

CONSENSO SOBRE
**DIAGNÓSTICO
Y EL TRATAMIENTO
DE LAS VASCULITIS
RENALES ANCA+**

Elaborado por:

GRUP DE TREBALL DE MALATIES GLOMERULARS
(**GlomCAT**) de la Societat Catalana de Nefrologia

CONSENSO SOBRE
**DIAGNÓSTICO
Y EL TRATAMIENTO
DE LAS VASCULITIS
RENALES ANCA+**

Elaborado por:

GRUP DE TREBALL DE MALATIES GLOMERULARS
(**Glom**CAT) de la Societat Catalana de Nefrologia

Versión 1.0 ▪ Barcelona. Noviembre 2023

Conflictos de interés:

La edición y maquetación de esta guía ha sido facilitada y financiada por los laboratorios **CSL Vifor**

La empresa farmacéutica no ha intervenido sin embargo en el redactado del texto ni tampoco en ninguna de las decisiones diagnósticas y terapéuticas expuestas, siendo éstas propias de los autores y no representando necesariamente a las instituciones en las que trabajan ni a las de la SCN.

CONSENSO SOBRE **DIAGNÓSTICO Y EL TRATAMIENTO DE LAS VASCULITIS RENALES ANCA+**

Elaborado por:

**GRUP DE TREBALL DE MALATIES GLOMERULARS
(GlomCAT)** de la Societat Catalana de Nefrologia

Versión 1.0 ▪ Barcelona. Noviembre 2023

Coordinadores del grupo:

Luís F. Quintana, *Hospital Clínic, Barcelona*

Juliana Bordignon, *Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Ll.*

Meritxell Ibernon, *Hospital Moisès Broggi, Sant Joan Despí*

Redactora general y revisora:

Juliana Bordignon Draibe, *Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Ll.*

Redactores (por orden alfabético):

Irene Agraz, *Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona*

Carola Arcal, *Hospital Universitari d'Igualada, Igualada*

Xoana Barros, *Fundació Puigvert, Barcelona*

Victoria Cabrera, *Hospital de Palamós, Palamós*

Iara Da Silva, *Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona*

Montserrat Díaz, *Fundació Puigvert, Barcelona*

Xavier Fulladosa, *Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Ll.*

Elena Guillén, *Hospital Clínic, Barcelona*

Meritxell Ibernon, *Hospital Moisès Broggi, Sant Joan Despí*

Patricia Lescano García, *Hospital de Palamós, Palamós*

Helena Marco, *Fundació Puigvert, Barcelona*

Laura Martínez Valenzuela, *Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Ll.*

Eva Márquez, *Hospital del Mar, Barcelona*

Nadia Martín, *Hospital Universitari de Girona Josep Trueta, Girona*

Ana Merino, *Hospital Universitari de Girona Josep Trueta, Girona*

Maru Navarro, *Hospital Moisès Broggi, Sant Joan Despí*

Luís F. Quintana, *Hospital Clínic, Barcelona*

Eva Rodríguez, *Hospital del Mar, Barcelona*

M^a José Soler, *Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona*

Joan Torras, *Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Ll.*

ÍNDICE

1	Introducción y definición	5
2	Diagnóstico de la vasculitis renal ANCA+	8
2.1	Presentación clínica	9
2.2	Clasificación y diagnóstico	10
2.2.1	Nomenclatura adoptada en el consenso de Chapel Hill	10
2.2.2	Criterios de clasificación de vasculitis asociada a ANCA según ACR/EULAR 2022: DCVAS	11
2.3	Clasificación histológica de la vasculitis renal	12
2.4	Índice de actividad y daño (BVAS, VDI)	14
3	Seguimiento clínico y biológico de la vasculitis	17
3.1	Introducción	17
3.2	Marcadores clínicos	17
3.3	Utilidad clínica de la titulación de ANCA	18
3.4	Utilidad clínica de la titulación de MPO y/o PR3	18
3.5	Métodos de detección de ANCA y MPO/PR3	18
3.6	Algoritmo de seguimiento	19
4	Tratamiento de inducción	20
4.1	Generalidades	20
4.2	Pauta de esteroides	20
4.3	Ciclofosfamida	21
4.4	Rituximab	22
4.5	Ciclofosfamida + Rituximab	23
4.6	Micofenolato de mofetilo	23
4.7	Plasmaféresis	24
4.8	Inhibidores del Complemento	25
5	Tratamiento de mantenimiento	28
5.1	Introducción	28
5.2	Rituximab (RXT)	28
5.3	Azatioprina	29
5.4	Micofenolato de mofetilo (MMF)	30
5.5	Mantenimiento de glucocorticoides	30
5.6	Duración del tratamiento de mantenimiento de la remisión	31
6	Tratamiento no inmunosupresor	33
7	Tratamiento de la recaída	35
8	Tratamiento de los casos refractarios	37
9	Tratamiento del paciente frágil	38
10	Anexos	41
10.1	Clasificación de los niveles de evidencia	41
10.2	Algoritmo de tratamiento	42
	Bibliografía recomendada	43

1 INTRODUCCIÓN Y DEFINICIÓN

Las vasculitis asociadas a anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos (VAA) son un grupo de enfermedades sistémicas caracterizadas por la inflamación y destrucción de los vasos sanguíneos de tamaño pequeño en presencia de anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA) circulantes. El riñón está afectado en >75 % de los pacientes y se caracteriza por causar insuficiencia renal rápidamente progresiva debido a una glomerulonefritis necrotizante con reacción extracapilar con un mínimo o ausencia de depósito de complejos inmunes en la pared de los vasos (pauci-inmune).⁽¹⁾

Dentro del grupo de las vasculitis con afectación renal ANCA positivas (vasculitis de vaso pequeño) hay tres entidades clínicas:⁽²⁾

1. La **granulomatosis con poliangitis** (GPA)
2. La **poliangitis microscópica** (PAM)
3. La **granulomatosis eosinofílica con poliangitis** (GEPA)

En este protocolo nos centraremos en la GPA y PAM, dado que son las entidades más relacionadas con la afectación renal en las VAA.

Las causas y la patogénesis de las vasculitis-ANCA son multifactoriales y están influenciadas por la carga genética, factores ambientales y respuestas del sistema inmunitario innato y adaptativo. Se ha descrito que la vasculitis-ANCA tiene una variación estacional siendo más frecuente en los meses de invierno, por lo que se apoya la hipótesis de una infección como desencadenante y activador para el desarrollo de esta enfermedad.^(3,4)

Los ANCA son autoanticuerpos circulantes dirigidos contra determinantes antigénicos localizados en los leucocitos polimorfonucleares, pero también lisosomas y monocitos. Los gránulos de los neutrófilos contienen varias proteínas antibacterianas que incluyen lisozimas, mieloperoxidasa, proteinasa 3, elastasa y catepsina B, D y

G. Los autoanticuerpos pueden desarrollarse contra cualquiera de estas proteínas, pero los que son clínicamente relevantes son los dirigidos contra la mieloperoxidasa (MPO o pANCA) y la proteinasa 3 (PR3 o cANCA), que tienen un papel clave en la patogenia de este tipo de vasculitis. Los autoantígenos PR3 y MPO son secuestrados por los neutrófilos y ante un estímulo adecuado (infección, por ejemplo) se provoca el movimiento de los PR3 y MPO hacia la superficie de los neutrófilos. Cuando los ANCA circulantes se unen a estos autoantígenos provocan la activación de los neutrófilos que se adhieren al endotelio vascular. La desgranulación de estos neutrófilos da lugar a la liberación de sustancias proinflamatorias que terminan dañando el endotelio. Estas quimiocinas y el depósito tisular de los PR3 y MPO dan lugar al reclutamiento de células T autorreactivas y monocitos aumentando el daño tisular.⁽⁵⁾ Recientemente se ha demostrado que en las vasculitis-ANCA la activación de la vía alternativa del complemento, así como el depósito tisular de ciertos componentes del complemento de la vía alternativa tienen un papel importante en su patogenia. Su activación da lugar a la producción del fragmento peptídico del complemento C5a, el cual participa en la quimiotaxis y activación de los neutrófilos, principales implicados en el daño endotelial que se produce en esta entidad.⁽⁶⁾

Las definiciones de los estados de actividad de la enfermedad en VAA difieren entre los ensayos clínicos. A efectos de este protocolo, proponemos las definiciones siguientes, basadas en las recomendaciones EULAR para la realización de ensayos clínicos en VAA y guías KDIGO.⁽⁷⁾

Tabla 1: Definición de los estados de actividad de la enfermedad.

Actividad de la enfermedad	Existencia de signos y síntomas atribuibles a enfermedad activa en cualquier órgano. Uno de los métodos para valorar la actividad de la enfermedad es la <i>Birmingham Vasculitis Activity Score</i> (BVAS).
Remisión	Ausencia de manifestaciones clínicas de vasculitis o glomerulonefritis. En concreto, para glomerulonefritis se define como mejora o estabilidad del filtrado glomerular. Si bien la proteinuria y la hematuria están presentes cuando la enfermedad está activa y se pueden resolver completamente, su persistencia no implica necesariamente actividad de la enfermedad.
Recaída	<p>Presencia de actividad de la enfermedad después de un periodo de remisión completa o parcial. Un aumento o reaparición de proteinuria o hematuria puede indicar recaída a nivel renal. Las recaídas se dividen en dos tipos:</p> <p>Recaídas mayores: Estas recaídas suponen una amenaza para la vida del paciente o bien para los órganos implicados. Por ejemplo: hemorragia alveolar difusa, glomerulonefritis, etc.</p> <p>Recaídas menores: Aquellas que no ponen en riesgo la vida del paciente ni afectan a órganos importantes.</p>
Resistencia al tratamiento o enfermedad refractaria	Se define como persistencia o reinicio de manifestaciones renales y/o sistémicas de las vasculitis ANCA con un tratamiento de igual intensidad que el tratamiento inicial de la enfermedad. Es necesario descartar la presencia de infecciones, efectos adversos del tratamiento, comorbidades y daño orgánico asociados.

2 DIAGNÓSTICO DE LA VASCULITIS RENAL ANCA+

Manifestaciones clínicas

Granulomatosis con poliangitis (GPA)	Poliangitis microscópica (PAM)
Clínica sistemática. 30-97 % fiebre, pérdida de peso, artralgias y mialgias	Clínica sistémica: 73-92 % fiebre, pérdida de peso, artralgias y mialgias
Sistema nervioso central: 6-13 % meningitis, alteración glándula pituitaria, parálisis pares craneales	Sistema nervioso central: 0-18 % vasculitis SNC, parálisis pares craneales; AVC isquémico o hemorrágico
Ojos: 14-58 % conjuntivitis, escleritis, queratitis, uveítis, neuropatía óptica, parálisis nervios oculomotores, vasculitis retiniana, granuloma orbitario	Ojos: 0-30 % conjuntivitis, escleritis, queratitis, uveítis, neuropatía óptica, parálisis nervios oculomotores, vasculitis retiniana
ORL: 75-98 % rinosinusitis, otitis media crónica, hipoacusia neurosensorial, hiperplasia gingival, estenosis subglótica	ORL: 19-30 % sinusitis no granulomatosa, hipoacusia neurosensorial
Corazón: 2-13 % mio/pericarditis, vasculitis coronaria, valvulopatías, arritmias	Corazón: 9-18 % mio/pericarditis, vasculitis coronaria, valvulopatías, arritmias
Pulmones: 45-94 % nódulos pulmonares cavitados, infiltrados pulmonares, hemorragia alveolar, pleuritis/derrame pleural	Pulmones: 22-55 % infiltrados pulmonares, hemorragia alveolar difusa, neumonitis intersticial/fibrosis pulmonar
Tracto digestivo: 1-11 % dolor abdominal, hemorragia digestiva, diarrea, perforación intestinal, pancreatitis raramente	Tracto digestivo: 3-56 % dolor abdominal, hemorragia digestiva, diarrea, alteración hepática, hepatomegalia, perforación intestinal, pancreatitis, colecistitis, apendicitis
Riñones: 18-60 % glomerulonefritis necrosante pauci-inmune, presencia de granulomas	Riñones: 73-100 % glomerulonefritis necrosante pauci-inmune
Sistema nervioso periférico: 15-41 % mononeuritis múltiple, polineuropatía simétrica	Sistema nervioso periférico: 14-58 % mononeuritis múltiple, polineuropatía simétrica
Piel: 13-50 % púrpura palpable, úlceras necróticas, nódulos, livedo reticular	Piel: 30-56 % púrpura palpable, úlceras necróticas, lesiones urticariformes, livedo reticular

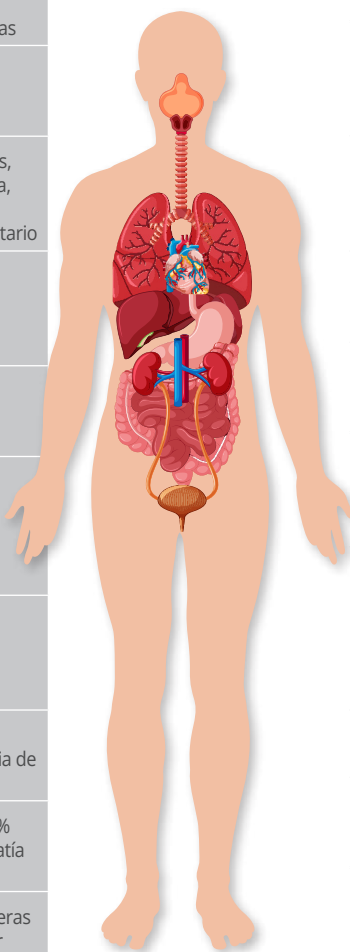


Figura 1: Manifestaciones clínicas de la vasculitis renal ANCA+. SNC: sistema nervioso central; AVC: accidente cerebrovascular.

2.1 Presentación clínica

Manifestaciones renales

La afectación renal en las vasculitis ANCA es frecuente y es el predictor de mortalidad más frecuente. Aquellos que se presentan con filtrado glomerular estimado (FGe) < 50 ml/min tienen un 50 % de riesgo de muerte o fallo renal a los 5 años del diagnóstico. La forma de presentación más frecuente es una **glomerulonefritis rápidamente progresiva** con alteración de la función renal acompañada de proteinuria no nefrótica (entre 1 y 3 g/día), microhematuria e hipertensión.⁽⁸⁾

Manifestaciones sistémicas extrarrenales

El cuadro clínico más frecuente consiste en la aparición de un **síndrome constitucional** (astenia, mialgias, fiebre) que acostumbra a estar presente desde algunos meses antes del diagnóstico y se acompaña de elevación de reactantes de fase aguda en ausencia de enfermedad infecciosa o neoplásica.

La **afectación extrarrenal** más frecuente es la **pulmonar**. Es habitual en la GPA, donde las lesiones granulomatosas necrotizantes pueden producir nódulos pulmonares que en ocasiones se cavitan. La clínica de la afectación del aparato respiratorio superior acostumbra a presentarse en forma de rinitis, sinusitis, otitis media o inflamación granulomatosa que en los casos más graves puede comportar perforación del tabique nasal. A veces se puede presentar con disminución de la audición o bien escleritis o uveítis. En la PAM, la afectación de la vía aérea superior es menos frecuente y la afectación pulmonar típicamente se presenta en forma de hemorragia alveolar que se puede asociar a fibrosis pulmonar. Es frecuente observar la presencia de *rash* purpúrico en las extremidades inferiores que se corresponde habitualmente a vasculitis leucocitoclástica. En la GPA se pueden ver lesiones nodulares cutáneas. En cuanto a la afectación del sistema nervioso periférico, típicamente presentan mononeuritis múltiple. La afectación del sistema nervioso central es rara. En los casos de afectación mesentérica, la forma de presentación es con dolor abdominal acompañado de sangre en las heces. Las afectaciones hepática y pancreática son infrecuentes y pueden imitar una hepatitis o pancreatitis. Puede haber afectación cardíaca en forma de miocarditis o bloqueo del ritmo cardíaco, que son también infrecuentes. En ocasiones, las vasculitis ANCA en la fase activa pueden presentarse con trombosis venosa, que en este caso se asocian a la presencia de anticuerpos anti-plasminógeno.⁽⁸⁾

La evolución espontánea de las vasculitis ANCA positivas es **mortal**, siendo la mortalidad del **80 %** en el **primer año** si no se realiza tratamiento. Con los tratamientos

inmunosupresores actuales se puede lograr el **control de la enfermedad** en el **90 %** de los casos. Las vasculitis pueden tener diferentes formas de expresión, desde la forma local autolimitada hasta la forma difusa más grave.⁽⁹⁾

2.2 Clasificación y diagnóstico

La nomenclatura formal y los criterios de clasificación para las VAA han tenido varios cambios desde su primera descripción. Diferentes factores explican las dificultades en esta labor, incluyendo la comprensión incompleta de la patogenia, la naturaleza multisistémica de la enfermedad, los patrones no específicos de la afectación vascular, la superposición de entidades y la presencia de varios sistemas de clasificación.^(1,2) A continuación se detallan las clasificaciones más relevantes y novedosas:

2.2.1 Nomenclatura adoptada en el consenso de Chapel Hill

En el 2011 se llevó a cabo la segunda Conferencia Internacional de Conciliación de Chapel Hill, con el objetivo de mejorar y ampliar la nomenclatura adoptada en 1994. En el grupo de vasculitis de vaso pequeño se diferenciaron las tres entidades clínicas asociadas a la VAA: granulomatosis con poliangeítis (GPA), la poliangeítis microscópica (PAM) y la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA) y las vasculitis por inmunocomplejos.

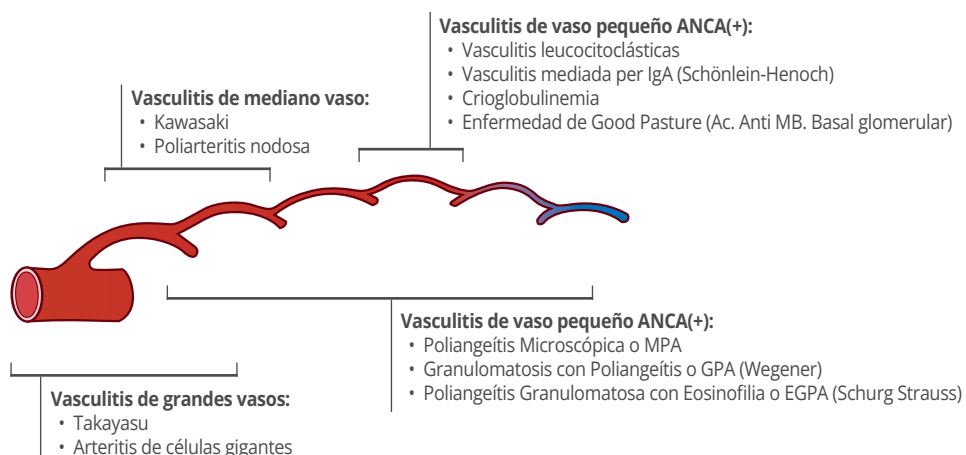


Figura 2: Clasificación de vasculitis definida en la Conferencia Internacional de Consenso de Chapel Hill (CHCC) 2012.⁽¹⁾

2.2.2 Criterios de clasificación de vasculitis asociada a ANCA según ACR/EULAR 2022: DCVAS

En 2010, el ACR (*American College of Rheumatology*) y la EULAR iniciaron el mayor estudio observacional internacional de vasculitis de la historia: DCVAS (criterios de diagnóstico y clasificación de vasculitis), para desarrollar criterios de diagnóstico y clasificación para la GPA, MPA y GEPA. Además de la poliarteritis nodosa, arteritis de células gigantes y arteritis de Takayasu ⁽¹⁵⁾. En el estudio se incluyó a 6991 pacientes de 136 centros en 32 países.⁽²⁾

Los primeros resultados del proyecto DCVAS publicados oficialmente fueron los criterios de clasificación actualizados para la vasculitis asociada a ANCA, que se presentaron en febrero de 2022 (tablas 1-3).⁽³⁻⁶⁾

Tabla 2: Criterios de clasificación de GPA (ACR/EULAR, 2022).

Al aplicar estos criterios debe tenerse en cuenta:	
<ul style="list-style-type: none"> • Los criterios de clasificación se pueden utilizar para clasificar la enfermedad como granulomatosis con poliangeítis si el paciente es diagnosticado con vasculitis de vaso pequeño o mediano • El paciente está excluido de diagnósticos alternativos de enfermedades que pueden simular vasculitis 	
Criterios clínicos	Puntuación
Lesiones nasales: secreción sanguinolenta, úlceras, costras, congestión, trastorno de la respiración nasal, defecto o perforación del tabique nasal	+3
Lesiones del cartílago: inflamación de los cartílagos de la oreja o de la nariz, ronquera o estridor, lesiones endobronquiales, deformidad de la nariz en silla de montar	+2
Hipoacusia conductiva o neurosensorial	+1
Criterios de laboratorio, instrumentales y morfológicos	
Resultado positivo de la prueba para cANCA o PR3-ANCA	+5
Nódulos, masas o cavitados en los pulmones en las imágenes	+2
Granulomas, inflamación granulomatosa extravascular o células gigantes en la morfología de la biopsia	+2
Inflamación, consolidación o derrame en los senos paranasales o evidencia de mastoiditis en las imágenes	+1
Glomerulonefritis inmunológica deficiente según biopsia renal	+1
Resultado positivo de la prueba para pANCA o MPO-ANCA	-1
El número de eosinófilos en sangre periférica $\geq 1 \times 10^9/l$	-4
Sume las puntuaciones de todos los criterios que tiene el paciente. Una puntuación total de ≥ 5 permite clasificar la enfermedad como granulomatosis con poliangeítis	

Nota: Tablas 2 y 3: cANCA: ANCA citoplasmático; PR3-ANCA: ANCA proteinasa-3; pANCA: ANCA perinuclear; MPO: mieloperoxidasa; MPO-ANCA: ANCA en mieloperoxidasa

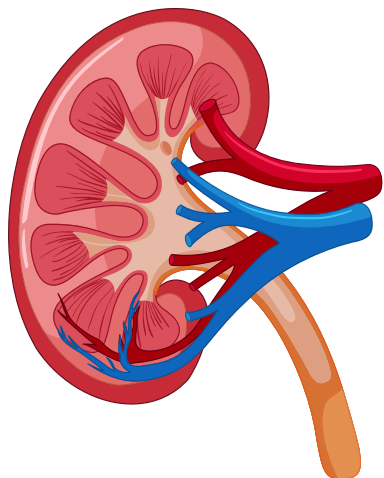
Tabla 3: Criterios de clasificación de la MPA (ACR/EULAR, 2022).

Al aplicar estos criterios debe tenerse en cuenta:	
<ul style="list-style-type: none"> • Los criterios de clasificación se pueden utilizar para clasificar la enfermedad como poliangeítis microscópica si el paciente es diagnosticado con vasculitis de vaso pequeño o mediano • El paciente está excluido de diagnósticos alternativos de enfermedades que pueden simular vasculitis 	
Criterios clínicos	Puntuación
Lesiones nasales: secreción sanguinolenta, úlceras, costras, congestión, trastorno de la respiración nasal, defecto o perforación del tabique nasal	-3
Criterios de laboratorio, instrumentales y morfológicos	
Resultado positivo de la prueba para pANCA o MPO-ANCA	+6
Fibrosis pulmonar o enfermedad pulmonar intersticial en imágenes de tórax	+3
Glomerulonefritis inmunológica deficiente según biopsia renal	+3
Resultado positivo de la prueba para cANCA o PR3-ANCA	-1
El número de eosinófilos en sangre periférica $\geq 1 \times 10^9/l$	-4
Suma las puntuaciones de todos los criterios que tiene el paciente. Una puntuación total de ≥ 5 permite clasificar la enfermedad como poliangeítis microscópica	

2.3 Clasificación histológica de la vasculitis renal

La **biopsia renal** en las VAA es útil al **diagnóstico**, tiene un gran valor pronóstico y también es útil la rebiopsia en pacientes con escasa respuesta al tratamiento inmunosupresor, pero no se debe esperar su realización para el inicio del tratamiento inmunosupresor ante una sospecha clínica con ANCAS positivos ⁽¹⁾.

La biopsia renal puede predecir el **riesgo a largo plazo** de enfermedad renal crónica avanzada (ERCA). Algunos autores han desarrollado índices histológicos con valor pronóstico. En el score de riesgo renal desarrollado por Brix (Figura 3), un porcentaje más alto de glomérulos normales ($>25\%$) se asoció con resultados renales favorables ^(2,4-6). Otra clasificación histológica ampliamente conocida es la clasificación de Berden ^(3,7) (Figura 4): En el estudio original y otros de validación, se ha observado que la clase focal ($\geq 50\%$ de glomérulos normales) se ha asociado con pronóstico favorable, mientras que la clase esclerótica ($\geq 50\%$ de glomérulos esclerosados) se ha asociado con pronóstico desfavorable. Por otro lado, se han encontrado discrepancias en relación al pronóstico de las clases crescenticas ($\geq 50\%$ de glomérulos con semilunas) y mixtas.⁽⁸⁾



Porcentaje de glomérulos normales	Puntuación
N ₀ (>25 %)	0
N ₁ (10 % - 25 %)	4
N ₂ (<10 %)	6
Atrofia tubular y fibrosis intersticial	Puntuación
N ₀ (>25 %)	0
N ₁ (10 % - 25 %)	4
Función renal en el momento del diagnóstico (GFR)	Puntuación
N ₀ (>25 %)	0
N ₁ (10 % - 25 %)	4
Grupo de riesgo	Puntuación
Bajo	0
Medio	2 - 7
Alto	8 - 11

Figura 3: Puntuación de riesgo renal por ANCA (ARRS)

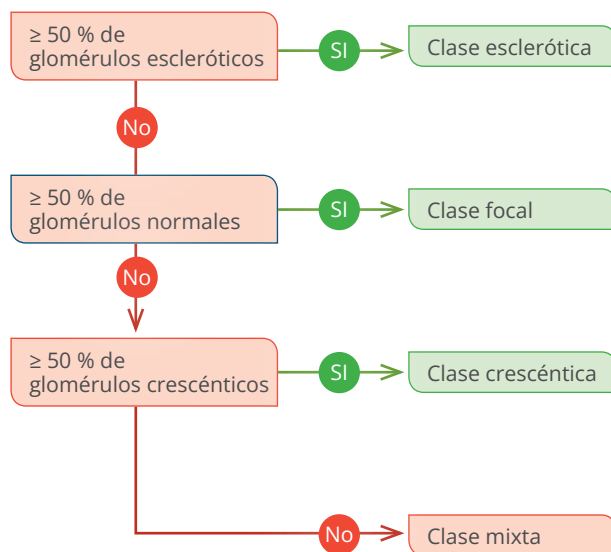


Figura 4: Clasificación histopatológica de las vasculitis ANCA según la clasificación de Berden. Las biopsias deben puntuarse en el siguiente orden según lesiones glomerulares: glomérulos globalmente escleróticos, glomérulos normales y glomérulos crescénticos. Las biopsias que no encajan en una categoría con fenotipo glomerular dominante se incluirán en la categoría mixta.

2.4 Índice de actividad y daño (BVAS, VDI)

Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)

El BVAS fue validado para establecer la actividad a las vasculitis sistémicas en 1994 ⁽⁹⁾. Posteriormente, se crearon nuevas versiones y la más reciente es la versión 3 (ver Tabla 4) ⁽¹⁰⁾. También se puede calcular el BVAS v3 en: <https://www.mdapp.co/birmingham-vasculitis-activity-score-bvas-v3-calculator-386/>. Puede resultar en una puntuación de 0 a 63 puntos, siendo más elevada cuando la vasculitis es más activa.

Debe tenerse en cuenta:

- Las manifestaciones de la enfermedad solo se pueden puntuar si son atribuibles a una vasculitis activa.
- La creatinina sérica debe puntuarse solo en la primera visita.
- Los parámetros que persisten por más de 3 meses representan daño y no actividad y deberían indexarse utilizando el Vasculitis Damage Index (VDI) y no el BVAS.

Tabla 4: Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS).

Birmingham Vasculitis Activity Score (versión 3)					
ID del paciente:		Fecha de nacimiento:		Puntuación total:	
Evaluador:			Fecha de evaluación:		
Marque un elemento solo si es atribuible a vasculitis activa. Si no hay anomalías en una sección, marque "Ninguna para ese sistema de órganos".			Si todas las anomalías se deben a una enfermedad persistente (vasculitis activa que no es nueva o ha empeorado en las 4 semanas anteriores), marque la casilla PERSISTENTE en la esquina inferior derecha.		
¿Es esta la primera evaluación del paciente?			Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/>		
	Ninguna	Enfermedad activa		Ninguna	Enfermedad activa
1. General	<input type="radio"/>		6. Cardiovascular	<input type="radio"/>	
Mialgia		<input type="radio"/>	Pérdida de pulsos		<input type="radio"/>
Artralgia / artritis		<input type="radio"/>	Enfermedad cardíaca valvular		<input type="radio"/>
Fiebre $\geq 38^{\circ}$ C		<input type="radio"/>	Pericarditis		<input type="radio"/>
Pérdida de peso ≥ 2 kg		<input type="radio"/>	◊ Dolor cardíaco isquémico		<input type="radio"/>
			◊ Miocardiopatía		<input type="radio"/>
			◊ Insuficiencia cardíaca congestiva		<input type="radio"/>
2. Cutáneo	<input type="radio"/>		7. Abdominal	<input type="radio"/>	
Infarto		<input type="radio"/>	Peritonitis		<input type="radio"/>
Púrpura		<input type="radio"/>	Diarrea con sangre		<input type="radio"/>
Úlcera		<input type="radio"/>	◊ Dolor abdominal isquémico		<input type="radio"/>
◊ Gangrena		<input type="radio"/>			
Otras vasculitis cutáneas		<input type="radio"/>			
3. Membranas mucosas / ojos	<input type="radio"/>		8. Renal	<input type="radio"/>	
Úlceras en la boca		<input type="radio"/>	Hipertensión		<input type="radio"/>
Úlceras genitales		<input type="radio"/>	Proteinuria $>1+$		<input type="radio"/>
Inflamación anexial		<input type="radio"/>	◊ Hematuria ≥ 10 RBCs/hpf		<input type="radio"/>
Proptosis significativa		<input type="radio"/>	Creatinina 125-249 μ L (1.41- 2.82 mg/dl)*		<input type="radio"/>
Escleritis / Episcleritis		<input type="radio"/>	Creatinina 250-499 μ L (2.83- 5.64 mg/dl)*		<input type="radio"/>
Conjuntivitis/Blefaritis/Queratitis		<input type="radio"/>	◊ Creatinina ≥ 500 μ L (≥ 5.66 mg/dl)*		<input type="radio"/>
Visión borrosa		<input type="radio"/>	◊ Aumento de la creatinina sérica $>30\%$ o caída de aclaramiento de creatinina $>25\%$		<input type="radio"/>
Pérdida visual repentina		<input type="radio"/>	*Sólo se puede puntuar en la primera evaluación		
Uveítis		<input type="radio"/>			
◊ Cambios retinianos (vasculitis/trombosis/exudado/hemorragia)		<input type="radio"/>			
4. ENT	<input type="radio"/>		9. Sistema nervioso	<input type="radio"/>	
Secreción nasal con sangre/costras / úlceras / granulomas		<input type="radio"/>	Dolor de cabeza		<input type="radio"/>
Afectación de los senos paranasales		<input type="radio"/>	Meningitis		<input type="radio"/>
Estenosis subglótica		<input type="radio"/>	Confusión orgánica		<input type="radio"/>
Pérdida de audición conductiva		<input type="radio"/>	Convulsiones (no hipertensas)		<input type="radio"/>
◊ Pérdida auditiva neurosensorial		<input type="radio"/>	◊ Accidente cerebrovascular		<input type="radio"/>
			◊ Lesión de la médula espinal		<input type="radio"/>
			◊ Parálisis del nervio craneal		<input type="radio"/>
			Neuropatía periférica sensorial		<input type="radio"/>
			◊ Mononeuritis múltiple		<input type="radio"/>
5. Pecho	<input type="radio"/>		10. Otros	<input type="radio"/>	
Silbido		<input type="radio"/>	a.		<input type="radio"/>
Nódulos o cavidades		<input type="radio"/>	b.		<input type="radio"/>
Derrame pleural / pleuresía		<input type="radio"/>	c.		<input type="radio"/>
Infiltrado		<input type="radio"/>	d.		<input type="radio"/>
Afectación endobronquial		<input type="radio"/>			
◊ Hemoptisis masiva/hemorragia alveolar		<input type="radio"/>	ENFERMEDAD PERSISTENTE SOLAMENTE:		
◊ Insuficiencia respiratoria		<input type="radio"/>	(Marque aquí si todas las anomalías se deben a una enfermedad persistente)		<input type="radio"/>

◊ Elementos principales destacados

Vasculitis Damage Index (VDI)

El VDI (ver tabla 5) documenta cualquier daño orgánico que se produce desde el inicio de la vasculitis. ⁽¹¹⁾ El VDI se desarrolló como herramienta para distinguir el daño crónico inducido por la vasculitis de la inflamación activa o la enfermedad persistente. Se puede calcular en: https://qxmd.com/calculate/calculator_302/vasculitis-damage-index-vdi#. Debe tenerse en cuenta:

- Requiere que las manifestaciones de la enfermedad estén presentes, como mínimo, durante 3 meses.
- La causa del daño (por ejemplo, vasculitis en comparación con tratamiento) no se tiene en consideración.
- El VDI incluye 64 puntos que se categorizan en 11 grupos.

3 SEGUIMIENTO CLÍNICO Y BIOLÓGICO DE LA VASCULITIS

3.1 Introducción

Actualmente no disponemos de un biomarcador específico capaz de determinar la actividad renal de la vasculitis (**grado de evidencia A**) durante la evolución de la enfermedad que sirva para predecir un rebrote, una enfermedad persistente o incluso una respuesta al tratamiento. En este capítulo se revisan los marcadores utilizados habitualmente en la práctica clínica diaria.

3.2 Marcadores clínicos

Los marcadores clínicos utilizados son: **creatinina sérica, filtrado glomerular estimado, hematuria y proteinuria (sin grado de evidencia)**. En el momento del diagnóstico de la glomerulonefritis y apoyado por la demostración de actividad histológica, la presencia de hematuria se traduce en actividad. El significado de la hematuria persistente es desconocido y la reaparición de hematuria después de haber desaparecido con el tratamiento puede indicar actividad de la vasculitis. Hasta un 50 % de los pacientes mantiene hematuria y proteinuria persistente, lo que dificulta la evaluación de la actividad. En estos casos puede ser de ayuda la determinación de la creatinina sérica y el control de manifestaciones extrarrenales además de algunos marcadores inespecíficos de inflamación (PCR). En un estudio retrospectivo no se encontró diferencias en el desarrollo de enfermedad renal crónica entre pacientes con o sin hematuria persistente, aunque un mayor número de pacientes con hematuria persistente experimentó un brote renal durante el seguimiento. La proteinuria persistente se puede traducir en actividad de la vasculitis o bien en daño parenquimatoso crónico.^(1,2)

3.3 Utilidad clínica de la titulación de ANCA

La utilidad diagnóstica de la determinación sérica de ANCA en un contexto clínico adecuado es indiscutible, aunque el valor de estas determinaciones seriadas en el seguimiento de la enfermedad y su capacidad de predicción de brote de vasculitis es muy controvertido. En un metaanálisis reciente se muestra que las determinaciones seriadas de ANCA tienen un valor predictivo limitado, aunque Kemm y otros muestran que esta titulación seriada de ANCA es más útil para predecir un brote renal que para predecir vasculitis sin afectación renal.⁽⁶⁾ Actualmente, en diferentes estudios sobre medidas seriadas no se da una respuesta clara aplicable a todos los pacientes. En el seguimiento de VAA, la persistencia de ANCA positivos, el aumento de su titulación o una positividad de los mismos tienen un bajo valor predictivo positivo para rebrote de la enfermedad y no deben utilizarse para la toma de decisiones, pero sí para aumentar la vigilancia. Lograr la negativización de ANCA después del tratamiento de inducción se asocia a un riesgo bajo de rebrote.⁽³⁻⁴⁾

3.4 Utilidad clínica de la titulación de MPO y/o PR3

Tanto los pacientes con fenotipo MPO como PR3 se caracterizan por tener brotes de vasculitis durante el curso de la enfermedad, siendo más frecuentes en aquellos pacientes con fenotipo PR3. Del mismo modo que ocurre con la detección de ANCA, la detección de anticuerpos MPO o PR3 en un contexto clínico adecuado muestran un **alto valor predictivo positivo de diagnóstico** por VAA, aunque los datos en cuanto al seguimiento son controvertidos en fenotipo PR3 y escasos en fenotipo MPO. La reaparición de anticuerpos MPO después de lograr la negativización con el tratamiento de inducción se asocia con un **riesgo elevado de rebrote**, no solo renal: la titulación MPO muestra un valor predictivo positivo del 90 % y un valor predictivo negativo del 94 % para el rebrote sistémico de vasculitis.⁽⁵⁾

3.5 Métodos de detección de ANCA y MPO/PR3

El consenso internacional para la detección de ANCA de 1999 recomendaba realizar el *screening* mediante la técnica de inmunofluorescencia indirecta (IFI) en neutrófilos fijados con etanol y esta era positiva, confirmar el diagnóstico y hacer el seguimiento del paciente con técnicas de inmunoensayo MPO- y PR3. Aunque este consenso

todavía es ampliamente utilizado en la actualidad, en la última década la técnica de IFI ha estado muy cuestionada.

Las **nuevas guías** para la detección de ANCA en vasculitis se han desarrollado con base en los resultados obtenidos en el reciente estudio multicéntrico EUVAS. Estos resultados nos ofrecen evidencia para la utilización de inmunoensayos de alta calidad (MPO- y PR3-) para el *screening* en *pacientes con sospecha clínica de vasculitis*; es decir, no es necesario hacer IFI para ANCA previamente.

Las nuevas recomendaciones internacionales para la detección de ANCA en vasculitis de vaso pequeño son: ⁽¹⁾

- A. Llevar a cabo el screening en pacientes con sospecha clínica de vasculitis.
- B. El screening debe realizarse utilizando inmunoensayos de alta calidad específicos para PR3- y MPO-.
- C. Si los dos ensayos son negativos y existe una alta sospecha clínica de vasculitis, utilizar otras técnicas de inmunoensayo, IFI o enviar las muestras a un centro especializado.
- D. El diagnóstico VAA no se puede excluir por un resultado negativo MPO- y PR3-.
- E. El resultado positivo en los inmunoensayos de MPO- y PR3- no es diagnóstico de VAA por sí mismo, debe interpretarse en un contexto clínico adecuado.

3.6 Algoritmo de seguimiento

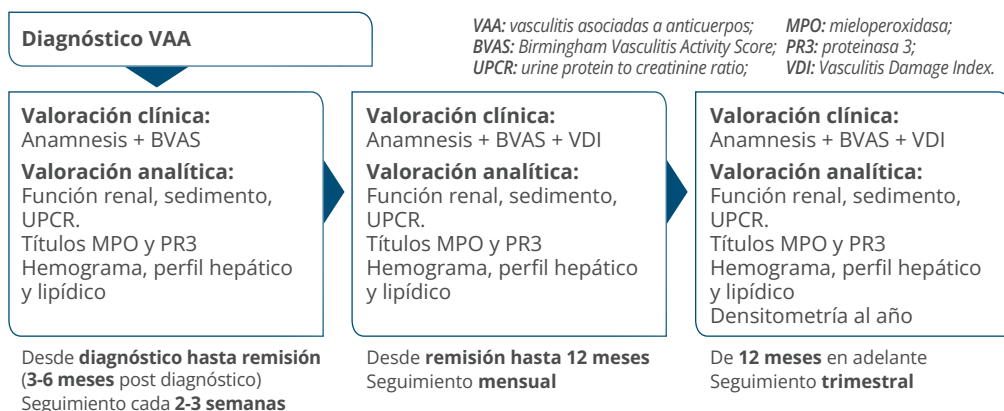


Figura 5: Algoritmo de seguimiento de la VAA. VAA: *vasculitis asociadas a anticuerpos*; BVAS: *Birmingham Vasculitis Activity Score*; uCPOR: *urine C-peptide creatinine ratio*; MPO: *mieloperoxidasa*; PR3: *proteinasa 3*; VDI: *Vasculitis Damage Index*.

4 TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN

4.1 Generalidades

El tratamiento de la vasculitis debe iniciarse con la sospecha de vasculitis y no demorarse hasta el resultado de la biopsia renal. Posteriormente, con el resultado de la biopsia renal se recomienda revalorar el tratamiento iniciado. Se recomienda el uso de corticoides en combinación con ciclofosfamida o rituximab como tratamiento inicial de las vasculitis de vaso pequeño con afectación renal (**nivel de evidencia B**). En pacientes con afectación renal grave (creatinina >354 µmol/l, >4 mg/dl, filtrado glomerular (FG) <15 ml/min) y/o hemorragia alveolar, actualmente no hay suficiente evidencia como para recomendar el tratamiento aislado con rituximab.

4.2 Pauta de esteroides

Se recomienda **iniciar tratamiento con prednisona oral (1 mg/kg)** con una pauta de descenso según se indica en la siguiente Tabla. Se ha demostrado que una dosis reducida de glucocorticoides no es inferior al régimen estándar, y disminuye los efectos adversos asociados a la terapia (**nivel de evidencia 1B**).⁽²⁾

Tabla 5: Reducción de dosis de corticoesteroides en el estudio PEXIVAS

Reducción de dosis de corticoesteroides en el estudio PEXIVAS							
Semana	<50 kg	50 - 75 kg	>75 kg	Semana	<50 kg	50 - 75 kg	>75 kg
1	50	60	75	13-14	6	7.5	10
2	25	30	40	15-16	5	5	7.5
3-4	20	25	30	17-18	5	5	7.5
5-6	15	20	25	19-20	5	5	5
7-8	12.5	15	20	21-22	5	5	5
9-10	10	12.5	15	23-52	5	5	5
11-12	7.5	10	12.5	>52	Práctica local		

En caso de insuficiencia renal grave (FGe < 50 mL/min) o hemorragia pulmonar, valorar administrar pulsos de 0,5-1 g de metilprednisolona (administrados durante 3 días consecutivos), con una dosis acumulada máxima entre 1-3 g previamente al inicio de la pauta oral (**nivel de evidencia 1B**).⁽¹⁻²⁾

4.3 Ciclofosfamida

La eficacia de la ciclofosfamida, conjuntamente con la prednisona, para el tratamiento de las vasculitis ANCA positiva ha sido establecida en diferentes ensayos clínicos (**nivel de evidencia B**).⁽³⁻⁶⁾

La administración oral y endovenosa de la ciclofosfamida puede ser utilizada (**nivel de evidencia B**). En el 2009 en la publicación del estudio CYCLOPS se mostraba que no hay diferencias en la inducción de la remisión con bolos endovenosos y la administración oral, consiguiendo con los bolos un descenso de la dosis y menos leucopenia, aunque en el seguimiento a largo plazo los bolos endovenosos se asocian a mayor riesgo de recaídas pero sin asociarse a un descenso de la supervivencia renal ni del paciente.⁽³⁾

Se sugiere el uso del tratamiento con bolo endovenoso como primera opción al disminuir la dosis acumulada administrada (SG)

- La dosis endovenosa recomendada es 3 dosis de ciclofosfamida cada 2 semanas, seguida por 3 dosis cada 3 semanas.
- Se recomienda la administración en bolos endovenosos, dosis inicial de 15 mg/kg/bolo, sin sobrepasar los 1,2 g por bolo. Se aplicarán las reducciones de dosis según la edad y función renal.
- La dosis vía oral recomendada son 2 mg/kg/día. Se aplicarán las reducciones de dosis según la edad y función renal.
- Es necesario el control de hemograma y función renal previa a la administración del bolo endovenoso y entre el séptimo y décimo día.
- Previo a la administración del bolo endovenoso: si los leucocitos son <4x10⁹/l: control de leucocitos semanal y no administrar hasta que los leucocitos sean >4x10⁹/l, reduciendo la dosis un 25 %.

- Control entre el séptimo y décimo día del bolo endovenoso: si los leucocitos son $<3 \times 10^9/l$, aunque el día de la administración sean $>4 \times 10^9/l$, reducir la dosis del siguiente bolo endovenoso:
 - Si los leucocitos son entre $1-2 \times 10^9/l$: reducir la dosis del siguiente bolo un 40 % de la dosis previa.
 - Si los leucocitos son $2-3 \times 10^9/l$: reducir la dosis del siguiente bolo endovenoso un 20 % de la dosis previa.

Tabla 6: Dosis de tratamiento con ciclofosfamida en función de la edad y la función renal

Edad (años)	MDRD -CKD-EPI >30 ml/min	MDRD -CKD-EPI <30 ml/min
<60	Dosis completa	85 %
60-70	85 %	65 %
>70	65 %	50 %

4.4 Rituximab

La eficacia del rituximab, conjuntamente con la prednisona para el tratamiento de las vasculitis ANCA positivas con afectación no grave de la función renal (creatinina $\leq 354 \mu\text{mol/l}$, $\leq 4 \text{ mg/dl}$, FG $\geq 15 \text{ ml/min}$) ha sido demostrada en diferentes ensayos clínicos (**nivel de evidencia B**).⁽⁷⁻⁹⁾

- En los dos ensayos clínicos RAVE y RITUXVAS se hace un análisis de no inferioridad comparando el tratamiento estándar con ciclofosfamida.
- Se recomienda el tratamiento con rituximab en las vasculitis con recaídas (**nivel de evidencia 1B**).
- **Se sugiere el tratamiento con rituximab como primera elección en las vasculitis no graves siempre que sea posible (SG).**
- Se pueden utilizar dos esquemas, rituximab 1 g cada 15 días (en la semana 0 y la semana 2) o rituximab $375 \text{ mg/m}^2/\text{semana}$ durante 4 semanas.

Tabla 7: Factores que deben considerarse para elegir entre rituximab y ciclofosfamida

Predilección por rituximab	Predilección por ciclofosfamida
Niños y adolescentes	Dificultad para conseguir rituximab
Mujeres y hombres con interés reproductivo	Vasculitis con afectación renal grave y/o hemorragia alveolar. Valorar realizar tratamiento combinado.
Paciente frágil	
Reducción rápida de prednisona	
Vasculitis recidivante	
Vasculitis PR3 positiva	

4.5 Ciclofosfamida + rituximab

Se recomienda el tratamiento combinado con ciclofosfamida endovenosa más rituximab, conjuntamente con la prednisona, en pacientes con afectación renal grave (creatinina >354 $\mu\text{mol/l}$, >4 mg/dl, FG <15 ml/min) (**nivel de evidencia B**). Recordar revalorar el tratamiento con el resultado histológico definitivo de la biopsia renal. ^(10, 11)

Este régimen permite ahorrar dosis acumulada de ciclofosfamida con la misma eficacia y sin mayores efectos secundarios. Hay dos pautas posibles:

- Según el ensayo clínico **RITUXVAS**: rituximab 375 mg/m²/semana durante 4 semanas con 2 dosis de ciclofosfamida ajustadas a edad y función renal en que se puede añadir una tercera dosis según la evolución.
- Según el estudio de cohortes prospectivo **CycLowVas**: rituximab 1 g en la semana 0 y la semana 2 con 6 dosis de ciclofosfamida cada 2 semanas (primeras dos dosis de 10 mg/kg con máximo de 750 mg y las siguientes 4 dosis con un máximo de 500 mg).

4.6 Micofenolato de mofetilo:

En el subgrupo de pacientes con vasculitis MPO positiva con afectación limitada en el riñón, el micofenolato se puede plantear como una opción. Deben excluirse los pacientes con deterioro rápidamente progresivo de la función renal y FG <15 ml/min. (**nivel de evidencia C**).⁽¹²⁻¹⁴⁾

En el estudio MYCYC el micofenolato presentó un porcentaje de remisión similar a la ciclofosfamida, pero con un aumento de la presencia de recidivas muy superior en el subgrupo de pacientes con vasculitis PR3. ⁽¹³⁾

Las dosis recomendadas son 2 g por día, o la máxima dosis tolerada entre 1-2 g/día durante 3-6 meses hasta la remisión.

4.7 Plasmaféresis

Se recomienda iniciar tratamiento con recambios plasmáticos en los siguientes escenarios **(nivel de evidencia 1A)** ⁽¹⁾:

- Pacientes con creatinina sérica en el debut > 300 µmol/l o con requerimiento de terapia renal sustitutiva.
- Pacientes que presentan doble positividad por ANCA y anticuerpos antimembrana basal glomerular (anti-MBG) también está indicado asociar el recambio plasmático (RP) ⁽²⁾, ya que estos pacientes se comportan de una forma similar a los pacientes con enfermedad anti-MBG.

Se puede considerar el tratamiento con recambios plasmáticos **(nivel de evidencia 5)**.

- Pacientes con hemorragia alveolar difusa asociada a hipoxemia

Pauta de recambios plasmáticos (RP) (nivel de evidencia 1B).

- Se recomienda la pauta de RP utilizada en el estudio **PEXIVAS** ⁽³⁾: 7 tratamientos durante un máximo de 14 días, con un volumen de sustitución de 60 ml/kg de peso utilizando albúmina como solución de sustitución. No se utilizó inmunoglobulina intravenosa (IgIV) después del RP.
- En aquellos pacientes con sangrado activo (hemorragia alveolar) o alto riesgo de sangrado, realizar RP diarios hasta que cese el sangrado, y utilizar plasma fresco congelado en lugar de albúmina como solución de sustitución.
- Pacientes con doble positividad ANCA y anti-MBG: RP diarios durante 14 días, o hasta que los títulos de anti-MBG sean negativos.

4.8 Inhibidores del Complemento

Avacopan

En el ensayo clínico ADVOCATE se ha demostrado que avacopan (Tavneos® – Vifor), un antagonista selectivo del receptor C5a de la superficie de los neutrófilos (C5aR1 o CD88), es una herramienta eficaz para controlar la actividad de la enfermedad, permitiendo reducir la dosis de glucocorticoides utilizada para el tratamiento.⁽⁴⁾

Indicaciones (*nivel de evidencia 1B*):

En combinación con una pauta de rituximab o ciclofosfamida, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con GPA o PAM graves y activas.

- Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a avacopan o a los ingredientes inactivos de las cápsulas de Avacopan (incluyendo gelatina, polietilenglicol o Cremophor).
- Precauciones de utilización y criterios de no financiación actual por parte del ministerio:
 - Pacientes menores de 18 años.
 - Otras formas de vasculitis que no sean GPA o PAM.
 - Hepatitis aguda o infección por virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC) o virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o con tuberculosis.
 - Evidencia de enfermedad hepática grave (Child-Pugh clase C).
 - Hemorragia alveolar con requerimiento de ventilación pulmonar invasiva.
 - Embarazo, mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos contraceptivos.
 - FGe <15 ml/min/1,73 m², necesidad de diálisis o recambios plasmáticos.

Forma de presentación, posología y duración del tratamiento

La forma de presentación son botes de 180 cápsulas de 10 mg cada una. La dosis diaria es de 30 mg (3 cápsulas) cada 12 h.

Disminución de prednisona en combinación con avacopan ⁽⁶⁾ (*nivel de evidencia 4D*): pauta descendente de prednisona hasta retirada completa en 4 semanas. No retirar la prednisona si el paciente tiene indicación de tratamiento con glucocorticoides (GC) por un motivo diferente del de la VAA.

Duración del tratamiento: se desconoce la eficacia del tratamiento tras 52 semanas de tratamiento, y posteriormente control estricto (*nivel de evidencia 4D*). Valorar retirar el fármaco antes de las 52 semanas en caso de:

- Pacientes que no se consiga la reducción de los esteroides a 5 mg en un período de 4-5 meses.
- Pacientes que persisten con descenso del 25 % del filtrado glomerular durante el tratamiento de las vasculitis renal.

Consideraciones previas al tratamiento

- Valorar función renal, hepática y hemograma antes de iniciar el tratamiento.
- Realizar serologías para VHB, VHC y VIH.
- Se recomienda la profilaxis para la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* durante el tratamiento con avacopan.

Tabla 8: Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100)
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis	Neumonía, rinitis, infección del tracto urinario, sinusitis, bronquitis, gastroenteritis, infección del tracto respiratorio inferior, celulitis, herpes zóster, gripe, candidiasis oral, herpes oral, otitis media	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Neutropenia	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, diarrea, vómitos	Dolor en la zona superior del abdomen	
Trastornos hepatobiliares	Prueba de función hepática aumentada*		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Angioedema
Exploraciones complementarias	Recuento de leucocitos disminuidos**	Creatinofosfoquinasa en sangre elevada	

*Aumento de alanina transferida, aumento de bilirrubina total en sangre, función hepática anormal, aumento de gamma-glutamilttransferasa, aumento de enzimas hepáticas, aumento de transaminasas.
 ** Incluye leucopenia

El tratamiento debe **interrumpirse temporalmente** si:

- Hay alteraciones del perfil hepático: ALT o AST $> 5 \times$ LSN.
- El paciente desarrolla leucopenia (recuento de leucocitos $< 2000/\mu\text{l}$), neutropenia (neutrófilos $< 1000/\mu\text{l}$) o linfopenia (linfocitos $200/\mu\text{l}$).
- El paciente desarrolla una infección activa y grave (requiere hospitalización).

El tratamiento puede **reiniciarse** después de la normalización de valores y según una evaluación de riesgo/beneficio individual.

Debe considerarse la **interrupción definitiva** del tratamiento si:

- ALT o AST $> 8 \times$ LSN.
- ALT o AST $> 5 \times$ LSN durante más de 2 semanas.
- ALT o AST $> 3 \times$ LSN y bilirrubina total $> 2 \times$ LSN o índice internacional normalizado (INR) $> 1,5$.
- ALT o AST $> 3 \times$ LSN con aparición de fatiga, náuseas, vómitos, dolor o sensibilidad en el cuadrante superior derecho, fiebre, erupción cutánea y/o eosinofilia ($> 5 \%$).

5 TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO

5.1 Introducción

La mejor estrategia de mantenimiento de la remisión en pacientes con VAA no está claramente definida. La administración de ciclofosfamida durante más de 3 meses generalmente no se recomienda a causa de posibles toxicidades que pueden limitar la aplicabilidad para la terapia a largo plazo dada la posibilidad de otras estrategias.⁽¹⁾ Se recomienda terapia con rituximab o, como segunda opción, azatioprina y glucocorticoides a dosis bajas después de la inducción de remisión (**nivel de evidencia 1B**).

5.2 Rituximab (RXT)

El Rituximab en el mantenimiento de la remisión se asocia con una tasa menor de recidivas después de la inducción con ciclofosfamida (MAINRITSAN) y también cuando la inducción se ha realizado con rituximab (RITAZAREM), comparados ambos con el tratamiento de mantenimiento con azatioprina.^(2,3) Se han utilizado diferentes dosis de rituximab para el mantenimiento de la remisión en estos ensayos clínicos y no se han realizado ensayos comparativos entre ellas. En estudio RITAZAREM, la pauta de rituximab aplicada fue de 5 dosis de 1 g cada 4 meses. En el ensayo MAINRITSAN: tras la inducción con la ciclofosfamida, se inició el rituximab a los 6 meses (2 dosis de 500 mg, días 1 y 14) y posteriormente más 3 dosis cada 6 meses. En un segundo estudio, el mismo grupo ha comparado esta pauta fija de rituximab con una pauta en base a los niveles de ANCA y/o la reaparición de células B antes de la siguiente infusión. A pesar de que la dosificación basada en la reaparición de células B y ANCA requiere menos infusiones de rituximab, hay un aumento de la aparición de las recaídas no estadísticamente significativo.

Por lo tanto este grupo de trabajo recomienda inicialmente la pauta de rituximab fija cada 6 meses, con la posibilidad de aumentar 1 g cada 4 meses, en caso de recidiva. (**evidencia 5 D**).

Se recomienda también la monitorización de células B (CD19), también la determinación de VHB, ensayos de liberación de interferón gamma (IGRAs), VHC y la dosificación de inmunoglobulinas (IgG) para evaluar el estado inmunológico del paciente. En caso de IgG < 300 mg/l, podría ser necesario el tratamiento con inmunoglobulinas (**nivel de evidencia 1B**).

5.3 Azatioprina

En caso de no disponer de rituximab, tener serologías positivas para VHB (en este caso se puede tratar el VHB y poner el tratamiento con RTX), presentar alguna alergia a rituximab o hipogammaglobulinemia, se recomienda la azatioprina. La azatioprina ha sido el tratamiento estándar utilizado para el mantenimiento de la remisión en los últimos años. La dosis recomendada de 2 mg/kg/día durante 12 meses ha demostrado índices similares de mantenimiento de remisión a los 18 meses que con el tratamiento de mantenimiento con CF, si bien se ha demostrado un aumento de las recidivas a partir de los 18 meses cuando se compara con el tratamiento de mantenimiento con RTX.^(6,7) La azatioprina es también superior en el mantenimiento de la remisión que el micofenolato de mofetilo.⁽⁹⁾

Pauta de administración:

- Se recomiendan dosis de 2 mg/kg/día los primeros 12 meses; reducir 25 mg cada 3 meses.
- La dosis total diaria debe repartirse en dos tomas, dosis máxima de 200 mg/día.
- Ajustar la dosis por edad:
 - En >60 años reducir la dosis un 25 % (1,5 mg/kg/día).
 - En >75 años reducir la dosis un 50 % (1 mg/kg/día).
- Realizar control de leucocitos y pruebas de función hepática (ALT/AST):
 - A la semana después de inicio y después cada 2 semanas el primer mes.
 - Cada 2 meses durante el primer año y posteriormente cada 3-6 meses.
 - Si una vez iniciado el recuento leucocitario es <4 x 10⁹/l, retirar y reintroducir cuando el recuento sea >4 x 10⁹/l reduciendo la dosis 25 mg y control analítico semanal el primer mes.
 - Si los leucocitos son <6x10⁹/l y hay una disminución >2x10⁹/l respecto al recuento previo, reducir la dosis de azatioprina en 25 mg sin suspenderla.
- Antes de iniciar el tratamiento con Azatioprina se recomienda la determinación de la tiopurina metiltransferasa (TPMT), un déficit (<5 U/ml) contraindica la administración por riesgo de mielotoxicidad.

5.4 Micofenolato de mofetilo (MMF)

Entre los pacientes con vasculitis el micofenolato de mofetilo fue menos efectivo que la azatioprina para mantener la remisión de la enfermedad en los estudios comparativos, aunque ambos tratamientos tuvieron tasas de acontecimientos adversos similares (IMPROVE) ⁽⁹⁾. El micofenolato de mofetilo está siendo utilizado por algunas unidades en lugar de azatioprina en virtud de su experiencia y se puede usar en caso de contraindicación, intolerancia o alergia a azatioprina o rituximab. Las dosis recomendadas son de 1000 mg (oral) de micofenolato de mofetilo dos veces al día o Myfortic® 720 mg dos veces al día hasta completar 2 años de tratamiento si no se han presentado complicaciones.

Posología:

- **Ácido micofenólico (Myfortic®):** 720 mg/12 h manteniendo durante 12 meses. Tras 12 meses de mantenimiento, reducir a 540-0-540 mg durante 6 meses y posteriormente a 360-0-360 mg durante 24 meses más.⁽⁵⁾
- **Micofenolato de mofetilo (Cellcept®):** 1 g cada 12 h durante un mínimo de 12 meses. Después durante 24 meses más.⁽⁵⁾

Realizar control analítico por riesgo de mielotoxicidad:

- A la semana después del inicio. Después, cada 2-4 semanas, los primeros 3 meses y, posteriormente, cada 3-6 meses.
- Si una vez iniciado, en el control analítico se advierte neutropenia <1300 U/ml, está indicada su retirada. Una vez recuperado el recuento de neutrófilos normal, en caso de querer reintroducirlo, hacerlo reduciendo la dosis al menos 360 mg/500 mg, respectivamente, con control analítico semanal el primer mes.

5.5 Mantenimiento de glucocorticoides

No hay suficiente evidencia publicada para apoyar una duración específica del tratamiento con glucocorticoides y, por lo tanto, la duración de la terapia con glucocorticoides debe determinarse en función de las circunstancias clínicas de cada paciente. Muchos pacientes requieren algún tratamiento con glucocorticoides, generalmente a dosis bajas, para mantener el control de los síntomas extrarrenales. Debe prescribirse la dosis mínima efectiva para minimizar la toxicidad por

glucocorticoides y a partir de la semana 50 seguir según la experiencia del centro y según las recomendaciones de KDIGO.⁽⁵⁾ En algunos estudios como el RAVE los corticoides son retirados definitivamente a los 6 meses de tratamiento.⁽³⁾

5.6 Duración del tratamiento de mantenimiento de la remisión

La duración mínima del tratamiento de mantenimiento no tiene una evidencia demostrada; un mantenimiento más largo reduce la tasa de recaída, pero podría estar asociado a más acontecimientos adversos.

En el estudio REMAIN se ha demostrado que el mantenimiento del tratamiento con azatioprina/prednisona más allá de los 24 meses hasta los cuatro años después del diagnóstico está relacionado con una reducción del riesgo de recaída y una mejora de la supervivencia renal, sin demostrar diferencias entre pacientes con PR3 o MPO y aquellos que no negativizaron los ANCA antes de los 12 meses del diagnóstico.⁽⁸⁾ Por otro lado, en el estudio MAINRITSAN-3 se ha demostrado una superioridad al riesgo de recaída en pacientes tratados 36 meses en comparación con los tratados 18 meses con rituximab. Así que se recomienda en el mantenimiento una duración de tratamiento de 24-48 meses (**nivel de evidencia 1A**). En esta decisión deben tenerse en cuenta una serie de factores asociados a un mayor riesgo de recaída, que incluyen: historial de recaídas anteriores, características y el estado ANCA (con PR3-ANCA-positivo pacientes con más probabilidades de tener una recaída de la enfermedad), persistencia de ANCA después de la terapia de inducción (asociado con un mayor riesgo de recaída) e intensidad de la terapia de inducción.⁽⁹⁾ En los pacientes MPO-VAA con afectación exclusivamente renal, después de la inducción de la remisión con rituximab, se puede evitar la terapia de mantenimiento si el paciente puede ser controlado de manera intensiva con control de ANCA y células B.^(5,7) Sin embargo, este punto está basado en la opinión de expertos y hay pocos datos disponibles (**nivel de evidencia 5**).

No hay muchos estudios respecto a la continuación del tratamiento en caso de requerir tratamiento sustitutivo renal desde el momento del diagnóstico. Se sugiere mantener el tratamiento inmunosupresor y suspenderlo entre los 3-6 meses posteriores según la intensidad del cuadro y en virtud de la posibilidad de recuperación de la función renal en algunos casos⁽¹¹⁾, pero parece ser que mantener el tratamiento con CF más allá de los 4 meses no aportaría beneficios superiores.⁽¹²⁾

El momento adecuado del trasplante de riñón en pacientes con vasculitis ANCA no está claro. Hay un riesgo aumentado de pérdida del injerto por muerte si se trasplanta dentro de los 12 meses de la remisión. Por lo tanto, se recomienda esperar al menos 1 año después de la remisión clínica antes del trasplante. La presencia de títulos ANCA positivos no tiene que excluir trasplante. Aun así, la presencia de PR3-ANCA sí tienen un mayor riesgo de recaída después del trasplante, y estos pacientes necesitan un seguimiento más cercano. El tratamiento de los brotes de vasculitis ANCA postrasplante es similar al pretrasplante, teniendo en cuenta las características y la intensidad del brote.^(5,13)

6 TRATAMIENTO NO INMUNOSUPRESOR

Control estricto de los factores de riesgo cardiovascular:

- a. **Abandono del hábito tabáquico.** Remisión a la unidad específica del Servicio de Medicina Preventiva según la necesidad y disponibilidad.
- b. **Dieta cardiosaludable.** Pérdida ponderal si se tercia. Ejercicio físico regular de acuerdo con la capacidad funcional del paciente. Restricción de la ingesta dietaria de sodio a <2 g/día.
- c. **Control de la presión arterial**
 - i. Objetivo tensión arterial <130/80 mmHg.
 - ii. Preferible el uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (iECA)/ antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARAI) en las dosis máximas toleradas en ausencia de contraindicaciones. Asociación de otros fármacos si se tercia para lograr el control tensional óptimo.
- d. **Control de la dislipidemia**
 - i. Objetivo de colesterol de baja densidad (LDL) < 2,6 mmol/l (100 mg/dl).
 - ii. Tratamiento de primera línea con estatinas.
 - iii. Considerar tratamiento de segunda línea en caso de intolerancia a estatinas o fracaso por no lograr los niveles objetivo de colesterol con ezetimiba o inhibidores de proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9).
- e. **Protección ósea**
 - i. Indicada si se prescribirán dosis >5 mg/día de prednisona durante >3 meses.
 - ii. Ingesta diaria de calcio 1000-1200 mg. Mantenimiento de niveles de calcidiol sérico >50 nmol/l. Si no es posible, hará falta suplementación oral con carbonato de calcio 2500 mg (1000 mg de Ca⁺⁺) + colecalciferol 800 UI/día.
 - iii. Densitometría ósea basal y un año después del inicio del tratamiento y posteriormente al año de seguimiento.
 - iv. Se recomienda determinar los valores de calcidiol (25-[OH]-D3) y parathormona intacta (PTHi) basalmente, y posteriormente de forma anual.

v. Considerar tratamiento con bisfosfonatos en: pacientes >65 años, si hay antecedentes de fracturas óseas por fragilidad, y en <65 años con criterios de osteopenia en la densitometría ósea (T-score <-1,5 DE).

1. Ácido risedrónico (ACTONEL® 35 mg, 1 comprimido a la semana) o ácido alendrónico (70 mg, 1 comprimido a la semana). En caso de pacientes no cumplidores se puede valorar administrar ácido zoledrónico endovenoso (ACLASTA®) 5 mg 1 vez al año.

2. Contraindicados en insuficiencia renal grave (FGe <30 ml/min)

f. Protección ovárica y embarazo

i. A tener en cuenta en mujeres jóvenes con voluntad de descendencia.

ii. Remisión a ginecología para la elección de método anticonceptivo y consejo respecto a embarazo.

iii. Contraindicación MMF y ciclofosfamida durante el embarazo. Se consideran seguros prednisona y azatioprina. Rituximab: No se puede indicar de forma sistemática en el embarazo. Hay series que van a favor de su seguridad. A considerar en casos graves sin otras alternativas y siempre consensuado con la paciente.

iv. En mujeres en edad fértil evitar pautas con ciclofosfamida siempre que haya alternativas terapéuticas. A considerar en casos graves sin otras alternativas y siempre consensuado con la paciente.

v. En dosis acumuladas < 10 g de ciclofosfamida, la frecuencia de amenorrea mantenida es muy baja y no es necesaria la prevención. En mujeres en edad fértil con voluntad de descendencia que se tengan que tratar con dosis elevadas acumuladas de ciclofosfamida (> 10 g) se pueden utilizar análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) (triptorelina, DECAPEPTYL® 3,75 mg), inyecciones intramusculares mensuales, iniciando al menos 10 días antes de la primera dosis de ciclofosfamida. También puede ser recomendable la ciopreservación de ovocitos y esperma, por el que habrá que remitirlas en los Centros de Referencia.

g. Prevención de infecciones oportunistas

i. *Screening* de tuberculosis

1. Cuando se requiera tratamiento con rituximab.

2. Determinación de QuantiFERON® en sangre [o test cutáneo de derivado proteico purificado (PPD) en su defecto], y radiografía de tórax.

3. Si QuantiFERON® (o test cutáneo de derivado PPD) es positivo, sin evidencia de infección tuberculosa activa, hará falta tratamiento profiláctico con RIFINAH® (isoniacida 300 mg/rifampicina 600 mg) durante 3 meses, o como alternativa isoniacida 300 mg/día (CEMIDON®) durante 6 meses.

4. El tratamiento con rifampicina puede reducir un 50 % el efecto de los glucocorticoides, y, por tanto, hay que valorar aumentar la dosis de estos durante el tratamiento con RIFINAH®.

ii. Profilaxis de *Pneumocystis jirovecii*,

1. En caso de tratamiento con plasmaféresis o ciclofosfamida, o en casos de linfopenia grave mantenida (<600 linfocitos/mm³).
2. Hasta 3 meses después de la finalización de la ciclofosfamida.
3. Trimetoprim/sulfametoxazol 160/800 mg (SEPTRIN FORTE®) 3 veces a la semana (si FG estimado <30 ml/min, reducir a 80/400 mg [SEPTRIN®] 3 veces a la semana), junto con ácido fólico (LEDERFOLIN®) 15 mg 3 veces a la semana.

iii. Evaluación del estado de inmunización, y vacunación cuando proceda. Considerar vacunar para los virus de los que no hay inmunidad [remitir como 1.ª visita al Servicio de Preventiva para la pauta de vacunación, especificando la enfermedad, el tratamiento prescrito y el momento de inicio y previsión de duración de este]

1. Virus de la hepatitis A, B y C, y VIH.
2. Citomegalovirus y virus de Epstein-Barr.
3. Virus de la varicela-zóster.
4. Virus del sarampión.
5. Virus de la parotiditis.
6. Virus de la rubéola.
7. Vacunación anual: gripe, neumococo, SARS-CoV-2.

7 TRATAMIENTO DE LA RECAÍDA

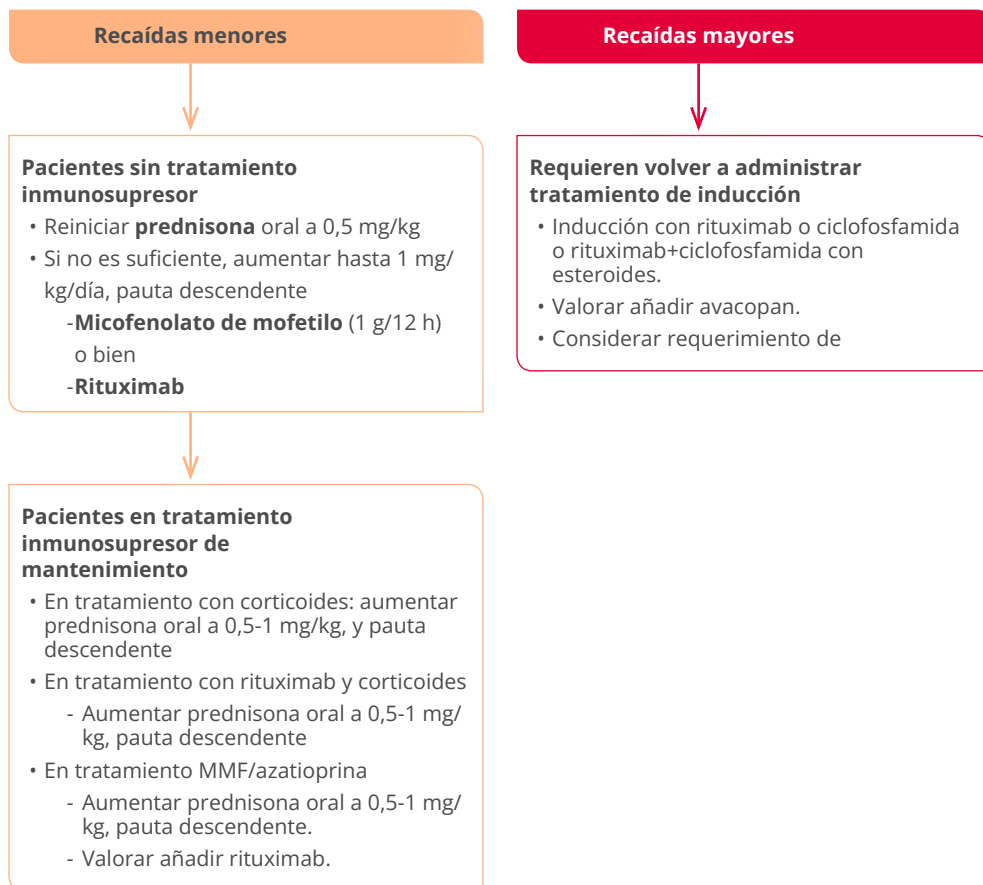
La tasa de respuesta al tratamiento inmunosupresor en caso de recaída es similar a la tasa de respuesta en el momento del debut de la enfermedad. En el manejo de la recaída debe tenerse en cuenta si el paciente se encuentra o no en tratamiento inmunosupresor de mantenimiento, la intensidad de la recaída (definida en la sección 1. *Introducción y definición*) y la terapia de inducción recibida previamente, teniendo especialmente en consideración la dosis acumulada de ciclofosfamida.⁽¹⁾ En la decisión del tratamiento también influirá la presencia de contraindicaciones formales a los diferentes tratamientos detalladas en la sección 4.

Tratamiento de inducción.

Se recomienda **reiniciar/aumentar la dosis de esteroides** como primera maniobra terapéutica. El rituximab es el tratamiento de elección en pacientes en **recaída [nivel de evidencia 1B según las guías EULAR/EDTA 2016⁽²⁾] dada la evidencia proporcionada por un análisis *post-hoc* del estudio aleatorizado controlado RAVE, donde se observó una mayor tasa de remisión en pacientes con recaída tratados con rituximab en comparación con ciclofosfamida.⁽³⁾ Hay evidencia de la utilidad del **micofenolato como tratamiento de inducción** a la **remisión** en vasculitis con **recaídas menores**.⁽⁵⁻⁶⁾ El tratamiento de la recaída con ciclofosfamida tiene un **nivel de evidencia 1A** según las guías EULAR/EDTA 2016.⁽²⁾ Si se toma la decisión de tratar con ciclofosfamida, debe tenerse en cuenta que la dosis acumulada superior a 36 g se ha relacionado con la aparición de varias neoplasias en pacientes con VAA ⁽⁷⁾. La guía de práctica clínica del American College of Rheumatology recomienda el tratamiento de la recaída con ciclofosfamida en caso de que el paciente se encuentre en tratamiento de mantenimiento con rituximab y haya recibido una dosis recientemente.⁽⁸⁾ Las dosis y las pautas de tratamiento son análogas a las detalladas en la sección 4 de esta guía de práctica clínica.**

El algoritmo propuesto es el siguiente (Tabla 9):

Tabla 9: Algoritmo propuesto para el tratamiento de inducción en caso de recaída



8 TRATAMIENTO DE LOS CASOS REFRACTARIOS

La enfermedad refractaria **se define como ausencia de descenso de actividad de la enfermedad** después de haber implementado el tratamiento de inducción a la remisión, con una **reducción de menos del 50 % de la puntuación al BVAS en 12 semanas**.⁽¹⁾ En primer lugar, hay que evaluar la **causa de refractariedad**: intolerancia a fármacos, comorbidades, existencia de desencadenantes de la vasculitis (fármacos, infecciones, neoplasias) antes de catalogar la situación clínica como de verdadera refractariedad.⁽²⁾

Inicialmente, **hay que considerar incrementar la dosis de prednisona**.⁽²⁾ En pacientes en tratamiento de inducción fallido con rituximab o ciclofosfamida, se recomienda **cambiar al otro tratamiento de inducción**.^(2,3) La dosis es la misma que se detalla en la sección 4. *Tratamiento de inducción*. Se puede considerar también añadir la plasmaféresis al tratamiento.

En casos de corticodependencia, corticorresistencia y toxicidad relacionada con corticoides se ha descrito la utilidad de la adición de **avacopan** al tratamiento de inducción a la remisión.⁽⁴⁾

Se propone el uso de **inmunoglobulinas** en pacientes con persistencia de actividad en dosis de 2 g/kg durante periodos cortos.^(1-3,5) Se recomienda evitar su uso en pacientes con déficit de IgA por el riesgo de anafilaxis y monitorizar en caso de estados de hiperviscosidad.⁽¹⁾

Se ha reportado la utilidad de **bortezomib** ⁽⁶⁾ (cuatro inyecciones subcutáneas 1,3 mg/m² con periodicidad semanal) y **eculizumab** ⁽⁷⁾ en case reports y series de casos de vasculitis refractaria, pero no hay ensayos clínicos aleatorizados controlados.

9 TRATAMIENTO DEL PACIENTE FRÁGIL

La **fragilidad** se define como un **síndrome** caracterizado por una mayor vulnerabilidad que conduce a una disminución de la reserva fisiológica y declive funcional, de manera que la capacidad para hacer frente a situaciones estresantes se encuentra disminuida. La fragilidad conlleva un mayor riesgo de resultados adversos en salud, incluyendo caídas, incapacidad, hospitalizaciones y mortalidad. La fragilidad es un síndrome frecuentemente presente en las **personas mayores** y en los afectados por **enfermedades crónicas**, independientemente de la edad, como las enfermedades inflamatorias crónicas y la enfermedad renal crónica (ERC). Por lo tanto, los pacientes afectados de vasculitis, por definición, son considerados pacientes frágiles independientemente de la edad.⁽¹⁻⁴⁾

La vasculitis ANCA es una enfermedad con mayor prevalencia entre las personas mayores, con un **pico de incidencia entre los 65 y 74 años**. En pacientes de edad avanzada, el diagnóstico de la VAA suele ser más tardío, dado que síntomas propios de la enfermedad como la astenia y el síndrome tóxico pueden estar enmascarados y atribuidos a la edad. Además, la VAA en las personas mayores ocurre en un contexto de comorbidades acompañantes (por ejemplo, enfermedad cardiovascular, diabetes o cáncer), lo que podría explicar en parte la mayor mortalidad de la VAA en este grupo de edad, sobre todo durante el primer año de tratamiento, y relacionarse con la presencia de afectación renal. La principal causa de mortalidad en este grupo de edad son las complicaciones derivadas del tratamiento de la VAA, principalmente por complicaciones infecciosas, siendo necesario minimizar el tratamiento y se acentúa la profilaxis infecciosa y los programas de vacunación específicos.^(5,6)

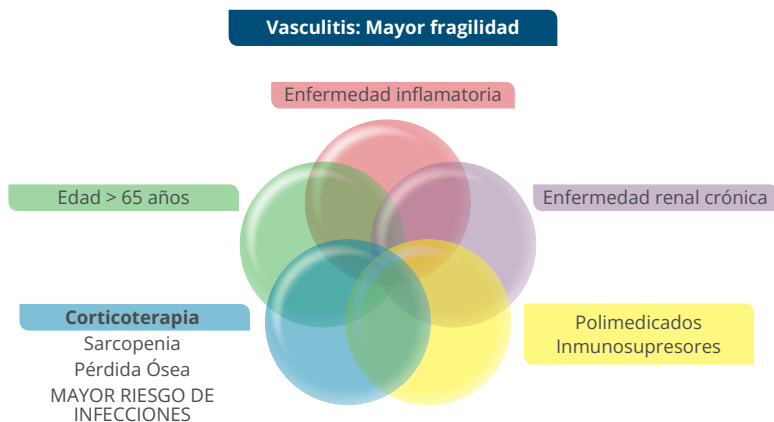


Figura 6: Diagrama sobre la complejidad del paciente frágil con VAA.

No hay ensayos clínicos aleatorizados que comparen los diferentes tratamientos inmunosupresores en la población frágil. Además, estos pacientes están subrepresentados en los ensayos clínicos controlados existentes en VAA.

McGovern et al. realizaron un estudio prospectivo observacional que cuenta con la mayor cohorte analizada -tanto en número de pacientes reclutados como en tiempos de seguimiento- sobre el uso de tratamiento con corticoides en pacientes ancianos⁽⁷⁾. Según los resultados presentados en este estudio, **dosis bajas de corticoides** (evitando la metilprednisolona intravenosa) son eficaces en el tratamiento de los pacientes mayores de 75 años, con buenos resultados clínicos a largo plazo. En este grupo, el uso de metilprednisolona i.v. se asoció con mayores riesgos de infección. Así mismo, Watanabe-Imai y otros⁽⁸⁾ evaluaron el daño relacionado con el tratamiento en pacientes con VAA de debut en la tercera edad. En este estudio se mostró que la **dosis de glucocorticoides > 0,8 mg/kg/día era un factor de riesgo de infección grave en pacientes de edad avanzada**. La recomendación de las guías EULAR es lograr 5-7,5 mg/día de prednisona a los 5 meses en pacientes ancianos con VAA e insuficiencia renal. En las formas graves se recomiendan 3 bolos de **250 mg e.v. con pauta descendente rápida de glucocorticoides. Como alternativa para ahorrar esteroides en este grupo de pacientes se puede considerar el uso de avacopan**.⁽¹⁰⁾

También es necesario **ajustar la dosis de ciclofosfamida** en pacientes mayores de acuerdo con la edad y la función renal. En las guías KDIGO se recomienda evitar la ciclofosfamida en este grupo de pacientes. En caso de que no haya alternativa, se aconseja disminuir la dosis máxima de 15 mg/kg a 12,5 mg/kg en pacientes mayores de 60 años y a 10 mg/kg en pacientes mayores de 70 años.⁽¹²⁾

El **rituximab** puede ofrecer ventajas en pacientes ancianos para evitar la toxicidad producida por la ciclofosfamida, pero los datos son limitados en esta población de mayor edad. Recientemente se publicó un estudio con 93 pacientes mayores de 75 años con VAA tratadas con rituximab como tratamiento de inducción a la remisión y de mantenimiento. La terapia con rituximab se asoció con la remisión en un 86 % de los casos y con el mantenimiento de la remisión en la mayoría de los pacientes.^(1,9) En los casos graves, la combinación de rituximab y ciclofosfamida en dosis reducidas conlleva un control rápido de la enfermedad, una remisión prolongada y la capacidad de minimizar los glucocorticoides.⁽¹¹⁾

En cuanto a la **terapia de mantenimiento, el rituximab es el tratamiento de elección para reducir el riesgo de recaídas a largo plazo**, a pesar de que todavía son inciertos los intervalos de dosificación óptimos y la duración del tratamiento. Se ha observado una disminución prolongada de las células B en pacientes frágiles. Para evitar la sobreinmunosupresión, la duración de la terapia se ajusta idealmente al riesgo individual y podría reducirse ⁽¹⁰⁻¹²⁾ en pacientes con vasculitis anti-MPO y bajo riesgo de recaída. Una posible alternativa, muy común en la práctica clínica, pero **sin grado de evidencia**, es el tratamiento con micofenolato de mofetilo.

En resumen, a causa de la elevada mortalidad por complicaciones infecciosas y la potencial progresión hacia la insuficiencia renal y el incremento del riesgo cardiovascular, el tratamiento en pacientes ancianos y frágiles tendría que ser individualizado después de estratificar su **riesgo de recaída y efectos adversos**. Personalizar el tratamiento en función de las características individuales del paciente mejorará los resultados renales y globales hasta que estén disponibles opciones de tratamiento nuevas y menos tóxicas. La atención cuidadosa en el seguimiento, la profilaxis de complicaciones asociadas al tratamiento inmunosupresor y la elección individualizada del régimen de tratamiento pueden reducir todavía más los riesgos asociados.

**Individualizar
terapia**

Bolus de 250 mg y pauta descendente rápida de glucocorticoides.

EULAR recomienda lograr 5-7,5mg/día de glucocorticoides a los 5 meses.

CF: KDIGO recomiendan disminuir la dosis máxima de 15mg/kg a 12,5mg/kg a pacientes > 60 años.

CF: KDIGO recomiendan disminuir la dosis máxima de 15mg/kg a 10mg/kg a pacientes > 70 años.

Rituximab es una buena elección (no hay estudios comparativos)

En los casos graves la combinación rituximab y ciclofosfamida en dosis reducidas.

CF: Ciclofosfamida

10 ANEXOS

10.1 Clasificación de los niveles de evidencia

La clasificación de los niveles de evidencia y de los grados de recomendación se ha llevado a cabo siguiendo los criterios definidos en *Evidence levels and grades of recommendation*. Center for Evidence Based Medicine. Oxford University. UK: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp como a continuación se resume:

- **Clase 1:** Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos controlados. Ensayos clínicos controlados con intervalo de confianza estrecho, y fenómenos de todo y nada en los que el efecto de la intervención resultado es clínicamente no discutible.
- **Clase 2:** Revisiones sistemáticas de estudios de cohorte, estudios de cohorte individuales, ensayos clínicos controlados de baja calidad. Estudios sobre resultados.
- **Clase 3:** Estudios casos-controles, en forma de revisiones sistemáticas o individuales.
- **Clase 4:** Series de casos (o estudios de cohorte o casos-controles de escasa calidad).
- **Clase 5:** Opiniones de expertos.

Grados de Recomendación recogidos en el documento

Evidencia A. Recomendación fuerte. Se basa en estudios consistentes de la **Clase 1**. La calidad de la evidencia disponible es la más alta disponible. Se espera que la recomendación se siga y puede servir de base para un indicador de calidad.

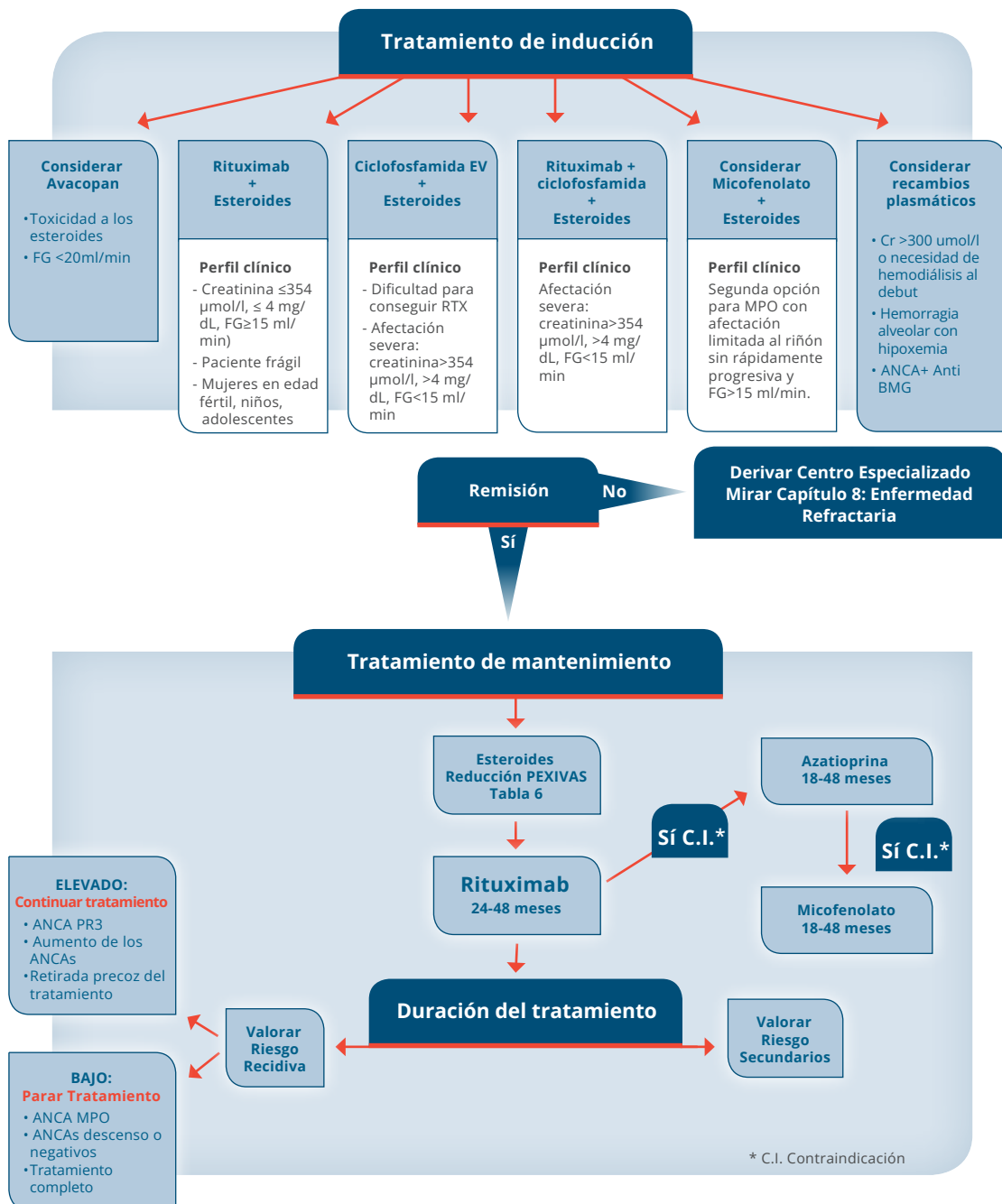
Evidencia B. Recomendación menos fuerte. Se basa en estudios consistentes de la **clase 2** o extrapolaciones de estudios de clase 1. La calidad de la evidencia disponible es alta o moderada, lo que hace que junto con otras consideraciones se aconseja seguir la recomendación. Se espera que se siga por la mayoría de los clínicos.

Evidencia C. Recomendación débil. Se basa en estudios de la **clase 3 o 4** o extrapolaciones de estudios de clase 2. Se sugiere seguir la recomendación.

Evidencia D. Opinión. La calidad de la evidencia disponible es baja o muy baja (**clase 5**). Se trata de una recomendación basada en la opinión de expertos.

En el caso de las recomendaciones no avaladas claramente por ninguno de los niveles de evidencia anteriores, los autores de la guía han optado por hacer recomendaciones de consenso sin graduar (**SG**).

10.2 Algoritmo de tratamiento



BIBLIOGRAFÍA

BLOQUES 1 - 2.1

- 1 Geetha D., Jefferson JA. ANCA-Associated vasculitis: core currículum. American Journal of Kidney Diseases. 2020. doi:10.1053/j.ajkd.2019.04.03
- 2 Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11
- 3 Scott DG, Watts RA.. Epidemiology and clinical features of systemic vasculitis. *Clin Exp Nephrol* 2013; 17: 607-610
- 4 Draibe J, Rodó X, Fulladosa X, Martínez-Valenzuela L, Díaz-Encarnación M, Santos L, Marco H, Quintana L, Rodríguez E, Barros X, García R, Balios A, Cruzado JM, Torras J and GLOMCAAT. Seasonal variations in the onset of positive and negative renal ANCA-associated vasculitis in Spain. 2018 Aug; 11(4): 468-473. doi: 10.1093/ckj/sfx127
- 5 Jennette JC, Nachman PH. ANCA glomerulonephritis and vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Oct 16;12(10): 1680-1691. doi: 10.2215/CJN.02500317
- 6 Tesar V, Hruskova Z. Complement Inhibition in ANCA-Associated Vasculitis. *Front Immunol.* 2022;13:888816. doi: 10.3389/fimmu.2022.888816.
- 7 Suppiah R, Robson JC, Grayson PC, et al. 2022 American College of rheumatology/european alliance of associations for rheumatology classification criteria formicroscopic polyangiitis. *Ann Rheum Dis* 2022;81:321-6.
- 8 Gómez-Puerta JA, Hernández-Rodríguez J, López-Soto A, Bosch X. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides and respiratory disease. *Chest.* 2009; 136:1101-1111.
- 9 Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky EM, et al. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(6):1166-1169

BLOQUES 2.2 - 2.2.1

- 1 Jennette J, Falk R, Bacon P, et al. 2012 Revisión de la nomenclatura de vasculitis de la Conferencia Internacional de Consenso de Chapel Hill. *Arthritis Rheum.* 2012;65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715
- 2 Craven A, Robson J, Ponte C, et al. Estudio avalado por ACR/EULAR para desarrollar Criterios de Diagnóstico y Clasificación de Vasculitis (DCVAS). *Clin Exp Nephrol.* 2013;17(5):619-21. doi: 10.1007/s10157-013-0854-0
- 3 Criterios de Diagnóstico y Clasificación en Vasculitis. Disponible en: <https://research.ndorms.ox.ac.uk/public/dcvas/dcvas-sites> . Consultado: 20.02.2022.
- 4 Robson J, Grayson P, Ponte C, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology criterios de clasificación para la granulomatosis con poliangitis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(3):315-20. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221795
- 5 Suppiah R, Robson J, Grayson P, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology criterios de clasificación para la poliangeítis microscópica. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(3):321-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221796
- 6 Grayson P, Ponte C, Suppiah R, et al. 2022 Criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología/Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología para la granulomatosis eosinofílica con poliangitis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(3):309-14. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221794

BLOQUES 2.3 - 2.4

- 1 KDIGO guidelines glomerular diseases 2021.
- 2 Brix SR, Noriega M, Tennstedt P, et al. Development and validation of a renal risk score in ANCA-associated glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2018;94:1177-1188.
- 3 Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:1628- 1636).

- 4 Kronbichler A, Jayne DRW. ANCA Renal Risk Score: is prediction of end-stage renal disease at baseline possible? *Kidney Int.* 2018 Dec;94(6):1045-1047. doi: 10.1016/j.kint.2018.10.001. PMID: 30466561.
- 5 Villacorta J, Diaz-Crespo F, Guerrero C, Acevedo M, Cavero T, Fernandez-Juarez G. Long-term validation of the renal risk score for vasculitis in a Southern European population. *Clin Kidney J.* 2020 Jun 29;14(1):220-225. doi: 10.1093/ckj/sfaa073. PMID: 33564422; PMCID: PMC7857782.)
- 6 Mejía-Vilet JM, Martín-Nares E, Cano-Verduzco ML, Pérez-Arias AA, Sedano-Montoya MA, Hinojosa-Azaola A. Validation of a renal risk score in a cohort of ANCA-associated vasculitis patients with severe kidney damage. *Clin Rheumatol.* 2020 Jun;39(6):1935-1943. doi: 10.1007/s10067-020-04936-5. Epub 2020 Jan 22. Erratum in: *Clin Rheumatol.* 2020 May;39(5):1711. PMID: 31970548),
- 7 Berden AE, Wester Trejo MAC, Bajema IM. Investigations in systemic vasculitis - the role of renal pathology. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018;32:83-93)
- 8 Helena Marco; J Draibe; J Villacorta; LF Quintana; N Martin; R Garcia-Osuna; C Cabre; MA Martín-Gómez; A Balius; A Saurina; M Picazo; I Gich-Saladich; M Navarro-Díaz; M Praga; T Cavero; J Ballarín; MM Díaz-Encarnación. Determinants of renal and patient outcomes in a Spanish cohort of patients with ANCA-associated vasculitis and renal involvement. *Clin Rheumatol.* 37 - 4, pp. 1065 - 1074. 01/04/2018.
- 9 Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM* 1994;87:671-8)
- 10 Mukhtyar C, et al (2000). Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis* 2009 Dec;68(12):1827-32)
- 11 Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, Kitas GD, Gordon C, Savage CO, Adu D. Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis and Rheumatism* 1997, 40 (2): 371-80)

BLOQUES 3 - 3.6

- 1 KDIGO 2021 Clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int.* 2021; 100, S1-S276.
- 2 Walsh M, Flossmann O, Berden A, et al. Risk factors for relapse of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2012;64:542-548.
- 3 McClure ME, Wason J, Gopaluni S, et al. Evaluation of PR3-ANCA status after rituximab for ANCA-associated vasculitis. *J Clin Rheumatol.* 2019;25:217-223.
- 4 Sanders JS, Huitma MG, Kallenberg CG, et al. Prediction of relapses in PR3-ANCA-associated vasculitis by assessing responses of ANCA titres to treatment. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:724-729.
- 5 Rodríguez E, Latzke B, Sierra M et al. Anti-myeloperoxidase and proteinase 3 antibodies por nephritis flare prediction in anti-neitrophil cytoplasmic antibpdy-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* (2021)1-8
- 6 Tomasson G, Grayson PC, Mahr A et al. Value of ANCA measurements during remission to predict a relapse of ANCA-associated vasculitis— a meta-analysis. *Rheumatology* 2012; 51: 100-109

BLOQUES 4 - 4.6

- 1 Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363:211-220.
- 2 Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363:221-232.
- 3 Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky EM, et al. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1166-1169.
- 4 de Groot K, Harper L, Jayne DR, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;150:670-680.

- 5 Han F, Liu G, Zhang X, et al. Effects of mycophenolate mofetil combined with corticosteroids for induction therapy of microscopic polyangiitis. *Am J Nephrol.* 2011;33:185-192.
- 6 Jones RB, Hiemstra TF, Ballarin J, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:399-405.
- 7 Tuin J, Stassen PM, Bogdan DI, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for the induction of remission in nonlifethreatening relapses of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: randomized, controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14:1021-1028
- 8 Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1583-1594.
- 9 McClure M, Gopaluni S, Jayne D, et al. B cell therapy in ANCA-associated vasculitis: current and emerging treatment options. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14:580-591.
- 10 S.P. McAdoo, N. Medjeral-Thomas, S. Gopaluni, et al. Long-term follow-up of a combined rituximab and cyclophosphamide regimen in renal anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33:899
- 11 K. Gulati, H. Edwards, M. Prendecki, et al. Combination treatment with rituximab, low-dose cyclophosphamide and plasma exchange for severe antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Kidney Int.* 2021;100(6):1316-1324
- 12 KDIGO glomerulonephritis 2021

BLOQUES 4.7 - 4.8

- 1 Zeng L, Walsh M, Guyatt G H, Siemieniuk R A C, Collister D, Booth M et al. Plasma exchange and glucocorticoid dosing for patients with ANCA-associated vasculitis: a clinical practice guideline *BMJ* 2022; 376 :e064597 doi: 10.1136/bmj-2021-064597.
- 2 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4S):S1-S276. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.021.
- 3 Chanouzas D., McGregor J. A. G., Nightingale P., et al. Intravenous pulse methylprednisolone for induction of remission in severe ANCA associated vasculitis: a multi-center retrospective cohort study. *BMC Nephrology.* 2019;20(1):p. 58. doi: 10.1186/s12882-019-1226-0.
- 4 Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt WM, Puéchal X, Fujimoto S, Hawley CM, Khalidi N, Floßmann O, Wald R, Girard LP, Levin A, Gregorini G, Harper L, Clark WF, Pagnoux C, Specks U, Smyth L, Tesar V, Ito-Ihara T, de Zoysa JR, Szczeklik W, Flores-Suárez LF, Carette S, Guillevin L, Pusey CD, Casian AL, Brezina B, Mazzetti A, McAlear CA, Broadhurst E, Reidlinger D, Mehta S, Ives N, Jayne DRW; PEXIVAS Investigators. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 2020;382(7):622-631. doi: 10.1056/NEJMoa1803537
- 5 Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P; ADVOCATE Study Group. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 2021;384(7):599-609. doi: 10.1056/NEJMoa2023386.
- 6 Gabilan C, Pfirmann P, Ribes D, Rigotherier C, Chauveau D, Casemayou A, Huart A, Schanstra J, Colombat M, Faguer S, Belliere J. Avacopan as First-Line Treatment in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Steroid-Sparing Option. *Kidney Int Rep.* 2022;7(5):1115-1118. doi: 10.1016/j.ekir.2022.01.1065
- 7 Tesar V, Hruskova Z. Complement Inhibition in ANCA-Associated Vasculitis. *Front Immunol.* 2022;13:888816. doi: 10.3389/fimmu.2022.888816.
- 8 Manenti L, Urban ML, Maritati F, Galetti M, Vaglio A. Complement Blockade in ANCA-Associated Vasculitis: An Index Case, Current Concepts and Future Perspectives. *Intern Emerg Med.* 2017; 12(6):727-731. doi: 10.1007/s11739-017- 1636-6 29.
- 9 Ribes D, Belliere J, Piedrafita A, Faguer S. Glucocorticoid-Free Induction Regimen in Severe ANCA-Associated Vasculitis Using a Combination of Rituximab and Eculizumab. *Rheumatol (Oxford).* 2019; 58(12):2335-2337. doi: 10.1093/rheumatology/kez190

BLOQUES 5 - 5.6

- 1 Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, Hellmich B, Holle JU, Laudien M, Little MA, Luqmani RA, Mahr A, Merkel PA, Mills J, Mooney J, Segelmark M, Tesar V, Westman K, Vaglio A, Yalcındag N, Jayne DR, Mukhtyar C. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(9):1583–94.
- 2 Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363:211–20.
- 3 Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363:221–32
- 4 Walters GD, Willis NS, Cooper TE, et al. Interventions for renal vasculitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;1:CD003232.
- 5 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4S):S1–S276.
- 6 Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014;371:1771–80
- 7 Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med.* 2003;349:36–44.
- 8 Karras A, Pagnoux C, Haubitz M, de Groot K, Puechal X, Tervaert JW, et al. Randomised controlled trial of prolonged treatment in the remission phase of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1662–8.
- 9 Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, de Groot K, Harper L, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:2381–8.
- 10 Vasculitis David R.W. Jayne, M.D., Peter A. Merkel, M.D., M.P.H., Thomas J. Schall, Ph.D., and Pirow Bekker, M.D, Ph.D., for the ADVOCATE Study Group*. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated . *N Engl J Med* 384;7 February 18, 2021
- 11 Ma TT, Liu YR, Chen M, Zhao MH: Late restoration of renal function in patients with severe ANCA-associated glomerulo- nephritis who were dialysis-dependent at presentation. *Clin Rheumatol* 37: 2143–2150, 2018
- 12 Lee T, Gasim A, Derebail VK, et al. Predictors of treatment outcomes in ANCA-associated vasculitis with severe kidney failure. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(5):905-913.
- 13 MA, Hassan B, Jacques S, Game D, Salisbury E, Courtney AE, Brown C, Salama AD, Harper L: Renal transplantation in systemic vasculitis: When is it safe? *Nephrol Dial Transplant* 24: 3219–3225, 2009

BLOQUES 6 - 7

- 1 Coates PT, Devuyst O, Wong G, Okusa M, Oliver J, York N, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. 2021;100(4).
- 2 Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. EULAR / ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. 2016;1583–94.
- 3 Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky EM, et al. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1166–1169.
- 4 Smith RM, Jones RB, Specks U, et al. Rituximab as therapy to induce remission after relapse in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:1243–1249.
- 5 Jones RB, Hiemstra TF, Ballarin J, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis.* 2019;78: 399–405.
- 6 Tuin J, Stassen PM, Bogdan DI, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for the induction of remission in nonlifethreatening relapses of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: randomized, controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14: 1021–1028.

- 7 Faurischou M, Sorensen IJ, Mellekjaer L, et al. Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *J Rheumatol.* 2008;35:100-105.
- 8 Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology / Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody – Associated Vasculitis. 2021;73(8):1088-105.

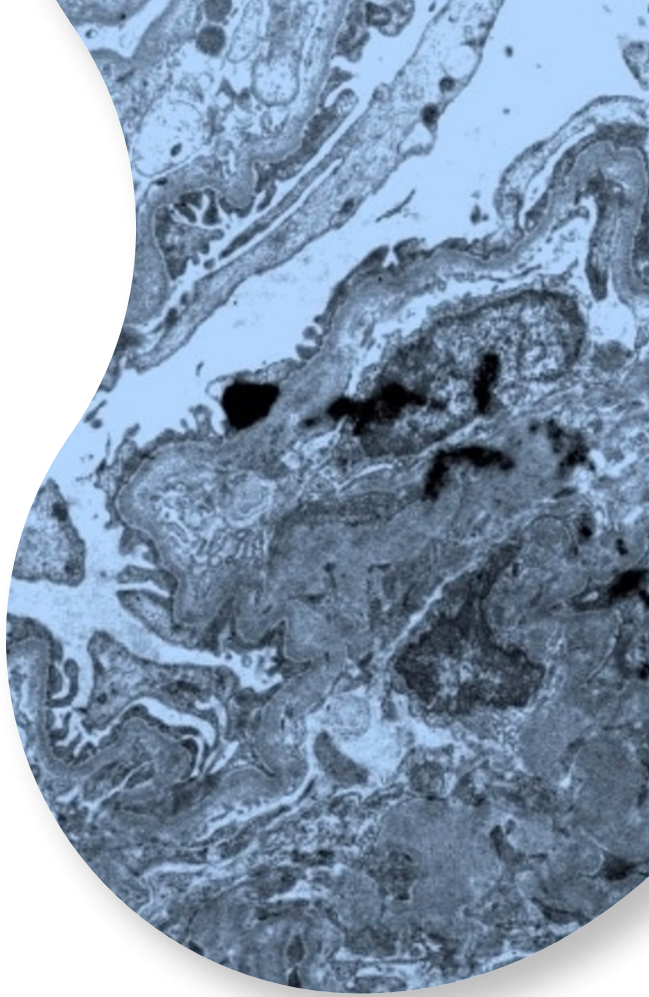
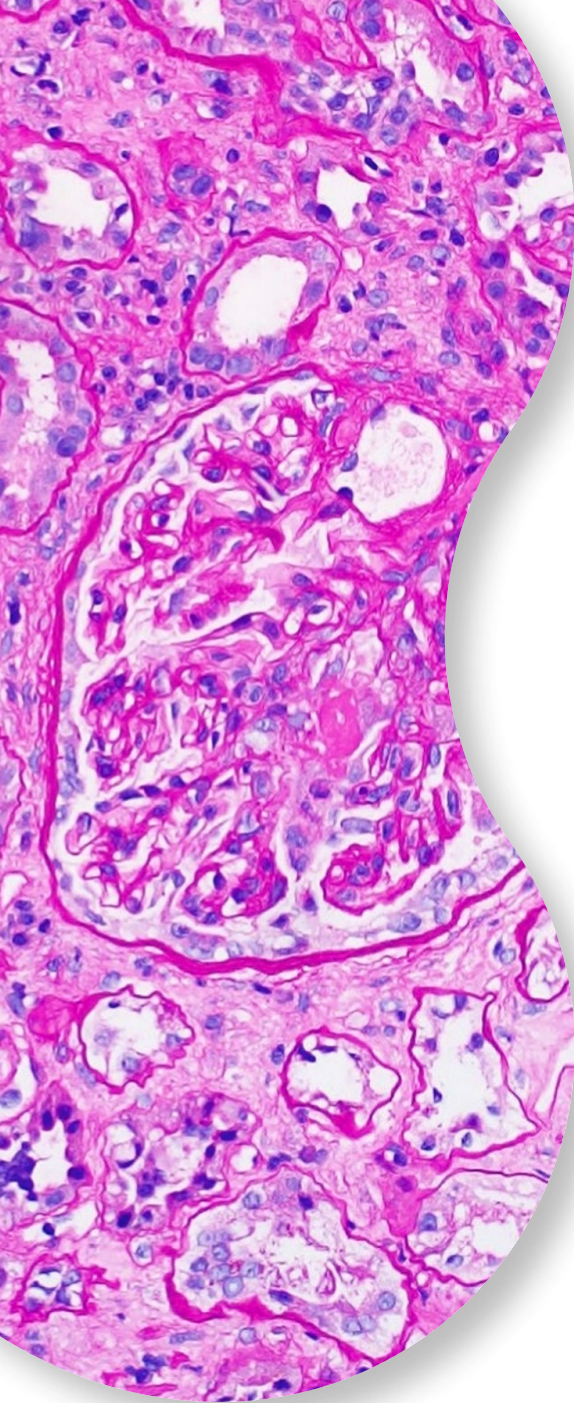
BLOQUE 8

- 1 Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. EULAR / ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. 2016;1583-94.
- 2 Coates PT, Devuyst O, Wong G, Okusa M, Oliver J, York N, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. 2021;100(4).
- 3 Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology / Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody – Associated Vasculitis. 2021;73(8):1088-105.
- 4 van Leeuwen JR, Bredewold OW, van Dam LS, Werkman SL, Jonker JT, Geelhoed M, Langeveld APM, Rimmelts HHF, van den Broecke MM, Ray A, Rabelink TJ, Teng YKO. Compassionate Use of Avacopan in Difficult-to-Treat Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Kidney Int Rep.* 2021 Dec 8;7(3):624-628. doi: 10.1016/j.ekir.2021.11.036. PMID: 35257076; PMCID: PMC8897689.
- 5 Jayne DR, Chapel H, Adu D, Misbah S, O'Donoghue D, Scott D, Lockwood CM. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM.* 2000 Jul;93(7):433-9. doi: 10.1093/qjmed/93.7.433. PMID: 10874052.
- 6 Novikov P, Moiseev S, Bulanov N, Shchegoleva E. Bortezomib in refractory ANCA-associated vasculitis: a new option? *Ann Rheum Dis.* 2016 Jan;75(1):e9. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207947. Epub 2015 Jul 21. PMID: 26199397.
- 7 Huizenga N, Zonozi R, Rosenthal J, Laliberte K, Niles JL, Cortazar FB. Treatment of Aggressive Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis With Eculizumab. *Kidney Int Rep.* 2019 Dec 4;5(4):542-545. doi: 10.1016/j.ekir.2019.11.021. PMID: 32274460; PMCID: PMC7136349.

BLOQUE 9

- 1 BRIX S, Tesar V. Rituximab in the Frail and Elderly with Severe ANCA-Associated GN. *CJASN* 17: 1546-1548, 2022.
- 2 Waki D, Nishimura K, Tokumasu H, Kadoba K, Mukoyama H, Saito R, Murabe H, Yokota T. Initial high-dose corticosteroids and renal impairment are risk factors for early severe infections in elderly patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis: A retrospective observational study. *Medicine (Baltimore).* Feb;99(8), 2020.
- 3 Jefferson J.A. Treating Elderly Patients with ANCA-Associated Vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol*10: 1110-1113, 2015.
- 4 Hoganson DD, From AM, Michet CJ. ANCA vasculitis in the elderly. *J Clin Rheumatol.* Apr;14(2):78-81, 2008.
- 5 Weiner M, Goh SM, Mohammad AJ, Hruskova Z, Tanna A, Bruchfeld A, Selga D, Chocova Z, Westman K, Eriksson P, Pusey CD, Tesar V, Salama AD, Segelmark M. Outcome and treatment of elderly patients with ANCA-associated vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol.* Jul 7;10(7):1128-35, 2015.
- 6 Sada K, Ohashi K, Asano Y, Hayashi K, Morishita M, Watanane H, Makino H. Treatment-related damage in elderly-onset ANCA-associated vasculitis: safety outcome analysis of two nationwide prospective cohort studies. *Arthritis Research & Therapy* 22:236. 2020.
- 7 McGovern D. et al. Long-term outcomes in elderly patients with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology* 2020; 59: 1078-1083.
- 8 Watanabe-Imai K, Harigai M, Sada KE, Yamamura M, Fujii T, Dobashi H, Amano K, Ito S, Homma S, Kumagai S, et al. Clinical characteristics of and risk factors for serious infection in Japanese patients within

- six months of remission induction therapy for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis registered in a nationwide, prospective, inception cohort study. *Mod Rheumatol.* 2017;27(4):646-51.
- 9 Thietart S. Evaluation of Rituximab for induction and maintenance therapy in patients 75 years and older with ANCA-associated vasculitis. *JAMA network.* 2022 Jul; 5 (7).
 - 10 Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, Hellmich B, Holle JU, Laudien M, Little MA, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(9): 1583-94.
 11. McAdoo SP, Medjeral-Thomas N, Gopaluni S, Tanna A, Mansfield N, Galliford J, Griffith M, Levy J, Cairns TD, Jayne D, Salama AD, Pusey CD: Long-term follow-up of a combined rituximab and cyclophosphamide regimen in renal anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 34: 63-73, 201
 12. Rovin, Adler SG, Barratt J, Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 100: 753-779, 2021.



GlomCAT