



Pontificia Universidad  
Católica del Ecuador

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**TRABAJO DE TITULACIÓN:**

Reporte de Caso Clínico en un Hospital Privado de la ciudad de Quito – Ecuador 2016

**Título:**

**“Revisión de un Caso Clínico y la Literatura: Granulomatosis con  
Poliangitis”**

**Tutor:** Dr. Joaquín Alfredo Naranjo Estrella. Médico Especialista en Pediatría.

**Autor:** Juan Andrés Moncayo Palacios, Egresado de la Facultad de Medicina.

**Resumen:**

Introducción: La granulomatosis con poliangeitis (GCP) posteriormente llamada granulomatosis de Wegener, es una vasculitis necrotizante de causa desconocida que afecta a vasos de mediano y pequeño calibre. Está asociada con la presencia de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA). Los aparatos respiratorio y renal son los más afectados teniendo como la característica anatomopatológica más importante la presencia de granulomas necrosantes.

Se presenta el caso de un paciente de 14 años que desde los 7 manifestó rinitis alérgica, acompañada de sinusitis crónica complicada con celulitis periorbitaria izquierda siendo drenada por 2 ocasiones. Hace 4 semanas se añade al cuadro clínico un dolor articular generalizado con edema de miembro inferior derecho que es catalogado como virosis. Posteriormente se suma proteinuria, oliguria y astenia. Con el diagnóstico provisional de glomerulonefritis es ingresado, se realizan pruebas de laboratorio las cuales fueron inespecíficas por lo que se pide ANCA PR3 con resultado positivo, que sumado a una biopsia renal ratificó el diagnóstico de GCP.

Al ser la GCP una patología rara y de difícil diagnóstico la literatura médica ecuatoriana y regional es muy escasa, hay pocos casos publicados en el país. Debido a esto es importante tener en mente esta enfermedad que puede ser confundida, especialmente en su inicio con otras entidades muy comunes como sucedió en el presente caso y por ello pasar fácilmente desapercibida restando tiempo valioso al paciente que con un tratamiento precoz mejora dramáticamente su pronóstico.

**Palabras claves:** Granulomatosis con poliangeitis, granulomatosis de Wegener, vasculitis, vasculitis anca positivas, glomerulonefritis.

## Índice:

Abreviaturas y acrónimos: .....	1
Justificación:.....	3
Metodología:.....	4
Aspectos Bioéticos: .....	4
Marco Teórico .....	5
Glomerulonefritis en pediatría: .....	5
Vasculitis ANCA positivas.....	9
Poliangitis microscópica:.....	11
Granulomatosis con poliangitis eosinofílica: .....	12
Enfermedad de anticuerpos anti membrana basal glomerular:.....	13
Vasculitis inducidas por drogas:.....	14
Granulomatosis con poliangitis: .....	14
- Epidemiología: .....	15
- Patogenia: .....	16
- Manifestaciones clínicas: .....	17
- Exámenes de laboratorio: .....	19
- Anatomía patológica: .....	19
- Diagnóstico: .....	20
- Tratamiento: .....	20
- Pronóstico: .....	31
Descripción del Caso: .....	32
Análisis: .....	38
Conclusiones: .....	44
Recomendaciones: .....	45
Anexos:.....	46
Anexo 1: Valores de Creatinina.....	46
Anexo 2: Valores de Leucocitos .....	46
Anexo 3: Porcentaje de Eosinófilos.....	47
Anexo 4: Valores de hematies/HPF .....	47
Anexo 5: Presencia de semiluna fibrosa .....	48
Anexo 6: Atrofia tubular e infiltrado intersticial marcado.....	48
Anexo 7: Infiltrado inflamatorio agudo y daño semilunar .....	49

Bibliografía: .....	50
---------------------	----

### **Índice de Tablas:**

Tabla 1: Causas de glomerulonefritis en niños. ....	6
Tabla 2: Manifestaciones clínicas de la PAM. ....	12
Tabla 3: Porcentaje y órganos afectados en el GCP.....	19

### **Índice de Gráficos:**

Gráfico 1: Creatinina .....	46
Gráfico 2: Leucocitos.....	46
Gráfico 3: Porcentaje de Eosinofilos .....	47
Gráfico 4: Hematies/HPF.....	47

### **Índice de Imágenes:**

Imagen 1: Coloración Citoplasmática C-ANCA.....	10
Imagen 2: Coloración perinuclear P-ANCA .....	10
Imagen 3: Presencia de semiluna fibrosa. ....	48
Imagen 4: Atrofia tubular e infiltrado intersticial marcado.....	48
Imagen 5: Infiltrado inflamatorio agudo y daño semilunar. ....	49

### **Índice de Algoritmos:**

Algoritmo 1: Algoritmo diagnóstico de glomerulonefritis .....	8
---	---

## **Abreviaturas y acrónimos:**

GCP: Granulomatosis con poliangitis (Wegener).

PAM: Poliangitis microscópica.

GCPE: Granulomatosis con poliangitis eosinofílica (Churg-Strauss).

NIH: Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (National Institutes of Health).

NHDS: Encuesta Nacional de Egresos Hospitalarios de Estados Unidos (National Hospital Discharge Survey).

HLA: Antígeno leucocítico humano.

ANCA: Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos.

PR3: Proteinasa 3.

MPO: Mieloperoxidasa.

CD: Grupo de diferenciación celular (Cluster of differentiation).

EMO: Elemental y microscópico de orina.

RHA: Ruidos hidroaéreos.

VO: Vía oral.

IV: Intravenoso.

Dx: Dextrosa.

EMO: Elemental y microscópico de orina.

QD: Cada día.

TFG: Tasa de filtración glomerular.

HPF: Campo de alta potencia (High power field).

KDIGO: Grupo "Kidney Disease: Improving Global Outcomes".

ASTO: Antiestreptolisina O.

ELISA: "Enzyme-linked immunosorbent assay".

GBM: Membrana basal glomerular (Glomerular basement membrane).

RITUXVASC: Estudio “Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA-Associated Renal Vasculitis”.

CYCLOPS: Estudio “Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial”.

CYCAZAREM: Estudio “A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic auto-antibodies”.

WEGENT: Estudio “The Wegener's Granulomatosis-Entretien”.

IMPROVE: Estudio “Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial”.

MAINRITSAN: Estudio “Maintenance of Remission using Rituximab in Systemic ANCA-associated Vasculitis”.

RAVE: Estudio: “Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis”.

**Justificación:**

La utilidad de este reporte de caso se fundamenta en la escasez de datos y reportes existentes sobre esta enfermedad a nivel regional y nacional, aportando información actualizada sobre el diagnóstico y tratamiento de la GCP que, como enfermedad poco frecuente generalmente no se la considera dentro del diagnóstico diferencial inicial. Además, este tipo de enfermedades proponen un desafío intelectual permitiendo fortalecer las capacidades de razonamiento clínico, así como ampliar el conocimiento de esta patología que en cualquier momento puede enfrentar el médico.

La importancia de este trabajo radica también en que, al ser el paciente atendido en una casa de salud de alta complejidad, sumado a un criterio clínico acertado y sólo con los exámenes apropiados se pudo llegar al diagnóstico y posterior tratamiento de la patología, con la ventaja adicional que toda la información sobre la evolución de la enfermedad se encuentra muy bien documentada durante sus numerosas hospitalizaciones. De esta manera se puede evaluar de manera crítica y objetiva su abordaje para posterior extrapolación a nuevos casos con parecidas características que podrían pasar desapercibidos, contribuyendo de esta manera a la mejor comprensión de esta rara enfermedad y dando un aporte a la literatura médica nacional.

Se analizará también de manera completa y exhaustiva la elección de tratamiento, resultados y su repercusión en el paciente.

**Metodología:**

La recolección de la información se realizó mediante los expedientes clínicos de hospitalización (epicrisis) del paciente, los mismos que se encuentran en su poder y de su tutor legal, por lo que no se necesitó acudir o tomar información de ninguno de los hospitales en donde fue atendido, manteniendo el nombre de las instituciones en anónimo durante todo momento. Teniendo como base estos parámetros, se hizo un estudio de un caso clínico de carácter exploratorio complementado con una revisión bibliográfica, con el objetivo de lograr una actualización de conocimientos tanto en el aspecto del diagnóstico como del tratamiento de la granulomatosis con poliangitis.

El autor del presente trabajo será quien recolecte de forma manual la información utilizando las herramientas descritas anteriormente.

**Aspectos Bioéticos:**

El reporte de caso se realizará bajo el Código de Helsinki y la Guía de Buenas Prácticas Clínicas de la OMS/OPS. Todos los datos recolectados serán tratados como confidenciales, anónimos y en ningún caso será recolectada alguna información personal que permita localizar a los participantes.

Al tratarse de un menor de edad se firmará un consentimiento informado por parte de su tutor legal y un asentimiento por parte del participante en donde constará que todos los datos recolectados serán anónimos, su participación totalmente voluntaria y, está en el derecho de negarse a que sus datos clínicos confidenciales sean usados en este análisis. Además se incluye la importancia y utilidad del presente estudio.

Se aclara que no existe ningún beneficio económico para los participantes y que su única motivación es la mejor comprensión de esta patología y con ello servir de aporte a la comunidad médica y por ende a la sociedad.

## Marco Teórico

### Glomerulonefritis en Pediatría:

Existen diversas causas para este desorden, todas ellas están caracterizadas por daño glomerular acompañado por inflamación y que en ciertos casos puede progresar a insuficiencia renal. Generalmente se presenta con edema, hematuria, proteinuria y en algunos casos con hipertensión arterial. (Niaudet, 2017)

La patogénesis de este daño no se encuentra del todo dilucidada, la evidencia actual sugiere que la respuesta inmunológica propia de cada agente etiológico es la encargada de este fenómeno. La activación del sistema inmune humoral (Linfocitos T), resulta en el acúmulo de inmunoglobulinas y por medio de una reacción en cadena también origina la respuesta del sistema de complemento dentro del glomérulo. Los antígenos circulantes son igualmente atrapados en el glomérulo como en el lupus eritematosos sistémico, infecciones bacterianas, virales o agentes tumorales. En estudios experimentales en ratas se ha demostrado que no precisamente es necesaria la presencia de anticuerpos, los linfocitos T solos pueden causar esta afectación. (Wu, 2002). Como proceso secundario se puede activar la vía alterna del sistema de complemento, esto desencadena la generación de péptidos quimiotácticos y quimiocinéticos (C3a, C3b y C5a) los cuales atraen células blancas al sitio de la lesión creando el complejo de membrana de ataque (C5b y C9), lo cual ocasiona un daño directo a las células glomerulares dando como resultado la liberación de citoquinas, prostaglandinas, radicales libres de oxígeno y apoptosis celular (Hughes, 2000). El daño directo a las células endoteliales activa la cascada de coagulación resultando en la formación de trombos y el depósito de fibrina. (Niaudet, 2017)

La evaluación inicial se centra en determinar la etiología y estadificación del daño renal, para facilitar este abordaje lo más recomendable es dividir entre causas primarias y secundarias de glomerulonefritis como se observa en la Tabla 1.

*Tabla 1: Causas de glomerulonefritis en niños.*

Glomerulonefritis primaria
Glomerulonefritis membranosa
Glomerulonefritis membranoproliferativa tipo 1
Glomerulonefritis membranoproliferativa tipo 2 (enfermedad de depósitos densos)
Nefropatía por IgA
Enfermedad anti-membrana basal glomerular
Glomerulonefritis creciente idiopática
Glomerulonefritis secundaria
Glomerulonefritis post-estreptocócica
Otras glomerulonefritis post-infecciosas
Purpura de Henoch-Schonlein
Poliangitis microscópica
Granulomatosis de Wegener

Autor: (Niaudet, 2017). Traducido por: (Moncayo, 2017)

La diferenciación entre estos dos grupos está dada por el compromiso sistémico de las glomerulonefritis secundarias, las cuales pueden cursar con manifestaciones extra renales a diferencia de las primarias en las que se encuentra una afectación netamente renal. Existen exámenes de orina y sangre para orientarnos en esta labor. En el urianálisis se pueden encontrar cilindros hemáticos que son patognomónicos de sangrado glomerular y excreción de proteínas mayores a 50 mg/kg/día sugestivo de glomerulonefritis en rango nefrótico. (Niaudet, 2017)

Una vez que se ha identificado el daño glomerular, se debe estadificar el daño renal con el cálculo de la tasa de filtración glomerular (TFG). El método más común utilizado es mediante

la concentración de creatinina sérica, este valor se aplicará en la fórmula de Schwartz junto con la edad, estatura y en adolescentes del género del paciente.

TFG:  $k^* \times \text{Estatura (cm)} / \text{Creatinina sérica (mg/dl)}$

\*El valor de k es 0.33 en niños prematuros hasta su primer año de vida, 0.45 para niños a término hasta su primer año de vida, 0.55 en niños mayores de un año y adolescentes de género femenino, 0.7 en adolescentes de género masculino. (Niaudet, 2017)

Los patrones clínicos de la enfermedad glomerular pueden dividirse en dos: nefrótico y nefrítico, los cuales están basados en el sedimento urinario y el grado variable de proteinuria, sin embargo esta diferenciación tiene ciertas limitaciones ya que algunos pacientes con un patrón nefrótico pueden tener hematuria y cilindros hemáticos sugestivos de un patrón nefrítico, u ocasionalmente algunos casos de glomerulonefritis evidenciado en la biopsia pueden no tener hematuria o proteinuria como en el caso del lupus “silente”. (Hebert, 2017)

El patrón nefrótico se caracteriza por tener una excreción urinaria de proteínas mayor a 50mg/kg/día, concentraciones de albumina sérica menores a 3g/dl, edema e hiperlipidemia.

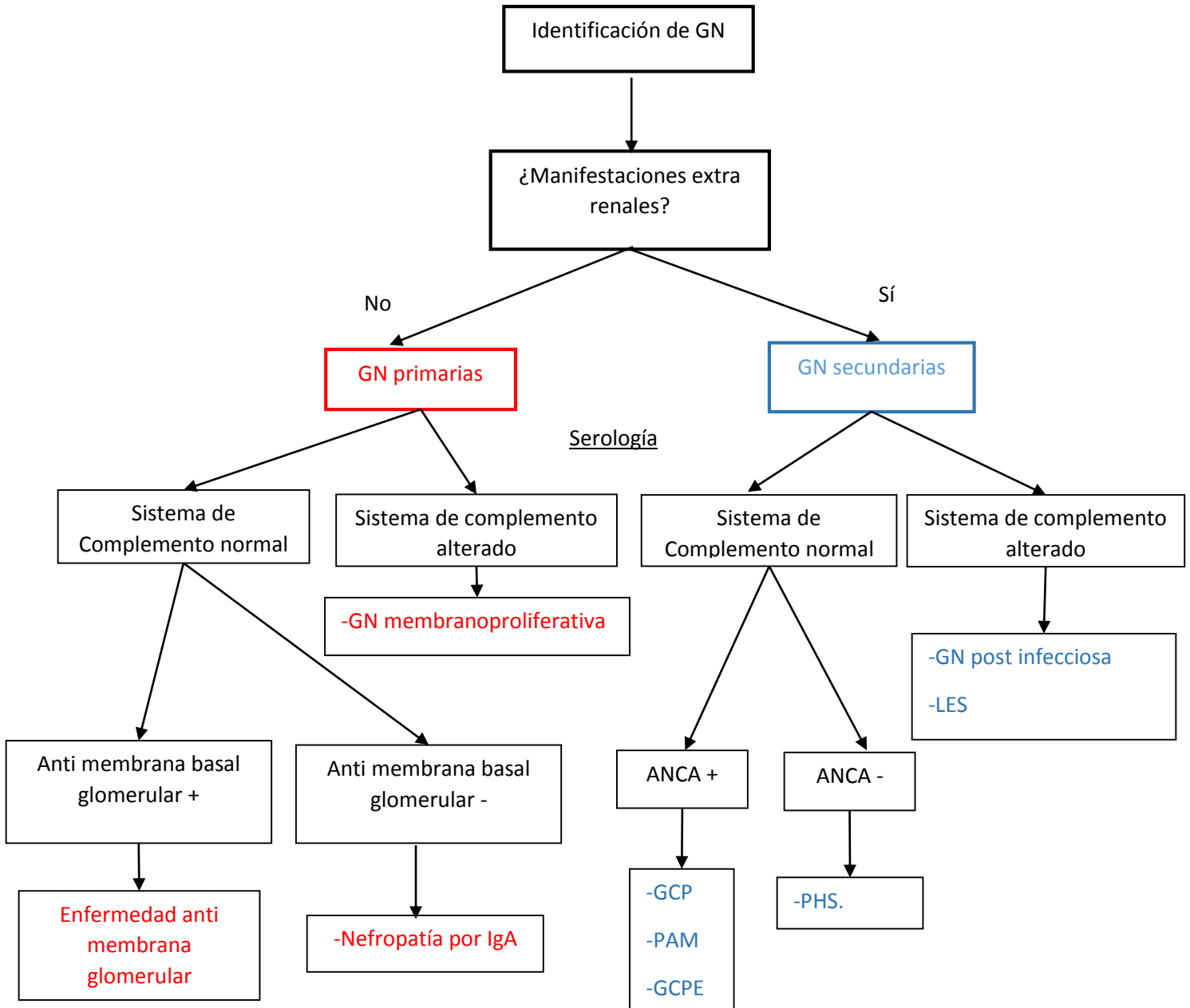
Normalmente la filtración de macromoléculas a través de la membrana capilar está dada por dos mecanismos: selectividad de tamaño y selectividad de carga. Las células endoteliales y la membrana glomerular tienen una carga negativa, esto crea una barrera de carga negativa que interactúa con la albúmina directamente. En niños la causa más común para la pérdida de esta carga está dada por un daño estructural, el cual también ocasiona un cambio en la selectividad por tamaño, siendo el radio de los poros normalmente de 40 a 45 Å. (Niaudet, 2017)

El patrón nefrítico se caracteriza por la visualización de sedimento urinario compuesto por células rojas (dismórficas), ocasionales células blancas, cilindros hemáticos y grados variables de proteinuria. (Hebert, 2017)

Los exámenes sanguíneos para identificar las causas probables de glomerulonefritis se encuentran resumidos en el Algoritmo 1, junto con un conteo sanguíneo completo que incluya

hemoglobina, hematocrito y trombocitos. Se recomienda la evaluación seriada de electrolitos ya que el paciente puede presentar hiponatremia. (Niaudet, 2017)

Algoritmo 1: Algoritmo diagnóstico de glomerulonefritis.



GN: Glomerulonefritis; GCP: Granulomatosis con poliangitis; PAM: Poliangitis microscópica; GCPE: Granulomatosis con poliangitis eosinofílica (Churg-Strauss); PHS: Púrpura de Henoch-Scholein; LES: Lupus eritematoso sistémico; +: Positivo; -: Negativo

Color rojo: Glomerulonefritis primarias.

Color azul: Glomerulonefritis secundarias.

Autor: (Moncayo, 2017).

Según las guías de práctica clínica KDIGO 2012 es obligatorio el uso de la biopsia para llegar al diagnóstico, con la única excepción en niños con síndrome nefrótico sensible a glucocorticoides, teniendo en cuenta que no solo se debe examinar bajo el microscopio convencional sino también usar las técnicas de inmunohistoquímica para detectar reactantes inmunes, y la microscopía electrónica para definir las características específicas de los depósitos inmunes, su extensión y localización. (E. Garabed, 2012 )

Entre las variantes histopatológicas en pacientes pediátricos con patrón nefrótico es habitual encontrar: Enfermedad de cambios mínimos en el 77 %, glomerulonefritis membranoproliferativa en el 8 %, glomeruloesclerosis focal y segmentaria en el 7 %, glomerulonefritis proliferativa en el 2 %, proliferación mesangial en el 2 %, glomeruloesclerosis focal y global y glomerulopatía membranosa en el 2 %. (Niaudet, 2017)

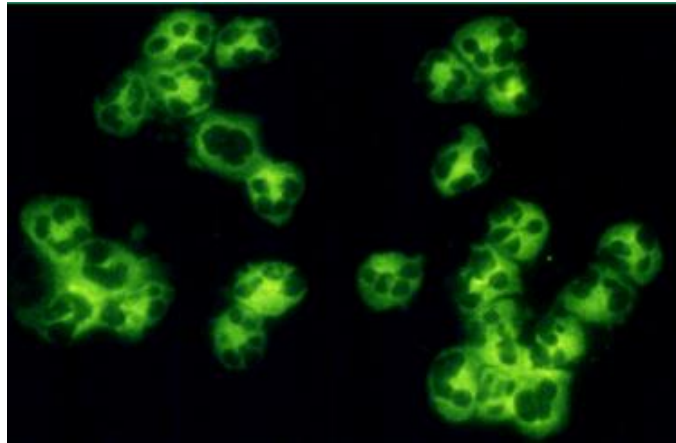
### **Vasculitis ANCA positivas.**

Se describieron por primera vez en 1982 los anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos en pacientes con glomerulonefritis pauci-inmune. Se pensó que estos anticuerpos estaban asociados a una infección viral y tres años después se asoció a GCP. Estos marcadores juegan un papel primordial en el diagnóstico y clasificación de las vasculitis.

En las vasculitis hay dos antígenos relevantes: Proteinasa 3 (PR3) y mieloperoxidasa (MPO). Estos se encuentran localizados en los gránulos azurófilos de los neutrófilos y en los lisosomas peroxidasa positivos de los monocitos. Pueden utilizarse dos técnicas para la detección de estos, la primera y la más usada es la inmunofluorescencia seguida por la técnica de ELISA. (Falk, 2017)

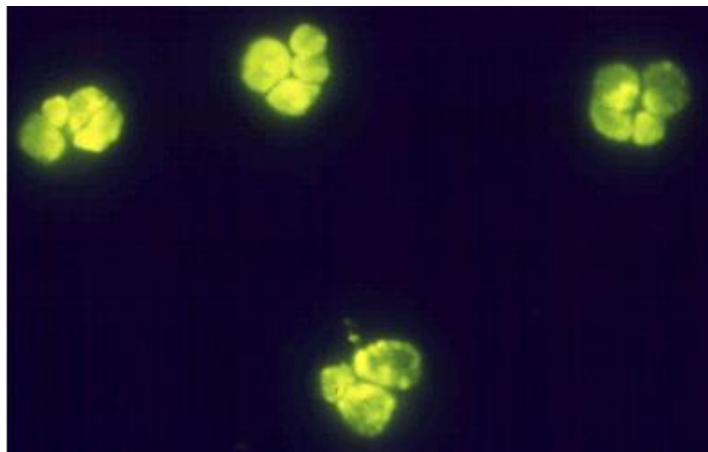
Al usar inmunofluorescencia existen dos patrones que podemos identificar: uno con coloración marcada en el citoplasma llamado C-ANCA como se puede observar en la Imagen 1 y otra coloración perinuclear P-ANCA, de acuerdo a la Imagen 2.

*Imagen 1: Coloración citoplasmática C-ANCA*



Tomado de: (Falk, 2017)

*Imagen 2: Coloración perinuclear P-ANCA*



Tomado de: (Falk, 2017)

Las limitaciones de esta prueba son varias, debido a que hay un componente subjetivo ya que están basadas en la interpretación visual del patrón citoplásmico o perinuclear y por ende depende de la experiencia del operador que lo realiza. Además, los valores de referencia normales no se encuentran estandarizados y se debe tener en cuenta que los valores proporcionados son de estudios en centros de investigación 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

y PR3 como en el uso de cocaína ya que se ha encontrado que en un 50 % está contaminada con levamisol especialmente en los Estados Unidos.

El espectro clínico de los anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos está asociado principalmente a las siguientes entidades: 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)

### **Poliangitis microscópica:**

Esta patología fue distinguida en 1948 por Davson y su grupo científico, siendo confundida generalmente con poliarteritis nodosa y GCP.

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)

Tabla 2: Manifestaciones clínicas de la PAM.

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

Autor: (Edward & Budd, 2006)

La diferencia fundamental entre la GCP y PAM es el hallazgo en la biopsia de granulomas sugestivo de GCP, clínicamente son indistinguibles a no ser por este detalle.

Según Edward & Budd (2006) indica que el tratamiento se basa en los mismos principios que la GCP.

#### **Granulomatosis con poliangitis eosinofílica:**

Esta enfermedad es definida por Churg-Strauss en 1951 y consta de tres hallazgos histopatológicos: Infiltración de eosinófilos, vasculitis necrotizante y granulomas extravasculares, a los cuales posteriormente se les añadió tres características clínicas que son: Recuento de eosinófilos sanguíneos mayor a 1500 células/ml, asma y vasculitis sistémica. Su patogenia se asocia a trastornos atópicos y alérgicos. La más notable diferencia con la GCPE y PAM es el recuento de eosinófilos sin causa aparente y la afectación renal que es infrecuente en esta patología. (Edward & Budd, 2006)

Aproximadamente el 50 % de pacientes con GCPE son ANCA positivos, subiendo este porcentaje si se encuentra en fase activa o sin tratamiento. Tienen la tendencia a ser MPO pese a que sí se han descrito casos de PR3. Los pacientes ANCA positivos son más proclives a tener glomerulonefritis, hemorragia alveolar y daño neurológico, mientras que si son ANCA negativos son más propensos a tener daño cardiaco y pulmonar. Sin embargo, no hay un consenso en la literatura sobre las diferencias clínicas de este patrón. (Falk, 2017)

### **Enfermedad de anticuerpos anti membrana basal glomerular:**

Es un desorden también llamado enfermedad de Goodpasture, el cual se caracteriza por poseer anticuerpos circulantes dirigidos contra la membrana basal glomerular, ocasiona un daño agudo y rápidamente progresivo del glomérulo, más hemorragia pulmonar y la detección sanguínea de estos anticuerpos. (Charles D Pusey, 2017)

Entre el 10 % al 40 % de los pacientes que cursan con esta enfermedad tienen ANCA positivos al momento del diagnóstico y usualmente son MPO positivos, esto se ha asociado a un mayor riesgo de recaídas en comparación con los pacientes que tienen únicamente positividad para los anticuerpos anti GMB. (Falk, 2017)

Las características clínicas en estos pacientes son descritas en un estudio retrospectivo en un hospital de Inglaterra entre 1990 y 2000, tomando 27 pacientes con esta doble positividad (ANCA y anti GBM) con el 82 % de MPO ANCA y se encontró lo siguiente:

- 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 %.

En la biopsia al realizar la técnica de inmunofluorescencia, por lo general da un hallazgo patognomónico de depósitos lineares de IgG en los capilares glomerulares y ocasionalmente en los túbulos distales. (Charles D Pusey, 2017)

Se ha descrito que el poseer estos marcadores positivos es indicativo de manifestaciones renales más severas. (Levy, 2004)

Los pacientes que no reciben tratamiento tienen una mortalidad de más del 90 %. El pronóstico depende del daño renal al momento del diagnóstico y de la rapidez con que se instituya el tratamiento. (Falk R. J., 2017)

### **Vasculitis inducidas por drogas:**

La mayoría de casos reportados tienen positividad para MPO. El uso de propiltiouracilo en el tratamiento del hipotiroidismo con o sin vasculitis, posiblemente después de varios años de exposición se ha vinculado a la positividad de estos marcadores, pero únicamente una pequeña proporción de estos pacientes llegan a desarrollar manifestaciones clínicas. Otra droga involucrada en estas vasculitis es la hidralazina, la cual es la más común en causar un cuadro de “lupus medicamentoso” y “vasculitis asociada a ANCA”, siendo esta última una condición más grave.

El manejo no está bien esclarecido para este trastorno, ya que han sido reportados muy pocos casos. En el supuesto de desarrollar manifestaciones clínicas leves (sin daño pulmonar o renal), se recomienda únicamente discontinuar el agente agresor. En el caso de que se hallaran manifestaciones clínicas más severas se recomienda altas dosis de glucocorticoides e incluso ciclofosfamida. (Falk, 2017)

### **Granulomatosis con poliangitis:**

En el 2011 el Colegio Americano de Reumatología, la Sociedad Americana de Nefrología y la Liga Europea Anti Reumatismo recomendaron cambiar el nombre de granulomatosis de

Wegener a granulomatosis con poliangitis (GCP) con el fin de utilizar una nomenclatura basada en la etiología y descripción de esta enfermedad. (Falk RJ, 2011)

La GCP, fue identificada por primera vez en 1931 por Heinz Klinger. En los años 1936 y 1939, el Dr. Friedrich Wegener un anatomopatólogo, brindó datos detallados sobre pacientes con un cuadro similar. La afectación de las vías respiratorias superiores e inferiores fue diferente al observado en la poliarteritis nodosa. Fauci y Wolf en el año de 1973 fueron los primeros en publicar sus resultados tras tratar a 18 pacientes con esteroides y ciclofosfamida, logrando remisión mantenida y mejor pronóstico. (Edward & Budd, 2006)

- **Epidemiología:**

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, se da 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.

- **Patogenia:**

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 HLA-DR1 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 linfóide, 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)

- **Manifestaciones clínicas:**

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 rasgos 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. La clínica también varía según la edad, se ha descrito que la estenosis subglótica se observa en el 48 % en los niños y apenas en el 16 % de la población en general. Otro hallazgo frecuente durante la laringoscopia directa es una mucosa friable eritematosa o con tejido cicatrizal liso, la cual únicamente disminuye en el 20 % con medicación inmunosupresora, el porcentaje restante es irreversible a causa de la fibrosis crónica.

La afectación otológica abarca dentro del cuadro clínico inicial el 25 % de los pacientes, llegando al 60 % durante el transcurso de la enfermedad. 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)

El 18 % de los pacientes debutan con una afectación renal evidente y el 85 % puede llegar a desarrollarla dentro de los primeros dos años de evolución. (Hoffman GS, 1992) (Fauci AS, 1983)

*Tabla 3: Porcentaje y órganos afectados en el GCP.*

Afectación de órgano	Porcentaje
Oído, nariz, garganta	86
Pulmón	85
Articulación	50
Riñón	75
Ojos	58
Piel	60
Sistema Nervioso	15
Corazón	10

Tomado de: (Villamizar, 2000)

- **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)

- **Diagnóstico:**

Los criterios diagnósticos según el Colegio Americano de Reumatología nombran que se debe tener por lo menos dos de los siguientes cinco parámetros:

1. Inflamación nasal u oral con úlceras o descarga nasal con pus y sangre.
2. Radiografía anormal de tórax que demuestre la presencia de nódulos, infiltrados fijos o cavitaciones.
3. Sedimento urinario con microhematuria o cilindros hemáticos.
4. Inflamación granulomatosa en la pared arterial o en el área perivascular de la biopsia.
5. Anticuerpos citoplasmicos antineutrofilos positivos por inmunofluorescencia para PR3 o MPO. (Villamizar, 2000)

- **Tratamiento:**

**Glucocorticoides (Prednisona):**

La variante limitada de la enfermedad se puede tratar exclusivamente con glucocorticoides. De ser GCP generalizada se utiliza la combinación de

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 proteínas séricas en <50 %, en el hígado se convierte en su metabolito activo prednisolona y es eliminado por la orina. Es metabolizado por CYP3A4

*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, como glomerulonefritis 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/m<sup>2</sup> 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-hidroxi-peroxi-ciclofosfamida 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 o hepática severa, infección activa. Categoría en el embarazo: D. (Lexicomp, Uptodate, 2017)

**Rituximab:** Según el estudio RAVE el uso de rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>/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 atenuados. Se encuentra contraindicado si se tiene hipersensibilidad o reacción anafiláctica a la

proteína de la murina, a las proteínas celulares de “Chinese Hamster Ovary” o algún componente de su formulación; pacientes que han tenido o tienen leucoencefalopatía multifocal progresiva, pacientes con infecciones activas. Es categoría en el embarazo C. (Lexicomp, Uptodate, 2017)

**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)

**Hemodiálisis:** Consiste en un procedimiento de depuración extracorpórea de filtración sanguínea para reducir el número de anticuerpos circulantes. Las indicaciones son: daño renal avanzado como resultado de una glomerulonefritis dado por GCP o PAM (por ejemplo, creatinina sérica > 4.0 mg/dl o deterioro rápido de la función renal), anticuerpos positivos anti membrana basal glomerular, hemorragia pulmonar complicada con compromiso respiratorio o casos que no responden de manera adecuada al uso de glucocorticoides intravenosos. (Merkel, 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.
- Miocarditis.

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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 discontinuada totalmente la ciclofosfamida para prevenir una neutropenia o la posibilidad de infecciones. El tiempo desde que se discontinua 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)

El estudio IMPROVE que fue randomizado y multicéntrico utilizó 156 participantes y encontró que la azatioprina (2mg/kg/día y disminuyendo la dosis a 1.5 y 1mg/kg/día a los 12 y 18 meses respectivamente) era superior como terapia de mantenimiento que el micofenolato (2000 mg/día y posteriormente disminuyendo la dosis a 1500 y 1000 mg/día a los 12 y 18 meses respectivamente), retirando la medicación a los 42 meses de tratamiento, el porcentaje de recaída fue de 38% para la azatioprina comparado con 55% del micofenolato.

El uso de rituximab está apoyado por el estudio MAINRITSAN el cual comparó el uso de este medicamento con azatioprina en 115 pacientes, donde recibieron rituximab en dos dosis de 500mg con intervalo de 14 días, repitiendo esto a los 6,12 y 18 meses. La azatioprina fue administrada a dosis de 2 mg/kg/día por 12 meses seguido de 1.5 mg/kg/día por seis meses y

posteriormente 1 mg/kg/día por cuatro meses. En donde se demostró que el rituximab producía menos porcentaje de recaídas con un 5% comparado con 29% de la azatioprina. Sin embargo, esto es aplicable a pacientes que recibieron en la terapia de inducción ciclofosfamida, pero no a los que recibieron rituximab ya que en este estudio todos cumplen ese parámetro. Actualmente se encuentran en curso un estudio el cual compara la azatioprina con el rituximab (“the Rituximab Vasculitis Maintenance Study”), talvez esto aclare el medicamento de elección para el mantenimiento. (Falk R. , 2017)

Se recomienda reducir progresivamente la dosis de glucocorticoides desde el momento en que haya una respuesta positiva a la inducción o en la fase de mantenimiento, este descenso puede tomar de cuatro a ocho meses con lo que se logra disminuir el riesgo a infecciones, e igualmente se recomienda también retirar la profilaxis antibiótica una vez alcanzada la fase de mantenimiento, en pacientes tratados con ciclofosfamida en la fase de inducción. (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)

## **Descripción del Caso:**

### **Datos de Filiación:**

Paciente masculino de 14 años de edad, fecha de nacimiento 2 de Enero del 2001, nacido y residente en Quito, soltero, instrucción secundaria en curso, católico, grupo sanguíneo ORH positivo, no ha recibido transfusiones sanguíneas, no refiere alergias a medicamentos. La informante es su madre.

Antecedentes maternos: 32 años de edad, instrucción superior, nacida y residente en Quito, católica, empleada privada, grupo sanguíneo ORH positivo, no refiere alergias. Antecedentes

Personales Patológicos (APP): Hipotiroidismo en tratamiento con levotiroxina 100ug.

Antecedentes Personales Quirúrgicos: Cesárea hace 14 años, apendicetomía hace 12 años

Antecedentes gineco obstétricos: Gestas: 1 Partos: 0 Abortos: 0 Cesáreas: 1 Hijos Vivos: 1.

Antecedentes Personales Familiares (APF): Abuela materna con Lupus Eritematoso Sistémico.

Antecedentes paternos: 35 años de edad, instrucción superior, nacido y residente en Quito, católico, oficinista, grupo sanguíneo ORH positivo, no refiere alergias. APP: no refiere. APQX: no refiere.

Antecedentes prenatales: se realizó 10 controles prenatales, 12 ecos realizados aproximadamente. Cursó su embarazo sin complicaciones. Si recibió suplementación con ácido fólico e hierro.

Exámenes prenatales: Osullivan: negativo, T.O.R.C.H.: negativo, V.I.H.: negativo

Antecedentes natales: Producto de primera gesta que nace por cesárea por compromiso del bienestar fetal, a término, no requirió medidas de reanimación ni oxígeno, peso de 2700g, talla de 45 cm.

Antecedentes personales patológicos: Fue diagnosticado de rinitis alérgica hace 7 años sin tratamiento, junto con un soplo cardiaco valorado por su especialista quien lo cataloga como

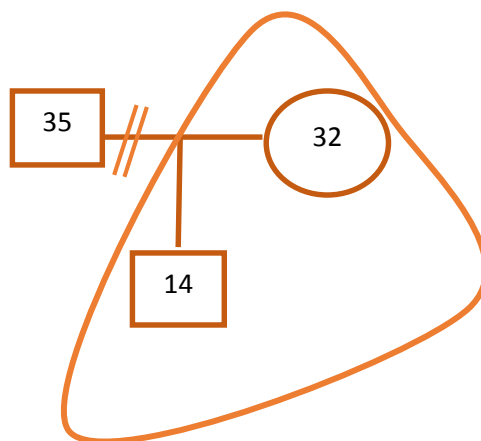
funcional. Además, fue diagnosticado de sinusitis crónica hace 6 años complicada con celulitis periorbitaria izquierda. No refirió la toma de medicación habitual.

Antecedentes personales quirúrgicos: Se realizó el drenaje de abscesos periorbitarios izquierdos por 2 ocasiones.

Posee todas las vacunas para su edad, su desarrollo físico y mental es acorde con la edad.

Hábitos: Alimenticio por 5 veces al día, dieta normocalórica normoproteica, realiza la micción 5 veces al día aproximadamente y defecatorio 1 vez al día, no refiere la toma de alcohol ni el consumo de tabaco. Antecedentes socio-económicos: Los ingresos familiares están por encima de la canasta básica, su vivienda cuenta con agua, luz, teléfono y alcantarillado. El entorno familiar es adecuado con buena relación entre padre-hijo pese al divorcio de sus padres, posee dos mascotas los cuales viven en el patio. Vive con su madre y su padrastro con quien tiene buena relación.

*Ilustración 1: Familiograma*



El paciente acude con su madre consultando por dolor articular y edema. La madre refiere que a mediados de enero del 2016 y sin causa aparente el paciente presentó dolor articular generalizado con edema en miembro inferior derecho que dificulta la deambulaci3n, acompa1ado de malestar general e hiporexia. Fue valorado en consulta externa en donde se constat3 el edema del miembro inferior derecho, se prescribi3 analg3sicos y la realizaci3n de

exámenes complementarios con el diagnóstico de virosis no especificada con lo que cede el cuadro. El día 14/02/2016 presentó nuevamente malestar general, dolor localizado en los miembros inferiores acompañado de edema, proteinuria y pérdida de peso no cuantificada, por lo que acudió donde el médico tratante quien, tras la valoración y el análisis de los exámenes complementarios pertinentes, decidió su ingreso debido a la sospecha de falla renal que podría comprometer la vida del paciente y con el fin de investigar la causa de la misma. Entre los hallazgos relevantes de laboratorio se encontró marcadores de fase aguda como velocidad de sedimentación y proteína C reactiva elevada, anticuerpos antinucleares negativos. En el elemental y microscópico de orina se evidenció la presencia de proteína (+++) y sangre (+++). En la biometría hemática se halló eosinofilia y anemia normocítica normocrómica.

El examen físico evidenció: Signos vitales: Frecuencia Cardíaca: 85 por minuto, Saturación de O<sub>2</sub>: 93% con una fracción inspirada de O<sub>2</sub>: 21%, Frecuencia Respiratoria: 16 por minuto, Tensión Arterial: 115/70, Temperatura: 36,5 grados centígrados, Peso: 61 kg Talla: 1,69m Paciente despierto, consciente, orientado, escala de Glasgow: 15/15, funciones mentales superiores conservadas.

Cabeza y Cara: Cabello sano sin fragilidad, ojos y orejas de implantación adecuada, pares craneales sin alteración, sin dolor en seno frontal o maxilar.

Ojos: Isocoria normoreactiva a la luz, reflejo fotomotor y consensual conservados, movimientos conservados, escleras anictéricas, conjuntivas rosadas.

Oídos: Presencia de cerumen en oído izquierdo que no obstruye el conducto auditivo externo, membranas timpánicas conservadas.

Boca: Dentadura completa, sin caries, paladar completo, no se aprecia goteo retrorinal, mucosas orales húmedas.

Cuello: Sin ingurgitación yugular, sin adenopatías, movilidad conservada, sin rigidez nuchal.

Tórax: Expansibilidad conservada, murmullo vesicular conservado, entrada de aire bilateral simétrico, sin ruidos sobreañadidos.

Abdomen: Suave, depresible, sin signos de peritonismo ni apendiculares, no doloroso a la palpación profunda ni superficial, RHA +, sin visceromegalias.

Región lumbar: puño percusión negativa.

Genital: Normal para la edad con Tanner 4, testículos en bolsa escrotal, sin hernias.

Extremidades: Edema ++/+++ de miembros inferiores que compromete tobillos y pies que deja fovea, pulsos distales presentes, tono, doloroso a los movimientos con limitación a la deambulación.

Exámenes de ingreso relevantes:

- Biometría hemática: Eosinófilos: 13%, Hb: 11, Hct: 32,9%.
- Química sanguínea: Proteína C reactiva: 72.3, urea: 53.8, BUN: 25.1, creatinina: 1.4.
- Elemental y microscópico de orina (EMO): pH: 6.5, proteínas: +++, sangre: +++, densidad: 1020, bacterias: escasas, cilindros: hialinos pocos, granulosos finos moderados, granulosos gruesos pocos, cristales: amorfos pocos.
- Sistema de complemento: C3: 140, C4: 27.
- ANA: negativo.
- Investigación para *Streptococcus* del grupo A: Negativo.

Radiografía de tórax: Sin alteración.

Ultrasonido de abdomen superior: Riñón derecho muestra incremento en la ecogenicidad del parénquima.

Exámenes relevantes del segundo día de hospitalización:

- Hb: 9.7, Hct: 28.5 %
- ANCA MPO: 2 (negativo)
- ANCA pr3: 20 (positivo)
- Pruebas inmunológicas para Varicela y Rubeola: negativas.
- Bilirrubinas: normales
- VDRL: no reactivo

Diagnóstico de ingreso:

Glomerulonefritis en estudio

Plan de tratamiento inicial:

El paciente ingresó al servicio de Pediatría en donde se realizó un manejo sintomático mientras simultáneamente, se efectuaban exámenes complementarios e interconsultas a los servicios de Nefrología, Reumatología e Infectología.

Evolución:

Durante su primera hospitalización desde el día 14/02/2016 al 20/02/2016 fue valorado por el Servicio de Nefrología quienes prescribieron metilprednisolona con lo que evoluciona sin complicaciones, pero con persistencia de proteinuria. El segundo día los valores de laboratorio indicaron la presencia de leucocitosis con eosinofilia los cuales se mantuvieron durante toda su estadía, como se observa en el Gráfico 2 y 3 y un valor de creatinina de 1.3 fluctuante siendo su valor más bajo 1.10 a los dos días y su pico de 1.4 a los 4 días, según Gráfico 1. Concomitantemente el servicio de Infectología ordenó la realización de exámenes para la

investigación de *Streptococo* del grupo A junto con pruebas de Rubeola y Varicela, con resultados negativos. Se monitorizó las cifras de tensión arterial los cuales fueron normales.

Fue valorado por el servicio de Reumatología quienes tras analizar el cuadro clínico con signos consistentes de enfermedad microvascular, más el resultado de ANCA PR3 positivo llegaron al diagnóstico: *Poliangitis sin exclusión de Glomerulomatosis*. Después de reunirse un equipo multidisciplinario conformado por los servicios de Pediatría, Nefrología, Reumatología e Infectología, se decidió la realización de una biopsia renal mediante una punción dirigida por tomografía.

Durante su estancia en esta casa de salud presentó hematuria y alza térmica, que fueron tratados con paracetamol, consiguiendo la disminución progresiva de la temperatura hasta normalizar sus valores. Los exámenes sanguíneos de electrolitos, proteínas sanguíneas y lípidos fueron normales. Posteriormente de su estabilización, se indicó el alta con glucocorticoides orales (prednisona 20 mg/día) y un manejo sintomático.

El día 25/02/2016 se recibe el resultado de la biopsia renal con el diagnóstico definitivo de Granulomatosis con Poliangeitis, como se puede ver en la Imagen 3, 4 y 5. Al esclarecer la causa de la enfermedad se dio inicio al tratamiento a base de ciclofosfamida IV una vez cada mes durante seis ciclos, con una dosis de 800mg disuelto en 240ml de Dx al 5 % a infundirse en 1 hora. Después de su primer ciclo se evidenció una recaída en donde se presentó con una lumbalgia y cefalea, por lo que se decide añadir una dosis de rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> por una ocasión, con mejores resultados y disminución de los niveles sanguíneos de ANCA PR3. A continuación es dado de alta, incrementándose la dosis de prednisona a 1 mg/kg/día. Durante los siguientes ciclos de ciclofosfamida se añadió mesna como protector vesical y tras completar este esquema de tratamiento, se llegó de manera exitosa a la fase de remisión de la enfermedad.

### **Análisis:**

Las glomerulopatías en el paciente pediátrico cursan con cuadros clínicos que pueden llegar a representar un gran desafío para el médico, éstas deben ser tratadas oportunamente para detener el daño inminente que puede originar una pérdida crónica de la función renal, evitando que el paciente tenga que recurrir a hemodiálisis. Para llegar a un diagnóstico acertado se debe hacer un abordaje sistémico teniendo en cuenta que las vasculitis cursan con fases de remisión que podrían enmascararlo. El presente caso, al cursar con dolor articular, edema de miembros inferiores, proteinuria y pérdida de peso, señala el evidente compromiso del sistema renal por lo que es importante realizar exámenes de sangre y orina con el fin de estadificar este daño y buscar el agente etiológico.

La evaluación de la función renal se realizó con los siguientes exámenes de ingreso:

1. Creatinina de 1.3 mg/dl. Al aplicar la fórmula de Schwartz se encontró una baja tasa de filtración glomerular de 53.6 ml/min/m<sup>2</sup>. Se aplicó la escala de RIFLE obteniendo un valor superior en 2.6 veces en relación a la basal, lo que se interpreta como lesión renal. Sin embargo, para el cálculo se asumió que la creatinina previa al ingreso era normal para la edad (0.5 mg/dl) debido a que no presentaba antecedentes de falla renal ni injurias previas.
2. BUN y urea se encontraban ligeramente elevados lo que demuestra un acúmulo de productos de metabolismo celular que no han sido expulsados correctamente.
3. Los valores de electrolitos Na, K, Cl, Ca y P fueron normales al igual que la presión arterial la misma que se ubicó entre el percentil 50-90 Edad/Talla/Sexo. Sus volúmenes urinarios fueron adecuados siendo de 2200 ml/24h (1,5 ml/kg/h) con un gasto urinario adecuado para su peso.

Los datos que se obtuvieron orientan a un síndrome nefrótico con hematuria y lesión renal, por lo que se está frente a una glomerulopatía aguda probablemente secundaria. Se concluye esto

debido a que su peso y talla no se encuentran afectados y el tamaño renal es normal para su edad. Además, los niveles de creatinina tienen una tendencia a elevarse, como se puede ver en el Gráfico 1, no existen antecedentes nefrológicos de importancia y no se reporta osteodistrofia en radiografías previas. Al tratarse de una glomerulonefritis secundaria se descartaron varias causas como una nefropatía por IgA, nefropatía membranosa, glomerulonefritis membranoproliferativa, y la enfermedad anti membrana basal glomerular.

Al ingreso se realizó un EMO que refiere la presencia de células rojas, células blancas ocasionales y cilindros mixtos. El índice creatinina/proteína fue de 1.391 mg/g, el cual no está en rango nefrótico, pero por la clínica descrita se sugirió realizar una proteinuria en 24 horas, que es un examen más específico.

En el diagnóstico diferencial, inicialmente se consideraron las glomerulopatías secundarias a infecciones bacterianas debido a la presencia de leucocitosis, de acuerdo al Gráfico 2, se sospechó de una glomerulopatía post estreptocócica y post estafilocócica por lo que se pidió ASTO, C3 y C4, conjuntamente con un hemocultivo y coprocultivo. No se realizó un cultivo faríngeo ya que apenas el 25% de estas glomerulopatías presentan un cultivo positivo. (Blyth, 2007). Se descartaron estas dos patologías debido a que el resultado del ASTO fue negativo, C3 y C4 se encontraron sin alteración y a los 8 días, con la negatividad de los cultivos se ratificó este criterio.

Investigando causas virales de glomerulonefritis secundarias, se pensó en hepatitis B y C, virus de inmunodeficiencia humana, varicela zoster y rubeola, por lo que se pidieron anticuerpos para estas enfermedades cuyos resultados se reportaron como negativos. Esto fue corroborado también por los valores normales de C3 y C4.

La eosinofilia se presentó como un distractor porque puede orientar a una causa parasitaria. Debido a esto se volvió a indagar sobre viajes a lugares endémicos para descartar las causas parasitarias que pueden ocasionar daño renal agudo como esquistosomiasis, toxoplasma y

malaria. El paciente ratificó no haber salido de la ciudad. No se encontró al microscopio la presencia de parásitos en sangre y la serología para toxoplasma fue negativa. Indirectamente se descartó la esquistosomiasis al no tener acúmulo sanguíneo de marcadores IgA.

Al segundo día de hospitalización, tras no esclarecer aún la causa de este cuadro y con el antecedente de lupus eritematoso sistémico por el lado de su abuela materna, se pensó en esta enfermedad autoinmune así que se solicitó anti-SM, anti-RNP y DNA. También se investigaron inmunoglobulinopatías como nefritis por IgA pero al ser esta una causa primaria y con los valores de IgA séricos normales se lo descartó. Otra enfermedad autoinmune como la púrpura de Henoch Schölein fue descartada ya que la clínica no era sugestiva al no tener púrpura en miembros inferiores ni dolor abdominal, además los valores de IgA fueron normales y finalmente en la biopsia no se encontraron acúmulos de IgA. Otra patología autoinmune es la anemia hemolítica autoinmune pero esta entidad fue descartada por los valores de C3, C4, bilirrubinas y coombs directo que resultó no reactivo.

Con los resultados inmunológicos negativos para las enfermedades ya descritas, se consideraron, las vasculitis de pequeños vasos. Es importante anotar que la bibliografía sugiere que al tratarse de una enfermedad aguda, con compromiso inminente de la función renal se recomienda no esperar el resultado negativo de los demás exámenes complementarios y sugiere pedir al inicio y simultáneamente anticuerpos para vasculitis y enfermedades autoinmunes causantes de glomerulonefritis. (Niaudet, 2017). Se ordenaron los marcadores p-ANCA y c-ANCA con la sospecha diagnóstica de granulomatosis con poliangitis eosinofílica (Churg-Strauss), poliangitis microscópica y granulomatosis con poliangitis, complementando el análisis con estudios de ELISA de MPO y PR3 para diferenciar estas entidades entre sí. Los resultados mostraron positividad en ANCA- PR3, procedimiento con alta sensibilidad del 90% en fase activa y especificidad del 95% para GCP. A pesar de estos porcentajes, no se puede descartar totalmente la PAM y GCPE ya que aunque estas patologías son mayoritariamente

MPO positivas, existen raros casos reportados con positividad para PR3. La única forma de diferenciación entre estas tres patologías es mediante biopsia pero la probabilidad que se trate de GCP es mucho mayor.

Con estos datos y tras la evaluación multidisciplinaria se decide la realización de una biopsia guiada por tomografía para llegar al diagnóstico definitivo. Al estar frente a un síndrome nefrótico con hematuria, falla renal y ausencia de hipercolesterolemia se cumplen los criterios adecuados para este procedimiento. Previo a este método invasivo se evaluó la función renal con cistatina c que evidenció un incremento en la tasa de filtración glomerular a 67 ml/min/m<sup>2</sup>, urea y BUN dentro de parámetros normales. Además la función hepática fue evaluada con transaminasas (AST/ALT) junto con los tiempos de coagulación (TP/TTP) para evitar sangrados excesivos trans-procedimiento. Se realizó un ECO renal para cuantificar el tamaño, número, alteraciones entre el parénquima y la médula y procesos infecciosos

Al no encontrar contraindicación, se realizó la biopsia sin complicaciones y 8 días después se obtuvieron los siguientes hallazgos: *“Glomeruloesclerosis focal y segmentaria e hiper celularidad mesangial extensa sugestivo de GCP, las técnicas de inmunofluorescencia demostraron fuerte positividad para fibrinógeno y ocasionales depósitos discontinuos y focales de IgG, C3 y Ciq”*.

Con estos resultados se concluye que el paciente presentó una GCP. La bibliografía indica que, en pacientes con glomerulonefritis rápidamente progresiva, el daño endotelial al ser más extenso y directo, activa la cascada de coagulación lo cual se ve reflejado en los depósitos de fibrinógeno reportado. La respuesta inmunológica, activa la vía clásica del complemento lo cual resulta en la generación de factores quimiotácticos que se encargan de atraer leucocitos y, la posterior formación del complejo de ataque de membrana, lo que ocasiona daño directo a las células endoteliales glomerulares y acúmulo de estos depósitos. La biopsia también nos ayuda al pronóstico puesto que con la alta celularidad existente y el hecho de no haber fibrosis

extensa, es posible que con el tratamiento adecuado la función renal se reestablezca casi en su totalidad. (Atkins RC, 1996)

La terapia inicial debe ser agresiva ya que, de no administrarla la mortalidad puede ser tan alta como 90% a los dos años, generalmente dada por falla renal o respiratoria (Merkel, 2017). Esta terapia consiste en la inducción a la remisión usando ciclofosfamida o rituximab junto con algún glucocorticoide. En el presente caso se administró ciclofosfamida 800 mg IV en 240 ml de Dx al 5% pasado en 1 hora, lo cual concuerda con la dosis sugerida que es de  $0.5 \text{ g/m}^2$  (Merkel, 2017). Se administró además la medicación antiparasitaria una vez concluido el primer ciclo de ciclofosfamida, con lo que el valor de eosinófilos disminuyó a un rango adecuado, como se evidencia en el Gráfico 3.

El paciente recibió su primer alta con prednisona 20 mg VO QD, sin embargo la bibliografía actual recomienda la dosis de  $1\text{mg/kg}$ , hasta alcanzar la remisión y posteriormente ir disminuyendo progresivamente la dosis en un transcurso de dos meses hasta llegar a  $20\text{mg/día}$ . (Merkel, 2017)

A las dos semanas y probablemente por la infradosis de prednisona el paciente presentó un descenso de la función renal ( $59 \text{ ml/min/m}^2$ ), y síntomas extra renales como lumbalgia y cefalea, por lo que se decidió administrarle un ciclo de rituximab  $375 \text{ mg/m}^2$  pues tiene menos efectos adversos comparados con los de la ciclofosfamida y la eficacia para inducir la remisión es equiparable. (Stone, 2010). Tras un corto internamiento es dado de alta con una dosis mayor de prednisona de 60 mg ( $1\text{mg/kg}$ ).

Durante las siguientes dosis de ciclofosfamida se administró concomitantemente mesna como agente protector, a pesar que no ha sido comprobada su efectividad en cuanto a la prevención de cistitis hemorrágica y cáncer de vejiga en pacientes con enfermedades reumáticas. (Monach, 2010).

Los valores de creatinina llegaron a su pico (2.2 mg/dl) tras la administración de su segundo ciclo, pero posteriormente se estabilizaron en los valores que ha venido manejando el paciente, como se indica en el Gráfico 1. Después de los seis ciclos de ciclofosfamida, los valores de leucocitos bajaron a un rango adecuado, de acuerdo al Gráfico 2.

El uso de glucocorticoides por más de 6 meses se asocia a una mayor incidencia de infecciones. (McGregor, 2012). Por lo que se administró como profilaxis Trimetoprim/Sulfametoxazol 160mg/800 mg tres veces por semana con el propósito de prevenir una neumonía por *Pneumocistis carinii* e infecciones por *Staphylococcus aureus*. (Merkel, 2017)

Según Merkel, 2017, el criterio para definir que el paciente llegó al estado de remisión es tener en el EMO, menos de 5 hematíes por HPF, este valor se alcanzó a partir del tercer ciclo de ciclofosfamida, según el Gráfico 4.

Como complemento de la intervención médica, por dos ocasiones, el paciente recibió apoyo psicológico con el propósito de ayudarlo a mantener su salud mental y acompañarlo en el proceso de adaptación a una enfermedad crónica que no tiene cura, que podría afectar a su calidad de vida, más aun considerando que se trata de un adolescente. Según los reportes el paciente tenía leves síntomas de ansiedad y descontento corporal, los cuales fueron abordados con psicoterapia y recomendando incremento de la actividad física fueron abordados.

En la esfera social los gastos de la enfermedad fueron elevados por lo que, a pesar de que el nivel socioeconómico familiar es medio - alto, el paciente fue trasladado de una casa de salud privada a una pública donde la seguridad social cubría los gastos de internamiento y ciclos de su medicación.

### **Conclusiones:**

- Las glomerulonefritis tienen un espectro clínico muy amplio que pueden ocasionar una demora al momento de buscar el agente etiológico.
- La GCP es una patología que requiere de un diagnóstico clínico, de laboratorio y anatomopatológico, y junto con un tratamiento precoz tiene un mejor pronóstico.
- La biopsia es el único método certero para la distinción entre granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica, la cual está dada por la presencia de granulomas.
- No hay evidencia que el uso de mesna logre disminuir complicaciones como cistitis hemorrágica o cáncer de vejiga en enfermedades reumáticas.
- Se está a la espera de la culminación de varios estudios de rituximab como terapia de mantenimiento en la GCP, para comprobar su superioridad, en comparación con la azatioprina.
- En el mercado ecuatoriano la ciclofosfamida intravenosa cuesta 98% (9-15 dólares dependiendo de la concentración) menos que el rituximab (435-2085 dólares dependiendo de la concentración), lo cual coloca al rituximab en una categoría de medicamento poco asequibles.
- La GCP es una enfermedad que tiene un gran impacto en la calidad de vida de quienes la padecen, no todos los pacientes tienen acceso a las herramientas diagnósticas y terapéuticas oportunas por los altos costos.
- Debido a la rareza de esta patología, y de la dificultad diagnóstica es posible que muchos pacientes con estas características clínicas pasen desapercibidos.

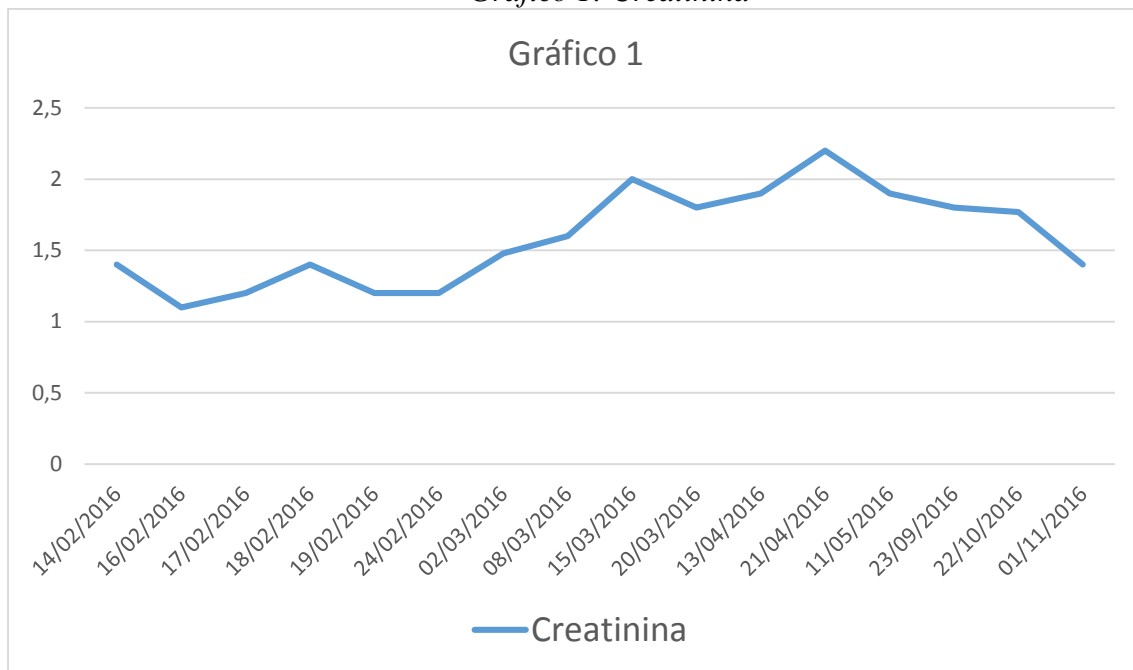
### **Recomendaciones:**

- El diagnóstico y tratamiento debe ser manejado por un equipo multidisciplinario compuesto por el servicio de Nefrología, Reumatología, Imagenología, Pediatría y Psicología clínica.
- Es deber de los médicos generales realizar una historia clínica completa, con énfasis en los antecedentes patológicos y no patológicos, como en este caso en particular.
- Aunque sea una patología rara en niños se sugiere a los colegas Pediatras realizar un abordaje multifocal, sin descuidar el gran abanico de posibilidades diagnósticas para las glomerulonefritis.
- Se prefiere el uso de ciclofosfamida intravenosa a oral, por el hecho de que ocasiona menos efectos adversos tóxicos.
- La evaluación de la función renal debe ser realizada con intervalos cortos para detectar, analizar y actuar de manera oportuna en caso de una recaída.
- El abordaje psicológico debe ser un pilar fundamental, sobre todo en pacientes pediátricos quienes se encuentran en una etapa más susceptible y llena de cambios, enfatizando en la educación, cuidados y pronóstico de su enfermedad.
- Al recibir el tratamiento establecido, los pacientes entran en un grupo vulnerable al encontrarse inmunodeprimidos y se les debe explicar que deben evitar el contacto con personas infectadas y no puede recibir ciertas vacunas.
- Sería de gran ayuda en el momento del diagnóstico la integración a estudios mundiales de esta patología, para contribuir activamente a la literatura médica actual.
- El algoritmo expuesto en este trabajo de titulación es únicamente una guía para la orientación diagnóstica, se recomienda sumar al criterio clínico de cada profesional.

**Anexos:**

**Anexo 1: Curva: Valores de creatinina.**

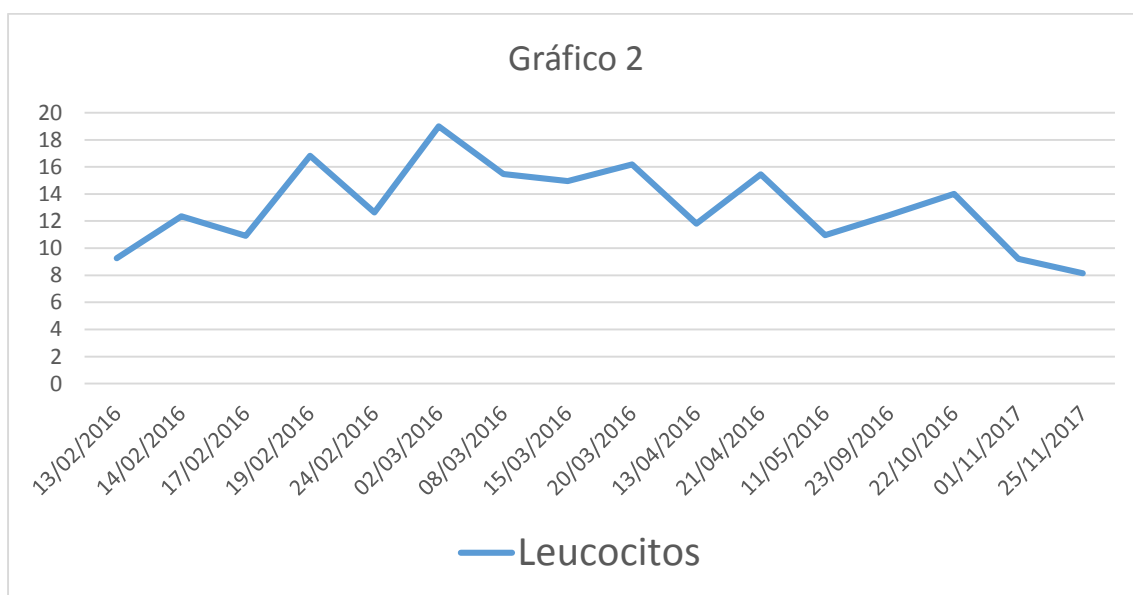
*Gráfico 1: Creatinina*



Autor: Moncayo, 2017

**Anexo 2: Curva: Valores de leucocitos.**

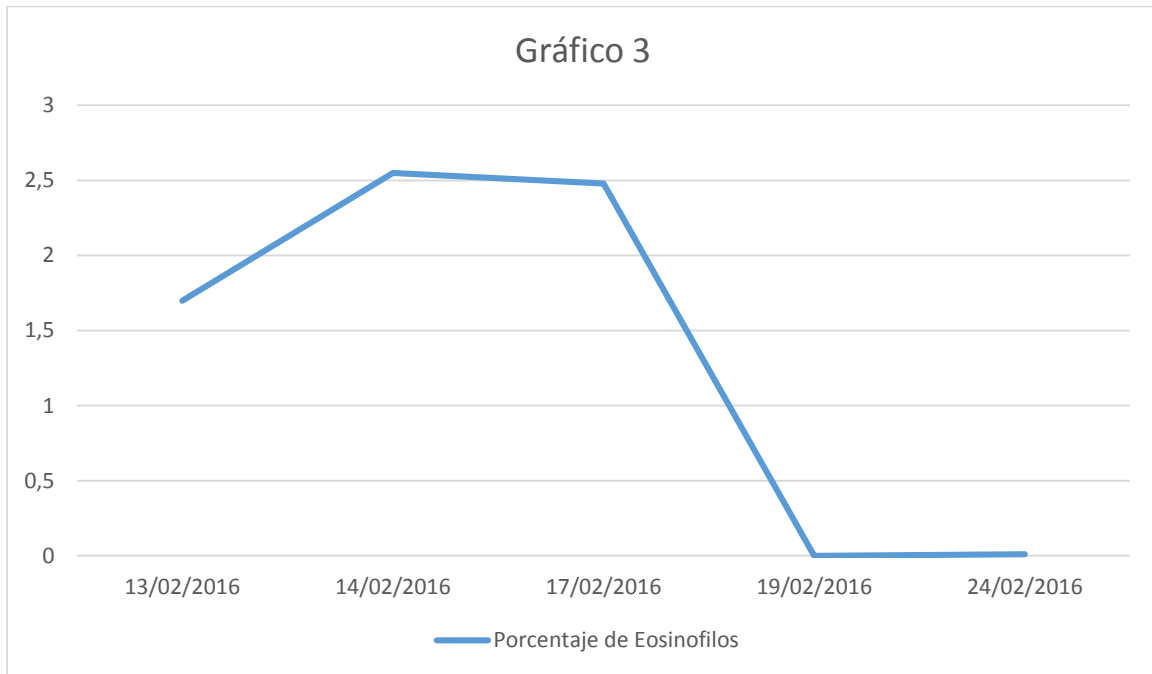
*Gráfico 2: Leucocitos*



Autor: Moncayo, 2017

**Anexo 3: Curva: porcentaje de eosinófilos.**

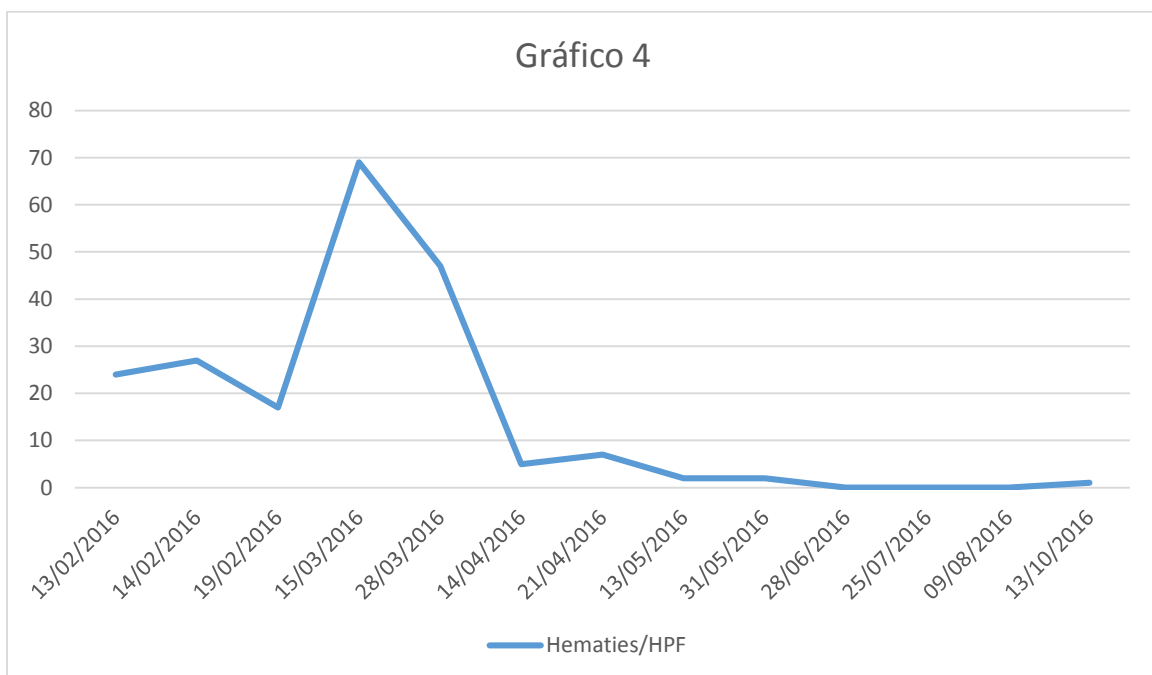
*Gráfico 3: Porcentaje de Eosinófilos*



Autor: Moncayo, 2017

**Anexo 4: Curva: valores de Hematies/HPF.**

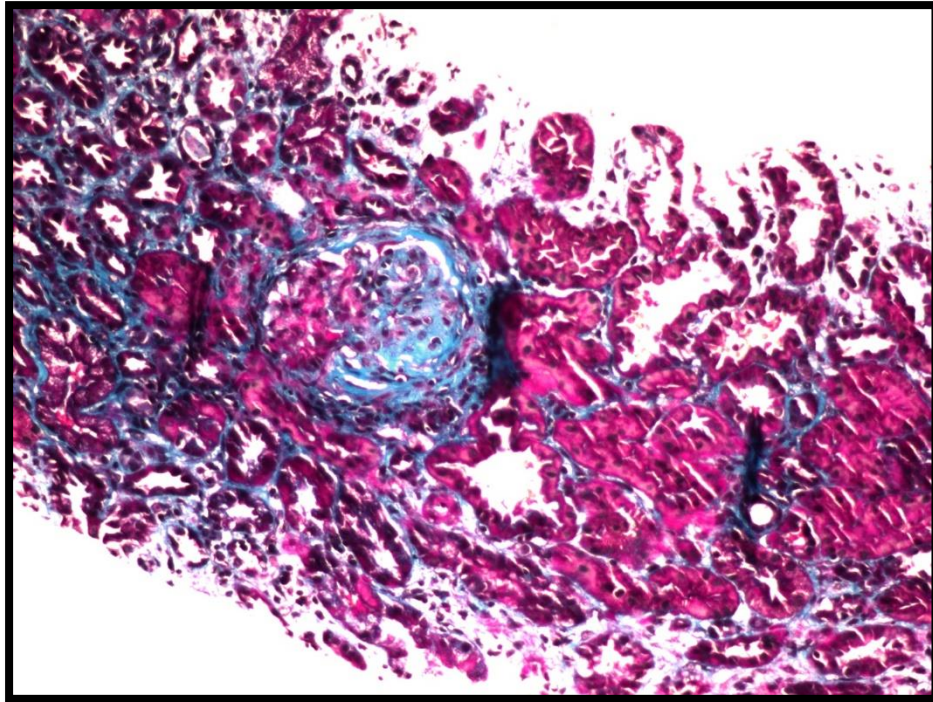
*Gráfico 4: Hematies/HPF*



Autor: Moncayo, 2017

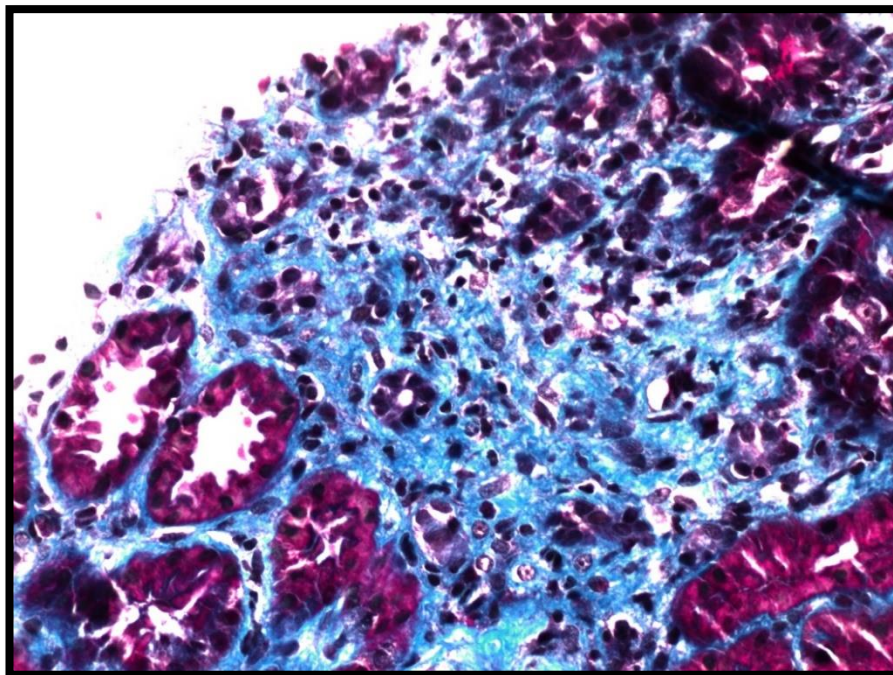
**Anexo 5: Anatomía patológica: presencia de semiluna fibrosa.**

*Imagen 3: Presencia de semiluna fibrosa.*



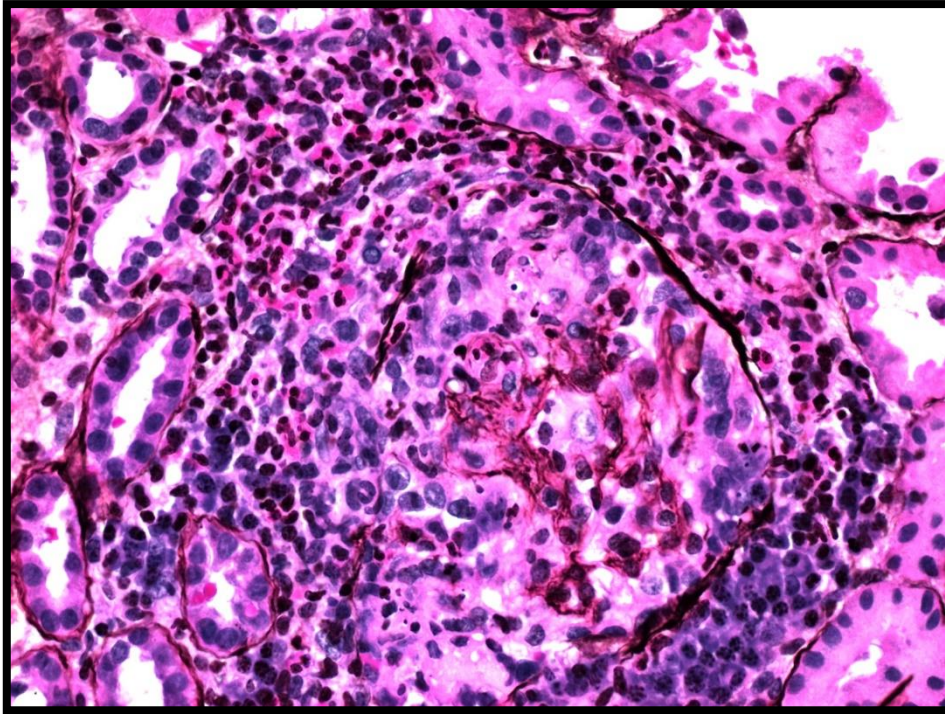
**Anexo 6: Anatomía patológica: Atrofia tubular e infiltrado intersticial marcado.**

*Imagen 4: Atrofia tubular e infiltrado intersticial marcado.*



**Anexo 7: Anatomía patológica: infiltrado inflamatorio agudo y daño semilunar.**

*Imagen 5: Infiltrado inflamatorio agudo y daño semilunar.*



## 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.
- 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>
- 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 Wegener's granulomatosis*. Chapel Hill, NC, USA.: University of North Carolina.
- 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>
- 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.
- 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>
- 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.
- Lexicomp. (2017). *Uptodate*. Obtenido de Azathioprine: Drug information: <https://www.uptodate.com/contents/azathioprine-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 Rituximab (intravenous): Pediatric drug information: <https://www.uptodate.com/contents/rituximab-intravenous-pediatric-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 Prednisone: Drug information: <https://www.uptodate.com/contents/prednisone-drug-information>
- McGregor, J. (2012). Glucocorticoids and relapse and infection rates in anti-neutrophil cytoplasmic antibody disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 7(2):240-7.
- 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>
- Monach, P. A. (2010). Incidence and Prevention of Bladder Toxicity From Cyclophosphamide in the Treatment of Rheumatic Diseases. *ARTHRITIS & RHEUMATISM*, 9-21.
- 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>
- Wu, J. (2002). CD4(+) T cells specific to a glomerular basement membrane antigen mediate glomerulonephritis. *J Clin Invest.* , 109(4):517-24. .