron IV se sugiere esperar de dos a cuatro semanas desde su última dosis y si

los criterios previos se han cumplido. (Falk R. , 2017) Si se utilizó rituximab la terapia de mantenimiento debe comenzar entre el mes cuatro y seis de tratamiento. Entre las opciones farmacológicas se tiene a azatioprina, rituximab, micofenolato y metotrexate. En pacientes recientemente diagnosticados, según el estudio randomizado WEGENT con 126 participantes, compararon el uso de azatioprina (2 mg/kg/día) y metotrexate (0.3 mg/kg/semana aumentando progresivamente hasta llegar a 25mg/semana), en donde se encontró que poseían similar seguridad y eficacia para el mantenimiento de la remisión, con un porcentaje de recaída del 36 y 33 % respectivamente y del 11 y 19% con efectos adversos que requirieron la discontinuación del fármaco respectivamente. La mayoría de las recaídas sucedieron al discontinuar la terapia de mantenimiento con un 73%. (Falk R. , 2017)

PRONÓSTICO

Se ha demostrado que si se instaura un tratamiento agresivo y oportuno la tasa de supervivencia puede llegar a ser del 80 % a los cinco años y, sin tratamiento únicamente el 20 % sobrevive a los dos años. El tener más de 50 años, daño renal, y afectación pulmonar al momento del diagnóstico está asociado al peor pronóstico y aumento en la mortalidad. Con la terapia estándar la remisión se alcanza del 90 % al 94 % de los pacientes, pero las recaídas son frecuentes pudiendo llegar a ser desde 18 % al 40% en dos años. (Anthony, 2017)

Análisis clínico

Paciente femenina de 31 años de edad, presenta desde hace dos meses sintomatología caracterizada por tos con expectoración purulenta seguida de otalgia derecha complicada con otorrea y alza térmica no cuantificada, diaforesis de predominio nocturno y pérdida de peso aproximadamente de ocho kilos desde su debut inicial. El cuadro clínico no cedió a antibióticos de amplio espectro y en la tomografía pulmonar se evidenció lesión tipo cavernosa basal izquierda con sospecha de tuberculosis, sin ceder a tratamiento antifímico luego de 21 días. La Tomografía computarizada (TC) de tórax del paciente compatible con caverna basal izquierda. Luego del tratamiento antifímico persistió el cuadro clínico añadiéndose epiescleritis bilateral, hematuria y proteinuria. En la biopsia renal se observó: colapso de las luces capilares, esclerosis segmentaria y podocitos hipertróficos. a paciente fue diagnosticada como vasculitis asociada a ANCA tipo

granulomatosis con poliangeitis Recibió tres pulsos de metilprednisolona, 1 gramo i.v. seguido de ciclofosfamida 1g i.v. Una dosis cada tres semanas, siendo en total seis dosis, con mejoría clínica significativa.

4.4. ANÁLISIS DE LOS FACTORES RELACIONADOS CON LOS SERVICIOS DE SALUD

- Acceso universal al sistema de salud: Es un factor clave para llegar a un diagnóstico de la paciente ya que se necesita de un acceso a los servicios de salud ya que sin el acceso oportuno a ellos se pierde un tiempo valioso que hace que la enfermedad progrese..

- Servicio de salud: La falta de educación a los familiares por parte del personal médico en cuanto al manejo de la enfermedad de la paciente, de los controles en el nivel de atención primaria, consulta externa en segundo nivel de atención, los exámenes de rutina.

- Nivel cultural de los pacientes: el desconocimiento del proceso por el cual deben pasar los pacientes a través de los niveles implantados por el sistema de salud, hace que se saturen servicios esenciales en hospitales de segundo nivel debido a la atención prestada por patologías cuyo manejo y seguimiento debe realizarse en niveles inferiores, tanto en consulta externa como en el servicio de Emergencia prolongado las fechas de consulta y para la realización de exámenes complementarios de patologías que ameritan de forma rápida su ejecución para su diagnóstico oportuno.

4.5. IDENTIFICACIÓN DE LOS PUNTOS CRÍTICOS

- Retraso en la referencia de pacientes con enfermedades de difícil diagnóstico o limitada capacidad resolutoria.
- Falta de seguimiento por parte del personal médico del Hospital después de su egreso.
- Poli consulta, misma que retrasa su oportuno diagnóstico.
- Falta de relación de los síntomas presentados por la paciente con las posibles causas etiológicas.
- Falta de tratamiento multidisciplinario y su respectivo seguimiento de los pacientes.
- Falta de pruebas específicas, que demoran la confirmación de la patología y el inicio de tratamiento del mismo.

4.6. CARACTERIZACIÓN DE LAS OPORTUNIDADES DE MEJORA

OPORTUNIDADES DE MEJORA	ACCIONES DE MEJORA	FECHA DE CUMPLIMIENTO	RESPONSABLE	FORMA DE ACOMPAÑAMIENTO
Potenciar la transformación de la Atención Primaria en Agencia de Salud de los ciudadanos	Promover la coordinación de los recursos para garantizar la continuidad y longitudinalidad de la atención sanitaria.	Largo plazo	MSP	TAPS, Médicos Familiares, Médicos rurales, Pediatría, Médicos Ocupacionales, Enfermería.
Detección oportuna de Síntomas Factores de riesgo o síntomas sugestivos	Capacitación sobre signos y síntomas de alarma que ameriten Referencia.	A corto plazo	MSP Médicos Centros de Salud	TAPS, Médicos rurales, Médicos Ocupacionales, en Zona rural.
Orientar la organización de servicios a la mejora de la accesibilidad	Adecuar los servicios para garantizar el acceso a salud de calidad a los usuarios, en especial a aquellos que pertenecen a clases sociales desfavorecidas	A mediano plazo	MSP, TAPS.	Médicos Familiares, Médicos rurales.

Manejo integral de pacientes con Vasculitis Asociada A Anca Tipo Granulomatosis Con Poliangitis	Cumplimiento de protocolos clínicos y de Laboratorio	A corto plazo	MSP Médicos	Profesionales de segundo nivel de atención de salud
---	--	---------------	-------------	---

Fortalecer la imagen de la Atención Primaria ante los ciudadanos	Desarrollar estrategias de marketing para fortalecer la imagen de la Atención Primaria y la confianza de los ciudadanos en sus profesionales	A mediano plazo	MSP, Personal sanitario de cada unidad asistencial.	Personal de Marketing.
Mejorar el acceso, la gestión y la comunicación entre niveles de la información sanitaria de los pacientes	Facilitar el acceso a la agenda y a la historia clínica tanto en las unidades asistenciales como en el domicilio del paciente.	A largo plazo	MSP	Personal de NTICS, Telecomunicaciones

Revisar guías clínicas con Evidencias Científicas Actuales.	Realizar charlas médicas y foros de opinión Interdisciplinaria	Corto , mediano y largo plazo	Jefe médico de servicio de Medicina Interna	Guías clínicas Algoritmos de Atención Artículos Científicos
Garantizar seguimiento de Patologías Vasculitis Asociada A Anca Tipo Granulomatosis Con Poliangeitis	Exigir la asistencia a los médicos especialistas y médicos generales Centros de Salud Realizar visitas Domiciliarias estrictas en pacientes con este tipo de patologías.	A mediano Plazo	MSP	Profesionales de primero segundo o tercer nivel de Atención

Mejorar la calidad de las interconsultas	Impulsar en referencia oportuna generando confianza en los ciudadanos, especialmente en grupos desfavorecidos y con enfermedades catastróficas.	Mediano plazo	MSP	TAPS, Médicos Familiares, Médicos rurales, Médicos especialistas, Ocupacionales, Enfermería.
Mejorar la calidad de vida de los pacientes	Promover atención multidisciplinaria	Corto plazo	MSP, Personal Medico	TAPS, Médicos Familiares, Médicos rurales, Médicos especialistas Ocupacionales, Enfermería.

5. CONCLUSIONES

- Una historia clínica detallada y ordenada nos permite llegar a un diagnóstico y a su vez tomar conducta definitiva para lograr brindar un manejo protocolario en pacientes con vasculitis asociada a anca tipo granulomatosis con poliangeitis.

- El análisis del caso clínico con información detallada de los días de evolución de la paciente durante su estancia hospitalaria, los exámenes complementarios y tratamiento se realizaron de forma correcta de acuerdo a los protocolos establecidos en las guías de práctica clínica y a la evidencia registrada en la historia clínica logrando la comprensión del desarrollo de la enfermedad planteada: vasculitis asociada a anca tipo granulomatosis con poliangeitis.

- El estudio basado en guías de práctica clínica, teniendo en cuenta definiciones, epidemiología, etiología, factores de riesgo, manifestaciones clínicas, diagnóstico general, diagnóstico diferencial, tratamiento, pronóstico, nos llevó a plantear una estrategia diagnóstico terapéutica para la correcta atención de pacientes con vasculitis asociada a anca tipo granulomatosis con poliangeitis

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6.1 BIBLIOGRAFÍA

Anthony, R. (2017). Ferri's Clinical Advisor. Capítulo: Granulomatosis with Polyangiitis (Wegener's Granulomatosis).

Atkins RC, N.-P. D. (1996). Modulators of crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*, 7(11):2271.

Blyth, C. (2007). Post-streptococcal glomerulonephritis in Sydney: a 16-year retrospective review. *J Paediatr Child Health*, 43(6):446.

DeGroot, K. (2009). Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 150(10):670.

E. Garabed, N. L.-U. (2012). KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. June. Official Journal of the International Society of Nephrology.

Edward, H., & Budd, R. (2006). Kelley Tratado de Reumatología. Madrid, España: EL Sevier. Falk RJ, G. W. (2011). Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for

Fauci AS, H. B. (1983). Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med*, 98(1):76.

Hoffman GS, K. G. (1992). Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med*, 116(6):488.

Hoffman, G. (1992). Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med*, 116(6):488.

Hughes, J. (2000). C5b-9 membrane attack complex mediates endothelial cell apoptosis in experimental glomerulonephritis. *Am J Physiol Renal Physiol*, 278(5):F747-57.

Jayne, D. (2003). A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med*, 349(1):36.

Jennette JC, F. R. (1997). Small-vessel vasculitis. University of North Carolina, Chapel Hill: *N Engl J Med*.

Levy, J. (2004). Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. *Kidney Int.*, 66(4):1535.

McGregor, J. (2012). Glucocorticoids and relapse and infection rates in anti-neutrophil cytoplasmic antibody disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 7(2):240-7.

Monach, P. A. (2010). Incidence and Prevention of Bladder Toxicity From Cyclophosphamide in the Treatment of Rheumatic Diseases. *ARTHRITIS &*

RHEUMATISM, 9-21.

6.2 LINKOGRAFÍA

Charles D Pusey, R. K. (June de 2017). Pathogenesis and diagnosis of anti-GBM antibody (Goodpasture's) disease. Obtenido de Uptodate: <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-and-diagnosis-of-anti-gbm-antibody-goodpastures-disease>

Falk, R. (June de 2017). Maintenance immunosuppressive therapy in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. Obtenido de Uptodate: <https://www.uptodate.com/contents/maintenance-immunosuppressive-therapy-in-granulomatosis-with-polyangiitis-and-microscopic-polyangiitis>

Falk, R. J. (June de 2017). Clinical spectrum of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. Obtenido de Uptodate: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-spectrum-of-antineutrophil-cytoplasmic-autoantibodies>

Hebert, A. (June de 2017). Differential diagnosis and evaluation of glomerular disease. Obtenido de Uptodate: <https://www.uptodate.com/contents/differential-diagnosis-and-evaluation-of-glomerular-disease>

Lexicomp. (2017). Uptodate. Obtenido de Rituximab (intravenous): Pediatric drug information: <https://www.uptodate.com/contents/rituximab-intravenous-pediatric-drug-information>

Lexicomp. (2017). Uptodate. Obtenido de Azathioprine: Drug information: <https://www.uptodate.com/contents/azathioprine-drug-information>

Lexicomp. (2017). Uptodate. Obtenido de Cyclophosphamide: Pediatric drug information: <https://www.uptodate.com/contents/cyclophosphamide-pediatric-drug-information>

Lexicomp. (2017). Uptodate. Obtenido de Methotrexate: Drug information: <https://www.uptodate.com/contents/methotrexate-drug-information>

Lexicomp. (2017). Uptodate. Obtenido de Mycophenolate mofetil (Cellcept) and enteric-coated mycophenolate sodium (Myfortic): Drug information: <https://www.uptodate.com/contents/mycophenolate-mofetil-cellcept-and-enteric-coated-mycophenolate-sodium-myfortic-drug-information>

Lexicomp. (2017). Uptodate. Obtenido de Prednisone: Drug information: <https://www.uptodate.com/contents/prednisone-drug-information>

Merkel, P. A. (Junio de 2017). Initial immunosuppressive therapy in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. Obtenido de Uptodate: <https://www.uptodate.com/contents/initial-immunosuppressive-therapy-in-granulomatosis-with-polyangiitis-and-microscopic-polyangiitis>

Niaudet, P. (June de 2017). Etiology, clinical manifestations, and diagnosis of nephrotic

syndrome in children. Obtenido de Uptodate: <https://www.uptodate.com/contents/etiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-nephrotic-syndrome-in-children>

Niaudet, P. (Junio de 2017). Evaluation of a child with glomerular disease. Obtenido de UPTODATE: <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-a-child-with-glomerular-disease>

Niaudet, P. (Junio de 2017). Overview of the pathogenesis and causes of glomerulonephritis in children. Obtenido de Uptodate: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-pathogenesis-and-causes-of-glomerulonephritis-in-children>

Stone, J. (2010). Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*, 363(3):221.

Villamizar, R. (2000). Avances en el diagnóstico de la granulomatosis de Wegener. Obtenido de Biblioteca BVS: <http://pesquisa.bvsalud.org/aleitamentomaterno/resource/pt/lil-327602>

6.3 CITAS BIBLIOGRAFICAS - BASE DE DATOS UTA

PROQUEST: Grajales P, Muñoz C, Granulomatosis con poliangeítis en pediatría: a propósito de un caso con síndrome pulmón-riñón, [Online]; Abril-Junio 2013, acceso el 19 Septiembre del 2016. 207-214. Disponible en: http://lp6gx8vf7z.search.serialssolutions.com/?ctx_ver=Z39.88-2004&ctx_enc=info%3Aofi%2Fenc%3AUTF8&rft_id=info%3Aasid%2Fsummon.serialsolutions.com&rft_val_fmt=info%3Aofi%2Ffmt%3Akev%3Amtx%3Ajournal&rft.genre=article&rft.atitle=Granulomatosis+con+poliangitis+en+pediatria%3A+a+proposito+de+un+caso+con+sindrome+pulmonrinon&rft.jtitle=Iatreia&rft.au=Munoz+Grajales%2C+Carolina&rft.au=Munoz+Martinez%2C+Laura+Carolina&rft.au=Eraso+Garnica%2C+Ruth+Maria&rft.date=2013-04-01&rft.pub=Universidad+de+Antioquia%2C+Facultad+de+Medicina&rft.issn=0

SCOPUS: Koninck, J, Diot E, Hazouard E, Machet M, Valentin J, Lemarie E, Diot P, Bronchectasia and microscopic polyangeitis, *Revue de Pneumologie Clinique*, Volume 58, Pages 290-295, [Online]; Noviembre 2002, acceso el 19 Septiembre del 2016. Disponible en: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-0036834639&origin=resultslist&sort=plff&src=s&st1=polyangeitis&st2=&sid=630B757C0CD2BE7ADDC36453B70A6B30.I0QkgljGqqLQ4Nw7dqZ4A%3a10&sot=b&sdt=b&sl=27&s=TITLEABS-KEY%28polyangeitis%29&relpos=13&citeCnt=4&searchTerm=>

SCOPUS: Reynaud Q, Palaghui D, Barral F, Camdessanche J, Cathebras P, An ANCA negativelimitedform of granulomatosiswith polyangeitis (Wegener'sgranulomatosis) affectingthecavernoussinus, *Revue de Medecine Interne*, Volume 34, Pages 237- 241, [Online]; Abril 2013, acceso el 19 Septiembre del 2016. Disponible en: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-84875806407&origin=resultslist&sort=plff&src=s&st1=polyangeitis&st2=&sid=630B757C0CD2BE7ADDC36453B70A6>

B30.I0QkgbIjGqqLQ4Nw7dqZ4A%3a10&sot=b&sdt=b&sl=27&s=TITLEABS-KEY%28polyangeitis%29&relpos=7&citeCnt=1&searchTerm=

SCOPUS: Serra A, Martinez-Ocana J, Cardus A, Vasculitis, With predominant renal involvement in patients older > 65 years, Service of Nephrology, Hosp. Univ. Germans, Barcelona, Spain, Volume 17, SUPPL. 3, Pages 51-59, [Online]; 1997, acceso el 19 Septiembre del 2016. Disponible en: [https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-](https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-0031414041&origin=resultslist&sort=plff&src=s&st1=polyangeitis&nlo=&nlr=&nls=&sid=630B757C0CD2BE7ADDC3)

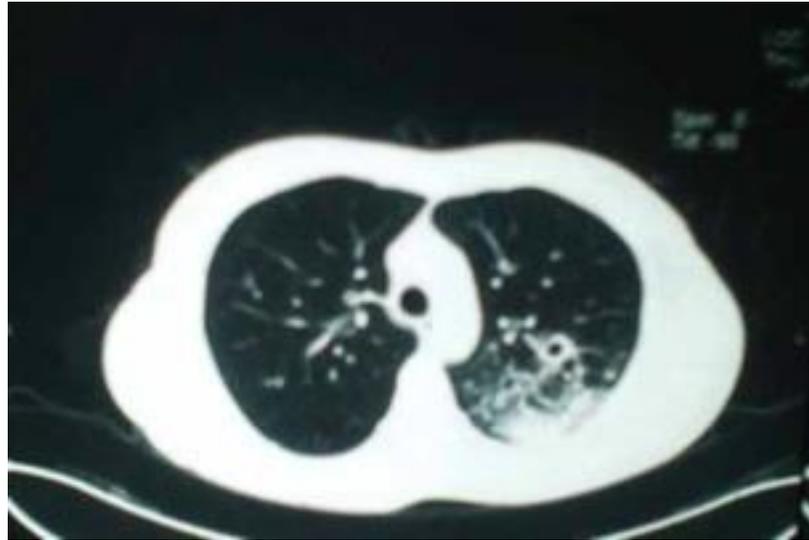
[0031414041&origin=resultslist&sort=plff&src=s&st1=polyangeitis&nlo=&nlr=&nls=&sid=630B757C0CD2BE7ADDC3](https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-0031414041&origin=resultslist&sort=plff&src=s&st1=polyangeitis&nlo=&nlr=&nls=&sid=630B757C0CD2BE7ADDC3)

6453B70A6B30.I0QkgbIjGqqLQ4Nw7dqZ4A%3a10&sot=b&sdt=b&sl=27&s= TITLE-ABS-KEY%28polyangeitis%29&relpos=20&citeCnt=3&searchTerm

PROQUEST: Terrier B, Guillevin L, Mouthon L, Attitudesthérapeutiquesaucours des vascularites/Management of systemic vasculitis, [Online]; Junio 2014, acceso el 19 Septiembre del 2016. Disponible en: <http://search.proquest.com/results?accountid=36765>

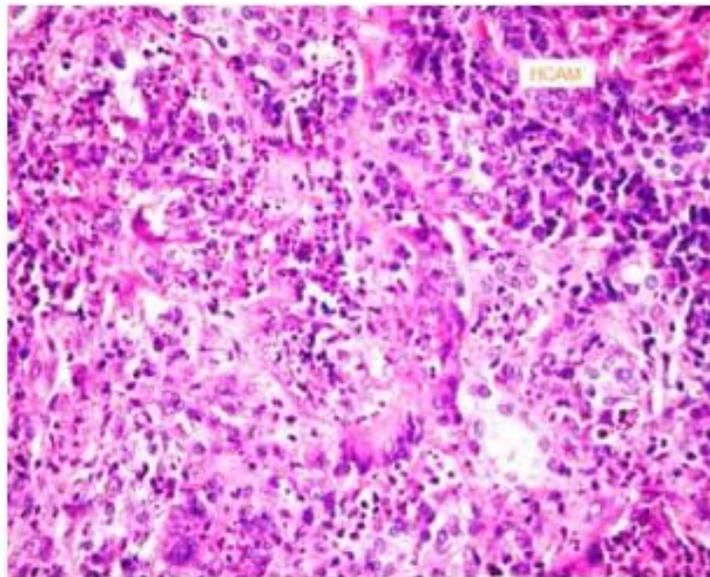
7. ANEXOS:

Anexo N. 1 Tomografía Axial Computarizada Tórax.



Fuente: Paciente. 2016

Anexo N. 2 Biopsia renal



Formación granulomatosa no caseificante con células multinucleadas correspondiente a células gigantes de Langerhans. Foto cortesía: Dra. Janeth Salazar.