

Revisión

Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo

Enrique Morales ^{a,*}, Iñigo Rúa-Figueroa ^b, José Luis Callejas Rubio ^c, Ana Ávila Bernabéu ^d, Ricardo Blanco Alonso ^e, María C. Cid Xutgla ^f, Gema Fernández Juárez ^g, Natalia Mena-Vázquez ^h, Juan José Ríos Blanco ⁱ, Joaquín Manrique Escola ^j, F. Javier Narváez García ^k, Bernardo Sopena ^l, Luis F. Quintana Porras ^m, Susana Romero-Yuste ⁿ y Roser Solans Laqué ^o

^a Servicio de Nefrología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Instituto de investigación i+12 de Hospital 12 de Octubre. Departamento de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

^b Servicio de Reumatología. Hospital de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas, España

^c Unidad de Enfermedades Sistémicas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada, España

^d Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia, España

^e Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander, España

^f Servicio de Enfermedades Autoinmunes. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona. IDIBAPS, Barcelona, España

^g Servicio de Nefrología. Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^h UGC de Reumatología, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA)-Plataforma Bionand, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España

ⁱ Unidad de Enfermedades Autoinmunes. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario La Paz. Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ), Madrid, España

^j Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, España

^k Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona, España

^l Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Facultad de Medicina, Santiago de Compostela, España

^m CSUR Enfermedad Glomerular Compleja. Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona, Barcelona, España

ⁿ Servicio de Reumatología. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra, España

^o Unidad de Enfermedades Sistémicas Autoinmunes. Departamento de Medicina Interna. Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 15 de julio de 2024

Aceptado el 30 de julio de 2024

RESUMEN

Las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) se caracterizan por una inflamación necrotizante de vasos pequeños. Antes de la llegada del tratamiento inmunosupresor solían tener un desenlace fatal. El tratamiento ha transformado las vasculitis en una enfermedad con una importante tasa de respuesta, pero con un porcentaje nada despreciable de recidivas y un daño orgánico acumulado, en gran parte debido

* Autor de correspondencia.

Correo electrónico: emorales@senefro.org (E. Morales).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2024.07.004>

0211-6995/© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

Palabras clave:

Vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo
Inmunosupresión
Terapia biológica
Activación complemento
Evolución clínica

a las toxicidades relacionadas con los fármacos. El uso de glucocorticoides (GC), ciclofosfamida (CFM) y otros inmunosupresores (como azatioprina [AZA], micofenolato y metotrexato [MTX]) se optimizó mediante una serie de ensayos clínicos que establecieron un tratamiento de referencia. En los últimos años, la mejora de los conocimientos sobre los linfocitos B y la inhibición del complemento ha revolucionado el curso de la enfermedad y minimizado los efectos adversos (EA) del tratamiento.

El presente documento multidisciplinar de recomendaciones se ha basado en un consenso de tres especialidades (Medicina Interna, Nefrología y Reumatología) y en la mejor evidencia disponible acerca del diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente con vasculitis asociada a ANCA, incluyendo situaciones especiales. El objetivo es brindar a los médicos que manejan habitualmente este tipo de enfermedades, información actualizada y recomendaciones clínicas bien fundamentadas, que mejoren el enfoque diagnóstico y terapéutico de nuestros pacientes.

© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

Recommendations for the diagnosis and treatment of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody associated vasculitis**A B S T R A C T**

Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA)-associated vasculitis is characterised by small vessel necrotising inflammatory vasculitis. Prior to immunosuppressant therapy availability it usually led to a fatal outcome. Current treatment has changed ANCA-associated vasculitis into a condition with a significant response rate, although with a not negligible relapse occurrence and cumulative organ lesions, mostly due to drug-related toxicities. The use of glucocorticoids, cyclophosphamide and other immunosuppressants (such as azathioprine, mycophenolate and methotrexate) was optimised in a series of clinical trials that established the treatment of reference. In recent years, a better knowledge of B lymphocyte function and the role of complement inhibition has transformed the course of this disease while minimising treatment-related adverse effects.

This multidisciplinary document of recommendations is based on the consensus of three scientific societies (Internal Medicine, Nephrology and Rheumatology) and on the best available evidence on diagnosis, treatment and follow-up of patients with ANCA-associated vasculitis, including some special situations. The aim of this document is to provide updated information and well-grounded clinical recommendations to practising physicians as to how to improve the diagnosis and treatment outcome of our patients.

© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Keywords:

Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody associated vasculitis
Immunosuppression
Biological therapy
Complement activation
Clinical course

Introducción

Las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) se caracterizan por una inflamación necrotizante de los vasos pequeños y, antes de la llegada del tratamiento inmunosupresor solían tener un desenlace mortal. Los nuevos tratamientos han transformado las vasculitis ANCA en una enfermedad crónica con una importante tasa de respuesta, aunque con un porcentaje notable de recidivas y un daño orgánico acumulado en gran parte debido a las toxicidades de los fármacos. El uso de glucocorticoides (GC), ciclofosfamida (CFM) y otros inmunosupresores como azatioprina (AZA); micofenolato mofetilo (MMF) y metotrexato (MTX) se ha optimizado gracias a diversos ensayos clínicos.

En los últimos años, los progresos en el conocimiento sobre los linfocitos B y el papel del complemento en las vasculitis asociadas a anticuerpos (VAA), han revolucionado el curso de la enfermedad y reducido los efectos adversos (EA) del tratamiento. Recientemente, hemos asistido a la actualización de las recomendaciones de manejo y tratamiento de las vasculitis ANCA según diferentes sociedades científicas (*American College of Rheumatology* [ACR], *European League Against Rheumatism* [EULAR], *Kidney Disease Improving Global Outcomes* [KDIGO]), que han propuesto importantes cambios en el abordaje de esta entidad.

Este documento de recomendaciones está basado en la mejor evidencia disponible acerca del diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente con VAA, incluyendo casos de situaciones especiales, y en el consenso de tres sociedades

científicas (Medicina Interna, Nefrología y Reumatología). En cada apartado se presentan, en primer lugar, las recomendaciones, seguidas de su justificación científica y un resumen de la información más relevante en el área.

El objetivo principal es brindar una información actualizada y recomendaciones clínicas fundamentadas para mejorar el enfoque diagnóstico y terapéutico de los pacientes con VAA.

Metodología

En estas recomendaciones ha participado un panel multidisciplinar formado por 15 médicos expertos en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con vasculitis correspondientes a las especialidades de Nefrología (n = 5), Medicina Interna (n = 5) y Reumatología (n = 5). Para ello, se realizaron diversas reuniones de coordinación, discusión y consenso entre marzo de 2023 marzo de 2024.

En primer lugar, se designó un comité científico compuesto por un coordinador de cada una de las tres especialidades. Este comité fue el encargado de proponer a los participantes, diseñar un esquema de trabajo y asignar sus apartados a los autores en función de su experiencia y conocimiento.

Los expertos fueron elegidos en función de los siguientes criterios: contar con la especialización con una antigüedad de más de 10 años, encontrarse en activo en centros públicos o privados, pertenecer a una sociedad científica, ser autor de publicaciones o comunicaciones a congresos sobre VAA, o haber participado en ensayos clínicos en este campo.

A cada participante se le encomendó la tarea de establecer recomendaciones en el apartado asignado, redactando un breve texto de justificación con base en una revisión de la literatura científica y a su propia experiencia. Como fuentes bibliográficas se utilizaron Medline, Embase, Google Scholar y Cochrane Library. Se revisaron, asimismo, los resúmenes de los principales congresos de las tres especialidades o específicos de VAA. La búsqueda se acotó a los últimos 15 años y siguió los criterios detallados en la [Tabla S1](#). Además de la bibliografía seleccionada, se tuvieron en cuenta las guías de práctica clínica sobre VAA en sus versiones actualizadas.

Las recomendaciones propuestas por cada autor fueron revisadas y discutidas de forma crítica, inicialmente por el comité científico y después por todo el grupo, hasta consensuar las recomendaciones definitivas. Para cada recomendación se recogió la bibliografía de apoyo y el grado de acuerdo (GA) del grupo. Para emitir las recomendaciones se consideró necesario un GA igual o superior al 70%.

Los autores firman el documento en orden alfabético, alterando las tres especialidades participantes, excepto los dos primeros y el último, por su mayor contribución al manuscrito.

Diagnóstico

Diagnóstico de las VAA Recomendaciones.

- Se recomienda determinar los ANCA por inmunofluorescencia indirecta (IFI) y por *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) como práctica habitual (GA: 100%).

- Se recomienda realizar una biopsia que soporte el diagnóstico de VAA siempre que sea posible (GA: 100%).
- Se recomienda mantener un alto índice de sospecha de VAA en ausencia de ANCA en pacientes con glomerulonefritis rápidamente progresivas (GNRP), así como en aquellos con procesos inflamatorios localizados, sugestivos de VAA (seudotumor orbitario, otomastoiditis, nódulos pulmonares, etc.) (GA: 82%).
- No se recomienda en el momento actual la determinación de otros anticuerpos, tales como los anticuerpos antiendoteliales (AECA) o antimembrana lisosomal humana 2 (LAMP-2), por su falta de validación y estandarización (GA: 83%).

Justificación. No se justifica con la literatura la sospecha de VAA con ANCA negativos¹.

El diagnóstico de las VAA es un desafío dada su gravedad, su naturaleza multisistémica y su gran variabilidad clínica. Se debe sustentar en tres aspectos: manifestaciones clínicas, autoinmunidad serológica y demostración histológica ([fig. 1](#)).

La sospecha clínica debe establecerse en pacientes con síndrome general, fiebre persistente y síntomas indicativos de afectación orgánica, con especial relevancia del compromiso renal y pulmonar². Las principales manifestaciones indicativas de VAA son: artralgias inflamatorias o artritis, mialgias, púrpura, *livedo reticularis*, úlceras cutáneas, costras/úlceras nasales, rinorrea purulenta, epistaxis, sinusitis, tos, hemoptisis, disnea, hematuria glomerular o proteinuria, hipertensión arterial, parestesias o pérdida de fuerza en extremidades, diplopía o proptosis ocular, todas ellas no explicadas por otra causa.

Las pruebas de laboratorio e imagen deben incluir un hemograma y un análisis bioquímico básico para detectar alteraciones sugestivas de inflamación sistémica (aumento de la velocidad de sedimentación globular [VSG]; proteína C reactiva [PCR]; alfa-1 y 2 globulinas, anemia inflamatoria, leucocitosis, trombocitosis). Es fundamental valorar la función renal y un sedimento de orina para descartar la existencia de microhematuria o proteinuria³.

En el estudio inmunológico debe incluirse la determinación de ANCA mediante IFI para clasificarlos según su patrón: perinuclear (pANCA), citoplasmático (cANCA) o atípico (xANCA); y mediante ELISA para identificar su especificidad antigénica: proteinasa 3 (PR3) que suele asociarse a un patrón cANCA, o mieloperoxidasa (MPO), usualmente pANCA. En la granulomatosis con poliangéitís (GPA), el 80-90% de los pacientes presentan cANCA-PR3, el 5-20% pANCA-MPO, y hasta un 20% son negativos para ANCA, especialmente cuando existe afectación otorrinolaringológica (ORL) aislada o seudotumor orbitario sin afectación renal. El 80% de los pacientes con poliangéitís microscópica (PAM) presentan pANCA-MPO, un 5-10% cANCA-PR3, y un 10-15% son negativos para ANCA.

Hay que recordar que la especificidad de los ANCA, especialmente de los pANCA, no es del 100%, y que las técnicas de IFI varían entre laboratorios, por lo que se recomienda la determinación de ANCA mediante IFI y ELISA como práctica habitual. Realizar una prueba de imagen torácica de forma rutinaria (tomografía computarizada de tórax preferiblemente) puede ser de gran utilidad, ya que un tercio de los

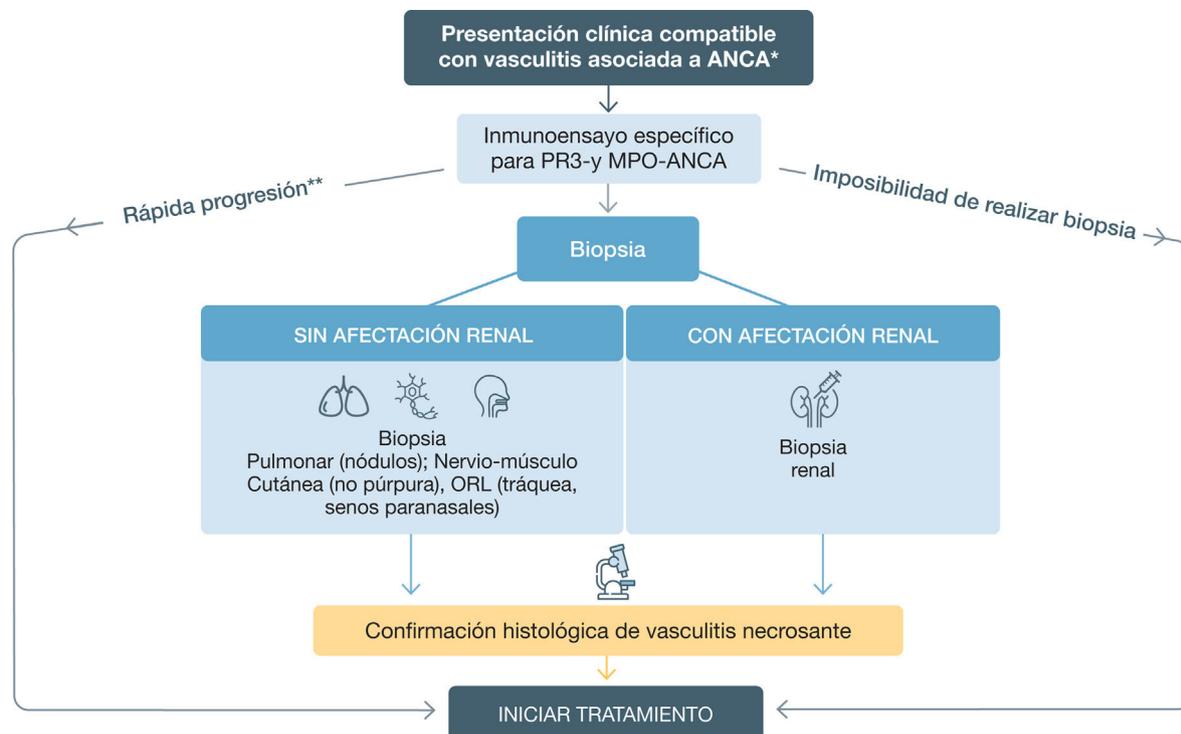


Figura 1 – Estrategia diagnóstica en las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA). El diagnóstico se debe sustentar en tres aspectos: manifestaciones clínicas, serología e histología.

*Ver **Tabla 2**. Características clínicas de la GPA y PAM.

**Si rápida progresión y ANCA positivos, no es necesario esperar los resultados de la biopsia para iniciar tratamiento.

ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo; PR3: proteinasa 3; MPO: mieloperoxidasa; ORL: otorrinolaringológico.

pacientes pueden presentar afectación pulmonar a pesar de no tener manifestaciones clínicas⁴.

Por último, se recomienda obtener una muestra histológica que permita confirmar el diagnóstico de VAA y evaluar la extensión y gravedad de la enfermedad.

Cuando se plantea una biopsia diagnóstica debe considerarse que⁵:

- Las lesiones cutáneas son muy accesibles, pero suelen mostrar una vasculitis leucocitoclástica con necrosis fibrinoide no específica de VAA.
- Las biopsias de mucosa nasal o sinusal tienen una baja sensibilidad (en torno al 20%) a pesar de realizarse en lesiones ulceradas y por cirujanos expertos.
- Las biopsias transbronquiales tienen una baja sensibilidad (10%).
- Las biopsias pulmonares son muy rentables (90%) cuando existen nódulos pulmonares, observándose granulomas de neutrófilos en la GPA. En caso de infiltrados pulmonares, suele observarse capilaritis o hemorragia pulmonar, y la presencia de granulomas es excepcional, por lo que la diferenciación entre GPA y PAM debe basarse en otros aspectos clínicos.
- La biopsia renal es de gran rentabilidad diagnóstica (80%). El patrón característico es la presencia de una glomerulonefritis necrotizante, pauciinmune, con semilunas. La presencia de granulomas es excepcional, y por ello no es posible diferenciar entre la GPA y la PAM, pero permite valorar la

extensión, actividad y cronicidad de las lesiones, y tiene gran valor pronóstico.

- La biopsia de músculo y nervio periférico puede mostrar vasculitis de los *vasa vasorum* incluso en pacientes con poca afectación clínica⁶.

Clasificación

Recomendaciones.

- Se recomienda utilizar la nomenclatura de la Conferencia internacional de Consenso de Chapel-Hill (CCCH), en su actualización de 2012, a la hora de referirse a las VAA (GA: 92%).
- No se recomienda usar los criterios de clasificación ACR/EULAR propuestos para el diagnóstico de las VAA, si bien pueden ser muy útiles para el diagnóstico diferencial entre las diferentes vasculitis (GA: 100%).

Justificación. La CCCH, en su actualización de 2012, introduce el grupo de las VAA y lo incluye dentro de las vasculitis de vaso pequeño (capilares, vénulas, arteriolas y arterias pequeñas). Define las VAA como vasculitis necrosantes con depósitos inmunes escasos o ausentes, que afectan a vasos pequeños con asociación a ANCA MPO, ANCA PR3, si bien en algunos pacientes no se detectan ANCA a pesar de un cortejo clínico propio de este grupo de vasculitis⁷.

En la CCCH 2012 se establecieron las siguientes definiciones:

Tabla 1 – Criterios de clasificación de vasculitis ANCA según ACR/EULAR 2022^{12,15}

Criterios de clasificación	Puntuación
Granulomatosis con poliangéitís (GPA)	
Afectación nasal: secreción sanguinolenta, costras nasales, congestión o defectos septales/perforación	+3
Afectación cartilaginosa en oreja o cartílago nasal, deformidad en silla de montar o afectación endobronquial	+2
Pérdida de audición conductiva o neurosensorial	+1
cANCA o anti-proteinasa 3 (PR3) positivos	+5
Nódulos pulmonares, masa o cavitación en las imágenes de tórax	+2
Granuloma o células gigantes en biopsia	+2
Inflamación o consolidación de los senos nasales/paranasales en las imágenes	+1
Glomerulonefritis pauciinmune	+1
p-ANCA o ANCA anti- mieloperoxidasa (MPO)	-1
Recuento de eosinófilos $\geq 1 \times 10^9/l$	-4
Poliangéitís microscópica (MPA)	
pANCA o ANCA-antimieloperoxidasa	+6
Glomerulonefritis pauciinmune	+3
Fibrosis pulmonar o enfermedad pulmonar intersticial	+3
Síntomas o signos sinonasales	-3
c-ANCA o ANCA- antiPR3	-1
Recuento de eosinófilos $\geq 1 \times 10^9/L$	4

ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo; ACR: American College of Rheumatology; EULAR: European Alliance of Associations for Rheumatology.

- GPA, antes llamada granulomatosis de Wegener: inflamación granulomatosa necrotizante que, por lo general, implica a las vías respiratorias superiores e inferiores, con vasculitis necrotizante que afecta predominantemente a vasos pequeños y medianos, siendo frecuente la glomerulonefritis necrotizante.
- PAM: afecta a vasos pequeños (arteriolas, capilares y vénulas), con posible presencia de arteritis necrosante que involucra a arterias pequeñas y medianas, siendo muy comunes la glomerulonefritis necrotizante y la capilaritis pulmonar, que no cursa con granulomas.

En 1990, reconociendo que la biopsia y el estudio histológico no siempre eran posibles, accesibles o concluyentes, el ACR publicó criterios de clasificación de las vasculitis⁸. Estos fueron diseñados para incluir, en estudios de investigación, pacientes que compartiesen características inequívocas de la enfermedad, siempre que hubieran sido diagnosticados de vasculitis. Es decir, seleccionaron aquellos hallazgos clínicos que identifican una enfermedad y la diferencian de otros diagnósticos, si bien no incluyen el espectro de manifestaciones clínicas posibles de cada entidad, por lo que no permiten identificar todos los casos y, por tanto, no siempre son útiles para el diagnóstico de pacientes individuales. Estos criterios ACR de 1990 no incluían aún la PAM como entidad diferenciada ni los ANCA como distintivo de grupo^{9,10}.

Las nuevas técnicas de diagnóstico e imagen han contribuido a diferenciar mejor entre diferentes tipos de vasculitis, lo cual ha llevado a cuestionar la sensibilidad y especificidad de los criterios clasificatorios de 1990¹¹. Esto obligó a revisarlos utilizando datos del estudio observacional multicéntrico de diagnóstico y criterios de clasificación de las vasculitis sistémicas (DCVAS), dando lugar a los criterios del ACR/ EULAR, actualizados en 2022^{12,13}. La aproximación se hizo en función del tamaño de los vasos afectados, pero incorporando datos clínicos detallados, determinación de ANCA, biopsia y nuevas pruebas de imagen, lo cual

aumentó su sensibilidad¹⁴. Estos criterios de clasificación han de aplicarse cuando el diagnóstico de vasculitis ya está establecido, y sirven para diferenciar unas vasculitis de otras.

Un resumen del proceso de desarrollo de los criterios de clasificación de ACR/EULAR 2022 para GPA y PAM se expone en material suplementario.

Para definir los criterios de clasificación ACR/EULAR de GPA y PAM de 2022 se incluyeron casos y comparadores^{12,15}. Los criterios finales y su peso se muestran en la tabla 1^{12,15}. Después de excluir «imitadores» de vasculitis, un paciente con un diagnóstico de vaso pequeño o mediano podría clasificarse como GPA o PAM si la puntuación acumulada es ≥ 5 puntos. Como puede observarse, la presencia de PR3-ANCA (o cANCA) tiene mucho peso en estos criterios, de tal forma que su negatividad, incluso en presencia de un cuadro clínico compatible, haría difícil (no imposible) clasificar como GPA a pacientes que cumplirían la definición de la CCCH 2012 o el algoritmo de la EMA de 2007¹⁶.

Papel de la biopsia renal Recomendaciones.

- La biopsia renal es recomendable para confirmar el diagnóstico de VAA cuando existe afectación renal, dada su alta rentabilidad y valor pronóstico, pero su realización no debería retrasar el inicio de tratamiento inmunosupresor, especialmente en formas de progresión rápida (GA: 100%).
- En caso de sospecha de recaída con afectación renal, se podría considerar realizar una nueva biopsia renal para confirmar el diagnóstico y establecer el grado de cronicidad (GA: 100%).

Justificación. La presencia de anticuerpos ANCA en un paciente con GNRP tiene un elevado valor predictivo para el diagnóstico de VAA con afectación renal (98% para PR3 y 90%

Tabla 2 – Características clínicas de la granulomatosis con poliangeítis (GPA) y la poliangeítis microscópica (PAM)²

Manifestaciones clínicas	Granulomatosis con poliangeítis (GPA)	Poliangeítis microscópica (PAM)
Síntomas generales	<ul style="list-style-type: none"> • Astenia, fiebre, pérdida de peso en un 70-100% 	<ul style="list-style-type: none"> • Fatiga, fiebre, pérdida de peso 55-80%
Síntomas de oído, nariz y garganta	<ul style="list-style-type: none"> • 70-90% de los pacientes afectados • Afectación nasal y de senos paranasales más común • -Otitis media, perforación del tabique nasal 	<ul style="list-style-type: none"> • Menos característica, 19-35% de los pacientes afectados, lesiones no destructivas
Afección respiratoria inferior	<ul style="list-style-type: none"> • Afecta al parénquima pulmonar (85%) • Nódulos solitarios o múltiples • Hemorragia alveolar, infiltrados pulmonares 	<ul style="list-style-type: none"> • Afección pulmonar algo menos frecuente • Fibrosis pulmonar ocasional (NIU) • Hemorragia alveolar por capilaritis grave en 5% casos • Afectación orbitaria menos frecuente
Oftalmológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Hasta 52% de los casos • Afecciones de la órbita (pseudo tumor), escleritis, episcleritis 	
Afectación renal	<ul style="list-style-type: none"> • Aprox. 70% de los pacientes con GPA en algún momento del curso evolutivo • Presentación más aguda • Hematuria microscópica, proteinuria subnefrótica, o glomerulonefritis rápidamente progresiva 	<ul style="list-style-type: none"> • Casi 100% de los pacientes con PAM • Presentación más indolente y crónica, mayor lesión glomerular • Más frecuente la afectación renal limitada
Manifestaciones mucocutáneas	<ul style="list-style-type: none"> • Presente en el 34% • Púrpura en miembros inferiores, úlceras cutáneas, nódulos granulomatosos 	<ul style="list-style-type: none"> • Afecta al 28% • Púrpura y más frecuente lesiones livedoides
Afección neurológica	<ul style="list-style-type: none"> • Prevalencia del 24% • Mayor afección de SNC y de nervios craneales • Paquimeningitis 	<ul style="list-style-type: none"> • 22% de los pacientes • Neuropatía periférica más común
Otras manifestaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Afección cardíaca (hasta 44%): pericarditis, isquemia, miocarditis • Afectación gastrointestinal (10-24%) • Mimetiza enfermedad inflamatoria intestinal, isquemia mesentérica 	<ul style="list-style-type: none"> • Afectación cardíaca menos frecuente • Afectación gastrointestinal (30-50%): dolor abdominal síntoma más frecuente

NIU: neumonía intersticial usual; SNC: sistema nervioso central.

para MPO)¹⁷, por lo que no es imprescindible realizar de forma rutinaria una biopsia renal en pacientes con esta forma de presentación para establecer el diagnóstico, sobre todo si la biopsia renal va a retrasar el inicio del tratamiento inmunosupresor o si el riesgo de sangrado es muy elevado.

Debemos considerar las posibles complicaciones de una biopsia renal, como el riesgo de sangrado en pacientes en tratamiento con plasmaféresis, sobre todo si la reposición no se realiza con plasma¹⁸, en sujetos de edad avanzada, y por supuesto en pacientes anticoagulados¹⁹.

Sin embargo, existen formas de VAA, con test serológico negativo y cuya afectación renal no es rápidamente progresiva, en las que la biopsia renal continúa siendo fundamental para establecer el diagnóstico. La presencia de inflamación vascular o de necrosis fibrinoide en cualquier órgano continúa siendo criterio diagnóstico de la enfermedad. La biopsia renal, cuando el órgano está afecto, es la que presenta mayor rentabilidad diagnóstica (91,5% en vasculitis PR3)²⁰. Los hallazgos histológicos de la biopsia renal no permiten diferenciar, habitualmente, entre tipos de vasculitis.

Los hallazgos histológicos no condicionan la elección del tratamiento inmunosupresor en los pacientes con VAA, si bien la clasificación de Berden ha demostrado tener valor pronóstico en diversas poblaciones^{21,22} y su información puede matizar la intensidad o la duración del tratamiento, estableciendo el grado de actividad o cronicidad en el tejido renal²³ (fig. 2).

Algunos artículos recientes sugieren que un modelo de riesgo predictivo que incorporara tanto elementos clínicos

como patológicos podría ser útil para identificar pacientes con mayor probabilidad de respuesta a la plasmaféresis²⁴.

En caso de sospecha de recaída renal, la biopsia renal podría ayudar a descartar daño crónico u otras patologías alternativas sobreañadidas, cuando existan dudas clínicas sobre este punto, aunque no se recomienda su realización de forma rutinaria.

Papel de otras biopsias Recomendaciones.

- Se recomienda la biopsia tisular de órgano clínicamente afecto y accesible para confirmar el diagnóstico de vasculitis, siempre que sea factible y valorando cuidadosamente su potencial rendimiento y especificidad frente a posibles secuelas (GA: 100%).
- La biopsia no debería retrasar el tratamiento en los casos graves de VAA (GA: 100%)

Justificación. Además de las biopsias renales, aquellas realizadas en otros órganos afectados por la vasculitis pueden ser de utilidad para el diagnóstico.

La actualización de las recomendaciones EULAR para el manejo de VAA de 2022⁶ establece, en su primera recomendación, que una biopsia positiva respalda firmemente el diagnóstico de vasculitis y recomienda, siempre que sea posible, biopsias para ayudar a establecer un nuevo diagnóstico y para la evaluación adicional en pacientes con sospecha de vasculitis recurrente. Se destaca asimismo que, ante la gra-

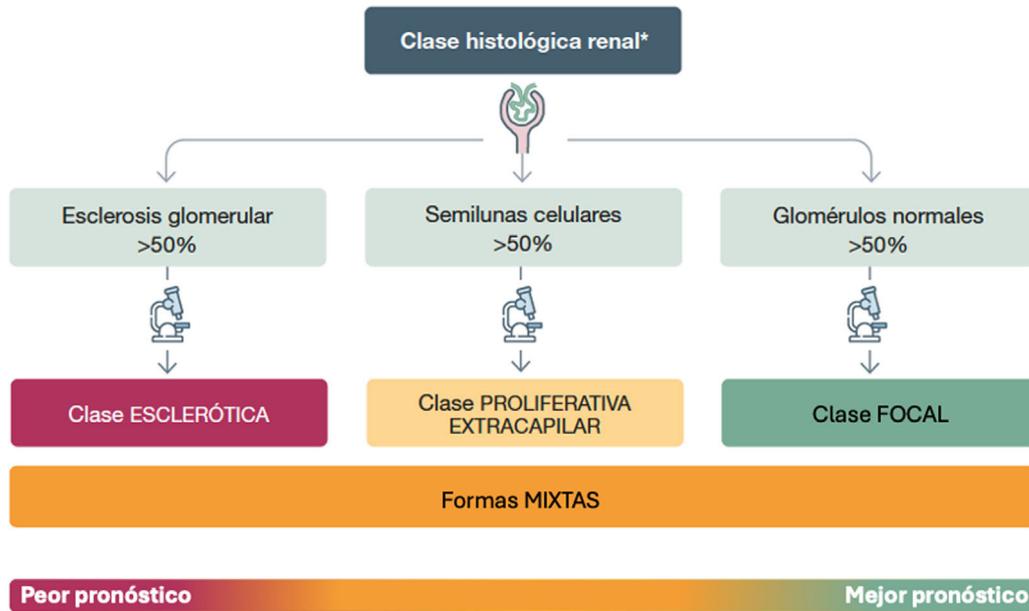


Figura 2 – Clasificación histopatológica renal pronóstica de las vasculitis asociadas a anticuerpos anticito plasma de neutrófilo (ANCA)

***Al tratarse de una enfermedad sistémica, a pesar del diferente pronóstico es imprescindible tratar al paciente: la histología no debe modificar la intensidad del tratamiento.**

ANCA: anticuerpos anticito plasma de neutrófilo, MPO: mieloperoxidasa, PR3: proteinasa 3.

vedad de estas entidades, el tratamiento no debe retrasarse mientras se espera el resultado del estudio histológico⁶.

La biopsia es especialmente necesaria cuando los hallazgos clínicos, serológicos y de imagen no ofrecen criterios suficientes para clasificar la vasculitis. Por ejemplo, puede haber pacientes con síntomas atípicos o limitados, negativos para ANCA o con patrones o especificidades no habituales, o con afectación de órganos poco frecuentes²⁵. En estas situaciones, la biopsia puede ser útil para confirmar la presencia de vasculitis y diferenciar las VAA de otras causas de inflamación vascular². Según la presentación clínica, se indica la realización de biopsias de piel, nasales, de las vías respiratorias, pulmón, músculo o nervio periférico, variando la accesibilidad y la sensibilidad según la localización³.

Las biopsias más accesibles son las cutáneas. El compromiso vascular puede afectar a los vasos dérmicos superficiales, pero también a la vasculatura dérmica media. Sin embargo, en otras localizaciones no siempre es factible obtener una biopsia en cada paciente con sospecha de VAA. Pueden darse barreras como la dificultad para acceder al tejido (p. ej., el tejido retroorbitario ante masa en GPA), un riesgo injustificado del procedimiento (pacientes en tratamiento anticoagulante) o un bajo rendimiento. La sensibilidad diagnóstica de las biopsias de la vía aérea superior y transbronquial se ha estimado en un 30% y 12%, respectivamente, arrojando a menudo hallazgos histológicos inespecíficos²⁶. En pacientes con lesiones pulmonares que no se puede atribuir claramente a VAA activa, se podría considerar la biopsia toracoscópica abierta, con una alta sensibilidad (80%-90%), si bien se trata de una prueba muy invasiva y no exenta de riesgos.

Los hallazgos histopatológicos de la neuropatía resultante de la VAA se caracterizan por la degeneración axonal de las

fibras nerviosas y la inflamación de los vasos epineurales, acompañada de la destrucción de estructuras vasculares y/u obstrucción de la luz, con o sin necrosis fibrinoide. Se afectan tanto fibras mielínicas como amielínicas²⁷.

Aunque la inflamación de la pared vascular acompañada por daño estructural vascular es necesaria para el diagnóstico histopatológico de neuropatía vasculítica, la sensibilidad de este hallazgo es baja. Los estudios neurológicos también evaluaron la utilidad de la biopsia muscular juntamente con la neural en caso de vasculitis de un solo órgano o sistémica, con una sensibilidad del 48-80%²⁸. Tanto en esta como en otras localizaciones de biopsia, en casos de VAA negativos para ANCA o de presentación atípica, podría ser necesario repetirla en caso de que la primera fuese negativa.

Manifestaciones clínicas

El espectro de manifestaciones clínicas de las VAA es muy variado y comprende desde formas con afectación aislada de un solo órgano hasta enfermedad multisistémica con evolución fulminante y compromiso vital²⁹.

La presencia de síndrome general con fiebre, astenia, pérdida de peso y artralgias aparece en un elevado porcentaje de pacientes y puede preceder durante varias semanas a la afectación orgánica, simulando un cuadro infeccioso o neoplásico. Ocasionalmente, algunos pacientes presentan un cuadro explosivo con un curso rápidamente progresivo en pocos días^{2,30}.

Puede existir cierto solapamiento entre los síntomas de la GPA y la PAM. Sin embargo, la afectación ORL o de la vía respiratoria alta es más característica de la GPA, mientras que la lesión del sistema nervioso periférico es más típica de la PAM.

La afectación pulmonar en la GPA puede cursar con nódulos cavitados, mientras que en la PAM puede asociarse a fibrosis pulmonar (generalmente con patrón de neumonía intersticial usual [NIU])³¹.

Los pacientes con VAA tienen un riesgo elevado de enfermedad tromboembólica venosa, con una frecuencia estimada del 8%, especialmente en los periodos de brote de la enfermedad. Asimismo, se ha demostrado un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares (CV) tres veces superior al de la población general y ocho veces superior de accidentes cerebrovasculares (ACV)⁴.

Recientemente se ha destacado la relevancia de la conexión entre manifestaciones clínicas específicas y el perfil de anticuerpos (PR3 o MPO). La presencia de estos anticuerpos tendría un mayor impacto en la frecuencia y el tipo de afectación orgánica, en comparación con el diagnóstico final de GPA o PAM. Asimismo, parece existir una asociación entre ciertas variantes genéticas y diversas manifestaciones clínicas³². En la [tabla 2](#) se resumen las principales características clínicas de la GPA y la PAM.

Marcadores serológicos Recomendaciones.

- En pacientes con clínica que sugiere una VAA, se recomienda determinar la presencia tanto PR3-ANCA como MPO-ANCA (GA: 100%).
- El estado de actividad de una VAA y la necesidad de cambios en el tratamiento no pueden derivarse únicamente de los títulos de ANCA (GA: 100%).

Justificación. Los ANCA son útiles para el diagnóstico, clasificación, pronóstico y tratamiento de las VAA. Hay dos métodos para determinar los ANCA: la IFI y el ELISA. En IFI existen dos patrones: un patrón citoplasmático (cANCA) y otro perinuclear (pANCA). En ELISA se diferencian los anticuerpos anti-MPO y los anti-PR3³³. La determinación mediante ELISA tiene una mayor especificidad y valor predictivo positivo que la IFI¹, aunque dichos anticuerpos pueden ser negativos y encontrarse en otras enfermedades¹.

Se considera que los anticuerpos cANCA (anti-PR3) son más característicos de la GPA y los pANCA (anti-MPO) de la PAM o de la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPa)³⁴.

La sensibilidad y especificidad varían entre IFI y ELISA [Tabla S2](#)¹. Determinados por ELISA, los anti-PR3 tienen una sensibilidad del 79,8%-86,6% y una especificidad del 96,8%-98,3%³⁵. La sensibilidad para GPA es mayor con anti-PR3 (74%) que con anti-MPO (11%). Los anti-MPO tienen una sensibilidad mayor para la PAM que para la GPA (73% vs. 7%) ([Tabla S3](#))³⁶. Hasta un 30% de VAA no presentan ANCA. Esto es más frecuente en la GPA localizada³⁷.

Se ha determinado mediante curvas *Receiver Operating Characteristic* (ROC), el valor diagnóstico en función de los títulos de ANCA ([Tabla S4](#))³⁵. Aunque las recaídas de las VAA suelen cursar con elevación de los niveles de ANCA respecto a los niveles previos, esta elevación no es necesariamente indicativa de una recaída³³, como mostró el metaanálisis llevado a cabo por Mehta et al.³⁸.

El rituximab (RTX) negativiza los anti-PR3 en menos del 50% en 14 meses³⁹. Con anti-MPO las recaídas se asocian a anti-

MPO persistentes en caso de recuperación de linfocitos B, pero no si estas no se recuperan (7/12; 58% vs. 0/2; 0%, p = 0,2)³⁹. Los anti-PR3 pueden predecir las recaídas.

La proteinuria persistente no se considera un indicador de enfermedad renal activa, sino más bien un reflejo del daño glomerular crónico relacionado con la glomerulosclerosis o el daño intersticial tubular⁴⁰. La importancia de la hematuria microscópica persistente no está clara: puede reflejar actividad o daño glomerular⁴¹, aunque la persistencia de proteinuria y microhematuria son factores de mal pronóstico renal⁴².

La activación de la vía alternativa del complemento es fundamental en las VAA. Los productos de su degradación son un biomarcador potencial de vasculitis renal⁴³.

Otros biomarcadores podrían ser la proteína quimioatrayente de monocitos -1 (MCP-1), los autoanticuerpos anti-plasminógeno tisular⁴⁴, los anti-proteína 2 de membrana asociada a lisosomas (anti-LAMP2)⁴⁴, un cociente neutrófilos/linfocitos >5,9⁴⁵ y la lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL)⁴⁶.

Datos recientes indican que el equilibrio entre los linfocitos T reguladores (Tregs) y los B reguladores (Bregs), fundamentales en los mecanismos de tolerancia, se ve afectado en las VAA⁴⁷.

La [Tabla S5](#) resume los biomarcadores séricos, en sangre periférica y en orina, de las VAA.

Marcadores no serológicos de actividad Recomendaciones.

- En ausencia de marcadores serológicos que permitan valorar la actividad de las VAA, se recomienda utilizar escalas estandarizadas y validadas, diseñadas con esta finalidad, específicamente el *Birmingham Vasculitis Activity Score* (BVAS) (GA: 92%).
- Se sugiere calcular el *Five Factor Score* (FFS) como escala de gravedad por su información pronóstica respecto a la mortalidad, relevante para la toma de decisiones terapéuticas (GA: 92%).

Justificación. En ausencia de marcadores serológicos robustos que permitan establecer la actividad de las VAA, se han diseñado distintos instrumentos/escalas para valorar la actividad y el pronóstico de estas enfermedades. Los más utilizados y validados son el BVAS^{48,49} y el FFS^{50,51}.

El BVAS ha sido utilizado en la mayoría de los ensayos clínicos realizados en pacientes con GPA y PAM para estimar la actividad de la enfermedad y valorar la respuesta al tratamiento. Además, se ha usado para estratificar la intensidad del tratamiento y definir el concepto de remisión y recaída de la enfermedad. Su primera versión, publicada en 1994⁴⁸, incluía 66 ítems clínicos y analíticos agrupados en nueve órganos/sistemas (general, cutáneo; mucosas y ojos; manifestaciones ORL; tórax; CV; abdomen; renal y sistema nervioso), cada uno con un valor distinto y con una puntuación máxima para cada órgano/sistema en función de su relevancia clínica. En 1997 fue modificado (BVAS v.2) y en 2001 se adaptó a pacientes con GPA (BVAS/GW). En 2008 se modificó y validó la última versión (BVAS v.3), que incluye 56 ítems agrupados en nueve órganos/sistemas, con una puntuación máxima de 63 puntos ([tabla 3](#))⁴⁹. El BVAS, además de su utilidad para valorar la activi-

Tabla 3 – Manifestaciones incluidas en el Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)⁴⁹

	Puntuación	
	Manifestaciones persistentes	Manifestaciones nuevas o con empeoramiento
General	Máximo = 2	Máximo = 3
Mialgia	1	1
Artralgia o artritis	1	1
Fiebre $\geq 38^{\circ}$ C	2	2
Pérdida de peso ≥ 2 kg	2	2
Cutáneo	Máximo = 3	Máximo = 6
Infarto	1	2
Púrpura	1	2
Úlcera	1	4
Gangrena	2	6
Otras	1	2
Mucosas/ojos	Máximo = 3	Máximo = 6
Úlceras orales/granulomas	1	2
Úlceras genitales	1	1
Inflamación glándulas	2	4
Proptosis	2	4
Escleritis/epiescleritis	1	2
Conjuntivitis/blefaritis/1ueratitis	1	1
Visión borrosa	2	3
Pérdida aguda de visión	-	6
Uveítis	2	6
Alteraciones retinianas	2	6
Otorrinolaringológicas	Máximo = 3	Máximo = 6
Secreción nasal sanguinolenta/úlceras/granulomas	2	4
Afectación senos paranasales	1	2
Estenosis subglótica	3	6
Pérdida audición conducción	1	3
Pérdida auditiva neurosensorial	2	6
Tórax	Máximo = 3	Máximo = 6
Sibilantes	1	2
Nódulos o cavidades	-	3
Derrame pleural/pleuritis	2	4
Infiltrado	2	4
Afectación endobronquial	2	4
Hemoptisis/hemorragia alveolar	4	6
Insuficiencia respiratoria	4	6
Cardiovascular	Máximo = 3	Máximo = 6
Ausencia de pulsos	1	4
Enfermedad valvular cardiaca	2	4
Pericarditis	1	3
Dolor isquémico cardiaco	2	4
Miocardopatía	3	6
Insuficiencia cardiaca congestiva	3	6
Abdominal	Máximo = 4	Máximo = 9
Peritonitis	3	9
Diarrea sanguinolenta	3	9
Isquemia abdominal	2	6
Renal	Máximo = 6	Máximo = 12
Hipertensión	1	4
Proteinuria	2	4
Hematuria	3	6
Creatinina sérica 125-249 $\mu\text{mol/l}^*$	2	4
Creatinina sérica 250-499 $\mu\text{mol/l}^*$	3	6
Creatinina sérica $\geq 500 \mu\text{mol/l}$	4	8
>30% de aumento en la creatinina	-	6
Sistema nervioso	Máximo = 6	Máximo = 9
Dolor de cabeza	1	1
Meningitis	1	3

Tabla 3 – (continuación)

	Puntuación	
	Manifestaciones persistentes	Manifestaciones nuevas o con empeoramiento
Síndrome confusional	1	3
Epilepsia	3	9
Accidente cerebrovascular	3	9
Lesión médula espinal	3	9
Parálisis del nervio craneal	3	6
Neuropatía periférica	3	6
Mononeuritis múltiple	3	9

Las puntuaciones de manifestaciones persistentes pueden oscilar entre 0 y 33 y las de manifestaciones nuevas o con empeoramiento pueden oscilar entre 0 y 63.

* Valores de referencia.
Creatinina sérica 125-249 $\mu\text{mol/l}$ (1,41 mg/dL-2,82 mg/dL): creatinina sérica 250-499 $\mu\text{mol/l}$ (2,83 mg/dL-5,64 mg/dL).

dad de la enfermedad, tiene un valor pronóstico a corto-medio plazo.

El FFS fue desarrollado en 1996⁵⁰ por el Grupo Francés de Estudio de Vasculitis (FVSG) para predecir la supervivencia en pacientes afectados de poliarteritis nodosa (PAN), el síndrome de Churg-Strauss o GEPA y la PAM, a partir de parámetros biológicos y clínicos presentes en el momento del diagnóstico, con independencia del tratamiento instaurado, las recaídas u otros eventos durante el curso evolutivo. El FFS 1996 incluía cinco factores pronósticos: proteinuria >1 g; insuficiencia renal (pico de creatinina 1,40 nmol/L), afectación intestinal, afectación miocárdica y afectación del sistema nervioso central, cada uno de ellos valorados con 1 punto. Para un FFS=0, 1 y ≥ 2 , la supervivencia a los cinco años era del 1%, 26% y 46%, respectivamente. El FFS 1996 se ha utilizado para estratificar la intensidad del tratamiento en pacientes afectados de GEPA, recomendándose un tratamiento de alta intensidad en pacientes con un FFS 1996 ≥ 1 .

En 2011 se publicó una nueva versión revisada del FFS (FFS 2009) que incluyó además pacientes con GPA⁵¹. El FFS 2009 incluye cuatro factores relacionados con mal pronóstico (edad ≥ 65 años, afectación miocárdica, afectación gastrointestinal, insuficiencia renal con creatinina pico de 1,50 nmol/L), cada uno valorado con 1 punto, y uno relacionado con buen pronóstico (afectación ORL), cuya ausencia puntúa 1 punto. Para un FFS=0, 1 y ≥ 2 , la supervivencia a los cinco años es del 9%, 21% y 40%, respectivamente.

Marcadores pronósticos Recomendaciones.

- No se recomienda el uso rutinario de los biomarcadores emergentes (linfocitos B, complemento, MCP-1, CD125, etc.) en la práctica clínica habitual (GA: 100%).

Justificación. Aunque en los últimos años ha habido un avance en el número y precisión de los biomarcadores, el valor pronóstico de alguno de los descritos carece de evidencia científica suficiente como para ser recomendado en la práctica clínica habitual en cuanto a pronóstico o actitud terapéutica.

El valor diagnóstico de los ANCA está bien establecido, pero se discuten como factor predictivo de recaídas. Se ha intentado correlacionar las variaciones en el título de ANCA

como factor predictivo de respuesta o recaída, sin evidencia suficiente como para ser utilizado para reiniciar tratamiento de inducción⁴⁰. Otros anticuerpos como los anti-LAMP-2 se coexpresan contra MPO o PR3 en algunos casos de VAA y en GNRP ANCA negativas, pero los métodos de detección no han sido estandarizados. Otros anticuerpos contra antígenos como moesina, plasminógeno o pentraxina-3, que se identifican en algunos subgrupos de pacientes con VAA, no han sido validados como marcadores pronósticos en VAA⁵².

El uso de los linfocitos B o factores activadores de linfocitos B como *B cell-activating factor* (BAFF) o *proliferation inducing ligand* (APRIL) como biomarcador de actividad o pronóstico es limitado. Algunos subgrupos de linfocitos B (Breg), o el total de linfocitos B o células plasmáticas también se han relacionado con la actividad y los niveles de ANCA^{53,54}. Los subgrupos de linfocitos T involucrados en la patogénesis de las VAA se han descrito en numerosos trabajos como potenciales biomarcadores por su interacción con los linfocitos B. En el futuro, se definirá el papel como marcadores de actividad o recidiva⁴⁰ de diferentes subgrupos de linfocitos B y T, así como de la interacción entre ellos.

El nivel de C3 en el momento del diagnóstico se ha asociado con una mayor gravedad y menor supervivencia renal, al igual que el depósito de C3d y properdina en el tejido renal⁵⁵. También se han relacionado C3a, C5a o C5b-C9 con la actividad en VAA⁴³, aunque no pueden recomendarse como marcadores validados.

Algunos marcadores como el mediador de la inflamación CXCL13 (BCA-1), la metaloproteinasa de matriz 3 (MMP-3) y el factor inhibidor de metaloproteinasa 1 (TIMP-1) han demostrado discriminar entre VAA activas e inactivas incluso mejor que VSG o PCR, en la cohorte de 137 pacientes del estudio *Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-associated Vasculitis* (RAVE)⁵⁶, pero carecen de solidez como marcadores estandarizados.

Entre los biomarcadores urinarios cabe destacar MCP-1, que se encuentra aumentado en orina en pacientes con VAA y afectación renal y se ha correlacionado con actividad de la enfermedad medida mediante el BVAS⁵⁷. El CD-163 soluble urinario, liberado por monocitos y macrófagos, también se ha correlacionado con actividad en VAA comparado con VAA en remisión⁵⁸; incluso se ha descrito su valor en la detección de recaídas combinado con la determinación de CD125

Tabla 4 – Biomarcadores en la práctica clínica e investigación en las vasculitis ANCA^{40,52}

Biomarcador	Descripción	Papel
Práctica clínica		
Suero		
ANCA	Autoanticuerpos patogénicos contra antígenos expresados en superficie neutrófilos	Marcador diagnóstico ¹
Linfocitos B	La disregulación de linfocitos B en VAA conlleva respuesta inflamatoria y producción de autoanticuerpos. Las células B CD20+ son la diana de RTX	Linfocitos B CD20+ pueden usarse como marcadores de efectividad de RTX ¹¹
Orina		
Hematuria	Expresión de inflamación/daño glomerular	Marcador renal ¹²
Proteinuria		Pobre correlación con actividad de la enfermedad
Investigación		
Suero		
Linfocitos B naïve y reguladores (Bregs)	Subpoblación de linfocitos B, involucrada en la autotolerancia	Se ha descrito correlación con actividad de la enfermedad
BAFF	Forma parte de la familia del TNF. Contribuye a la supervivencia y diferenciación de linfocitos B	Referencias relacionadas a actividad. Contradictorio
Anticuerpos anti-LAMP2	Dirigidos contra glicoproteína expresada en los neutrófilos	Propuestos como biomarcador diagnóstico en VAA y GNRP-ANCA neg Caen rápidamente tras tratamiento y reaparecen en recaídas
Anticuerpos anti-plasminógeno	Autoanticuerpo contra plasminógeno	Propuestos como biomarcador diagnóstico en VAA. Asociados con mayor afectación renal ²
Anticuerpos anti-moesina	Contra la proteína de adhesión a heparina, moesina	Propuestos como biomarcador diagnóstico en VAA. Asociados con mayor afectación renal
MMP-3	Metaloproteinasa de matriz 3	Podría discriminar entre VAA activas e inactivas
CXCL13	Quimiocina estimuladora de la producción linfoide	Podría discriminar entre VAA activas e inactivas
IL-6	Citocina proinflamatoria	
Calprotectina	Proteína derivada de los neutrófilos	Se ha asociado con actividad junto con hematuria y sCD163
Vesículas extracelulares	Vesículas involucradas en la intercomunicación célula-célula y su homeostasis	Asociación con actividad
Orina		
MCP-1	Quimiocina para monocitos y macrófagos	Asociada a afectación renal
CD163 soluble	Escindido de una glicoproteína expresada en monocitos y macrófagos	Asociado a afectación renal
CD25 soluble	Escindido de linfocitos T activados	Asociado a afectación renal, más efectivo en asociación con uCD163s

ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo; VAA: vasculitis asociada a ANCA; RTX: rituximab; TNF: factor de necrosis tumoral; LAMP-2: proteína 2 de membrana asociada a lisosomas; GNRP: glomerulonefritis rápidamente progresiva; MCP-1: proteína quimioatrayente de monocitos -1.

soluble urinario, liberado por linfocitos T activados⁵⁹. En cualquier caso, son marcadores con poca experiencia clínica que requieren de más estudios de validación.

La [tabla 4](#)^{40,52} incluye los principales biomarcadores, tanto en la práctica clínica como en investigación sobre VAA.

Objetivos del tratamiento

Definición de respuesta

Recomendaciones.

- Realizar una evaluación sistemática y estructurada de la situación de actividad y el daño de la enfermedad, mediante índices como el BVAS y el *Vasculitis Damage Index* (VDI) (GA: 100%).

- Considerar como buena respuesta terapéutica una reducción del 50% del BVAS o BVAS/WG después de seis semanas de tratamiento, en ausencia de nuevas manifestaciones (GA: 100%).

Justificación. Según las recomendaciones de la EULAR^{6,60}, el ACR/VF⁶¹ y las guías KDIGO⁶², se debe realizar una evaluación clínica estructurada y multisistémica a todos los pacientes con VAA. Esta evaluación puede ser facilitada por el uso de índices de actividad y daño orgánico. El BVAS y el BVAS/WG permiten medir, de forma estandarizada, el grado de actividad de la enfermedad y proporcionan información pronóstica^{49,63}. Además, el índice de daño VDI, ayuda a distinguir el daño de la enfermedad activa y evita tratamientos innecesarios⁶.

Tabla 5 – Definiciones EULAR y ACR para los estados de enfermedad en las vasculitis ANCA^{6,61}

Término	EULAR	ACR
Enfermedad activa	Signos y/o síntomas atribuidos a la vasculitis ANCA	Signos y/o síntomas nuevos, persistentes o que empeoran atribuidos a la vasculitis ANCA y no relacionados al daño previo
Respuesta	Reducción del 50% del BVAS o BVAS/WG tras 6 semanas del tratamiento y ausencia de nuevas manifestaciones	
Remisión	Ausencia de signos y síntomas atribuidos a la vasculitis ANCA con o sin tratamiento inmunosupresor	Ausencia de signos o síntomas atribuidos a la vasculitis ANCA, con o sin tratamiento inmunosupresor
Recaída	Recurrencia o aparición de una manifestación atribuible a la actividad de la vasculitis ANCA después de la remisión	Reaparición de enfermedad activa después de un periodo de remisión
Refractariedad	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento o ausencia de cambios en la actividad tras cuatro semanas de tratamiento estándar • Falta de respuesta • Enfermedad crónica y persistente (BVAS con 1 ítem mayor o 3 menores tras 12 semanas de tratamiento) 	Enfermedad activa persistente a pesar de un tratamiento inmunosupresor adecuado

EULAR: *European Alliance of Associations for Rheumatology*; ACR: *American College of Rheumatology*; BVAS: *Birmingham Vasculitis Activity Score*.

Para establecer el grado de afectación sistémica y su potencial valor pronóstico, se utiliza el FFS⁶⁴. Se ha demostrado que hay una fuerte correlación entre BVAS (tabla 3)⁴⁹ y FFS en las VAA⁶⁵.

Todos estos índices han demostrado una elevada correlación y fiabilidad⁶⁶, por lo que se han utilizado en la mayoría de los estudios observacionales y ensayos clínicos en VAA. Según la definición propuesta por la EULAR^{6,60}, se considera que hay respuesta al tratamiento cuando se produce una reducción del 50% del BVAS o BVAS/WG tras seis semanas de tratamiento, junto con la ausencia de nuevas manifestaciones. En cambio, las guías ACR 2021⁶¹ no especifican el concepto de respuesta, sino que simplifican el término y lo definen como «falta de respuesta o refractariedad a la enfermedad activa persistente, a pesar de un tratamiento inmunosupresor adecuado». Las definiciones de la EULAR y el ACR para los estados de enfermedad se describen en tabla 5^{6,61}.

Definición de recaída

Recomendaciones.

- Se recomienda realizar una evaluación periódica de la actividad de la enfermedad en pacientes con VAA debido al riesgo de recaída (GA: 100%).
- Considerar como recaída la reaparición de signos o síntomas de vasculitis activa en cualquier sistema corporal después de haber alcanzado la remisión. La positividad de los ANCA, de forma aislada, no debe considerarse criterio de recaída (GA: 100%).
- En pacientes con VAA que experimenten una recaída, se recomienda comprobar que las manifestaciones sospechosas sean atribuibles a la vasculitis y excluir otras causas como daño orgánico, infección o malignidad (GA: 100%).

Justificación. Los pacientes con VAA requieren de un seguimiento estrecho y un control de la enfermedad, incluso después de alcanzar la remisión o el control de la actividad de la enfermedad, debido al alto riesgo de recaída. La mayoría de las formas de VAA pueden recaer. Las recaídas pueden supo-

ner la recurrencia de la enfermedad activa o la aparición de nuevas manifestaciones^{67,68}, y pueden ocurrir años después de la presentación inicial o tras remisión prolongada⁶⁹. Las tasas de recaída varían mucho de un estudio a otro, oscilando entre el 10% y el 60%^{67,70}. Este amplio rango puede deberse a: diferencias en el tratamiento de inducción o mantenimiento, proporción de pacientes con distintos serotipos ANCA, duración del seguimiento, así como criterios utilizados para definir la recaída. Las recidivas son más frecuentes en las vasculitis PR3 (25-80%) que en la MPO (8-18%)^{71,72}.

Por lo tanto, la evaluación de estos pacientes durante el seguimiento debe incluir procedimientos dirigidos a comprobar el adecuado funcionamiento de órganos vitales, como la presión arterial o la función renal. Además, para controlar la enfermedad a lo largo del seguimiento se pueden emplear índices de actividad como el BVAS y el BVAS/WG.

La recaída de la vasculitis se define como la recurrencia o aparición de signos o síntomas de vasculitis activa en cualquier órgano después de alcanzar la remisión, siempre que estas manifestaciones sean atribuibles a la vasculitis y no a otras causas^{60,69}. No hay consenso entre las diferentes sociedades científicas en la definición de recaída o recidiva; las guías EULAR de 2023 la definen como la reaparición de actividad tras un tiempo de remisión⁶ y las guías ACR como recurrencia tras un periodo de inactividad⁶¹. El diagnóstico de recaída puede ser complejo, ya que deben excluirse otros diagnósticos que pueden originar síntomas similares. Las consecuencias del daño crónico, las infecciones, la aparición de lesiones malignas o un nuevo tipo de glomerulonefritis deben incluirse en el diagnóstico diferencial⁷³. Se han identificado diferentes factores de riesgo de recaída en las vasculitis (tabla 6).

Las recaídas pueden clasificarse como graves o leves, según la repercusión en órganos vitales o el compromiso vital. Pueden ocurrir en distintas situaciones: recaída durante el tratamiento de mantenimiento, después de haber completado el tratamiento de mantenimiento o pacientes con recaídas múltiples. Según cada caso se podrán aplicar diferentes opciones terapéuticas e individualizando el tratamiento³.

Tabla 6 – Factores de riesgo de recaída de vasculitis

Factores de riesgo

- Seropositividad para PR3-ANCA
 - Historia previa de enfermedad recidivante
 - Afectación pulmonar antes de la remisión
 - Afectación de las vías respiratorias superiores antes de la remisión
 - Persistencia de títulos elevados de ANCA, en particular PR3-ANCA, y aumento de los títulos de ANCA

ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo; PR3: proteinasa 3.

Tabla 7 – Monitorización en cada visita médica del paciente con VAA^{75,76}

Evaluaciones durante la monitorización de las VAA

- Valoración y evaluación de signos o síntomas de enfermedad activa
 - Análisis bioquímico que incluya la determinación de función renal, proteinuria, sedimento urinario y transaminasas
 - Hemograma
 - Marcadores de inflamación (PCR)
 - Marcadores serológicos (ANCA, PR3 y MPO)

ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo; VAA: vasculitis asociada a ANCA; PCR: proteína C reactiva; PR3: proteinasa 3; MPO: mieloperoxidasa.

La mayoría de las recaídas de las GPA o de las PAM se producen en los primeros 12-18 meses tras el cese del tratamiento inmunosupresor⁷⁴, aunque pueden aparecer hasta más de 10 años después de la presentación inicial. En su mayoría se pueden detectar precozmente y son limitadas en pacientes con seguimiento cercano y que hayan sido educados sobre su enfermedad⁶⁸. Durante cada visita médica se deben determinar los biomarcadores clínicos y analíticos que se muestran en la [tabla 7^{75,76}](#).

Duración del tratamiento Recomendaciones.

- Una vez alcanzada la remisión, se recomienda que la duración del tratamiento de mantenimiento sea de al menos 24 meses (GA: 100%).
- En pacientes con recaídas frecuentes, con elevado riesgo de recaída o daño orgánico grave, se debe considerar prolongar el tratamiento de mantenimiento (tres a cinco años), de acuerdo con las preferencias del paciente y el riesgo asociado a la inmunosupresión (GA: 100%).

Justificación. La duración del tratamiento de inducción en las VAA oscila entre los tres y seis meses, según la forma de presentación de la enfermedad, el tratamiento instaurado y la respuesta al mismo^{6,77,78}. Una vez alcanzada la remisión, se aconseja iniciar tratamiento de mantenimiento durante al menos 24 meses para prevenir recaídas^{60,78,79}. Pasado este periodo, la duración del tratamiento debe individualizarse en función de las características del paciente, el tipo de ANCA (PR3 o MPO), la persistencia de ANCA, la historia de recaí-

das previas, los órganos afectados y su gravedad, así como las preferencias del paciente^{6,77}.

El ensayo *Randomised trial of prolonged remission-maintenance therapy in systemic vasculitis (REMAIN)* demostró que la prolongación del tratamiento de remisión con AZA 24 meses adicionales (hasta completar 48 meses) en pacientes con GPA o PAM reduce el porcentaje de recaídas⁸⁰. Asimismo, el ensayo *MAINTenance of Remission Using RiTuximab in Systemic ANCA-associated Vasculitis (MAINRITSAN-3)* demostró que, en pacientes afectados de GPA o PAM, la prolongación del tratamiento con RTX dos años más, hasta completar cuatro años, disminuye las recaídas sin mayor número de EA⁸¹. No obstante, prolongar el tratamiento en todos los pacientes con GPA o MPA es cuestionable, dado que el 75% de los pacientes tratados con RTX durante dos años se hallan libres de enfermedad². Tampoco existe suficiente evidencia para recomendar prolongar el tratamiento de mantenimiento en función de la persistencia de ANCA⁶.

En la GEPA no existen tantos estudios como en la GPA y PAM que comparen la duración del tratamiento. Se aconseja que el tratamiento de inducción dure entre tres y seis meses⁷⁷, y el tratamiento de mantenimiento entre 18 y 24 meses⁶⁰.

En las últimas recomendaciones del EULAR⁶ y KDIGO⁸² se aconseja una duración del tratamiento de mantenimiento en pacientes con GPA o PAM de 24-48 meses una vez alcanzada la remisión.

En pacientes con recaídas frecuentes o con elevado riesgo de recaída, se debe considerar su prolongación de acuerdo con las preferencias del paciente y el riesgo asociado a la inmunosupresión. No existe una recomendación específica relativa a la duración del tratamiento de mantenimiento en la GEPA.

Daño orgánico, calidad de vida y su medición Recomendaciones.

- Se recomienda medir periódicamente el daño orgánico usando una escala estandarizada como el VDI (GA: 100%).
- La reducción de riesgo de daño orgánico es un objetivo terapéutico a tener en cuenta en todo paciente con VAA para mejorar su calidad de vida y pronóstico (GA: 100%).

Justificación. Los pacientes con VAA deberían tener acceso a especialistas médicos con experiencia en esta entidad, idealmente en un contexto multidisciplinar. Una visión holística de la enfermedad mejora la supervivencia y calidad de vida de estos pacientes. La evaluación de la enfermedad debe contemplar los siguientes dominios: la actividad, el daño orgánico, el pronóstico y la calidad de vida^{49,83}.

Para evaluar el daño orgánico crónico producido, tanto por la actividad de la enfermedad como el derivado de la toxicidad de los fármacos inmunosupresores (dosis acumulada de GC), se utiliza el índice VDI, que permite predecir mortalidad^{6,51}.

El deterioro de la calidad de vida resulta de múltiples factores, no sólo de la enfermedad inflamatoria activa, sino también de las secuelas de la enfermedad, que afectan a aspectos psicosociales como la fatiga, la disfuncionalidad y el sistema musculoesquelético⁸⁴.

La mejora del tratamiento inmunosupresor ha transformado a las vasculitis en una enfermedad crónica y, en consecuencia, las prioridades de los pacientes se han

Tabla 8 – Situaciones clínicas en las que se recomienda medir ANCA para establecer el diagnóstico⁸⁸

Situaciones clínicas en las que se aconseja medir ANCA

- Glomerulonefritis, especialmente formas rápidamente progresivas
 - Hemorragia pulmonar
 - Vasculitis cutáneas asociada a clínica sistémica
 - Múltiples nódulos pulmonares
 - Daño crónico y agresivo en las vías respiratorias altas
 - Otitis/sinusitis de larga evolución
 - Estenosis traqueal subglótica
 - Mononeuritis múltiple u otro daño neuropático periférico
 - Masa retroorbitaria
 - Escleritis

ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo.

reajustado a esta realidad. En lugar de centrarse en las consecuencias del daño orgánico, los pacientes consideran la fatiga y el dolor crónico como los principales factores de la enfermedad que merman su calidad de vida.

A pesar de los avances de los nuevos fármacos de inducción en las vasculitis, los beneficios en calidad de vida son modestos y rara vez alcanzan la normalidad. Esto puede responder a diferentes razones, como el uso de dosis elevadas de GC, que van acompañadas con mucha frecuencia, de EA. Por ello, los últimos ensayos clínicos han incorporado el índice de toxicidad de los GC con el objetivo de mejorar su medición, lo cual facilitaría el ahorro de GC reduciendo así el daño orgánico derivado de su uso⁸⁵. Por otro lado, en los pacientes con vasculitis se han aplicado cuestionarios genéricos de calidad de vida que no recogen aspectos específicos de la vasculitis. En este sentido, disponemos de nuevas herramientas para evaluar con más precisión la calidad de vida de estos pacientes⁷¹. El OMERACT Vasculitis Working Group desarrolló el cuestionario ANCA-associated vasculitis patient-reported outcome (AAV-PRO), con 29 ítems que abarca seis dominios (síntomas específicos de órganos, síntomas sistémicos, EA del tratamiento, EA emocionales, preocupaciones sobre el futuro y la función física). Este cuestionario se está usando en ensayos clínicos. Por último, el Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) permite medir la fatiga, el estado físico y el papel del dolor en la vida diaria^{86,87}.

**Monitorización y control de la actividad
Recomendaciones.**

- No se recomienda utilizar los títulos de ANCA como único marcador de actividad de la enfermedad (GA: 100%).
- Los pacientes deberían ser seguidos mensualmente hasta que alcancen remisión clínica, posteriormente cada uno a tres meses durante el siguiente año, y cada tres a seis meses a partir de entonces (GA: 100%).

Justificación. Los ANCA tienen un papel fundamental en la fisiopatología de las VAA y no hay duda sobre su valor para establecer el diagnóstico en pacientes con clínica compatible. En la [tabla 8](#)⁸⁸ se resumen las indicaciones clínicas que aconsejan la determinación de ANCA de acuerdo con un documento de consenso internacional⁸⁸. Los ANCA también se

han asociado a otras patologías autoinmunes diferentes a las descritas en la tabla (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, etc.), aunque su interpretación diagnóstica y posible valor pronóstico no están claros, por lo que no se recomienda su solicitud rutinaria⁸⁹.

Su valor para indicar actividad es controvertido. Está bien establecido que la magnitud del título no se correlaciona con la extensión o la intensidad del daño vasculítico. Por otro lado, se ha hipotetizado sobre la posible utilidad de los ANCA para predecir recaídas. La principal conclusión de un metaanálisis que incluyó estudios que evaluaron el riesgo de recaída en cohortes con vasculitis MPO y PR3 fue que un aumento o niveles persistentemente elevados de ANCA tras alcanzar la remisión clínica es solo un modesto factor predictivo de recaídas futuras⁹⁰. Un uso pragmático aconsejaría monitorizarlos regularmente y, si aumentan respecto a la situación previa, hacer seguimiento clínico más frecuente en busca de aparición de síntomas/signos de actividad, pero en ningún caso justificaría un cambio en la estrategia terapéutica.

El diagnóstico de recaída siempre debería sustentarse en la aparición de signos o síntomas de vasculitis activa en cualquier órgano. La aparición de microhematuria, especialmente si se acompaña de aumento de creatinina o su persistencia, ha sido reconocida como un signo predictivo de recaídas^{42,75}.

En las visitas de seguimiento se debería realizar un cribado estrecho de los signos o síntomas de actividad, así como un control analítico que incluya función renal, electrolitos, transaminasas, hemograma, cociente proteína/creatinina y estudio del sedimento urinario ([fig. 3](#)).

Estrategia terapéutica: tratamiento inmunosupresor**Tratamiento de inducción sin disfunción orgánica grave
Recomendaciones.**

- En pacientes sin disfunción orgánica grave ni afectación renal, se recomienda valorar el uso de MTX o RTX (GA: 100%).

Justificación. En las formas de GPA limitadas a las vías respiratorias superiores, así como en las formas sistémicas sin afectación de órgano mayor ni compromiso vital, se deberían, en general, utilizar inmunosupresores menos potentes que la CFM en la fase de inducción. En las recomendaciones del ACR 2021, el fármaco de elección en estas situaciones es el MTX acorde al resultado del ensayo clínico aleatorizado *Nonrenal Wegener's Granulomatosis Treated Alternatively with Methotrexate (NORAM)*⁹¹. Sin embargo, en la actualización de 2022 de las guías EULAR⁶ y KDIGO⁸² se recomienda también el uso de RTX, aunque se contemplan MTX⁹¹ o MMF⁹² como alternativas ([figs. 4 y 5](#)).

Para inducir la remisión en pacientes con GPA o PAM de inicio reciente o recurrente, con enfermedad que no amenace la vida ni se asocie a daño orgánico grave, se recomienda el tratamiento con una combinación de GC y RTX. El MTX o el MMF se pueden considerar como alternativas⁶.

Rituximab.

- Se debe priorizar el uso de RTX frente a MTX o MMF en pacientes con GPA y PAM, incluso sin manifestaciones

		Basal	1 mes	3 meses	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
SEGUIMIENTO	Actividad vasculitis (BVAS, PCR, ANCA)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Función renal (Crs, FGR, sedimento (hematuria, proteína))	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Monitorización RTX (Igs, CD19+) antes de cada infusión	✓		✓	✓	✓	✓	✓
	Seguridad (Hemograma, Función hepática, EAs)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Comorbilidad (TA, lípidos, glucemia, etc.)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
OBJETIVOS	Respuesta (BVAS y renal)				≥50% reducción BVAS Mejoría del FGR>25%	BVAS 0 Remisión clínica COMPLETA Microhematuria: menos de 10 hematíes por campo Proteinuria <0,5 g/día		
		INDUCCIÓN				MANTENIMIENTO		

Figura 3 – Objetivos y seguimiento de las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) con predominio de afectación renal

PCR: proteína C reactiva; ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo; BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score; Crs: creatinina sérica; FGR: filtrado glomerular renal; Igs: inmunoglobulinas; RTX: rituximab; EA: efecto adverso; TA: tensión arterial.

graves, ya que los regímenes de inducción y remisión con RTX se asocian con tasas más altas de remisión sostenida y una menor exposición a GC. La CFM se asocia con complicaciones a largo plazo y debe evitarse como opción de primera línea en vasculitis no graves⁶.

Metotrexato. La eficacia del MTX como tratamiento para inducir la remisión en casos sin afectación de órgano mayor ni compromiso vital se sustenta fundamentalmente en los datos del ensayo aleatorizado controlado (ECA) NORAM⁹¹. En este ensayo se compararon la seguridad y la eficacia del tratamiento con MTX 25 mg semanal con la pauta clásica de CFM oral en dosis de 2 mg/kg, ambos combinados con GC, en 100 pacientes con GPA, la gran mayoría de los cuales (94%) no tenía afectación grave. La tasa de remisión a los seis meses en el grupo MTX fue comparable a la pauta clásica: 89,8% vs. 93,5%. No obstante, la respuesta al MTX fue más lenta en los pacientes con enfermedad más extensa o con afectación pulmonar relevante, alcanzándose la remisión más tarde que con CFM. La tasa de recaída a los 18 meses fue notablemente mayor (69,5% vs. 46,5%) y el tiempo transcurrido desde la remisión hasta la recaída más corto (13 meses vs. 15) con MTX que con CFM⁹¹.

Otros tratamientos.

Tratamiento de las estenosis traqueobronquiales. Un 10-20% de los pacientes con GPA presentan estenosis traqueobronquiales (ETB) con riesgo vital⁹³⁻⁹⁶. La ETB es una afectación granulomatosa y estenosante que puede aparecer de forma aislada o no, al inicio o durante la evolución de la enfermedad. La más frecuente es la estenosis traqueal subglótica, que suele causar disfonía, tos, disnea, y cuando es severa, estridor. Suele asociarse con otras manifestaciones ORL o con afectación estenótica bronquial, y en el 50% de los casos aparece mientras el paciente está recibiendo tratamiento inmunosupresor por otras causas. Las estenosis bronquiales son menos frecuentes, pueden afectar a bronquios de cualquier tamaño, ser únicas o múltiples, aisladas o asociadas con nódulos pulmonares⁹³⁻⁹⁶. Ambas suelen cursar con recaídas frecuentes. La afectación traqueal glótica o supraglótica es más rara y se asocia con riesgo de broncoaspiración por inmovilidad de las cuerdas vocales⁹⁵⁻⁹⁷.

El tratamiento de la ETB es complejo. Usualmente se requiere una combinación de tratamiento médico e intervenciones endoscópicas para mantener el flujo de la vía aérea. Se puede reseca el tejido granulomatoso mediante cirugía o láser; realizar una dilatación mecánica de la este-

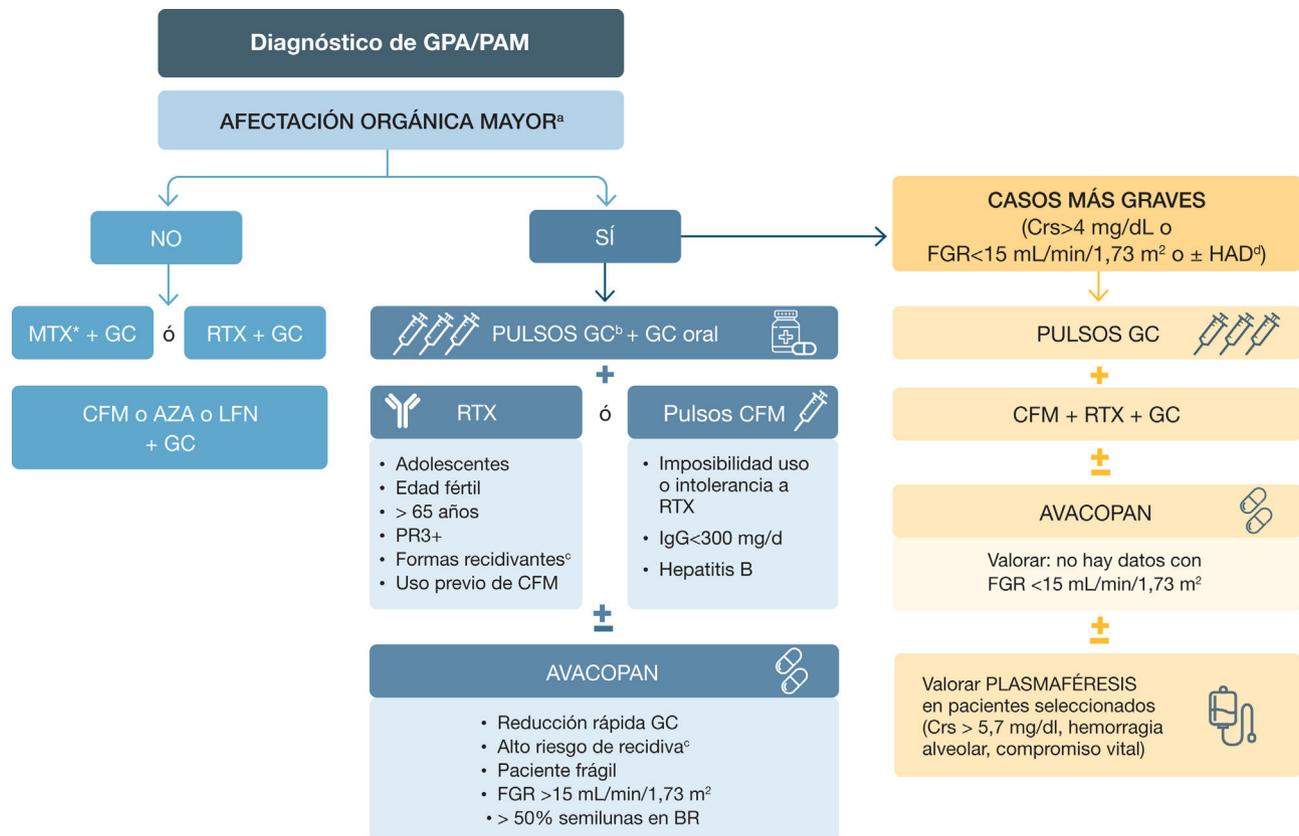


Figura 4 – Tratamiento de inducción de las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA)

GPA: granulomatosis con poliangéitís; PAM: poliangéitís microscópica; MTX: metotrexato; GC: glucocorticoides; RTX: rituximab; PR3: proteinasa 3; CFM: ciclofosfamida; AZA: azatioprina; LFN: leflunomida; Crs: creatinina sérica; FGR: filtrado glomerular renal; BR: biopsia renal; HAD: hemorragia alveolar difusa,

***En función de la gravedad, experiencia de uso y tolerancia del paciente.**

ª Ver tabla 9- Gravedad de las manifestaciones clínicas, según EULAR 2022; ¢ Pulsos GC: entre 250-500 mg x 2-3; ¤ Ver tabla 6 - Factores de riesgo de recaída de vasculitis; ¤ hemorragia alveolar difusa con soporte ventilatorio.

nosis mediante broncoscopio rígido o balones; administrar una inyección local de esteroides o mitomicina C, colocar una prótesis endobronquial o endotraqueal o realizar resección de la zona estenótica traqueal y reanastomosis término-terminal⁹³⁻⁹⁸. No existen recomendaciones estandarizadas del procedimiento a seguir.

La dilatación traqueal mecánica es la técnica más utilizada, con buenos resultados^{93,94,97,99}. Suelen ser necesarias dilataciones periódicas por recaídas de la enfermedad y el intervalo entre ellas es más prolongado si se administra tratamiento inmunosupresor (MTX, leflunomida [LFN] o RTX). No obstante, estos tratamientos no suelen indicarse cuando la ETB se presenta de forma aislada. En estos casos, pueden administrarse corticoides orales (0,5 mg/kg peso/día) y realizar una dilatación traqueal con infiltración local de esteroides⁹³⁻⁹⁷. La administración de RTX reduce el riesgo de recaída^{95-98,100} (fig. 6).

En caso de estenosis traqueal larga (> 1,5 cm) y grave (> 70%), se aconseja tratamiento quirúrgico. Cuando existe una estenosis crítica (> 70%) de la luz bronquial y no es posible resecar el tejido granulomatoso y dilatar la zona estenótica, puede colocarse una endoprótesis. Algunos pacientes desarrollan traqueomalacia y precisan una prótesis endotraqueal perma-

nente. En ocasiones es necesario practicar una traqueotomía para asegurar el flujo de la vía aérea.

Otros procedimientos quirúrgicos. En pacientes con colapso del cartílago nasal puede realizarse una reconstrucción mediante implante de cartílago costal. Es importante que la enfermedad se halle en remisión completa durante al menos seis meses, bajo tratamiento inmunosupresor, y en caso de que este se haya suspendido, que hayan transcurrido al menos seis a 12 meses antes de proceder a la intervención¹⁰¹. La reparación de la perforación del tabique nasal solo se recomienda cuando es menor de 2 cm y la enfermedad se halla en remisión prolongada, dada su alta tendencia a recaer^{100,101}.

En pacientes con pseudotumor orbitario, la descompresión quirúrgica debe considerarse ante un dolor incontrolable, proptosis o compresión del nervio óptico sin respuesta al tratamiento inmunosupresor intensivo^{101,102}.

En pacientes con epífora persistente o dacriocistitis de repetición por afectación del saco lagrimal o del conducto nasolagrimal, puede realizarse una dacriocistostomía quirúrgica o endoscópica^{101,102}. El manejo endoscópico permite de forma simultánea tratar la enfermedad nasosinusal, que habitualmente coexiste y evita el riesgo de aparición de una fistula

FÁRMACOS				
Rituximab	1 g en las semanas 0 y 2	375 mg/m ² /semana x 4 semanas		
Ciclofosfamida intravenosa	15 mg/kg en las semanas 0, 2, 4, 7, 10, 13	16, 19, 21, 24 si se precisa	Reducción por la edad: • 60 años, 12,5 mg/kg • 70 años, 10 mg/kg	Reducir en 5 mg/kg si FGR <30 ml/min/1,73 m ²
Rituximab y ciclofosfamida IV	Rituximab 1 g en las semanas 0 y 2 con ciclofosfamida iv 500 mg cada 2 semanas, total 6 bolos	Rituximab 375 mg/m ² /semana x 4 semanas, con ciclofosfamida IV 15 mg/kg las semanas 0 y 2	Cr sérica >4 mg/dl (>354 μmol/l)	
Avacopan	30 mg/12 h como alternativa a los glucocorticoides, en combinación con rituximab o ciclofosfamida para inducción de remisión			
Micofenolato mofetil o ácido micofenólico	MMF/AMF 2.000-2.500 mg/día (dosis dividida)	Ac. micofenólico • 720 mg cada 12h (máximo 1.440 mg/día)		
Metotrexato oral o SC	15-25 mg/semana (en un mismo día)		Precaución por función renal	
Leflunomida	10-20 mg/día			
Azatioprina	2 mg/Kg peso/día			

Figura 5 – Dosis del tratamiento de inducción en las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) iv: intravenoso; SC: subcutáneo; MMF: micofenolato de mofetil; AMF: ácido micofenólico; Cr: creatinina; FGR: filtrado glomerular renal.

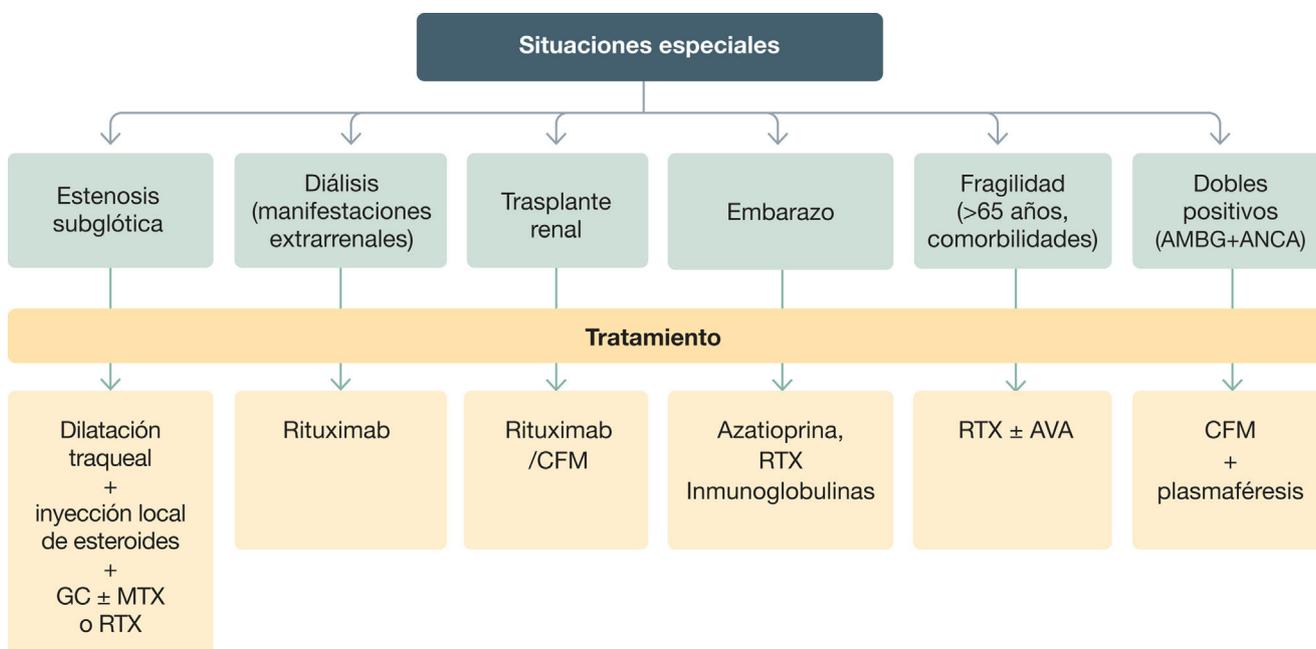


Figura 6 – Tratamiento de inducción de las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA). Situaciones especiales
GC: glucocorticoides; MTX: metotrexato; RTX: rituximab; CFM: ciclofosfamida; AVA: avacopan; ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo; AMBG: anticuerpos antimembrana basal glomerular.

Tabla 9 – Gravedad de las manifestaciones clínicas, según EULAR 2022⁶

Potencial riesgo vital o con daño orgánico grave*	Inicialmente sin riesgo vital ni de daño orgánico grave* ^a
Glomerulonefritis	Enfermedad nasal o paranasal sin lesión ósea, destrucción del cartílago, disfunción olfatoria ni hipoacusia
Hemorragia alveolar	Vasculitis cutánea sin ulceración
Afectación meníngea	Miositis (músculo esquelético aislado)
Lesión del sistema nervioso central	Nódulos pulmonares no cavitados
Enfermedad retro-orbitaria	Epiescleritis
Enfermedad cardíaca	
Vasculitis intestinal o mesentérica	
Mononeuritis múltiple	

* Son algunos ejemplos de las numerosas manifestaciones graves.
^a Una lesión inicialmente leve, como por ejemplo una escleritis, puede acabar transformándose en grave si pone en peligro la visión de ese ojo.
 ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo; VAA: vasculitis asociada a ANCA.

nasocutánea o de un quiste endonasal, como complicaciones del manejo quirúrgico, por necrosis de la herida^{101,102}.

Tratamiento de inducción con disfunción orgánica grave Recomendaciones.

- Para el tratamiento de inducción de remisión en las formas generalizadas de VAA se recomienda el uso de RTX o CFM, junto con GC. En casos recidivantes, vasculitis PR3 o por razones de seguridad a largo plazo (fertilidad o riesgo oncológico) se priorizará RTX (GA: 100%).
- La administración de CFM debería considerarse para inducir remisión en casos graves, situaciones en las que se puede emplear como monoterapia o bien asociada a RTX, evitando superar los 10 g de dosis acumulada o más de seis meses de exposición (GA: 100%).
- CFM debería usarse preferentemente en forma de pulsos intravenosos (iv), frente a la modalidad oral, asociada a mayor toxicidad (GA: 100%).
- Se recomienda administrar de dos a tres pulsos de GC (250-500 mg) seguido de una pauta oral (0,5-1 mg/kg/peso según gravedad y forma de presentación) y proceder a disminuir la dosis hasta intentar alcanzar los 5 mg/día a los cinco meses, siempre que la situación clínica lo permita (GA: 83%).
- En pacientes con FG reducido o riesgo elevado de presentar EA asociados a corticoterapia, se puede considerar el uso de avacopan, administrado siempre en combinación con el tratamiento estándar (RTX o CFM) (GA: 83%).
- En casos de afectación renal o hemorragia alveolar graves, se recomienda valorar la combinación de RTX y CFM (GA: 100%).
- En pacientes con hemorragia alveolar difusa (HAD) grave o insuficiencia renal rápidamente progresiva, se recomienda valorar cuidadosamente la realización de recambio plasmático (GA: 69%).
- Los derivados del ácido micofenólico pueden considerarse fármacos alternativos de inducción en pacientes con PAM sin afectación renal grave (GA: 83%).

Justificación. Debido a sus similitudes clínicas, en la GPA y la PAM se utiliza el mismo esquema de tratamiento. De acuerdo con las recomendaciones para el tratamiento de las VAA elaboradas en el 2022 por la EULAR, la *European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association*⁶⁰ (ERA-

EDTA) y KDIGO en 2024, el tratamiento se estratifica según la gravedad de la enfermedad (tabla 9) y se divide en una fase de inducción de la remisión y en otra de mantenimiento de la remisión⁶.

De acuerdo con el grupo europeo para el estudio de las vasculitis (EUVAS), se define como enfermedad generalizada la afectación renal con valores de creatinina sérica ≤ 500 mmol/l (5,6 mg/dL)¹⁰³ o de cualquier otro órgano que amenace la vida del paciente.

Para inducir la remisión de la enfermedad pueden utilizarse dos esquemas terapéuticos: CFM más GC o bien, RTX más GC.

Cuando se utiliza la CFM, es preferible su administración en forma de pulsos mensuales iv, aunque clásicamente se administraba por vía oral en dosis de 2 mg/kg/día (en casos graves se administraban 5 mg/kg en los primeros tres días de tratamiento y se mantenía un máximo de tres meses tras inducir la remisión). El ensayo controlado aleatorizado *Cyclophosphamide Daily Oral versus Pulsed* (CYCLOPS) demostró que las tasas de remisión son similares con ambas vías de administración¹⁰⁴. Con la CFM oral hubo más EA, pero menores tasas de recaída⁷².

Los protocolos más utilizados de CFM iv son dos: a) el del grupo francés¹⁰⁵, que ajusta la dosis a la superficie corporal administrando tres bolos quincenales de 0,6 g/m² (días 1, 15 y 29) y, posteriormente, pulsos a dosis 0,7 g/m² cada 21 días, hasta un total de seis bolos; y b) el esquema de la Sociedad Británica de Reumatología¹⁰⁶ que ajusta la dosis al peso corporal a razón de 15 mg/kg (máximo 1.500 mg) y también aconseja administrar inicialmente tres pulsos quincenales y, posteriormente cada tres semanas, recomendando también un total de 6. La dosis de CFM se debe ajustar según la creatinina y debe disminuirse un 25% en pacientes mayores de 65 años.

RTX ha demostrado en dos ensayos clínicos aleatorizados (RITUXVAS y RAVE)^{107,108} ser tan efectivo como la CFM en inducir la remisión de la enfermedad, siendo incluso superior en los casos recidivantes (RAVE)¹⁰⁷, con un mejor perfil de seguridad. En las recomendaciones para el tratamiento de las VAA publicadas por ACR/VF en 2021, se priorizaba el uso de RTX sobre la CFM para inducir la remisión⁶¹. En cambio, en la actualización de 2022 de las recomendaciones EULAR solo se prioriza el uso de RTX en los casos recidivantes⁶. Con respecto a la posología, estudios observacionales sugieren que la pauta de 1 g de RTX en los días uno y 15 consigue los mis-

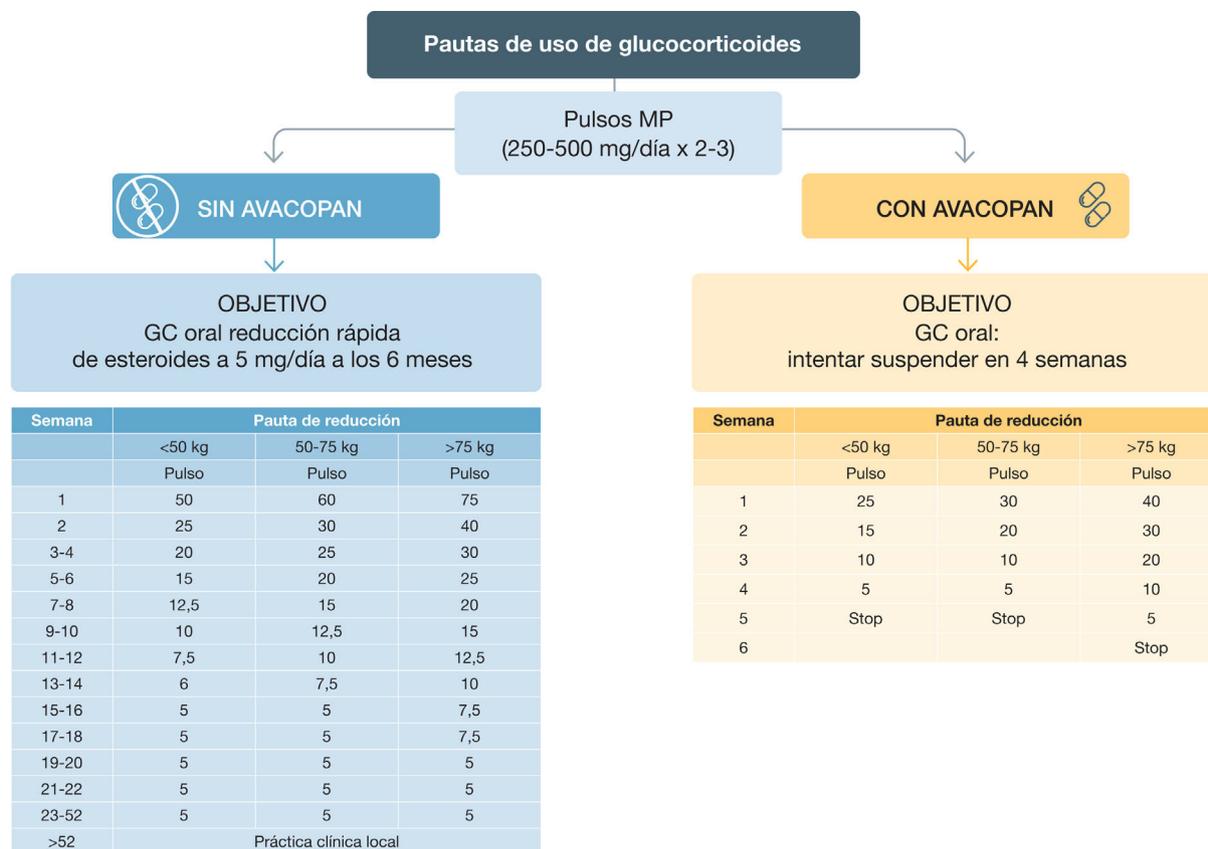


Figura 7 – Pautas de uso de glucocorticoides. Tratamiento de inducción en caso de afectación orgánica mayor

MP: metilprednisolona; GC: glucocorticoides.

Adaptado de ⁶ y ¹⁸⁰.

mos resultados que la pauta de cuatro infusiones semanales de 375 mg/m² ¹⁰⁹.

Tanto la CFM como el RTX deben administrarse en combinación con GC. Clásicamente se recomendaban dosis iniciales de 1 mg/kg/día de prednisona (PDN) que se reducían progresivamente a partir del primer mes para intentar alcanzar una dosis de 7,5-10 mg a los tres a seis meses. Varios ensayos clínicos aleatorizados recientes (*Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis* [PEXIVAS], *Low-Dose Glucocorticoid Vasculitis Induction Study* [LoVAS] y *Rituximab With Azathioprine as Maintenance Therapy in Relapsing ANCA-associated Vasculitis* [RITAZAREM]) ¹¹⁰⁻¹¹² han demostrado que los regímenes de inducción con dosis reducidas de PDN consiguen la misma eficacia que las dosis altas, con una disminución significativa de las infecciones graves y los EA.

Basándose en esta evidencia, las Recomendaciones ACR/VF ya recomiendan el uso de dosis reducidas de GC para inducir la remisión ⁶¹. En la actualización de 2022 de las guías EULAR, al igual que en las guías KDIGO, se sigue aconsejando una dosis de PDN de 50 a 75 mg/día en la fase de inducción, pero con un descenso rápido, siguiendo el protocolo del ensayo clínico aleatorizado PEXIVAS, de manera que, a la semana, la dosis de GC debería reducirse a la mitad, con un descenso progresivo ulterior hasta alcanzar dosis de 5 mg/día a los cuatro a cinco meses (fig. 7) ⁶.

Avacopan, un inhibidor oral selectivo del receptor de la fracción C5a del complemento, ha sido aprobado para inducir la remisión en pacientes adultos con GPA o PAM activa y grave administrado siempre en combinación con el tratamiento estándar (RTX o CFM) ¹¹³. En Estados Unidos no se ha autorizado su uso como alternativa a los GC; en Europa se deja abierta esta posibilidad. La dosis aprobada es de 30 mg cada 12 horas por vía oral. Cuando se añade avacopan a la terapia estándar durante 52 semanas, se consigue un mejor control de la actividad de la enfermedad y un marcado efecto ahorrador de GC ¹¹⁴ (fig. 4).

Formas muy graves. Se define como enfermedad generalizada grave la afectación renal con valores de creatinina sérica > 500 mmol/L (5,6 mg/dL) o la presencia de HAD. La HAD es una emergencia que requiere de un diagnóstico precoz y un tratamiento agresivo. Se refiere a distintas formas de hemorragia que se originan en la microcirculación pulmonar (capilares alveolares, arteriolas y vénulas) y que pueden afectar a diversas áreas del parénquima pulmonar ¹¹⁵.

En estas formas generalizadas graves, se valoran dos posibilidades de estrategia terapéutica: 1) bolos de metilprednisolona (500 mg o 1 g durante tres días) previos al inicio de tratamiento con PDN; y 2) tal y como proponen varios estudios clínicos, combinación de CFM y RTX, con aceptables resulta-

dos de eficacia y un buen perfil de seguridad (dos dosis de CFM asociada a cuatro dosis de RTX)¹¹⁶.

Hasta hace poco se recomendaba la plasmaféresis (siete sesiones en 15 días de acuerdo con los datos del ensayo clínico aleatorizado MEPEX) para evitar o disminuir la progresión a enfermedad renal terminal (ERT). Sin embargo, conforme a la evidencia reciente aportada por el ensayo aleatorizado PEXIVAS¹¹⁰ y varios metaanálisis¹¹⁷, en las recomendaciones ACR/VF 2021 y en la actualización de 2022 de las guías EULAR y guías KDIGO 2024, se desaconseja su uso en los pacientes con hemorragia pulmonar, ya que no aporta ningún beneficio adicional y aumenta el riesgo de infección grave^{6,61}. Tampoco se recomienda su empleo sistemático en todos los pacientes con compromiso renal grave, aunque se deja abierta la posibilidad en el subgrupo de enfermos con mayor riesgo de progresión a ERT (creatinina > 300 μ mol/L según la última actualización de las guías EULAR), debiéndose individualizar la decisión en cada caso teniendo en cuenta la relación beneficio-riesgo. La plasmaféresis continúa indicada en los pacientes con GPA o MPA que presentan también positividad de anticuerpos anti-MBG (fig. 4).

Se especifica a continuación la evidencia disponible para tratamientos concretos.

Rituximab. Es una inmunoglobulina (Ig) glicosilada constituida por las regiones constantes de IgG1 humanas y secuencias de la región variable de las cadenas ligeras y pesadas murinas que se une específicamente al antígeno CD20. Los mecanismos posibles de la lisis celular mediada por efector incluyen citotoxicidad dependiente del complemento y citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. Las distintas recomendaciones, especialmente las del ACR, EULAR y KDIGO, suelen considerar de forma conjunta la PAM y la GPA.

Para inducir la remisión en pacientes con GPA o PAM de inicio reciente o recurrente con enfermedad potencialmente mortal o que pueda producir daño grave de órganos, se recomienda el tratamiento con una combinación de GC y RTX o CFM. Se prefiere el RTX en la enfermedad recurrente. El RTX va ganando peso frente a la CFM, principalmente debido a la menor seguridad a largo plazo de esta. La CFM aumenta el riesgo de fallo ovárico prematuro e infertilidad masculina^{118,119}, y se asocia al desarrollo de cáncer de vejiga, así como a insuficiencia de médula ósea, síndrome mielodisplásico, linfoma y otras neoplasias malignas¹²⁰.

En pacientes con VAA que reciben RTX, se recomienda medir las concentraciones de Ig sérica antes de cada ciclo de RTX para detectar una posible inmunodeficiencia secundaria.

En la actualidad existen cuatro estudios que analizan el uso de RTX para la inducción en las vasculitis (tres ensayos clínicos controlados y aleatorizados y un metaanálisis). En los tres ensayos se utiliza un ciclo de RTX con la pauta de oncología (375 mg/m²/semana x cuatro dosis) comparado con CFM. El metaanálisis compara esta pauta de RTX con la de artritis reumatoide (dos dosis de 1 g separados dos semanas). El estudio RAVE¹⁰⁷ es un estudio de no inferioridad que compara el uso de RTX con CFM (2 mg/kg/día vía oral) para inducir la remisión. El tiempo de seguimiento fue de seis meses. Se definió la remisión como una puntuación en BVAS/WG de cero y una disminución exitosa de la PDN a los seis meses. Un 64% de los pacientes tratados con RTX alcanzaron la remisión en comparación con el 53% con CFM (p < 0,001), demostrando la

no inferioridad de RTX frente a CFM. El estudio RITUXVAS¹⁰⁸ incluye 44 pacientes con diagnóstico reciente de una VAA, todos con afectación renal. De ellos 33 fueron tratados con RTX y dos pulsos de CFM iv (15 mg/kg) y 11 pacientes con CFM iv durante tres a seis meses. Ambos grupos recibieron la misma pauta de GC (1 mg/kg/día inicial, con reducción a 5 mg/día a los seis meses). Se definió remisión como una puntuación de BVAS de 0 mantenida durante dos meses, y remisión sostenida si se mantenía al menos seis meses. Tras 12 meses de seguimiento, un 76% de los pacientes tratados con RTX frente al 82% de los tratados con CFM cumplían en objetivo de remisión sostenida. En el estudio RITAZAREM¹¹² hay una fase de inducción de cuatro meses de duración en la que los pacientes recibían RTX según la pauta de oncología. En este estudio se definió la remisión como una puntuación BVAS/WG \leq 1 o una dosis de PDN o equivalente \leq 10 mg/día. El 90% de los pacientes alcanzaron la remisión tras cuatro meses de tratamiento. Finalmente, un metaanálisis de estudios observacionales¹⁰⁹ comparó la pauta de oncología con la de artritis reumatoide sin encontrar diferencias en eficacia ni en seguridad.

Ciclofosfamida. La CFM, agente alquilante de eficacia incuestionable en VAA, sigue teniendo un papel en la inducción de remisión, reservada para casos graves que comprometen la supervivencia del paciente o de un órgano vital, tal y como se recoge en la reciente actualización de las recomendaciones EULAR⁶. Dada su elevada toxicidad asociada a la dosis acumulada, en la actualidad no se recomienda en el mantenimiento de remisión.

Su mecanismo de acción no se conoce bien. La CFM tiene un importante efecto sobre el linfocito B y las células plasmáticas. Además, reduce la síntesis de moléculas de adhesión y de citoquinas proinflamatorias, lo cual podría explicar su efecto relativamente rápido en las VAA¹²¹.

En un intento de reducir la toxicidad de la CFM manteniendo su eficacia, se han llevado a cabo diferentes estrategias de optimización. Un metaanálisis mostró la superioridad, en términos de EA, de CFM administrada en pulsos frente a la vía oral¹²², confirmada en el ensayo clínico aleatorizado CYCLOPS¹⁰⁴. Aunque algunas recomendaciones, como es el caso de las del ACR/VF, siguen contemplando el uso de CFM oral⁶¹, su empleo por esa vía resulta marginal.

Los protocolos vigentes de administración de CFM en pulsos coinciden en tres dosis quincenales de 15 mg/kg o bien 600 mg/m², continuando con pulsos cada tres a cuatro semanas hasta alcanzar la remisión (seis meses de exposición como máximo). En total no se viene a acumular más de 8-10 g de CFM, dosis considerada segura en términos de riesgo de neoplasia no cutánea¹²³.

Se ha sugerido un ajuste de dosis de los pulsos de CFM en función de la edad y el FG (Tabla S6)⁶⁰. Pagnoux et al. compararon un régimen de dosis bajas (máximo seis pulsos de 500 mg de CFM iv, cada dos a tres semanas, en inducción y mantenimiento con AZA o MTX) frente a dosis de CFM estándar en pacientes ancianos, en un ensayo clínico aleatorizado, sin encontrar diferencias en la tasa de remisión y con una menor incidencia de EA¹²⁴.

Como consecuencia de los ensayos clínicos aleatorizados que han mostrado no-inferioridad del RTX respecto a la CFM y considerando su mayor seguridad^{107,108}, hemos asistido a una sustitución progresiva de la CFM en favor del RTX⁶.

En situaciones extremadamente graves, algunos autores proponen, basados en una presunta mayor rapidez de acción, un tratamiento más enérgico, combinando CFM y RTX para inducir la remisión. Esta estrategia se apoya en que RTX no tiene efecto en linfocitos B que no expresan CD20, como los linfocitos B de memoria o las células plasmáticas. Si bien no disponemos de ensayo clínico aleatorizados, estudios retrospectivos no controlados sugieren su utilidad. Se trata en su mayoría de pequeñas series de pacientes con pautas heterogéneas^{116,125,126}. Sin embargo, uno de ellos incluyó 66 pacientes y comparó la combinación con un grupo control histórico, extraído de los ensayos clínicos aleatorizados de EUVAS y ajustado por un *propensity score* de gravedad. Los pacientes tratados con la combinación tenían menor mortalidad, menor riesgo de progresión a enfermedad renal crónica avanzada y de recidiva, sin eventos relevantes de seguridad¹²⁷. Sin embargo, la asociación no siempre ha resultado exitosa o segura y provoca un mayor descenso de Ig¹²⁸. Un ensayo clínico aleatorizado en curso, ENDURANCE I, tratará de evaluar la presunta superioridad y la seguridad de la asociación sobre cada terapia por separado¹²⁹.

Los nuevos protocolos de uso de CFM en inducción, con menos tiempo de exposición y una dosis acumulada notoriamente menor, han reducido, pero no eliminado, los riesgos de infección, neoplasia e infertilidad¹³⁰.

El aumento actual de riesgo de cáncer asociado al uso de CFM parece depender del incremento de cáncer cutáneo no-melanoma, sin un claro aumento del cáncer de vejiga^{130,131}. Sin embargo, en la actualidad se sigue recomendando una vigilancia vesical tras exposición a CFM, sea cual sea el régimen empleado^{6,132} así como una adecuada fotoprotección, evitando también el tabaquismo¹³¹. Otras neoplasias, como las linfoproliferativas, también se han relacionado con el empleo de CFM. En cambio, RTX no se ha asociado con una mayor incidencia de cáncer respecto a la población general¹²⁰.

En términos de protección de la fertilidad, la opción más segura y con mayor evidencia es el recurso a agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) como leuprorelina, evidencia extrapolada de su uso en pacientes con LES^{133,134}.

Corticoides. Los GC continúan siendo, hoy por hoy, esenciales en la terapia de inducción de remisión de las VAA. Son necesarios para reducir de forma rápida la inflamación hasta que actúe el efecto biológico de otros agentes inmunosupresores^{3,6}.

Clásicamente se han utilizado dosis iniciales elevadas, seguidas de un descenso progresivo. Los esquemas terapéuticos más habituales han sido los pulsos iv de metilprednisolona (500-1.000 mg/día, tres a cinco días) o PDN oral (1 mg/kg peso/día) o su equivalente. En los pacientes con GNRP o HAD se han utilizado más los pulsos de metilprednisolona que la PDN oral de entrada, si bien no existen estudios aleatorizados que comparen ambas pautas^{3,6}. Recientemente, se ha publicado un estudio multicéntrico, observacional, con 114 pacientes de cinco centros de Europa, en el que se observa que la administración de pulsos no tiene mayor beneficio para inducir la remisión y se asocia con mayor riesgo de infecciones y mayor incidencia de diabetes¹³⁵. En este sentido, las últimas recomendaciones EULAR aconsejan administrar pulsos únicamente en pacientes con afectación renal con

un filtrado glomerular renal (FGR) <50 mL/min/1,73 m² o HAD⁶.

Igualmente, la pauta oral de 1 mg/kg peso/día es controvertida, ya que los estudios LoVAS¹³⁶ y RITAZAREM¹³⁷ demostraron que tanto en pacientes con VAA de nuevo diagnóstico como en aquellos con recaída, una dosis de 0,5 mg/kg/día de GC era suficiente para inducir la remisión. Asimismo, el estudio PEXIVAS¹¹⁰ demostró que el esquema clásico de reducción de GC se podía realizar de forma más rápida, alcanzándose dosis de 20 mg/día a las 7 semanas y de 5 mg/día a las 19. Esta pauta redujo la dosis total de GC en un 40% durante los primeros seis meses, con lo que descendieron las infecciones graves durante el primer año sin disminuir la eficacia en la obtención de remisión. En las últimas recomendaciones EULAR⁶, se aconseja la pauta de ajuste y descenso utilizada en este estudio (fig. 7).

El uso de los distintos regímenes de pulsos i.v de metilprednisolona en la fase de inducción queda sujeto a criterio clínico. Dado que su evidencia es solo indirecta a través de estudios como el PEXIVAS o ADVOCATE, los diferentes regímenes deberán ser evaluados en futuros estudios randomizados prospectivos¹³⁸.

Bloqueantes del complemento. El papel del complemento en las VAA siempre ha sido tema de controversia¹³⁹; sin embargo, modelos experimentales han demostrado que la activación de los neutrófilos inducida por ANCA daba lugar a la liberación de factores de la vía alternativa del complemento y reducían la actividad de factores reguladores como el factor H, favoreciendo la inflamación leucocitoclástica necrotizante severa característica de la VAA aguda¹⁴⁰⁻¹⁴³. La activación de la vía alternativa del complemento da lugar a la formación de C5a, una potente anafilotoxina que tras unirse a su receptor (C5aR/CD88), activa a los neutrófilos y al endotelio, aumentando la permeabilidad vascular^{144,145}. Este complejo está implicado en la formación de semilunas. En modelos experimentales con ratones que expresan este receptor, la administración de avacopan (CCX168), una molécula antagonista de C5aR, mejoraba la glomerulonefritis extracapilar necrotizante inducida por anticuerpos anti-MPO, ya que bloquea la migración tisular de neutrófilos de manera dependiente de dosis, reducía la proteinuria, hematuria y leucocituria, y el porcentaje de semilunas^{140,146,147}.

Los resultados positivos en estudios experimentales con avacopan hicieron que se llevaran a cabo ensayos clínicos para demostrar este beneficio. El primero de ellos fue el ensayo en Fase 2 (CLEAR), que analizaba a 67 pacientes con VAA de reciente diagnóstico o recurrente con FGR >20 mL/min/m² (sin GNRP ni HAD con hipoxia), y comparaba el efecto a las 12 semanas de tratamiento con PDN oral 60 mg/d frente a avacopan 30 mg dos veces al día + PDN 20 mg, y avacopan 30 mg dos veces al día aislado. En los dos grupos de avacopan se observó una mayor reducción del BVA y la albuminuria. En el grupo que no recibió PDN los pacientes presentaban mejor calidad de vida y una reducción de los EA asociados a esteroides¹⁴⁸. El estudio CLASSIC analizó la seguridad de avacopan en 42 pacientes con VAA de nuevo diagnóstico. No se observaron diferencias en la tasa de EA entre los tres grupos, pero la inmunosupresión estándar más avacopan 30 mg fue superior a las otras pautas en inducir remisión precoz, aumentar el FGR y mejorar la calidad de vida¹⁴⁹.

Tabla 10 – Recomendación sobre el empleo de plasmaféresis en pacientes con VAA^{2,24,159}

Empleo de plasmaféresis en vasculitis por ANCA	
En contra	A favor
Pacientes con afectación renal leve-moderada (creatinina <5,7 mg/dl)	Pacientes con afectación renal grave (creatinina >5,7 mg/dl o en diálisis)
Pacientes con HAD aislada sin hipoxemia ni necesidad de ventilación mecánica	Pacientes con HAD grave (hipoxemia sO ₂ <85% o necesidad de ventilación mecánica)
Pacientes con elevado riesgo infeccioso	
ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo; HAD: hemorragia alveolar difusa.	

El estudio ADVOCATE incluyó a 331 pacientes con VAA de reciente diagnóstico o recurrente y VAA activa grave que requerían inmunosupresión convencional¹¹⁴. El estudio evaluó el efecto de avacopan (30 mg/12 horas durante un año) frente a PDN (1 mg/kg/d inicial con reducción progresiva hasta retirar al mes 6). El objetivo primario fue la inducción de remisión a la semana 26 (BVAS = 0) y mantenerla a las 52 semanas. Avacopan demostró no inferioridad para inducir remisión a las 26 semanas, y superioridad a las 52 semanas, sin presentar más EA. La tasa de recaídas fue inferior en el grupo de avacopan (10 vs 21%). El incremento del FGR fue superior en el grupo de avacopan (7,3 vs. 4 mL/min/1,73 m²; p = 0,026). Un subanálisis demostró mejores resultados en los pacientes con avacopan tratados con RTX, los MPO ANCA positivos y los recurrentes. Es importante señalar que en los pacientes con un FGR <20 mL/min/1,73 m², avacopan presentó un mayor incremento del FGR respecto al grupo tratado con solo GC (16 vs. 7,7 mL/min/1,73 m²)¹⁵⁰.

Se han utilizado otros bloqueantes del complemento para el tratamiento de VAA refractarias (eculizumab)¹⁵¹ o están siendo evaluados (vilobelimab), con resultados prometedores¹⁵².

Plasmaféresis. La plasmaféresis elimina los ANCA circulantes, que tienen un papel clave en la patogenia de las VAA¹⁵³. Pese a la reducción de ANCA que se consigue con la plasmaféresis, en pacientes que no presenten deterioro importante de la función renal (Cr >5,7 mg/dL) o HAD no se recomienda su uso¹⁵⁴. Ello es debido a que la cifra de creatinina en el momento del diagnóstico es uno de los principales factores predictivos de ERT a medio-largo plazo¹⁵⁴ y a que los efectos perjudiciales relacionados con el uso de la plasmaféresis (aumento del riesgo de infecciones, problemas relacionados con el catéter, hipocalcemia, etc.), son superiores al beneficio obtenido en pacientes con una buena función renal inicial^{155,156}.

Durante varias décadas se ha utilizado la plasmaféresis para el tratamiento de VAA con afectación renal grave (Cr >5,7 mg/dL). El esquema terapéutico más utilizado es de 7 sesiones a lo largo de 14 días. La recomendación se basó en los resultados del ensayo clínico MEPEX, donde se mostraba que, en este tipo de pacientes, la adición de plasmaféresis a la inmunosupresión estándar reducía el riesgo de progresión a ERT en 24% al mes 12 (p < 0,03), sin observar diferencias en los EA¹⁵⁷. Sin embargo, en un análisis posterior del mismo grupo de pacientes realizado a largo plazo no se observó diferencia en la tasa de ERT ni en la mortalidad entre ambos grupos¹¹⁰. En 2020 se publicó el ensayo PEXIVAS¹⁵⁸, donde se comparaba la eficacia de la plasmaféresis asociada a inmu-

nosupresión habitual en más de 700 pacientes con VAA y afectación renal (FGR <50 mL/min/1,73 m²) o HAD. No hubo diferencias significativas en alcanzar el objetivo principal compuesto (muerte-ERT) al final del seguimiento entre los dos grupos, en la probabilidad de mantener remisión a largo plazo, y en la tasa de EA graves e infecciones a un año. En los pacientes con afectación renal grave no se observó diferencia significativa en alcanzar la ERT, sin embargo, los amplios intervalos de confianza obtenidos sugieren que el estudio puede no tener potencia suficiente para detectar diferencias entre subgrupos¹⁵⁸. Por ello, la recomendación de realizar plasmaféresis en pacientes con afectación renal grave no está clara, y es necesario valorar los beneficios y los riesgos según el tipo de paciente (riesgo más marcado en pacientes de mayor edad y muy inmunodeprimidos, así como en pacientes con peor función renal en el momento del diagnóstico) (tabla 10)^{2,24,159}. La histología puede ayudar en la toma de decisiones, ya que en pacientes que presenten mucho daño crónico en la biopsia renal, la plasmaféresis puede ser más perjudicial que beneficiosa^{23,24,159}.

En los pacientes con HAD grave (saturación de oxígeno <88%) no se observó beneficio de la plasmaféresis en el ensayo PEXIVAS, pero el número de pacientes incluidos fue muy pequeño (31 vs. 30), y el intervalo de confianza muy amplio (RR 0,67; 0,28-1,64), de nuevo indicando falta de potencia estadística para detectar diferencias entre grupos¹¹⁰. En otro estudio que incluía 73 pacientes de los que 34 requerían ventilación mecánica, la plasmaféresis no redujo la mortalidad, pero el grupo de pacientes que recibió recambio plasmático presentaba signos de mayor gravedad en el momento del diagnóstico¹⁶⁰. En las recientes guías KDIGO⁸² se recomienda que, dada la gravedad de esta afección y la falta de opciones terapéuticas alternativas, se debe evaluar cuidadosamente el beneficio/riesgo de la plasmaféresis^{161,162}.

Derivados del ácido micofenólico. El ácido micofenólico y sus derivados (MMF y micofenolato sódico) inhiben la proliferación de linfocitos T y B a través de la inhibición de inosin-5 -monofosfato deshidrogenasa, lo cual suprime la respuesta inmunitaria celular y la formación de anticuerpos. Al contrario que la CFM, no se asocian a neoplasia urotelial ni a infertilidad. Ensayos iniciales en fase II y pequeños estudios sugirieron su eficacia para inducir remisión en VAA, sobre todo en ANCA-MPO VAA con afectación renal^{163,164}. Para comprobar esta hipótesis se llevó a cabo el ensayo MYCYC. Este ensayo abierto, aleatorizado, controlado, de no inferioridad compara MMF (2-3 g/día) frente a CFM, seguidos por AZA en ambos grupos, para el tratamiento de la VAA en pacientes sin compromiso vital ni afectación renal grave (no formas rápi-

damente progresivas ni FGR < 15). Se analizaron 140 pacientes con VAA de reciente diagnóstico⁹². MMF fue no inferior a CFM para inducir remisión (67% vs. 61%). Sin embargo, la tasa de recaídas fue superior en el grupo de MMF (33% vs. 19%, $p=0,049$), sobre todo en pacientes con PR3-ANCA (48 vs. 24%). No hubo diferencias en la tasa de infecciones graves (26% vs. 17%), ni en las de otros EA (incluidas ERT y muerte).

Dos recientes metaanálisis^{165,166} confirman que la tasa de remisión con MMF es similar a la de CFM, sin disminución en los EA (leucopenia e infecciones) a corto plazo. Analizados los datos con detalle se aprecia mucha heterogeneidad en los pacientes incluidos en los estudios. Se observa una mayor tasa de remisión en los ensayos que incluyen sólo pacientes con afectación renal que en los que hay pacientes con y sin afectación renal (92 vs. 56%)^{92,163,164,167-171}. Los pacientes que responden más a MMF son los MPO-ANCA positivos, con afectación renal leve-moderada y sin afectación de órgano vital.

El ensayo IMPROVE¹⁷² comparó en 156 pacientes el tratamiento de mantenimiento en VAA (GPA, PAM) con AZA frente a MMF tras inducción de remisión con GC y CFM. Después de un seguimiento de 39 meses, se observó un aumento de la tasa de recaídas en el grupo de MMF (55% vs. 37,5%, $p=0,02$). No hubo diferencias en los objetivos secundarios (FGR o incidencia de EA al final del seguimiento), aunque se observó una tendencia a una mayor reducción de proteinuria en el grupo de MMF, que no fue estadísticamente significativa.

Otro estudio retrospectivo con 67 pacientes mayoritariamente MPO (>90%) analizó el mantenimiento con MMF tras inducción con MMF o CFM, y mostró que la tasa de recaídas fue baja (9%), y que en los pacientes tratados inicialmente con CFM hubo más infecciones, presentando neutropenia y neoplasias sólo los pacientes de este grupo¹⁷³. En una revisión sistemática se observó que las recaídas fueron superiores en los pacientes tratados con MMF (45%) frente a una cohorte previa tratada con CFM (14,5%)¹⁶⁵. Un metaanálisis mostró que no hubo diferencias en el mantenimiento de remisión entre MMF y otros tratamientos, pero en los estudios que incluían pacientes con afectación renal, la remisión fue superior con MMF¹⁰⁴. Por último, el ensayo IMPROVE, donde AZA se mostró superior a MMF, incluyó a pacientes con y sin afectación renal, lo que ha condicionado el resultado.

No se ha realizado ningún ensayo que compare el mantenimiento de remisión entre MMF y RTX en pacientes con afectación renal.

Azatioprina. La AZA juega un papel importante en el tratamiento de las VAA. Históricamente, se ha posicionado como el tratamiento preferido para mantener la remisión tras la inducción con CFM (CFM), caracterizándose por su excelente perfil de seguridad y tolerancia, logrando reducir las recaídas a un 14% por año después de la remisión. Se aconseja medir la actividad de la enzima tiopurina metiltransferasa para un mejor ajuste de la dosis, evitando así toxicidades como citopenias, hepatitis, pancreatitis y diarrea. A pesar de que AZA generalmente presenta un buen perfil de seguridad, se ha descrito un aumento del riesgo de neoplasias linfoides y cutáneas⁶.

En cuanto a la terapia biológica, los estudios MAINRISTAN y RITAZAREM, demostraron la superioridad de RTX vs. AZA en la prevención de recaídas, presentando un perfil de seguridad

similar e incluso una menor tasa de mortalidad. El estudio MAINRISTAN evidenció que en pacientes con GPA o PAM de nuevo diagnóstico o con recaídas, RTX era superior a AZA a los 28 meses, manteniendo esta ventaja incluso a los 60 meses (supervivencia libre de recurrencia del 72% vs. 49%), incluso tras haber suspendido el tratamiento con RTX. El estudio RITAZAREM comparó RTX 1.000 mg cada cuatro meses durante dos años vs. AZA, y mostró a los 24 meses una mayor eficacia de RTX para prevenir las recurrencias (18% vs. 38%)^{6,174,175}.

Tratamiento de mantenimiento

Tratamiento de mantenimiento sin disfunción orgánica mayor.

Recomendaciones.

- RTX o MTX deberían ser considerados como opciones de primera línea para el mantenimiento de la remisión sin afectación orgánica mayor (GA: 100%).
- AZA, LFN o los derivados del ácido micofenólico podrían ser de utilidad como fármacos de segunda línea en mantenimiento en formas no graves de VAA (GA: 77%).

Justificación. La eficacia de MTX para el mantenimiento de la remisión parece similar a la de la AZA. En un ensayo clínico aleatorizado se comparó la eficacia y seguridad de AZA en dosis de 2 mg/kg con MTX 25 mg/semanales durante 12 meses, en 126 pacientes tras la inducción con CFM y GC¹⁷⁶. No hubo diferencias significativas en la tasa de recaídas (36,5% en el grupo tratado con AZA y 33% en el grupo tratado con MTX), pero la frecuencia de EA fue mayor en el grupo MTX (55,5% vs. 46%)^{176,177}. En el caso de formas de afectación ORL de las vasculitis es preferible el uso de MTX.

La eficacia y seguridad de LFN en dosis de 30 mg/día para el mantenimiento de la remisión únicamente se ha comparado con MTX en un ensayo clínico aleatorizado realizado en 54 pacientes tras la inducción con CFM y GC. La frecuencia de recaídas fue menor en el grupo tratado con LFN (23% vs. 46,4%) y además se produjeron más recidivas graves en el grupo tratado con MTX, lo cual motivó el cese prematuro del estudio. Sin embargo, la frecuencia de EA fue mayor con LFN. Los malos resultados objetivados con MTX podrían explicarse por la dosis empleada en el estudio (comenzando con 7,5 mg semanales, con aumento progresivo de la dosis hasta alcanzar los 20 mg a partir de la octava semana)^{178,179}.

La AZA, en comparación con otros inmunosupresores, se considera similar al MTX para el mantenimiento de la remisión, tal y como demostró el estudio WEGENT, y superior a MMF según el estudio IMPROVE, debiéndose utilizar MMF solo en aquellos casos en los que no sea posible usar AZA o MTX^{172,176}.

Tratamiento de mantenimiento con disfunción orgánica mayor.

Recomendaciones.

- Se recomienda mantener una dosis de PDN o equivalente ≤ 5 mg/día hasta 18 meses, dependiendo de la gravedad y el tratamiento adyuvante. En pacientes seleccionados, podría estar justificado el empleo más prolongado como coadyuvante para mantener remisión, siempre que no aparezcan infecciones graves o fracturas vertebrales (GA: 85%).



Figura 8 – Tratamiento inmunosupresor de mantenimiento de las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA)

GC: glucocorticoides; MTX: metotrexato; RTX: rituximab; CFM: ciclofosfamida; AZA: azatioprina; LFN: leflunomida; MMF: micofenolato mofetil; AMF: ácido micofenólico; AVA: avacopan; IgG: inmunoglobulina G; GPA: granulomatosis con poliangeítis; IS: inmunosupresores; ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo; PR3: proteinasa 3; ORL: otorrinolaringológico.

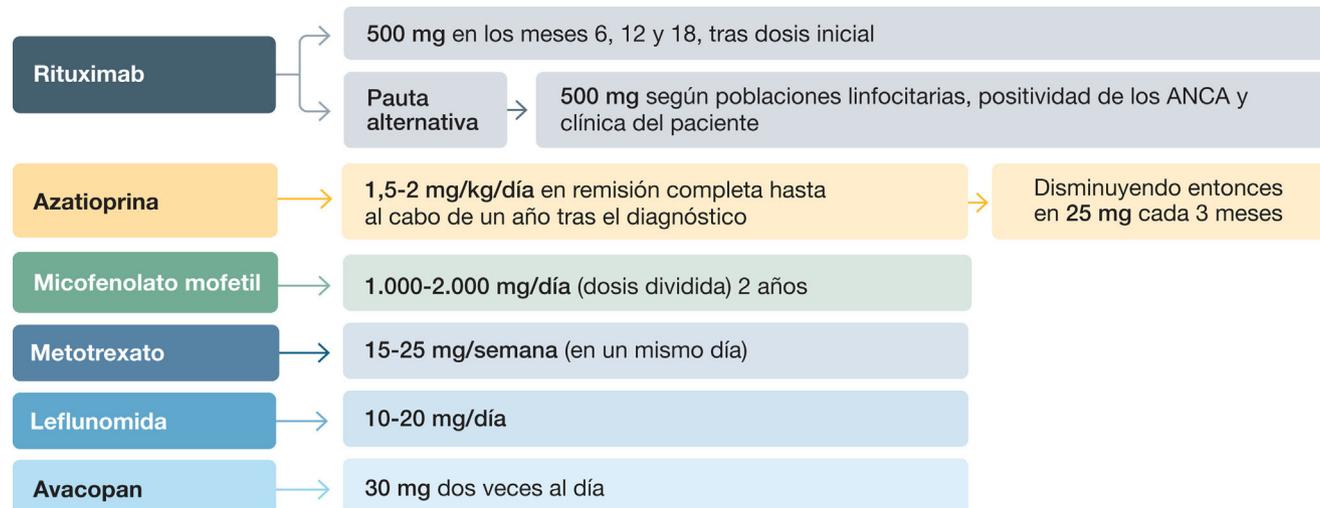


Figura 9 – Dosis del tratamiento de mantenimiento de las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA)

ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo.

- Se recomienda RTX como fármaco de elección para el mantenimiento de la remisión (GA: 92%).
 - El mantenimiento con RTX se puede hacer siguiendo un esquema posológico fijo o a demanda (GA: 83%).
 - Si no se opta por RTX o ante intolerancia o toxicidad por RTX, se recomienda administrar AZA o derivados del ácido micofenólico (GA: 100%).
 - Avacopan puede emplearse como adyuvante en mantenimiento de remisión hasta completar un año de tratamiento (GA: 92%).
- Justificación.** Las figuras 8 y 9 muestran el tratamiento para el mantenimiento de la remisión, con y sin afectación orgánica mayor, y las dosis recomendadas para cada fármaco.

Se incluye a continuación la evidencia disponible para tratamientos concretos.

Glucocorticoides. Aunque no se dispone de evidencia de alta calidad para determinar la dosis y duración óptimas de los GC para el mantenimiento de la remisión, se podría recomendar mantener una dosis de PDN o equivalente 5 mg/día hasta 18 meses, dependiendo de la gravedad y el tratamiento adyuvante. Un metaanálisis¹⁸⁰ demostró que la utilización prolongada de GC durante la remisión estaba relacionada con una menor frecuencia de recaídas. Sin embargo, los diseños de los ensayos clínicos realizados no permiten obtener conclusiones definitivas. Por ello, no es posible establecer recomendaciones generales sobre el uso de GC para mantener la remisión. La aparición de nuevos tratamientos ahorradores de GC, como el avacopan entre otros (fig. 7)¹⁸¹, modificará probablemente las pautas tradicionales de tratamiento.

En pacientes seleccionados, podría estar justificado el empleo más prolongado como coadyuvante para mantener remisión, siempre que no aparezcan infecciones graves o fracturas vertebrales.

Rituximab. RTX se recomienda como fármaco de elección para el mantenimiento de la remisión (fig. 8).

Los estudios esenciales de tratamiento de mantenimiento con RTX son los estudios MAINRITSAN 1 y 2, y RITAZAREM. En el ensayo MAINRITSAN¹⁷⁴ se comparaba la AZA con una pauta de RTX de 500 mg iv cada seis meses (el primer ciclo dos bolos de 500 mg) durante 18 meses. El RTX fue significativamente superior a la AZA para mantener la remisión al mes 28 (periodo libre de brotes), diferencia que se mantuvo en la prolongación del estudio a 18 meses más (MAINRITSAN 3)⁸¹. Los EA fueron similares en ambos grupos.

En el estudio MAINRITSAN 2¹⁸² se evaluaron dos pautas de RTX para el mantenimiento de la remisión: una pauta fija de RTX de 500 mg cada seis meses frente a otra de 500 mg individualizada a demanda, cuando se positivizaban los ANCA o aumentaba el título o los recuentos de linfocitos B CD19+ excedían 0/mm³. La duración del tratamiento fue de 18 meses. Tras 28 meses de seguimiento un 9,9% de los pacientes que recibieron la pauta fija presentaron recaídas, frente al 17,3% de los pacientes que recibieron la pauta a demanda, aunque esta diferencia no fue significativa (p=0,22). En cambio, se consiguió reducir la dosis acumulada de RTX.

En el estudio RITAZAREM, tras una fase de inducción de remisión con RTX de cuatro meses, la pauta de mantenimiento de RTX de 1 g/4 meses durante 20 meses resultó superior a AZA (2 mg/kg/día)¹³⁷ (fig. 9).

Azatioprina. En las diferentes guías y recomendaciones europeas y americanas, la AZA se coloca como segunda línea si no se pudiera optar por RTX.

Derivados del ácido micofenólico. En el caso del mantenimiento con MMF (fig. 9), un estudio retrospectivo con 67 pacientes, mayoritariamente con fenotipo MPO (>90%), analizó el mantenimiento con MMF tras inducción con MMF o CFM. Se demostró que la tasa de recaídas fue baja (9%), y que en los pacientes tratados inicialmente con CFM hubo más infecciones, presentando neutropenia y neoplasias sólo los pacientes de este grupo¹⁷³. En una revisión sistemática se observó que las recaídas fueron superiores en los pacientes tratados con MMF (45%) frente a una cohorte previa tratada

con CFM (14,5%)¹⁶⁵. En un metaanálisis no hubo diferencias en el mantenimiento de remisión entre MMF y otros tratamientos, pero en los estudios que incluían pacientes con afectación renal la remisión fue superior con MMF¹⁰⁴. No se ha realizado ningún ensayo que compare el mantenimiento de remisión entre MMF y RTX en pacientes con afectación renal.

Avacopan. Por último, avacopan puede emplearse como adyuvante en mantenimiento de remisión hasta completar un año de tratamiento. Sin embargo, la duración óptima del tratamiento con avacopan y su seguridad a largo plazo todavía no están establecidas¹⁸³ (fig. 9).

Tratamiento de las recaídas Recomendaciones.

- En pacientes con recaídas de VAA se recomienda, preferentemente, tratamiento de reinducción y mantenimiento con RTX (GA: 100%).

Justificación. Se estima que 25% de los pacientes con GPA tendrán una recaída en los primeros dos años tras el diagnóstico y más del 50% en los primeros cinco años. La mayoría la sufrirán al suprimir el tratamiento de mantenimiento¹⁸⁴.

Antes de asumir una recaída, se debe descartar infección, toxicidad del tratamiento o daño irreversible sin franca actividad. Tienen mayor riesgo de recaída los pacientes con ANCA-PR3, recurrencia previa, afectación pulmonar o del tracto respiratorio superior, persistencia de ANCA a pesar de remisión clínica, positivización de los ANCA o aumento significativo de su título, así como portadores nasales de *Staphylococcus aureus*. Estos parámetros pueden ser de utilidad para decidir la duración del tratamiento de mantenimiento tras una primera recaída (si 24-48 meses o más)⁶.

De acuerdo con las recomendaciones actuales^{6,61}, el esquema terapéutico estará condicionado por la gravedad de la recaída, según la repercusión en órganos vitales o el compromiso vital (tabla 9).

En cuanto al tratamiento de reinducción en recaídas con riesgo vital o de daño orgánico grave, en los pacientes con GPA o MPA que presentan una recaída tras el tratamiento de inducción con CFM o RTX, se recomienda reinducción preferentemente con RTX, ya que la tasa de respuesta completa a los seis meses fue superior en dos ensayos clínicos a la conseguida con CFM^{70,107}. En el ensayo RITAZAREM¹¹², que incluyó 188 pacientes con recaída que recibieron RTX más corticoides, el 90% consiguieron la remisión a los cuatro meses independientemente del inmunosupresor empleado en el tratamiento de inducción previo. Los resultados de este estudio no estaban disponibles cuando se elaboraron las recomendaciones ACR/VF 2021⁶¹.

Los pacientes que recayeron durante el tratamiento de mantenimiento con RTX y habían recibido la última dosis <6 meses antes, deberían realizar la reinducción con CFM. Cuando la última dosis de RTX ha sido administrada >6 meses antes, puede intentarse reinducción con RTX⁶¹. En los casos de recaída estando con RTX 500 mg/6 meses, puede plantearse incrementar la dosis a 1 gramo, aumentar la frecuencia cada cuatro meses, o ambas^{6,112}.

En las recaídas con HAD o insuficiencia renal grave, algunos autores prefieren la CFM sobre el RTX⁶. La administración conjunta de ambos fármacos se demostró eficaz para disminuir la dosis de CFM y corticoides en el ensayo RITUXVAS y en otros estudios retrospectivos¹⁰⁸. Se está llevando a cabo un ensayo clínico aleatorizado para evaluar la seguridad y eficacia del tratamiento combinado cuyo cierre será en abril de 2025 (ENDURRANCE-1)¹²⁹. Datos recientes avalan la utilidad de añadir avacopan en este grupo de pacientes más graves¹⁸⁵.

Respecto al tratamiento de las recaídas de la GPA y MPA sin riesgo vital ni daño orgánico grave, si la recaída aparece durante el tratamiento de mantenimiento es importante asegurar que la adherencia era adecuada. Tanto si la reactivación ocurrió durante el tratamiento de mantenimiento como si tuvo lugar tras su suspensión, se aconseja tratar la recaída con RTX y corticoides y realizar el mantenimiento con RTX, ya que disminuyen las recurrencias y se ahorran corticoides⁶.

En el caso del tratamiento de mantenimiento tras la reducción en recaídas con riesgo vital o de daño orgánico grave, se recomienda, tras la reinducción, utilizar RTX⁶¹ y valorar la administración conjunta de avacopan¹⁸⁶. Cuando la recaída haya ocurrido tras suspender el tratamiento de mantenimiento, se aconseja reintroducir el mismo fármaco que recibían previamente y considerar la conveniencia de prolongar la duración del mantenimiento¹⁸⁷. Los pacientes que han experimentado dos o más recaídas suelen ser subsidiarios de tratamiento inmunosupresor a largo plazo, valorando agregar avacopan¹⁸⁶.

Estrategia terapéutica: situaciones especiales

Vasculitis refractaria

Recomendaciones.

- Antes de definir una vasculitis como refractaria, se recomienda optimizar el tratamiento y reevaluar al paciente, descartando falta de adherencia u otras causas que puedan simular actividad persistente (GA: 100%).
- En caso de vasculitis refractaria se recomienda consultar o derivar a un centro de referencia (GA: 100%).
- Si un paciente con VAA refractaria no responde a CFM, se recomienda realizar tratamiento con RTX o viceversa (GA: 100%).
- En ausencia de respuesta al tratamiento de segunda línea, se recomienda derivar al paciente a un centro de referencia para valorar otros tratamientos o la inclusión en ensayos clínicos (GA: 92%).

Justificación. El tratamiento de la VAA refractaria es un desafío y requiere un enfoque multidisciplinar (fig. 10). Es importante reevaluar el diagnóstico, asegurar que el tratamiento instaurado está optimizado y confirmar que el cuadro clínico identificado como actividad persistente de VAA no se explica por una infección, neoplasia u otra comorbilidad coexistente, especialmente el daño crónico por VAA¹⁸⁸.

Las siguientes situaciones clínicas definen a una VAA refractaria^{6,60}.

- Enfermedad aguda que no responde a la terapia o empeora después de 4 semanas.
- Falta de respuesta adecuada, definida como una reducción <50% en la puntuación BVAS, después de seis semanas de tratamiento.
- Enfermedad crónica y persistentemente activa, definida como la presencia de al menos uno de los elementos principales o tres secundarios en la puntuación BVAS después de >12 semanas de tratamiento.
- Aquellos casos en los que se producen EA significativos del tratamiento que limitan su uso.

Antes de tratar un caso de VAA refractaria se deben realizar los siguientes procesos^{6,31}:

- Evaluación de la enfermedad: es importante realizar una evaluación completa de la enfermedad y determinar su gravedad y extensión.
- Reevaluación del tratamiento: es importante revisar el tratamiento actual del paciente y considerar posibles cambios en la dosis, el tipo de medicamento o la frecuencia de administración. También se pueden considerar tratamientos complementarios como el recambio plasmático o la terapia con Ig iv.
- Consideración de tratamientos experimentales: en algunos casos, se puede considerar el uso de medicamentos biológicos específicos, que pueden ayudar a reducir la inflamación y mejorar los resultados del paciente. Sin embargo, se necesitan más investigaciones para determinar la eficacia y seguridad de estos tratamientos en la VAA antes de que se pueda recomendar su uso generalizado en esta enfermedad.
- Manejo multidisciplinar e individualizado: la atención de los pacientes con VAA refractaria debe ser multidisciplinar e incluir a especialistas en medicina interna, reumatología, nefrología, neurología y otros campos según sea necesario. El tratamiento debe individualizarse para cada paciente en función de su presentación clínica, su respuesta a la terapia y su tolerancia al tratamiento¹⁸⁹.

Vasculitis y tratamiento renal sustitutivo

Recomendaciones.

- En situación de hemodiálisis, siempre que no existan manifestaciones extrarrenales, se debe valorar el riesgo-beneficio de mantener una terapia inmunosupresora. En estos casos, salvo que existan opciones de recuperación de la función renal, se recomienda una disminución progresiva (*tapering*) hasta retirar la terapia inmunosupresora (GA: 100%).
- Recomendamos diferir el trasplante renal en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5 secundaria a VAA, al menos seis meses tras la respuesta clínica completa. La persistencia de ANCA no debe demorar la inclusión en lista de espera (GA: 100%).

Justificación. La tasa de recidivas de VAA en pacientes en diálisis no está clara, por lo que se cuestiona la necesidad de mantener el tratamiento inmunosupresor en diálisis. Se ha descrito un aumento de los pacientes en remisión conforme avanza el tiempo en diálisis¹⁹⁰, que podría explicarse por la

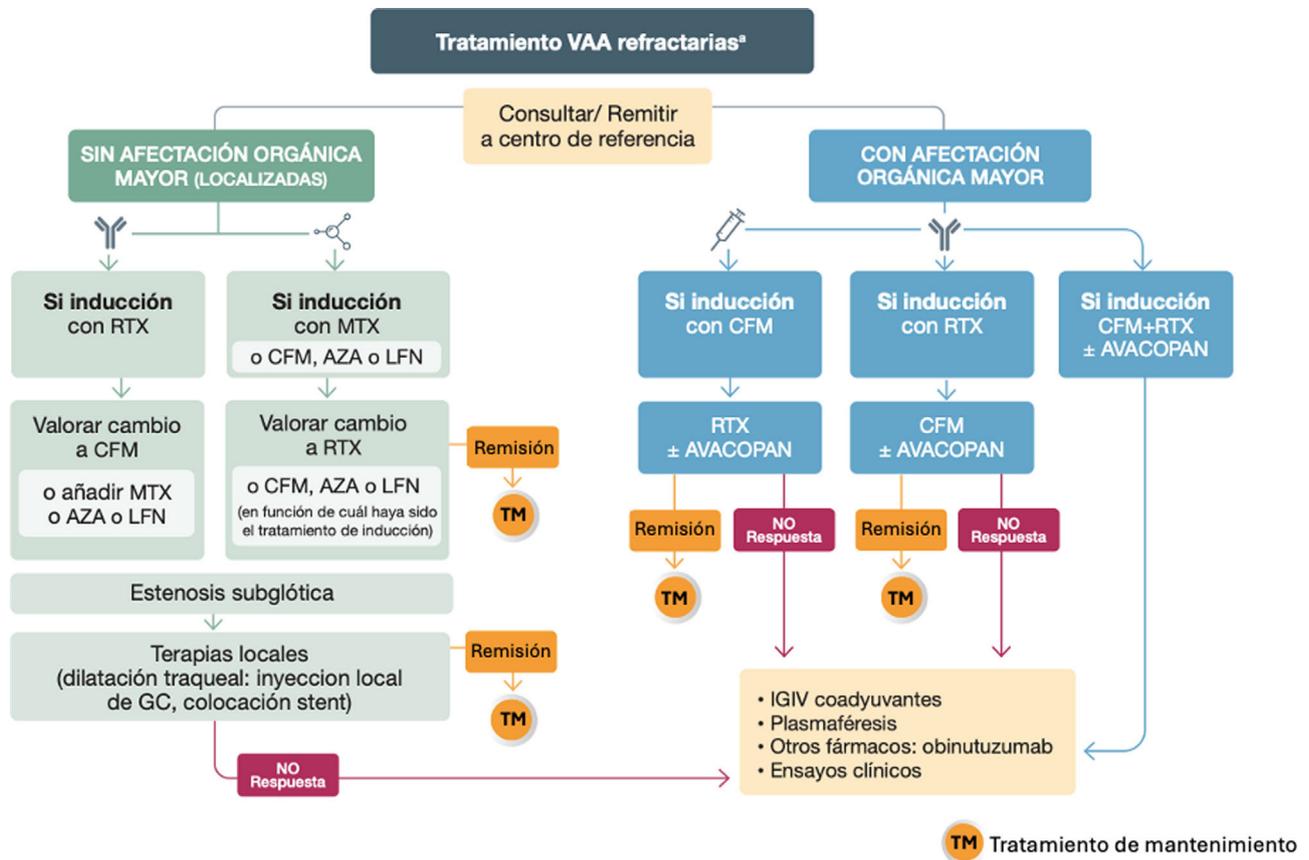


Figura 10 – Tratamiento de las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) refractarias^a

RTX: rituximab; CFM: ciclofosfamida; AZA: azatioprina; LFN: leflunomida; GC: glucocorticoides; MTX: metotrexato; IGIV: inmunoglobulinas intravenosas; TM: tratamiento de mantenimiento.

^a Antes de clasificar la VAA como refractaria, se replanteará el diagnóstico, descartando otras causas y valorando la actividad del daño.

exclusión del órgano diana, o por la alteración de la respuesta inmunitaria asociada a la enfermedad renal. Sin embargo, la mortalidad por infecciones aumenta significativamente en los pacientes con VAA respecto al resto de la población en diálisis, seguidas de la causa CV¹⁹⁰. Por todo ello, se recomienda evitar terapias de mantenimiento inmunosupresor en pacientes con VAA en diálisis¹⁹¹⁻¹⁹³.

La supervivencia de los pacientes con VAA en programa de tratamiento renal sustitutivo comparado con pacientes no diabéticos ajustados por edad y sexo no difiere¹⁹⁴, sin embargo, en el trasplante renal se ha descrito una mejor supervivencia de los pacientes y del injerto en VAA comparado con no diabéticos y ERC-5¹⁹⁵.

El momento de inclusión en lista de espera de trasplante renal requiere un análisis individualizado. Las guías KDIGO para el tratamiento de las VAA de 2024⁸², recomiendan diferir el trasplante renal en pacientes con VAA al menos seis meses tras la respuesta clínica completa, haciendo hincapié en que la persistencia de ANCA no debe demorar la inclusión en lista de espera de trasplante renal.

La VAA puede recurrir después del trasplante: se ha cifrado en un 0,02-0,03 por paciente/año (5-6% de los trasplantados), sin haberse relacionado claramente con la duración de la

remisión o el nivel de ANCA¹⁹². Aunque de manera global no debería ser un criterio restrictivo de inclusión en lista de espera, los pacientes con ANCA deberían seguir una monitorización estrecha de la presencia de sintomatología que sugiera recidiva¹⁹⁶.

No se puede recomendar una pauta inmunosupresora para el paciente con VAA que requiere un trasplante renal. La asociación de tacrolimus, MMF y PDN se ha asociado con tasas de recaídas bajas¹⁹⁷, si bien no hay consenso sobre cuál es la inmunosupresión más adecuada en VAA (fig. 6).

El diagnóstico de recaída tras el trasplante renal puede ser complicado por la heterogeneidad de los síntomas, y el deterioro de la función renal asociado a las recaídas requiere la realización de biopsia renal. No existen biomarcadores específicos de recaída y no se ha definido el papel de los ANCA en el postrasplante.

El tratamiento de las recaídas de la VAA es similar al de los pacientes no trasplantados, sin poder dar una recomendación sobre el beneficio de CFM o RTX asociados a esteroides. En caso de usar CFM se recomienda suspender temporalmente MMF, no siendo necesario con el uso de RTX¹⁹⁴. El riesgo de pérdida del injerto por recidiva de la enfermedad se ha cifrado en <1%¹⁹⁸.

Embarazo

Recomendaciones.

- El embarazo en mujeres con VAA debe de ser controlado por equipos multidisciplinares y unidades de embarazo de alto riesgo (GA: 100%).
- Se recomienda asesoramiento previo a la concepción y la planificación del embarazo, informando a la paciente de las posibilidades de éxito y los riesgos asociados (GA: 100%).
- Se recomienda que la paciente permanezca en remisión estable un mínimo de seis meses antes de la concepción (GA: 100%).
- Durante la planificación del embarazo en una mujer con VAA se debe adaptar la medicación inmunosupresora, evitando fármacos teratogénicos o con efectos negativos sobre la gestación (GA: 100%).

Justificación. Los embarazos en pacientes con VAA son poco frecuentes y, por lo tanto, difíciles de estudiar¹⁹⁹. La mayor parte de la evidencia procede de casos aislados y pequeñas series²⁰⁰⁻²⁰³. Existe la posibilidad de tener un embarazo exitoso en las pacientes con vasculitis, especialmente cuando se planifica la concepción por un equipo multidisciplinar y la enfermedad está en remisión. Aunque el pronóstico ha mejorado notablemente en los últimos años, el embarazo en mujeres con vasculitis conlleva una serie de problemas adicionales, por este motivo se recomienda un adecuado control de la enfermedad durante un mínimo de seis meses antes de la concepción²⁰⁴.

Durante el embarazo, las mujeres con VAA activa tienen más riesgo de prematuridad, retraso de crecimiento intrauterino, aborto espontáneo y preeclampsia²⁰⁵. El parto prematuro es una de las complicaciones más frecuentes, especialmente en la GPA, con una incidencia en hasta el 73% de los casos, pero este porcentaje desciende hasta el 7-9% en las pacientes en remisión^{206,207}. Los abortos espontáneos tienen una incidencia variable, entre el 4-20% de los embarazos, mientras que la preeclampsia se presenta en un 10-30%^{205,207,208} (Tabla S7). Los partos por cesárea se situaron alrededor del 50% de los casos²⁰⁹.

Por otro lado, el efecto del embarazo sobre la VAA puede provocar brotes en un 20-50% de las pacientes con este diagnóstico. Aunque la mayoría de estas exacerbaciones no suelen ser graves, pueden ocurrir manifestaciones con riesgo vital, especialmente en pacientes con daño renal o cardíaco relacionado con la vasculitis²⁰⁰. La enfermedad activa durante el embarazo representa un gran desafío debido al riesgo de daño fetal asociado con varios tratamientos utilizados para la inducción o el mantenimiento de la remisión, como CFM, MTX y MMF. Además, hay datos limitados sobre la seguridad de RTX en el embarazo²⁰⁸. Los fármacos inmunosupresores considerados más seguros durante el embarazo son: GC, AZA y los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus), particularmente en caso de enfermedad leve o moderada^{210,211}. Las alternativas que podrían considerarse incluyen RTX o CFM en el segundo o tercer trimestre una vez que se completa la organogénesis, aunque los datos son limitados y debe valorarse individualmente²¹². Las Ig iv se pueden usar como intervención a corto plazo hasta que se puedan usar las terapias convencionales de inducción de la remisión²¹².

Aunque no existen recomendaciones específicas para el tratamiento y manejo de las VAA en el embarazo, se pueden aplicar las que existen sobre el tratamiento inmunosupresor en embarazo y lactancia (Tabla S8)^{210,211}. No existen recomendaciones generalizadas, pero debería hacerse una revisión cada cuatro a seis semanas con examen ginecológico y control analítico durante todo el embarazo (fig. 6).

La presión arterial debe controlarse con labetalol, nifedipino, metildopa o hidralazina²¹³. Existe poca información sobre el tratamiento preventivo de la preeclampsia con aspirina en las mujeres con vasculitis, aunque ciertos expertos recomiendan su uso en pacientes con hipertensión arterial o ERC previa²¹⁴.

En la actualidad el registro de vasculitis durante el embarazo (V-PREG) está recopilando los resultados maternos y fetales en las vasculitis, con el fin de proporcionar una información más exhaustiva a pacientes y médicos²¹⁵.

Paciente frágil

Recomendaciones.

- Aunque todos los regímenes pueden ser recomendables para pacientes frágiles, se valorará el empleo de RTX junto a avacopan para minimizar el uso de GC (GA: 92%) (fig. 6).

Justificación. Las VAA son enfermedades con mayor prevalencia entre las personas mayores de 65 años²¹⁶. El concepto de paciente frágil no está bien establecido, por lo que es difícil establecer recomendaciones. En pacientes de edad avanzada, el diagnóstico suele ser más tardío, dado que síntomas propios de la enfermedad, como la astenia y el síndrome constitucional, pueden pasar desapercibidos o solapados con cambios atribuidos a la edad²¹⁶⁻²¹⁸. Por otra parte, es muy frecuente que en este grupo de pacientes las VAA se presenten en el contexto de múltiples comorbilidades: enfermedad cardiovascular (ECV), diabetes o cáncer. Esta asociación aumenta el riesgo de progresión de la ERC y la mortalidad, especialmente durante el primer año de tratamiento de la vasculitis²¹⁹. La principal causa de mortalidad en este grupo de edad son las complicaciones derivadas del tratamiento de la VAA, fundamentalmente por complicaciones infecciosas, siendo necesario minimizar el tratamiento e insistir en la importancia de la profilaxis infecciosa y de tener un esquema de vacunación específico y actualizado²¹⁹⁻²²².

El reclutamiento de estos pacientes en los ensayos clínicos controlados realizados en VAA ha sido limitado. Como ya se ha mencionado anteriormente, Pagnoux et al. compararon un régimen de dosis bajas frente a dosis de CFM estándar en pacientes mayores, en un ensayo clínico aleatorizado, sin encontrar diferencias en la tasa de remisión y con una menor incidencia de EA¹²⁴.

Un reciente estudio retrospectivo analizó tres tipos de terapias de inmunosupresión de inducción (CFM, CFM + RTX y RTX) en mayores de 60 años. No se observaron diferencias significativas en las tasas de remisión ni en las complicaciones infecciosas o de hospitalización²²³. Por tanto, el tratamiento en pacientes ancianos y frágiles debe individualizarse después de estratificar su riesgo de recaída y EA. El RTX ofrece ventajas en pacientes frágiles para evitar la toxicidad producida por la CFM, pero los datos son limitados en esta población

de mayor edad²¹⁶. La recomendación respecto al tratamiento con corticosteroides es evitar el uso de la dosis de PDN > 0,8 mg/kg/día, factor de riesgo de infección grave en pacientes de edad avanzada, intentando llegar a dosis de 5-7,5 mg/día de PDN a los cinco meses en pacientes ancianos con VAA e insuficiencia renal. En las formas graves se recomiendan tres bolos de 250 mg iv con pauta descendente rápida de GC^{220,221}. Como alternativa para ahorrar esteroides en este grupo de pacientes se puede considerar el uso de avacopan¹⁸⁵ (fig. 6).

Autoinmunidad: dobles positivos

Recomendaciones.

- Se recomienda el empleo de GC, CFM y plasmaféresis para el tratamiento de los pacientes con enfermedad por anticuerpos anti-MBG y VAA (GA:100%).

Justificación. La enfermedad por anticuerpos anti-MBG es una vasculitis de pequeño vaso caracterizada por el depósito lineal de IgG a lo largo de la membrana basal glomerular.

En la mayoría de los pacientes con enfermedad activa se observan autoanticuerpos circulantes específicos para el dominio no colágeno de la cadena alfa 3 del colágeno IV. Un 30-50% de los pacientes con anticuerpos anti-MBG tienen también positividad para ANCA, fundamentalmente MPO ANCA (60%), y 5-10% de los ANCA positivos tienen anti-MBG detectables²²⁴. El mecanismo de esta asociación no se conoce, y no hay argumentos fisiopatológicos sólidos a favor de un mecanismo patogénico común^{225,226}. La doble positividad suele detectarse simultáneamente en un paciente que se presenta con la clínica brusca de hemorragia alveolar y una GNRP. En algunas ocasiones, se detecta positividad de anticuerpos anti-MBG en pacientes previamente diagnosticados de VAA, lo cual sugiere que la inflamación glomerular inducida por ANCA puede desencadenar una respuesta anti-MBG, posiblemente por modificación o exposición de epítopos del dominio 3 (IV) CL1^{227,228}.

Los pacientes con doble positividad tienden a ser más mayores que aquellos con anti-MBG aislados, y son predominantemente varones²²⁹. La clínica se asemeja más a una enfermedad por anticuerpos anti-MBG que a una VAA. Se manifiesta con hematuria y proteinuria, siendo rara la aparición de síndrome nefrótico. La insuficiencia renal es más grave que los ANCA aislados (> 50% tienen Cr > 7,9 mg/dL y > 60% requieren terapia sustitutiva renal en el momento del diagnóstico, frente al 60% en anti-MBG y 28% de ANCA aislados). En estos pacientes se observa más daño crónico en el momento del diagnóstico que en los que presentan anti-MBG aislados. La frecuencia de hemoptisis es mayor, pero con menos síntomas sistémicos que en los pacientes ANCA positivo aislados²³⁰⁻²³⁴.

La probabilidad de recaídas en estos pacientes dobles positivos es mayor que en pacientes con enfermedad por anti-MBG, por lo que deben recibir tratamiento de mantenimiento y seguimiento a largo plazo^{224,235}. La mortalidad es también superior a la de pacientes con anti-MBG y ANCA aislados, y en ellos, un título alto de anti-MBG se asocia con una mayor mortalidad.

El tratamiento de los pacientes se basa en el empleo de corticoides en dosis altas, CFM y plasmaféresis. El recambio plasmático se debe mantener hasta que negativicen los anti-

MBG, excepto en pacientes que presentan 100% de glomérulos con proliferación extracapilar en la biopsia renal y no tengan HAD, en los que la plasmaféresis se considera fútil²³⁰ (fig. 6).

No hay suficiente evidencia que apoye por el momento el empleo de RTX en estos pacientes, ya que el tratamiento se deriva del utilizado en pacientes con enfermedad por anti-MBG. Sin embargo, ya hay serie de casos tratados con RTX con resultados positivos, por lo que puede ser una alternativa en pacientes en los que no se pueda emplear CFM²³⁵. Aunque hay alguna experiencia aislada con otras terapias (imlifidasa), no hay evidencia por el momento que justifique su recomendación²³⁶.

Los pacientes con doble positividad anti-MBG y ANCA deben recibir tratamiento de mantenimiento debido al elevado riesgo de recaídas^{224,230,237}. Se recomienda el uso de AZA o MMF.

ANCA negativos

Recomendaciones. Si se confirma el diagnóstico de vasculitis ANCA negativa, se recomienda seguir la pauta terapéutica general en función de la gravedad de los órganos afectados (GA:100%).

Justificación.

PAM con ANCA negativos. Las vasculitis de vaso pequeño son la causa más frecuente de GNRP en adultos y ancianos²³⁸. A pesar de que la mayoría de estas entidades corresponden a VAA, un subgrupo ellas son persistentemente negativas. La activación de los neutrófilos en las GNRP-ANCA negativas puede deberse a otros autoanticuerpos que tienen trofismo por las células endoteliales (AECA) y facilitan la interacción con receptores de la superficie de los neutrófilos (Fc y C3b)²³⁹ o anti-LAMP-2 que pueden activar neutrófilos y producir apoptosis a nivel endotelial, o bien a la activación de la inmunidad celular.

La histología de las GNRP ANCA negativas, se basa en la demostración en la biopsia renal de un porcentaje de semilunas superior al 50% y una intensidad para la tinción de Ig mediante inmunofluorescencia directa de 0-1 en una escala de 0-4²⁴⁰. Las escasas series que se han publicado con revisión de las GNRP cifran en un 10-30% el porcentaje de ANCA negativas^{241,242}. Las características principales de su presentación clínica suelen ser su aparición en pacientes más jóvenes que las VAA, y su afectación extrarrenal es menos frecuente. Aunque se ha descrito una afectación renal más severa en las GNRP-ANCA negativas respecto a VAA, esto podría atribuirse a la demora en el diagnóstico al persistir negatividad en los ANCA²⁴³. Estudios *in vitro* e *in vivo* sugieren con evidencia importante el papel de los ANCA en la patogenia de las VAA no solamente como marcador diagnóstico, ligando la actividad quimiotáctica e inflamatoria y la activación del complemento por la vía alternativa con la activación de los neutrófilos⁷¹. Los neutrófilos son también las células efectoras principales de las GNRP-ANCA negativas, como se ha observado en las biopsias renales estudiadas²⁴⁴. Anticuerpos antiendoteliales o contra LAMP-2 pueden explicar la activación humoral de los neutrófilos, junto con el mecanismo de activación celular mediada por interleucinas (IL-8 o IL-17) en las GNRP-ANCA negativas²⁴⁰.

No hay ensayos controlados de tratamiento de GNRP-ANCA negativas, y los protocolos aceptados son los del tratamiento

de las VAA²⁴⁵, habiéndose publicado series con peor evolución que las VAA²⁴⁰. Se han descrito pacientes afectados de PAM con afectación neurológica periférica y ANCA negativos.

GPA con ANCA negativos. Aproximadamente el 10% de los pacientes afectados de GPA presentan ANCA negativos y en estos casos el diagnóstico se basa en la histología. Existen muy pocos estudios relativos a la evolución y tratamiento de este grupo de pacientes. Los ANCA negativos son más frecuentes en pacientes con formas localizadas de la enfermedad, habitualmente granulomatosas, con afectación del tracto respiratorio superior o inferior y sin afectación renal²⁴⁶. El BVAS suele ser más bajo que en los pacientes ANCA positivos. La biopsia es fundamental para el diagnóstico.

Se han descrito casos de afectación ocular (seudotumor orbitario), neurológica (paquimeningitis, hipofisitis, afectación de múltiples pares craneales), ORL (estenosis traqueal subglótica, otitis media), cutánea (pioderma-gangrenoso-like, úlceras cutáneas), pulmonar (nódulos pulmonares solitarios), con ANCA persistentemente negativos. Holle et al.²⁴⁶ describieron que el 10% de los pacientes con formas localizadas progresaban a formas generalizadas y que el 46% recaían. Puchal et al.²⁴⁷ hallaron un índice de recaídas similar al de los pacientes con GPA y ANCA positivos, y una supervivencia global similar.

No existen estudios que comparen el tratamiento de los pacientes con GPA ANCA positivos y ANCA negativos, y usualmente se utilizan las mismas pautas terapéuticas que en los ANCA positivos.

Estrategia terapéutica: tratamiento no inmunosupresor

Control de los factores de riesgo cardiovascular Recomendaciones.

- Se recomienda tratar los factores de riesgo de ECV modificables (hipertensión arterial, dislipemia, obesidad, tabaquismo, sedentarismo) (GA: 100%).
- Se recomienda, en todos los pacientes con VAA, mantener una presión arterial $\leq 120/80$ mmHg y un LDL-colesterol plasmático ≤ 70 mg/dL. En caso de hipertensión arterial o proteinuria se recomienda restricción salina (< 2 g de sodio al día, o < 90 mmol sodio al día, o < 5 g de cloruro de sodio al día) (GA: 70%).

Justificación. Los pacientes con VAA presentan un riesgo significativamente mayor de ECV y ACV que la población general. Un estudio con 144 pacientes, de un centro europeo y otro canadiense, demostró que el 73% de los pacientes presentaba resistencia a la insulina en el momento de la inclusión, independientemente del tratamiento concurrente con PDN²⁴⁸. Otro estudio realizado en Minnesota, con una cohorte de 58 pacientes seguidos durante 10 años, mostró que los pacientes con VAA presentaban un riesgo más de tres veces mayor de ECV y hasta ocho veces mayor de ACV en comparación con la población general, a pesar de tener una prevalencia similar de factores de riesgo CV²⁴⁹. Finalmente, un metaanálisis demostró que los pacientes con VAA tienen un riesgo 1,65 veces mayor de padecer ECV en comparación con la población general²⁵⁰. Este riesgo presenta variaciones geográficas, puede aumentar hasta un 24% en algunas regiones del mundo

y se produce en los primeros cinco años después del diagnóstico.

A su vez, la propia enfermedad y su tratamiento condiciona en estos pacientes la presencia de factores de riesgo vascular como hipertensión arterial y diabetes. Sin embargo, más allá de los factores de riesgo tradicionales, existen mecanismos propios de la enfermedad que contribuyen al aumento del riesgo CV, como la disfunción endotelial que provoca un estado procoagulante y antecede a la formación de la placa aterosclerótica. Los niveles elevados de citocinas proinflamatorias circulantes, la formación de trampas extracelulares de neutrófilos, la activación del sistema del complemento, y la regulación defectuosa de los linfocitos T, son sólo algunos de los múltiples factores que potencian este proceso²⁵¹.

Por todo ello, es necesario realizar una doble aproximación en el manejo de los pacientes con VAA. En primer lugar, es muy importante el diagnóstico precoz y el inicio de un tratamiento adecuado de la enfermedad que permitan controlar la actividad inflamatoria. De forma concomitante, se debe realizar un abordaje intensivo de los factores de riesgo de ECV, especialmente los modificables (hipertensión, dislipemia, tabaquismo, sedentarismo), durante los primeros años tras el diagnóstico de VAA, recomendando ajustes en el estilo de vida, tratamiento farmacológico y seguimiento médico periódico y riguroso. De hecho, un estudio ha demostrado que en este grupo de pacientes los objetivos recomendados para el colesterol LDL y la presión arterial rara vez se cumplen²⁵⁰ (fig. 11).

Las recomendaciones EULAR de 2016 sugerían una revisión anual de los factores de riesgo tradicionales Framingham. Las últimas guías de 2022 no establecen una recomendación temporal específica, pero subrayan la importancia del control de la inflamación vascular, así como el cribado y tratamiento de los factores clásicos de riesgo CV⁶.

Fármacos cardio-nefroprotectores Recomendaciones.

- En caso de proteinuria, deberá realizarse bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) a la dosis máxima tolerada (de acuerdo, principalmente, a la presión arterial y función renal) para alcanzar una proteinuria $< 0,5$ g/día. Como alternativas o tratamientos complementarios pueden utilizarse los antialdosterónicos (espironolactona, eplerenona, finerenona, aceptada por el momento solo para pacientes con diabetes mellitus tipo 2) o los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) (GA: 91%).
- En estadios avanzados de ERC, también es importante abordar otros factores de riesgo CV, como la anemia y el hiperparatiroidismo secundario, siguiendo las guías disponibles al respecto (GA: 100%).

Justificación. En general, los pacientes con VAA experimentan un mayor riesgo de muerte a largo plazo después de su primer año de diagnóstico en comparación con la población

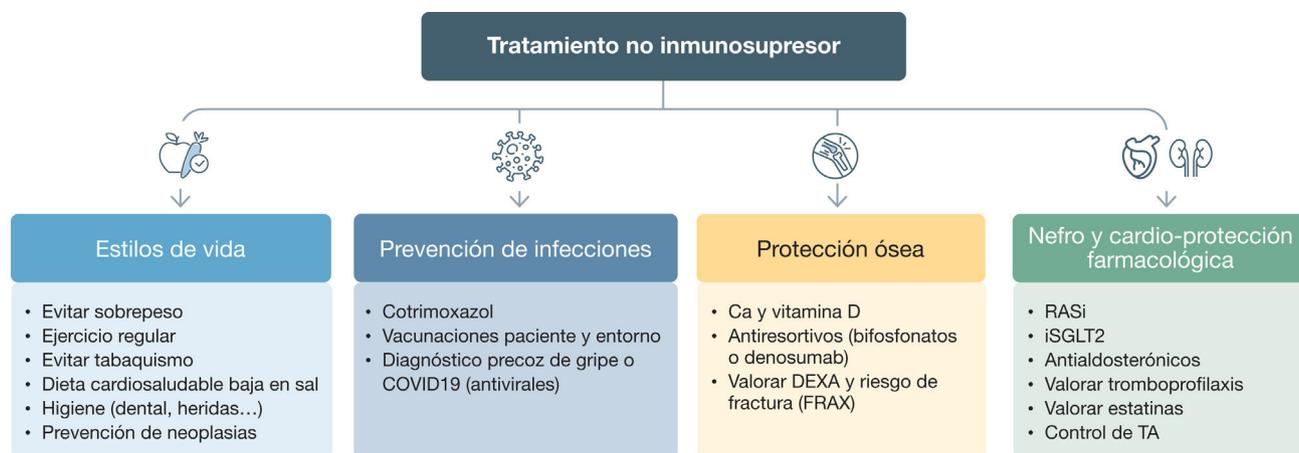


Figura 11 – Tratamiento no inmunosupresor de las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA)
Ca: calcio; **DEXA:** absorciometría con rayos X de doble energía; **RASI:** inhibidores del sistema renina-angiotensina; **iSGLT2:** inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2; **TA:** tensión arterial.

general de la misma edad y sexo y la ECV sigue siendo la causa más importante de muerte junto con las neoplasias y las infecciones^{252,253}.

Además de la naturaleza inflamatoria de la propia enfermedad, incluida la disfunción endotelial y la rigidez arterial, también los efectos a largo plazo del tratamiento inmunosupresor, especialmente si no se controlan adecuadamente, contribuyen significativamente al aumento del riesgo CV en este grupo de pacientes^{254,255}. Entre los factores de riesgo independientes para el exceso de mortalidad, la ERC sigue siendo uno de los principales factores predictivos de un mal pronóstico²⁵⁶. Por lo tanto, los pacientes con VAA y compromiso renal tienen un riesgo significativamente mayor de morbilidad y mortalidad CV como parte de la asociación inherente a la ERC²⁵⁷. Además, varias características fisiopatológicas únicas que afectan el eje cardiorrenal ocurren con mayor frecuencia en pacientes con VAA: la disfunción diastólica e hipertensión pulmonar y la función sistólica reducida^{258,259}. Los iSGLT-2 ejercen efectos cardioprotectores y nefroprotectores inequívocos al reducir la albuminuria y retrasar la progresión de la ERC, porque reducen la hiperfiltración glomerular y modulan la carga de trabajo tubular. Estos profundos efectos clínicos sugieren que la inhibición de SGLT-2 es una vía terapéutica ideal para pacientes con VAA, especialmente cuando ya se han manifestado signos de daño cardíaco o renal. El ensayo DAPA-CKD cambió significativamente nuestra visión del tratamiento de la ERC, que (con todas sus diversas etiologías, que van desde la diabetes y la hipertensión hasta varias formas de GN) debe verse principalmente como una forma única de disfunción orgánica que se puede tratar con éxito²⁶⁰. Actualmente, hay ensayos en preparación para probar dapagliflozina en VAA, como el DAPA-vasculitis. Los pacientes con ERC (albuminuria aislada o con reducción del FGR) deben recibir terapias nefroprotectoras potentes como inhibidores del RAS e iSGLT-2 que afectan tanto la hiperfiltración como la capacidad tubular, reduciendo así la progresión de la ERC y el riesgo CV. (fig. 11).

Por otro lado, debemos considerar el uso de agonistas del receptor GLP1 en pacientes seleccionados (obesos y/o síndrome metabólico), fármacos que han demostrado en diferentes ensayos clínicos su eficacia nefro y cardioprotectora²⁶¹.

Profilaxis antibiótica y vacunaciones Recomendaciones.

- Se recomienda el cribado sistemático de infección latente por *Mycobacterium tuberculosis*, virus hepatotropos y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en todo paciente con VAA. En caso de estar presentes, se manejarán de acuerdo con lo establecido para pacientes inmunocomprometidos de otro origen (GA: 100%).
- Todo paciente con VAA sometido a tratamiento con GC en dosis superiores a 15 mg/día o con RTX o CFM en dosis de inducción, debería recibir profilaxis con cotrimoxazol (GA: 100%).
- Todo paciente diagnosticado de VAA debería recibir vacunación frente a *Streptococcus pneumoniae*, virus del herpes zóster (VHZ), así como una vacuna o dosis de refuerzo frente al SARS-CoV2 y la gripe estacional (GA: 100%).
- En todo paciente sometido a tratamiento con RTX, se recomienda monitorización del nivel de Ig séricas con periodicidad semestral, indicando tratamiento sustitutivo en caso de IgG < 200 mg/dL, y valorando también su administración en pacientes con deficiencias menos marcadas (IgG > 200 mg/dL) e infecciones de repetición (GA: 91%).

Justificación. Las infecciones graves son frecuentes en los pacientes con VAA, con una prevalencia entre el 20 y el 60%, y constituyen la primera causa de muerte en los primeros seis a 12 meses^{130,262,263}, siendo la neumonía bacteriana la infección más frecuente^{264,265}.

Los factores de riesgo de infección son: edad, tabaquismo, insuficiencia renal grave o al debut, dosis acumulada de CFM, leucopenia, hipogammaglobulinemia, número de linfocitos B CD19+ o T CD4+ y dosis altas de GC al inicio^{217,264-267}. En el

ensayo PEXIVAS se compararon dos regímenes de GC, resultando más seguro, en términos de infección grave, el grupo de menor dosis¹¹⁰. Por todo ello, se considera que minimizar el uso de GC constituye una medida eficaz para reducir el riesgo de infección. Estudios recientes sugieren que el avacopan, un antagonista del receptor C5aR2 para la fracción C5a del complemento, permite reducir las dosis de GC y, por consiguiente, el riesgo de infección grave¹¹⁴.

La prevención de infecciones en pacientes con VAA ha sido revisada en las Recomendaciones de Prevención de Infección en Enfermedades Reumáticas Autoinmunes Sistémicas, de la Sociedad Española de Reumatología²⁶⁸. Las medidas generales de higiene, uso de mascarilla en caso de contactos estrechos o convivientes con infección activa, etc., se describen con detalle.

Debería realizarse profilaxis frente a *Pneumocystis jirovecii*, usualmente con cotrimoxazol, en todo paciente con dosis de PDN >15 mg/día, o linfopenia T-CD4 <200 cel/mcl²⁶⁸. Su uso se ha asociado a una menor tasa de infección grave y a una menor mortalidad por infección en pacientes con VAA, particularmente en los tratados con RTX^{263,267}. Las últimas recomendaciones EULAR de manejo de VAA, sugieren mantener cotrimoxazol mientras el paciente reciba tratamiento con RTX o CFM⁶.

Las recomendaciones para prevención de reactivación de la tuberculosis latente no difieren de las de otros pacientes inmunocomprometidos. Se prefieren los test *Interferon-gamma release assay* (IGRA) para su cribado, particularmente en presencia de tratamiento inmunosupresor²⁶⁹. El cribado de infección previa o latente por virus de la hepatitis (VHB, VHC) y VIH es también obligado, existiendo recomendaciones específicas respecto a uso de antivirales en pacientes con serología de infección pasada por VHB que vayan a ser sometidos a tratamiento con GC o RTX²⁶⁸.

En general, las vacunas se pueden considerar seguras en estos pacientes^{268,270}. La vacunación frente a neumococo e influenza se recomienda en todos los casos^{268,271} y resulta habitualmente inmunogénica en pacientes con enfermedad establecida bajo tratamiento estándar²⁷². Se ha recomendado una dosis de refuerzo a las cuatro semanas, además de utilizar la vacuna tetravalente adyuvada, en inmunocomprometidos²⁶⁸.

Los pacientes con VAA tienen mayor riesgo de reactivación del virus varicela-zóster²⁷³, por lo que son candidatos a la vacunación con la vacuna recombinante, aunque no existe evidencia directa en esta población²⁷¹. En la Tabla S9 se resumen las vacunas habitualmente recomendadas.

La terapia con RTX reduce sustancialmente la respuesta a las vacunaciones, siendo recomendable realizar la vacunación al menos dos semanas antes de la dosis de RTX. Sin embargo, la vacuna antigripal no debería retrasarse por este motivo. Se ha recomendado suspender el MTX dos semanas tras la vacunación antigripal con el objetivo de incrementar la respuesta²⁷¹.

La hipogammaglobulinemia se ha relacionado con infección grave²⁷⁴⁻²⁷⁶. El riesgo de hipogammaglobulinemia con RTX se ha asociado con la edad, el uso de GC y las dosis repetidas^{130,275}. Se recomienda monitorizar los niveles de IgG antes de cada curso de RTX⁶, junto con una estimación global del riesgo

de infección. Aunque la evidencia disponible es limitada, se sugiere administrar Ig en pacientes tratados con RTX con infecciones repetidas, sea cual fuere el nivel de IgG²⁷⁶.

La COVID puede resultar más grave en pacientes con enfermedades sistémicas inmunomediadas²⁷⁷⁻²⁸⁰, particularmente en aquellos tratados con inmunosupresores y, sobre todo, RTX^{279,280} (fig. 11). Se recomienda vacunar lo antes posible, con independencia del estado de actividad de la enfermedad, y completar tres dosis y dos dosis de refuerzo más en caso de respuesta inadecuada^{6,279,280}. En caso de infección por SARS-CoV-2, se recomienda suspender los medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) dos semanas, y según las directrices locales, el uso precoz de antivirales con el fin de reducir el riesgo de progresión a COVID grave²⁷⁹⁻²⁸². Paxlovid® y molnupiravir se recomiendan en caso de infección moderada y remdesvir en caso de infección grave²⁸³. La inmunización pasiva mediante anticuerpos monoclonales está en revisión²⁸³.

Prevención de la osteoporosis Recomendaciones.

- Se recomienda la evaluación periódica de osteoporosis en pacientes con VAA, especialmente en aquellos que han recibido o están en tratamiento activo con GC (GA: 100%).
- En pacientes con VAA en tratamiento con GC durante ≥ 3 meses se recomiendan suplementos de calcio y vitamina D, individualizando la introducción de la terapia antirresortiva (GA: 100%).

Justificación. Los pacientes con VAA tienen riesgo de sufrir complicaciones y comorbilidades^{284,285}. La osteoporosis puede ser secundaria a la vasculitis subyacente (por inflamación), al deterioro de la función renal o al tratamiento de la enfermedad, principalmente por el empleo de GC. En una cohorte de pacientes suecos con VAA, la osteoporosis fue la comorbilidad más prevalente, y 4 veces más frecuente que en la población general²⁸⁶. Las fracturas también se han descrito de manera más frecuente en pacientes con VAA que en la población general^{287,288}.

Es importante considerar tanto los efectos beneficiosos de los GC en el control de la enfermedad como su posible toxicidad. Varios estudios han demostrado que la osteoporosis es una complicación frecuente en pacientes con VAA tratados con los GC (14-20%)^{284,289}, y que la dosis acumulada de GC se asocia con la pérdida de masa ósea²⁸⁹. En general, se recomienda utilizar la dosis y la duración de la terapia con GC lo más bajas y cortas posible e introducir otros inmunosupresores como ahorradores de GC²⁹⁰. Sin embargo, algunos pacientes con VAA pueden requerir dosis bajas de GC a largo plazo para mantener la remisión⁶¹. En este sentido, algunos estudios recientes en pacientes con VAA han demostrado resultados alentadores utilizando un régimen de tratamiento con bajas dosis de GC o sin GC^{220,291}. El uso de avacopan ha mostrado ser un tratamiento prometedor para el ahorro de GC, aunque se requieren todavía más trabajos¹¹⁴.

La prevención y el manejo de la osteoporosis por GC se abordan en varios guías y revisiones^{290,292}. En estas guías se recomienda medir la densidad mineral ósea (DMO) mediante

absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) al inicio de la terapia con GC y después de un año. Si la DMO permanece estable, se podría medir cada dos años. Además, las guías ACR recomiendan hacer una evaluación de fracturas vertebrales²⁹⁰. De forma general, en todos los pacientes que reciben cualquier dosis oral de GC con una duración prevista de ≥ 3 meses se sugiere la suplementación de calcio y vitamina D. En pacientes con fractura previa, T-score en DMO menor de -2, o GC con dosis ≥ 20 mg/día, se debe instaurar tratamiento farmacológico, preferentemente con antirresortivos (fig. 11). Esto se basa en la evidencia de que los pacientes que reciben GC se fracturan con valores de DMO más altos, ya que los GC actúan por varios mecanismos que afectan tanto a la calidad como a la DMO²⁹³

Contribución de los autores

Todos los autores participaron en las reuniones periódicas de las recomendaciones, desarrollaron al menos un apartado específico del documento principal, incluyendo la búsqueda y revisión bibliográfica, revisaron, aprobaron y firmaron el documento final, incluyendo el manuscrito principal, las tablas y figuras principales y el material suplementario antes de su envío.

Enrique Morales, Roser Solans e Iñigo Rúa-Figueroa, diseñaron y coordinaron el estudio y realizaron la edición general del manuscrito.

Carmen Mon Mon y Néstor Oliva Dámaso aportaron comentarios durante la fase de revisión pública del documento, que fueron parcialmente adoptados.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Enrique Morales declara haber realizado asesorías y ponencias remuneradas para CSL Vifor, Otsuka, AstraZeneca, Alexion y GSK.

Iñigo Rúa-Figueroa declara haber realizado asesorías y ponencias remuneradas para CSL Vifor y haber recibido financiación para asistir a congresos por parte de Roche y CSL Vifor.

José Luis Callejas Rubio declara haber recibido financiación para asistencia a congresos y realizado ponencias remuneradas para GSK.

Ana Ávila Bernabéu declara haber recibido financiación para asistencia a congresos por parte de CSL Vifor.

Ricardo Blanco Alonso declara haber recibido becas y ayudas a la investigación de AbbVie, MSD y Roche; honorarios por consultoría y ponencias de AbbVie, Pfizer, Roche, Bristol-Myers, Janssen, Lilly, CSL Vifor y MSD.

María C. Cid Xutgla declara haber recibido honorarios por consultoría y ponencias de GSK, CSL Vifor, AstraZeneca y AbbVie, y becas y ayudas a la investigación de Kiniksa Pharmaceuticals Ltd.

Gema Fernández Juárez declara no tener ningún conflicto de interés.

Natalia Mena Vázquez declara no tener ningún conflicto de interés.

Juan José Ríos Blanco declara haber recibido honorarios por consultoría de CSL Vifor.

Joaquín Manrique Escola declara haber recibido financiación para asistencia a congreso por parte de CSL Vifor.

F. Javier Narváez García declara no tener ningún conflicto de interés.

Bernardo Sopeña declara no tener ningún conflicto de interés.

Luis F. Quintana Porras declara haber recibido honorarios por consultoría y ponencias de GSK, CSL Vifor, Novartis y Otsuka.

Susana Romero-Yuste declara no tener ningún conflicto de interés.

Roser Solans Laqué declara haber recibido honorarios por ponencias de GSK, Astra-Zeneca y CSL Vifor.

Agradecimientos

Los autores de este manuscrito agradecen a CSL Vifor su colaboración en la logística de las reuniones de preparación del manuscrito.

Los autores de este manuscrito agradecen a Adalia Farma S.L el apoyo en la elaboración, realización de gráficos y ejecución final del manuscrito.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.nefro.2024.07.004](https://doi.org/10.1016/j.nefro.2024.07.004).

BIBLIOGRAFÍA

- Guchelaar NAD, Waling MM, Adhin AA, van Daele PLA, Schreurs MWJ, Rombach SM. The value of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) testing for the diagnosis of ANCA-associated vasculitis, a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2021;20:102716, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102716>.
- Ross C, Makhzoum JP, Pagnoux C. Updates in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Rheumatol*. 2022;9:153–66, <http://dx.doi.org/10.5152/eujrheum.2022.20248>.
- Chevet B, Cornec D, Casal Moura M, Cornec-Le Gall E, Fervenza FC, Warrington KJ, et al. Diagnosing and treating ANCA-associated vasculitis: an updated review for clinical practice. *Rheumatology*. 2023;62:1787–803, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keac623>.
- Yaseen K, Mandell BF. ANCA associated vasculitis (AAV): a review for internists. *Postgrad Med*. 2023;135:3–13, <http://dx.doi.org/10.1080/00325481.2022.2102368>.
- Kronbichler A, Bajema IM, Bruchfeld A, Kirsztajn GM, Stone JH. Diagnosis and management of ANCA-associated vasculitis. *Lancet*. 2024;403:683–98, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01736-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01736-1).
- Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update.

- Ann Rheum Dis. 2024;83:30–47, <http://dx.doi.org/10.1136/ard-2022-223764>.
7. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1–11, <http://dx.doi.org/10.1002/art.37715>.
 8. Fries JF, Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Arend WP, Calabrese LH, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Summary. *Arthritis Rheum.* 1990;33:1135–6, <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780330812>.
 9. Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, McShane DJ, Arend WP, Calabrese LH, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Patients and methods. *Arthritis Rheum.* 1990;33:1068–73, <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780330803>.
 10. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1990;33:1101–7, <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780330807>.
 11. Seeliger B, Sznajd J, Robson JC, Judge A, Craven A, Grayson PC, et al. Are the 1990 American College of Rheumatology vasculitis classification criteria still valid? *Rheumatology.* 2017;56:1154–61, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kex075>.
 12. Robson JC, Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Craven A, Judge A, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81:315–20, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221795>.
 13. Suppiah R, Robson JC, Grayson PC, Ponte C, Craven A, Khalid S, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81:321–6, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221796>.
 14. Pyo JY, Lee LE, Park Y-B, Lee S-W. Comparison of the 2022 ACR/EULAR Classification Criteria for Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis with Previous Criteria. *Yonsei Med J.* 2023;64:11–7, <http://dx.doi.org/10.3349/ymj.2022.0435>.
 15. Suppiah R, Robson JC, Grayson PC, Ponte C, Craven A, Khalid S, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Microscopic Polyangiitis. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74:400–6, <http://dx.doi.org/10.1002/art.41983>.
 16. Watts R, Lane S, Hanslik T, Hauser T, Hellmich B, Koldingsnes W, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:222–7, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.054593>.
 17. Westman KW, Bygren PG, Eilert I, Wiik A, Wieslander J. Rapid screening assay for anti-GBM antibody and ANCA; an important tool for the differential diagnosis of pulmonary renal syndromes. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12:1863–8, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/12.9.1863>.
 18. Basic-Jukic N, Kes P, Glavas-Boras S, Brunetta B, Bubic-Filipi L, Puretic Z. Complications of therapeutic plasma exchange: experience with 4857 treatments. *Ther Apher Dial.* 2005;9:391–5, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.2005.00319.x>.
 19. Corapi KM, Chen JLT, Balk EM, Gordon CE. Bleeding complications of native kidney biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2012;60:62–73, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.02.330>.
 20. Aasarød K, Bostad L, Hammerstrøm J, Jørstad S, Iversen BM. Renal histopathology and clinical course in 94 patients with Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16:953–60, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/16.5.953>.
 21. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, Jennette JC, Joh K, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:1628–36, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2010050477>.
 22. 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;14:220–5, <http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfaa073>.
 23. Casal Moura M, Fervenza FC, Specks U, Sethi S. Kidney biopsy chronicity grading in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37:1710–21, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfab250>.
 24. Nezam D, Porcher R, Grolleau F, Morel P, Titeca-Beauport D, Faguer S, et al. Kidney Histopathology Can Predict Kidney Function in ANCA-Associated Vasculitides with Acute Kidney Injury Treated with Plasma Exchanges. *J Am Soc Nephrol.* 2022;33:628–37, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2021060771>.
 25. Borner U, Landis BN, Banz Y, Villiger P, Ballinari P, Caversaccio M, et al. Diagnostic value of biopsies in identifying cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibody-negative localized Wegener's granulomatosis presenting primarily with sinonasal disease. *Am J Rhinol Allergy.* 2012;26:475–80, <http://dx.doi.org/10.2500/ajra.2012.26.3825>.
 26. Devaney KO, Travis WD, Hoffman G, Leavitt R, Lebovics R, Fauci AS. Interpretation of head and neck biopsies in Wegener's granulomatosis. A pathologic study of 126 biopsies in 70 patients. *Am J Surg Pathol.* 1990;14:555–64, <http://dx.doi.org/10.1097/0000478-199006000-00006>.
 27. Koike H, Nishi R, Ohyama K, Morozumi S, Kawagashira Y, Furukawa S, et al. ANCA-Associated Vasculitic Neuropathies: A Review. *Neurol Ther.* 2022;11:21–38, <http://dx.doi.org/10.1007/s40120-021-00315-7>.
 28. Lacou M, Leroy M, Lan NL, Toquet C, Espitia-Thibault A, Gravelleau J, et al. Muscle biopsy in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: diagnostic yield depends on anti-neutrophil cytoplasmic antibody type, sex and neutrophil count. *Rheumatology.* 2021;60:699–707, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keaa233>.
 29. Villiger PM, Guillevin L. Microscopic polyangiitis: Clinical presentation. *Autoimmun Rev.* 2010;9:812–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2010.07.009>.
 30. Gibson LE. Cutaneous manifestations of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis (AAV): a concise review with emphasis on clinical and histopathologic correlation. *Int J Dermatol.* 2022;61:1442–51, <http://dx.doi.org/10.1111/ijd.16247>.
 31. Geetha D, Jefferson JA. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis.* 2020;75:124–37, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.04.031>.
 32. Konstantouli AM, Lioulios G, Stai S, Moysidou E, Fylaktou A, Papagianni A, et al. Type of ANCA May Be Indispensable in Distinguishing Subphenotypes of Different Clinical Entities in ANCA-Associated Vasculitis. *Life (Basel).* 2022;12:1467, <http://dx.doi.org/10.3390/life12101467>.
 33. Al-Soudi A, Vegting Y, Klarenbeek PL, Hilhorst ML. Do Relapses Follow ANCA Rises? A Systematic Review and Meta-Analysis on the Value of Serial ANCA Level Evaluation. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:844112, <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2022.844112>.
 34. Mahr A, Katsahian S, Varet H, Guillevin L, Hagen EC, Höglund P, et al. Revisiting the classification of clinical phenotypes of

- anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a cluster analysis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1003–10, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201750>.
35. Merindol J, Levraut M, Seitz-Polski B, Morand L, Martis N. Diagnostic significance of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) titres: a retrospective case-control study. *RMD Open*. 2023;9:e003113, <http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2023-003113>.
 36. Walker BS, Peterson LK, Koenig C, White SK, Schmidt RL, Tebo AE. Performance of MPO-ANCA and PR3-ANCA immunoassays for the stratification of specific ANCA-associated vasculitis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2022;21:103100, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2022.103100>.
 37. Cornec D, Cornec-Le Gall E, Fervenza FC, Specks U. ANCA-associated vasculitis - clinical utility of using ANCA specificity to classify patients. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12:570–9, <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2016.123>.
 38. Mehta P, Balakrishnan A, Phatak S, Pathak M, Ahmed S. Diagnostic accuracy of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in predicting relapses of ANCA-associated vasculitis: systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2023;43:437–48, <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-022-05192-3>.
 39. van Dam LS, Dirikgil E, Bredewold EW, Ray A, Bakker JA, van Kooten C, et al. PR3-ANCAs predict relapses in ANCA-associated vasculitis patients after rituximab. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36:1408–17, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfaa066>.
 40. Tedesco M, Gallieni M, Pellegata F, Cozzolino M, Alberici F. Update on ANCA-associated vasculitis: from biomarkers to therapy. *J Nephrol*. 2019;32:871–82, <http://dx.doi.org/10.1007/s40620-019-00628-9>.
 41. Magrey MN, Villa-Forte A, Koenig CL, Myles JL, Hoffman GS. Persistent hematuria after induction of remission in Wegener granulomatosis: a therapeutic dilemma. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88:315–21, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0b013e3181c101cc>.
 42. Benichou N, Charles P, Terrier B, Jones RB, Hiemstra T, Mouthon L, et al. Proteinuria and hematuria after remission induction are associated with outcome in ANCA-associated vasculitis. *Kidney Int*. 2023;103:1144–55, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2023.02.029>.
 43. Gou S-J, Yuan J, Chen M, Yu F, Zhao M-H. Circulating complement activation in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Kidney Int*. 2013;83:129–37, <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2012.313>.
 44. Morris AD, Rowbottom AW, Martin FL, Woywodt A, Dhaygude AP. Biomarkers in ANCA-Associated Vasculitis: Potential Pitfalls and Future Prospects. *Kidney360*. 2021;2:586–97, <http://dx.doi.org/10.34067/KID.0006432020>.
 45. Ahn SS, Jung SM, Song JJ, Park Y-B, Lee S-W. Neutrophil to lymphocyte ratio at diagnosis can estimate vasculitis activity and poor prognosis in patients with ANCA-associated vasculitis: a retrospective study. *BMC Nephrol*. 2018;19:187, <http://dx.doi.org/10.1186/s12882-018-0992-4>.
 46. Chen M, Wang F, Zhao M-H. Circulating neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a useful biomarker for assessing disease activity of ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology*. 2009;48:355–8, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ken500>.
 47. Wojciechowska JK, Krajewski W, Kościńska-Kasprzak K, Zatoński T. Serum cytokines in ANCA-associated vasculitis: Correlation with disease-related clinical and laboratory findings. *Med Clin (Barc)*. 2021;157:464–72, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2020.07.036>.
 48. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM*. 1994;87:671–8.
 49. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, Carruthers D, Dasgupta B, Dubey S, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1827–32, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.101279>.
 50. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O, et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1996;75:17–28, <http://dx.doi.org/10.1097/00005792-199601000-00003>.
 51. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Toumelin PL, et al. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore)*. 2011;90:19–27, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0b013e318205a4c6>.
 52. Draibe JB, Fulladosa X, Cruzado JM, Torras J, Salama AD. Current and novel biomarkers in anti-neutrophil cytoplasm-associated vasculitis. *Clin Kidney J*. 2016;9:547–51, <http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfw056>.
 53. Eriksson P, Sandell C, Backetman K, Emerud J. B cell abnormalities in Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis: role of CD25 + -expressing B cells. *J Rheumatol*. 2010;37:2086–95, <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.100074>.
 54. Manrique J, Chan E, Hartzell S, Mon-Wei Yu S, Cantarelli C, Fernandez LF, et al. Circulating B Cells Plasma Cells, and Treg Associate with ANCA Levels in ANCA-associated Vasculitis. *Kidney Int Rep*. 2020;6:496–500, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2020.11.016>.
 55. Crnogorac M, Horvatic I, Kacinari P, Ljubanovic DG, Galesic K. Serum C3 complement levels in ANCA associated vasculitis at diagnosis is a predictor of patient and renal outcome. *J Nephrol*. 2018;31:257–62, <http://dx.doi.org/10.1007/s40620-017-0445-3>.
 56. Monach PA, Warner RL, Tomasson G, Specks U, Stone JH, Ding L, et al. Serum proteins reflecting inflammation, injury and repair as biomarkers of disease activity in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1342–50, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201981>.
 57. Moran SM, Monach PA, Zgaga L, Cuthbertson D, Carette S, Khalidi NA, et al. Urinary soluble CD163 and monocyte chemoattractant protein-1 in the identification of subtle renal flare in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35:283–91, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfy300>.
 58. O'Reilly VP, Wong L, Kennedy C, Elliot LA, O'Meachair S, Coughlan AM, et al. Urinary Soluble CD163 in Active Renal Vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27:2906–16, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2015050511>.
 59. Dekkema GJ, Abdulahad WH, Bijma T, Moran SM, Ryan L, Little MA, et al. Urinary and serum soluble CD25 complements urinary soluble CD163 to detect active renal anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis: a cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34:234–42, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfy018>.
 60. 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. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1583–94, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209133>.
 61. 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. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73:1366–83, <http://dx.doi.org/10.1002/art.41773>.
62. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100:753–79, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.015>.
 63. Suppiah R, Mukhtyar C, Flossmann O, Alberici F, Baslund B, Batra R, et al. A cross-sectional study of the Birmingham Vasculitis Activity Score version 3 in systemic vasculitis. *Rheumatology.* 2011;50:899–905, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keq400>.
 64. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, Kitass GD, Gordon C, Savage CO, et al. Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum.* 1997;40:371–80, <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780400222>.
 65. Gayraud M, Guillevin L, le Toumelin P, Cohen P, Lhote F, Casassus P, et al. Long-term followup of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: analysis of four prospective trials including 278 patients. *Arthritis Rheum.* 2001;44:666–75, [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200103\)44:3<666::AID-ANR116>3.0.CO;2-A](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200103)44:3<666::AID-ANR116>3.0.CO;2-A).
 66. Merkel PA, Cuthbertson DD, Hellmich B, Hoffman GS, Jayne DRW, Kallenberg CGM, et al. Comparison of disease activity measures for anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA)-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:103–6, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.097758>.
 67. Chen M, Yu F, Zhao M-H. Relapses in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis: likely to begin with the same organ as initial onset. *J Rheumatol.* 2008;35:448–50.
 68. Grayson PC, Cuthbertson D, Carette S, Hoffman GS, Khalidi NA, Koenig CL, et al. New features of disease after diagnosis in 6 forms of systemic vasculitis. *J Rheumatol.* 2013;40:1905–12, <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.121473>.
 69. Hogan SL, Falk RJ, Chin H, Cai J, Jennette CE, Jennette JC, et al. Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis. *Ann Intern Med.* 2005;143:621–31, <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-143-9-200511010-00005>.
 70. Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2013;369:417–27, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1213277>.
 71. Kitching AR, Anders H-J, Basu N, Brouwer E, Gordon J, Jayne DR, et al. ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6:71, <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-020-0204-y>.
 72. Harper L, Morgan MD, Walsh M, Hoglund P, Westman K, Flossmann O, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:955–60, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200477>.
 73. Bantis C, Stangou M, Schlaugat C, Alexopoulos E, Pantzaki A, Memmos D, et al. Is presence of ANCA in crescentic IgA nephropathy a coincidence or novel clinical entity? A case series. *Am J Kidney Dis.* 2010;55:259–68, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.09.031>.
 74. Jayne DR, Gaskin G, Pusey CD, Lockwood CM. ANCA and predicting relapse in systemic vasculitis. *QJM.* 1995;88:127–33.
 75. Rhee RL, Davis JC, Ding L, Fervenza FC, Hoffman GS, Kallenberg CGM, et al. The Utility of Urinalysis in Determining the Risk of Renal Relapse in ANCA-Associated Vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13:251–7, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.04160417>.
 76. Fussner LA, Hummel AM, Schroeder DR, Silva F, Cartin-Ceba R, Snyder MR, et al. Factors Determining the Clinical Utility of Serial Measurements of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies Targeting Proteinase 3. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:1700–10, <http://dx.doi.org/10.1002/art.39637>.
 77. Groh M, Pagnoux C, Baldini C, Bel E, Bottero P, Cottin V, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *Eur J Intern Med.* 2015;26:545–53, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2015.04.022>.
 78. Jennette JC, Nachman PH. ANCA Glomerulonephritis and Vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12:1680–91, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.02500317>.
 79. Terrier B, Pagnoux C, Perrodeau É, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, et al. Long-term efficacy of remission-maintenance regimens for ANCA-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:1150–6, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212768>.
 80. Karras A, Pagnoux C, Haubitz M, de Groot K, Puechal X, Tervaert JWC, et al. Randomised controlled trial of prolonged treatment in the remission phase of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1662–8, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211123>.
 81. Charles P, Perrodeau É, Samson M, Bonnotte B, Néel A, Agard C, et al. Long-Term Rituximab Use to Maintain Remission of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2020;173:179–87, <http://dx.doi.org/10.7326/M19-3827>.
 82. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) ANCA Vasculitis Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis. *Kidney Int.* 2024;105:S71–116, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.008>.
 83. Ponte C, Águeda AF, Luqmani RA. Clinical features and structured clinical evaluation of vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018;32:31–51, <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2018.10.001>.
 84. Robson JC, Dawson J, Cronholm PF, Ashdown S, Easley E, Kellom KS, et al. Patient perceptions of glucocorticoids in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Rheumatol Int.* 2018;38:675–82, <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-017-3855-6>.
 85. Miloslavsky EM, Naden RP, Bijlsma JWJ, Brogan PA, Brown ES, Brunetta P, et al. Development of a Glucocorticoid Toxicity Index (GTI) using multicriteria decision analysis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:543–6, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210002>.
 86. Robson JC, Tomasson G, Milman N, Ashdown S, Boonen A, Casey GC, et al. OMERACT Endorsement of Patient-reported Outcome Instruments in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis. *J Rheumatol.* 2017;44:1529–35, <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.161139>.
 87. Robson JC, Dawson J, Doll H, Cronholm PF, Milman N, Kellom K, et al. Validation of the ANCA-associated vasculitis patient-reported outcomes (AAV-PRO) questionnaire. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:1157–64, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212713>.
 88. Savige J, Gillis D, Benson E, Davies D, Esnault V, Falk RJ, et al. International Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA). *Am J Clin Pathol.* 1999;111:507–13, <http://dx.doi.org/10.1093/ajcp/111.4.507>.
 89. Moiseev S, Cohen Tervaert JW, Arimura Y, Bogdanos DP, Csernok E, Damoiseaux J, et al. 2020 international consensus on ANCA testing beyond systemic vasculitis. *Autoimmun*

- Rev. 2020;19:102618, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102618>.
90. Tomasson G, Grayson PC, Mahr AD, Lavalley M, Merkel PA. Value of ANCA measurements during remission to predict a relapse of ANCA-associated vasculitis—a meta-analysis. *Rheumatology*. 2012;51:100–9, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ker280>.
 91. de Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JWC, Feighery C, Gregorini G, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2461–9, <http://dx.doi.org/10.1002/art.21142>.
 92. Jones RB, Hiemstra TF, Ballarin J, Blockmans DE, Brogan P, Bruchfeld A, 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, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214245>.
 93. Langford CA, Sneller MC, Hallahan CW, Hoffman GS, Kammerer WA, Talar-Williams C, et al. Clinical features and therapeutic management of subglottic stenosis in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 1996;39:1754–60, <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780391020>.
 94. Solans-Laqué R, Bosch-Gil J, Canela M, Lorente J, Pallisa E, Vilardell-Tarrés M. Clinical features and therapeutic management of subglottic stenosis in patients with Wegener's granulomatosis. *Lupus*. 2008;17:832–6, <http://dx.doi.org/10.1177/0961203308089693>.
 95. Quinn KA, Gelbard A, Sibley C, Sirajuddin A, Ferrada MA, Chen M, et al. Subglottic stenosis and endobronchial disease in granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology*. 2019;58:2203–11, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kez217>.
 96. Girard C, Charles P, Terrier B, Bussonne G, Cohen P, Pagnoux C, et al. Tracheobronchial Stenoses in Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's): A Report on 26 Cases. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e1088, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000001088>.
 97. Hoffman GS, Thomas-Golbanov CK, Chan J, Akst LM, Eliachar I. Treatment of subglottic stenosis, due to Wegener's granulomatosis, with intralesional corticosteroids and dilation. *J Rheumatol*. 2003;30:1017–21.
 98. Shitrit D, Kuchuk M, Zismanov V, Rahman NA, Amital A, Kramer MR. Bronchoscopic balloon dilatation of tracheobronchial stenosis: long-term follow-up. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;38:198–202, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcts.2009.11.056>.
 99. Chen LW, Lina I, Motz K, Berges AJ, Ospino R, Seo P, et al. Factors Affecting Dilation Interval in Patients With Granulomatosis With Polyangiitis-Associated Subglottic and Glottic Stenosis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021;165:845–53, <http://dx.doi.org/10.1177/01945998211004264>.
 100. Ezzat WH, Compton RA, Basa KC, Levi J. Reconstructive Techniques for the Saddle Nose Deformity in Granulomatosis With Polyangiitis: A Systematic Review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;143:507–12, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoto.2016.3484>.
 101. Pendolino AL, Unadkat S, Zhang H, Pendolino M, Bianchi G, Randhawa PS, et al. The role of surgery in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides affecting the nose and sinuses: A systematic review. *SAGE Open Med*. 2020;8, <http://dx.doi.org/10.1177/2050312120936731>, 2050312120936731.
 102. Hernández-Rodríguez J, Hoffman GS, Koenig CL. Surgical interventions and local therapy for Wegener's granulomatosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22:29–36, <http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0b013e328333e9e9>.
 103. Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, Bacon P, Cohen-Tervaert JW, Guillevin L, et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:605–17, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.062711>.
 104. de Groot K, Harper L, Jayne DRW, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;150:670–80, <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-150-10-200905190-00004>.
 105. Terrier B, Darbon R, Durel C-A, Hachulla E, Karras A, Maillard H, et al. French recommendations for the management of systemic necrotizing vasculitides (polyarteritis nodosa and ANCA-associated vasculitides). *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15:351, <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-020-01621-3>.
 106. Chalisey A, Karim M. Guidelines for the Management of ANCA-Associated Vasculitis with Renal Involvement. Norfolk and Norwich University Hospitals NHS Foundation Trust. [Internet], [consultado 11 Nov 2023]. Disponible en: <https://www.nnuh.nhs.uk/publication/guidelines-for-the-management-of-anca-associated-vasculitis-v1-2/>
 107. 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, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0909905>.
 108. Jones RB, Tervaert JWC, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh C-A, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363:211–20, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0909169>.
 109. Bénard V, Farhat C, Zarandi-Nowroozi M, Durand M, Charles P, Puéchal X, et al. Comparison of Two Rituximab Induction Regimens for Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: Systematic Review and Meta-Analysis. *ACR Open Rheumatol*. 2021;3:484–94, <http://dx.doi.org/10.1002/acr2.11274>.
 110. Walsh M, Merkel PA, Peh C-A, Szpirt WM, Puéchal X, Fujimoto S, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 2020;382:622–31, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1803537>.
 111. Furuta S, Nakagomi D, Kobayashi Y, Hiraguri M, Sugiyama T, Amano K, et al. Effect of Reduced-Dose vs High-Dose Glucocorticoids Added to Rituximab on Remission Induction in ANCA-Associated Vasculitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325:2178–87, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.6615>.
 112. Smith RM, Jones RB, Specks U, Bond S, Nodale M, Aljayyousi R, et al. Rituximab as therapy to induce remission after relapse in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:1243–9, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216863>.
 113. Tavneos®. EMA. Ficha técnica. [Internet]. [consultado 22 Abr 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211605002/FT_1211605002.html
 114. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P, ADVOCATE Study Group. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 2021;384:599–609, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2023386>.
 115. Collard HR, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. *Clin Chest Med*. 2004;25:583–92, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2004.04.007>.
 116. Gulati K, Edwards H, Predecki M, Cairns TD, Condon M, Galliford J, et al. Combination treatment with rituximab, low-dose cyclophosphamide and plasma exchange for severe antineutrophil cytoplasmic antibody-associated

- vasculitis. *Kidney Int.* 2021;100:1316–24, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2021.08.025>.
117. Toyoda T, Yates M, Watts RA. Is There Still a Role of Plasma Exchange in the Current Management of ANCA-Associated Vasculitides? *Curr Rheumatol Rep.* 2022;24:111–7, <http://dx.doi.org/10.1007/s11926-022-01064-8>.
 118. Clowse MEB, Copland SC, Hsieh T-C, Chow S-C, Hoffman GS, Merkel PA, et al. Ovarian reserve diminished by oral cyclophosphamide therapy for granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63:1777–81, <http://dx.doi.org/10.1002/acr.20605>.
 119. Soares PMF, Ferreira Borba E, Bonfa E, Hallak J, Corrêa AL, Silva CAA. Gonad evaluation in male systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2352–61, <http://dx.doi.org/10.1002/art.22660>.
 120. van Daalen EE, Rizzo R, Kronbichler A, Wolterbeek R, Bruijn JA, Jayne DR, et al. Effect of rituximab on malignancy risk in patients with ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1064–9, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209925>.
 121. Belmont HM. Treatment of ANCA-associated systemic vasculitis. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2006;64:60–6.
 122. de Groot K, Adu D, Savage CO, EUVAS (European vasculitis study group). The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16:2018–27, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/16.10.2018>.
 123. Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa I, Erausquin Arruabarrena C. Treatment of ANCA-associated systemic vasculitis. *Reumatol Clin.* 2010;6:161–72, <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2009.01.009>.
 124. Pagnoux C, Quéméneur T, Ninet J, Diot E, Kyndt X, de Wazières B, et al. Treatment of systemic necrotizing vasculitides in patients aged sixty-five years or older: results of a multicenter, open-label, randomized controlled trial of corticosteroid and cyclophosphamide-based induction therapy. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67:1117–27, <http://dx.doi.org/10.1002/art.39011>.
 125. Ysermans R, Busch MH, Aendekerk JP, Damoiseaux JGMC, van Paassen P. Adding low dose cyclophosphamide to rituximab for remission-induction may prolong relapse-free survival in patients with ANCA vasculitis: A retrospective study. *J Transl Autoimmun.* 2022;6:100178, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtauto.2022.1001.78>.
 126. Cortazar FB, Muhsin SA, Pendergraft WF, Wallace ZS, Dunbar C, Laliberte K, et al. Combination Therapy With Rituximab and Cyclophosphamide for Remission Induction in ANCA Vasculitis. *Kidney Int Rep.* 2017;3:394–402, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2017.11.004>.
 127. McAdoo SP, Medjeral-Thomas N, Gopaluni S, Tanna A, Mansfield N, Galliford J, et al. Long-term follow-up of a combined rituximab and cyclophosphamide regimen in renal anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34:63–73, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfx378>.
 128. Venhoff N, Effelsberg NM, Salzer U, Warnatz K, Peter HH, Lebrecht D, et al. Impact of rituximab on immunoglobulin concentrations and B cell numbers after cyclophosphamide treatment in patients with ANCA-associated vasculitides. *PLoS One.* 2012;7:e37626, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0037626>.
 129. Dirikgil E, van Leeuwen JR, Bredewold OW, Ray A, Jonker JT, Soonawala D, et al. ExplorINg DURable Remission with Rituximab in ANCA-associated vasculitis (ENDURANCE trial): protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2022;12:e061339, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2022-061339>.
 130. Smith R. Complications of therapy for ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology.* 2020;59:iii74–8, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kez618>.
 131. Heijl C, Harper L, Flossmann O, Stücker I, Scott DGI, Watts RA, et al. Incidence of malignancy in patients treated for antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: follow-up data from European Vasculitis Study Group clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1415–21, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.145250>.
 132. Monach PA, Arnold LM, Merkel PA. Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases: a data-driven review. *Arthritis Rheum.* 2010;62:9–21, <http://dx.doi.org/10.1002/art.25061>.
 133. Ejaz K, Abid D, Juneau P, Chu J, Hasni S. Use of gonadotropin-releasing hormone agonists for ovarian preservation in patients receiving cyclophosphamide for systemic lupus erythematosus: A meta-analysis. *Lupus.* 2022;31:1706–13, <http://dx.doi.org/10.1177/09612033221128740>.
 134. Dooley MA, Nair R. Therapy Insight: preserving fertility in cyclophosphamide-treated patients with rheumatic disease. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2008;4:250–7, <http://dx.doi.org/10.1038/npcrheum0770>.
 135. Chanouzas D, McGregor JAG, Nightingale P, Salama AD, Szpirt WM, Basu N, et al. Intravenous pulse methylprednisolone for induction of remission in severe ANCA associated Vasculitis: a multi-center retrospective cohort study. *BMC Nephrol.* 2019;20:58, <http://dx.doi.org/10.1186/s12882-019-1226-0>.
 136. Furuta S, Sugiyama T, Umibe T, Kaneko Y, Amano K, Kurasawa K, et al. Low-dose glucocorticoids plus rituximab versus high-dose glucocorticoids plus rituximab for remission induction in ANCA-associated vasculitis (LoVAS): protocol for a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2017;7:e018748, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018748>.
 137. Smith RM, Jones RB, Specks U, Bond S, Nodale M, Al-Jayyousi R, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance of remission for patients with ANCA-associated vasculitis and relapsing disease: an international randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2023;82:937–44, <http://dx.doi.org/10.1136/ard-2022-223559>.
 138. Oliva-Damaso N, Bomback AS. Intravenous Methylprednisolone in Induction Therapy for ANCA-Associated Vasculitis: How Low Can We Go? *Kidney360.* 2023;4:e1199–200, <http://dx.doi.org/10.34067/KID.0000000000000257>.
 139. Jennette JC. Implications for pathogenesis of patterns of injury in small- and medium-sized-vessel vasculitis. *Cleve Clin J Med.* 2002;69 Suppl 2:SII33–8, <http://dx.doi.org/10.3949/ccjm.69.suppl.2.sii33>.
 140. Xiao H, Schreiber A, Heeringa P, Falk RJ, Jennette JC. Alternative complement pathway in the pathogenesis of disease mediated by anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Am J Pathol.* 2007;170:52–64, <http://dx.doi.org/10.2353/ajpath.2007.060573>.
 141. Chen M, Jayne DRW, Zhao M-H. Complement in ANCA-associated vasculitis: mechanisms and implications for management. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13:359–67, <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2017.37>.
 142. Chen S-F, Wang F-M, Li Z-Y, Yu F, Zhao M-H, Chen M. Plasma complement factor H is associated with disease activity of patients with ANCA-associated vasculitis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:129, <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-015-0656-8>.
 143. Chen S-F, Wang F-M, Li Z-Y, Yu F, Chen M, Zhao M-H. Complement Factor H Inhibits Anti-Neutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Induced Neutrophil Activation by Interacting

- With Neutrophils. *Front Immunol.* 2018;9:559, <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2018.00559>.
144. Schreiber A, Xiao H, Jennette JC, Schneider W, Luft FC, Kettritz R. C5a receptor mediates neutrophil activation and ANCA-induced glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:289–98, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2008050497>.
 145. Camous L, Roumenina L, Bigot S, Brachemi S, Frémeaux-Bacchi V, Lesavre P, et al. Complement alternative pathway acts as a positive feedback amplification of neutrophil activation. *Blood.* 2011;117:1340–9, <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2010-05-283564>.
 146. Xiao H, Dairaghi DJ, Powers JP, Ertl LS, Baumgart T, Wang Y, et al. C5a receptor (CD88) blockade protects against MPO-ANCA GN. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25:225–31, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2013020143>.
 147. Huugen D, van Esch A, Xiao H, Peutz-Kootstra CJ, Buurman WA, Tervaert JWC, et al. Inhibition of complement factor C5 protects against anti-myeloperoxidase antibody-mediated glomerulonephritis in mice. *Kidney Int.* 2007;71:646–54, <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5002103>.
 148. Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, Schaefer M, Venning MC, Hamilton P, et al. Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:2756–67, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2016111179>.
 149. Merkel PA, Niles J, Jimenez R, Spiera RF, Rovin BH, Bombardieri A, et al. Adjunctive Treatment With Avacopan, an Oral C5a Receptor Inhibitor, in Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *ACR Open Rheumatol.* 2020;2:662–71, <http://dx.doi.org/10.1002/acr2.11185>.
 150. Cortazar FB, Niles JL, Jayne DRW, Merkel PA, Bruchfeld A, Yue H, et al. Renal Recovery for Patients with ANCA-Associated Vasculitis and Low eGFR in the ADVOCATE Trial of Avacopan. *Kidney Int Rep.* 2023;8:860–70, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2023.01.039>.
 151. Huijzena N, Zonozi R, Rosenthal J, Laliberte K, Niles JL, Cortazar FB. Treatment of Aggressive Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis With Eculizumab. *Kidney Int Rep.* 2020;5:542–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2019.11.021>.
 152. InflaRx N.V. InflaRx Announces Positive Topline Results for Vilobelimab from the U.S. Phase II ANCA-Associated Vasculitis IXPLORE Study. *GlobeNewswire News Room.* [Internet], [consultado 11 Nov 2023]. Disponible en: <https://www.globenewswire.com/en/news-release/2021/05/11/2227670/0/en/InflaRx-Announces-Positive-Topline-Results-for-Vilobelimab-from-the-U-S-Phase-II-ANCA-Associated-Vasculitis-IXPLORE-Study.html>
 153. Wilde B, van Paassen P, Witzke O, Cohen Tervaert JW. New pathophysiological insights and treatment of ANCA-associated vasculitis. *Kidney Int.* 2011;79:599–612, <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2010472>.
 154. Zeng L, Walsh M, Guyatt GH, Siemienuk RAC, 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, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj-2021-064597>.
 155. Bauer PR, Ostermann M, Russell L, Robba C, David S, Ferreyro BL, et al. Plasma exchange in the intensive care unit: a narrative review. *Intensive Care Med.* 2022;48:1382–96, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-022-06793-z>.
 156. Walsh M, Casian A, Flossmann O, Westman K, Höglund P, Pusey C, et al. Long-term follow-up of patients with severe ANCA-associated vasculitis comparing plasma exchange to intravenous methylprednisolone treatment is unclear. *Kidney Int.* 2013;84:397–402, <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2013131>.
 157. Jayne DRW, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillemin L, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:2180–8, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2007010090>.
 158. Walsh M, Collister D, Zeng L, Merkel PA, Pusey CD, Guyatt G, et al. The effects of plasma exchange in patients with ANCA-associated vasculitis: an updated systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2022;376:e064604, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj-2021-064604>.
 159. Casal Moura M, Irazabal MV, Eirin A, Zand L, Sethi S, Borah BJ, et al. Efficacy of Rituximab and Plasma Exchange in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis with Severe Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31:2688–704, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2019111197>.
 160. Cartin-Ceba R, Diaz-Caballero L, Al-Qadi MO, Tryfon S, Fervenza FC, Ytterberg SR, et al. Diffuse Alveolar Hemorrhage Secondary to Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: Predictors of Respiratory Failure and Clinical Outcomes. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:1467–76, <http://dx.doi.org/10.1002/art.39562>.
 161. De Vriese AS, Fervenza FC. PEXIVAS: The End of Plasmapheresis for ANCA-Associated Vasculitis? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;16:307–9, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.10550620>.
 162. Kronbichler A, Jayne DRW. ANCA Renal Risk Score: is prediction of end-stage renal disease at baseline possible? *Kidney Int.* 2018;94:1045–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2018.10.001>.
 163. Han F, Liu G, Zhang X, Li X, He Q, He X, et al. Effects of mycophenolate mofetil combined with corticosteroids for induction therapy of microscopic polyangiitis. *Am J Nephrol.* 2011;33:185–92, <http://dx.doi.org/10.1159/000324364>.
 164. Hu W, Liu C, Xie H, Chen H, Liu Z, Li L. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for inducing remission of ANCA vasculitis with moderate renal involvement. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:1307–12, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfm780>.
 165. Xiong A, Xiong C, Yang G, Shuai Y, Liu D, He L, et al. The Role of Mycophenolate Mofetil for the Induction of Remission in ANCA-Associated Vasculitis: A Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:609924, <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2021.609924>.
 166. Berti A, Alsawas M, Jawaid T, Prokop LJ, Lee JM, Jeong GH, et al. Induction and maintenance of remission with mycophenolate mofetil in ANCA-associated vasculitis: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37:2190–200, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfab357>.
 167. Silva F, Specks U, Kalra S, Hogan MC, Leung N, Sethi S, et al. Mycophenolate mofetil for induction and maintenance of remission in microscopic polyangiitis with mild to moderate renal involvement—a prospective, open-label pilot trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:445–53, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.06010809>.
 168. Koukoulaki M, Jayne DRW. Mycophenolate mofetil in anti-neutrophil cytoplasm antibodies-associated systemic vasculitis. *Nephron Clin Pract.* 2006;102:c100–7, <http://dx.doi.org/10.1159/000089667>.
 169. Tuin J, Stassen PM, Bogdan DI, Broekroelofs J, van Paassen P, Cohen Tervaert JW, et al. Mycophenolate Mofetil Versus Cyclophosphamide for the Induction of Remission in Nonlife-Threatening Relapses of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: Randomized Controlled Trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14:1021–8, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.11801018>.
 170. Joy MS, Hogan SL, Jennette JC, Falk RJ, Nachman PH. A pilot study using mycophenolate mofetil in relapsing or resistant

- ANCA small vessel vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:2725–32, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfi117>.
171. Stassen PM, Tervaert JW, Cohen Stegeman CA. Induction of remission in active anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with mycophenolate mofetil in patients who cannot be treated with cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:798–802, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.060301>.
 172. 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, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2010.1658>.
 173. Draibe J, Poveda R, Fulladosa X, Vidaller A, Zurberti C, Gomá M, et al. Use of mycophenolate in ANCA-associated renal vasculitis: 13 years of experience at a university hospital. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30 Suppl 1:i132–7, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfv061>.
 174. 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, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1404231>.
 175. Smith R, Jayne D, Merkel P. LB004 A randomized, controlled trial of rituximab versus azathioprine after induction of remission with rituximab for patients with ANCA-associated vasculitis and relapsing disease [abstract]. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35 Suppl 3, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfaa146.LB004>.
 176. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boffa J-J, Ruyvart M, Ducroix J-P, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2008;359:2790–803, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0802311>.
 177. Metzler C, Miehle N, Manger K, Iking-Konert C, de Groot K, Hellmich B, et al. Elevated relapse rate under oral methotrexate versus leflunomide for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology*. 2007;46:1087–91, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kem029>.
 178. Mustapha N, Barra L, Carette S, Cuthbertson D, Khalidi NA, Koenig CL, et al. Efficacy of leflunomide in the treatment of vasculitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39 Suppl 129:114–8, <http://dx.doi.org/10.55563/clinexprheumatol/ve38dj>.
 179. Henes JC, Fritz J, Koch S, Klein R, Horger M, Rislis T, et al. Rituximab for treatment-resistant extensive Wegener's granulomatosis—additive effects of a maintenance treatment with leflunomide. *Clin Rheumatol*. 2007;26:1711–5, <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-007-0643-9>.
 180. Walsh M, Merkel PA, Mahr A, Jayne D. Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62:1166–73, <http://dx.doi.org/10.1002/acr.20176>.
 181. Chalkia A, Jayne D. ANCA-associated vasculitis - Treatment Standard. *Nephrol Dial Transplant*. 2024;39:944–237955, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfad237>.
 182. Charles P, Terrier B, Perrodeau É, Cohen P, Faguer S, Huart A, et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Ann Rheum Dis*. 2018;77:1143–9, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212878>.
 183. Osman M, Cohen Tervaert JW, Pagnoux C. Avacopan for the treatment of ANCA-associated vasculitis: an update. *Expert Rev Clin Immunol*. 2023;19:461–71, <http://dx.doi.org/10.1080/1744666X.2023.2162041>.
 184. Puéchal X, Iudici M, Pagnoux C, Karras A, Cohen P, Maurier F, et al. Sustained Remission of Granulomatosis With Polyangiitis After Discontinuation of Glucocorticoids and Immunosuppressant Therapy: Data From the French Vasculitis Study Group Registry. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73:641–50, <http://dx.doi.org/10.1002/art.41551>.
 185. van Leeuwen JR, Bredewold OW, van Dam LS, Werkman SL, Jonker JT, Geelhoed M, et al. Compassionate Use of Avacopan in Difficult-to-Treat Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Kidney Int Rep*. 2022;7:624–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2021.11.036>.
 186. Geetha D, Dua A, Yue H, Springer J, Salvarani C, Jayne D, et al. Efficacy and safety of avacopan in patients with ANCA-associated vasculitis receiving rituximab in a randomised trial. *Ann Rheum Dis*. 2024;83:223–32, <http://dx.doi.org/10.1136/ard-2023-224816>.
 187. McClure ME, Zhu Y, Smith RM, Gopaluni S, Tieu J, Pope T, et al. Long-term maintenance rituximab for ANCA-associated vasculitis: relapse and infection prediction models. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60:1491–501, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keaa541>.
 188. Smith RM, Jones RB, Jayne DRW. Progress in treatment of ANCA-associated vasculitis. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:210, <http://dx.doi.org/10.1186/ar3797>.
 189. Casal Moura M, Gauckler P, Anders H-J, Bruchfeld A, Fernandez-Juarez GM, Floege J, et al. Management of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with glomerulonephritis as proposed by the ACR 2021, EULAR 2022 and KDIGO 2021 guidelines/recommendations. *Nephrol Dial Transplant*. 2023;38:2637–51, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfad090>.
 190. Kauffmann M, Bobot M, Robert T, Burtey S, Couvrat-Desvergnés G, Lavainne F, et al. Disease Activity and Adverse Events in Patients with ANCA-Associated Vasculitides Undergoing Long-Term Dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021;16:1665–75, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.03190321>.
 191. Lee T, Gasim A, Derebail VK, Chung Y, McGregor JG, Lionaki S, et al. Predictors of treatment outcomes in ANCA-associated vasculitis with severe kidney failure. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:905–13, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.08290813>.
 192. 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:S1–276, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.021>.
 193. Pope V, Sivashanmugathas V, Moodley D, Gunaratnam L, Barra L. Outcomes in ANCA-associated vasculitis patients with end-stage kidney disease on renal replacement therapy—A meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2023;60:152189, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2023.152189>.
 194. Hruskova Z, Tesar V, Geetha D. Renal Transplantation in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: Current Perspectives. *Kidney Blood Press Res*. 2020;45:157–65, <http://dx.doi.org/10.1159/000505660>.
 195. Romeo M, Couchoud C, Delarozière J-C, Burtey S, Chiche L, Harlé J-R, et al. Survival of patients with ANCA-associated vasculitis on chronic dialysis: data from the French REIN registry from 2002 to 2011. *QJM*. 2014;107:545–55, <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcu043>.
 196. Sagmeister MS, Grigorescu M, Schönermarck U. Kidney transplantation in ANCA-associated vasculitis. *J Nephrol*. 2019;32:919–26, <http://dx.doi.org/10.1007/s40620-019-00642-x>.
 197. Gera M, Griffin MD, Specks U, Leung N, Stegall MD, Fervenza FC. Recurrence of ANCA-associated vasculitis following renal transplantation in the modern era of

- immunosuppression. *Kidney Int.* 2007;71:1296–301, <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5002244>.
198. El-Husseini A, Saleh S, Hamad O, Mei X, Castellanos AL, Davenport DL, et al. Outcome of Patients With Small Vessel Vasculitis After Renal Transplantation: National Database Analysis. *Transplant Direct.* 2018;4:e350, <http://dx.doi.org/10.1097/TXD.0000000000000769>.
 199. Østensen M, Andreoli L, Brucato A, Cetin I, Chambers C, Clowse MEB, et al. State of the art: Reproduction and pregnancy in rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* 2015;14:376–86, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.12.011>.
 200. Pagnoux C, Le Guern V, Goffinet F, Diot E, Limal N, Pannier E, et al. Pregnancies in systemic necrotizing vasculitides: report on 12 women and their 20 pregnancies. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50:953–61, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keq421>.
 201. Gatto M, Iaccarino L, Canova M, Zen M, Nalotto L, Ramonda R, et al. Pregnancy and vasculitis: a systematic review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2012;11:A447–59, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2011.11.019>.
 202. Fredi M, Lazzaroni MG, Tani C, Ramoni V, Gerosa M, Inverardi F, et al. Systemic vasculitis and pregnancy: a multicenter study on maternal and neonatal outcome of 65 prospectively followed pregnancies. *Autoimmun Rev.* 2015;14:686–91, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2015.03.009>.
 203. Nguyen V, Wuebbolt D, Pagnoux C, D'Souza R. Pregnancy outcomes in women with primary systemic vasculitis: a retrospective study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34:2771–7, <http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2019.1671329>.
 204. Veltri NL, Hladunewich M, Bhasin A, Garland J, Thomson B. De novo antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in pregnancy: a systematic review on maternal, pregnancy and fetal outcomes. *Clin Kidney J.* 2018;11:659–66, <http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfy011>.
 205. Doria A, Iaccarino L, Ghirardello A, Briani C, Zampieri S, Tarricone E, et al. Pregnancy in rare autoimmune rheumatic diseases: UCTD MCTD, myositis, systemic vasculitis and Beçhet disease. *Lupus.* 2004;13:690–5, <http://dx.doi.org/10.1191/0961203304lu1098a>.
 206. Croft AP, Smith SW, Carr S, Youssouf S, Salama AD, Burns A, et al. Successful outcome of pregnancy in patients with anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated small vessel vasculitis. *Kidney Int.* 2015;87:807–11, <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2014.329>.
 207. Clowse MEB, Richeson RL, Pieper C, Merkel PA, Vasculitis Clinical Research Consortium. Pregnancy outcomes among patients with vasculitis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65:1370–4, <http://dx.doi.org/10.1002/acr.21983>.
 208. Perrotta K, Kiernan E, Bandoli G, Manaster R, Chambers C. Pregnancy outcomes following maternal treatment with rituximab prior to or during pregnancy: a case series. *Rheumatol Adv Pract.* 2021;5:rkaa074, <http://dx.doi.org/10.1093/rap/rkaa074>.
 209. Singh P, Dhooria A, Rathi M, Agarwal R, Sharma K, Dhir V, et al. Successful treatment outcomes in pregnant patients with ANCA-associated vasculitides: A systematic review of literature. *Int J Rheum Dis.* 2018;21:1734–40, <http://dx.doi.org/10.1111/1756-185X.13342>.
 210. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:476–85, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209770>.
 211. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, Chambers C, Clowse MEB, Lockshin MD, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72:529–56, <http://dx.doi.org/10.1002/art.41191>.
 212. Sims C, Clowse MEB. A comprehensive guide for managing the reproductive health of patients with vasculitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18:711–23, <http://dx.doi.org/10.1038/s41584-022-00842-z>.
 213. Flint J, Panchal S, Hurrell A, van de Venne M, Gayed M, Schreiber K, et al. BSR and BHRP guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part II: analgesics and other drugs used in rheumatology practice. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55:1698–702, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kev405>.
 214. Sangle SR, Vounotrypidis P, Briley A, Nel L, Lutalo PMK, Sanchez-Fernandez S, et al. Pregnancy outcome in patients with systemic vasculitis: a single-centre matched case-control study. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54:1582–6, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kev018>.
 215. Golenbiewski J, Young K, Burroughs C, Kullman J, Merkel P, Clowse M. The Vasculitis Pregnancy Registry (V-PREG): Information from the First 3 Years. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71 Suppl 10.
 216. Brix SR, Tesar V. Rituximab in the Frail and Elderly with Severe ANCA-Associated GN. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022;17:1546–8, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.04760422>.
 217. Waki D, Nishimura K, Tokumasu H, Kadoba K, Mukoyama H, Saito R, et al. 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).* 2020;99:e19173, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000019173>.
 218. Weiner M, Goh SM, Mohammad AJ, Hruskova Z, Tanna A, Bruchfeld A, et al. Outcome and treatment of elderly patients with ANCA-associated vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10:1128–35, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.00480115>.
 219. Sada K-E, Ohashi K, Asano Y, Hayashi K, Morishita M, Watanabe H, et al. Treatment-related damage in elderly-onset ANCA-associated vasculitis: safety outcome analysis of two nationwide prospective cohort studies. *Arthritis Res Ther.* 2020;22:236, <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-020-02341-6>.
 220. McGovern D, Williams SP, Parsons K, Farrar TE, Gallacher PJ, Miller-Hodges E, et al. Long-term outcomes in elderly patients with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59:1076–83, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kez388>.
 221. Watanabe-Imai K, Harigai M, Sada K-E, Yamamura M, Fujii T, Dobashi H, 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;27:646–51, <http://dx.doi.org/10.1080/14397595.2016.1226468>.
 222. Berti A, Caporali R, Montecucco C, Paolazzi G, Monti S. Aging in Primary Systemic Vasculitis: Implications for Diagnosis, Clinical Manifestations, and Management. *Drugs Aging.* 2019;36:53–63, <http://dx.doi.org/10.1007/s40266-018-0617-4>.
 223. Aqeel F, Xu L, Salas A, Wen Y, Eid SM, Geetha D. Outcomes of remission induction therapy for ANCA-associated vasculitis in the elderly. *Clin Rheumatol.* 2023;42:2427–35, <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-023-06644-2>.

224. Philip R, Dumont A, Le Mauff B, Martinet M, Martin Silva N, de Boysson H, et al. ANCA and anti-MBG double-positive vasculitis: An update on the clinical and therapeutic specificities and comparison with the two eponymous vasculitis. *Rev Med Interne*. 2020;41:6–21, <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2019.10.334>.
225. Yang R, Hellmark T, Zhao J, Cui Z, Segelmark M, Zhao M-H, et al. Antigen and epitope specificity of anti-glomerular basement membrane antibodies in patients with goodpasture disease with or without anti-neutrophil cytoplasmic antibodies. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:1338–43, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2006111210>.
226. Li J-N, Cui Z, Wang J, Hu S-Y, Jia X-Y, Guan Z, et al. Autoantibodies against Linear Epitopes of Myeloperoxidase in Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:568–75, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.05270515>.
227. Chan PSJ, Leung MH. Sequential occurrence of anti-glomerular basement membrane disease 9 years after anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Oxf Med Case Reports*. 2016;2016:91–3, <http://dx.doi.org/10.1093/omcr/omw026>.
228. Ohashi N, Namikawa A, Ono M, Iwakura T, Isobe S, Tsuji T, et al. The Sequential Development of Antiglomerular Basement Membrane Nephritis and Myeloperoxidase-antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis. *Intern Med*. 2017;56:2617–21, <http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.8757-16>.
229. O'Donoghue DJ, Short CD, Brenchley PE, Lawler W, Ballardie FW. Sequential development of systemic vasculitis with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies complicating anti-glomerular basement membrane disease. *Clin Nephrol*. 1989;32:251–5.
230. McAdoo SP, Tanna A, Hrušková Z, Holm L, Weiner M, Arulkumaran N, et al. Patients double-seropositive for ANCA and anti-GBM antibodies have varied renal survival, frequency of relapse, and outcomes compared to single-seropositive patients. *Kidney Int*. 2017;92:693–702, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2017.03.014>.
231. Rutgers A, Slot M, van Paassen P, van Breda Vriesman P, Heeringa P, Tervaert JWC. Coexistence of anti-glomerular basement membrane antibodies and myeloperoxidase-ANCAs in crescentic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis*. 2005;46:253–62, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.05.003>.
232. Levy JB, Hammad T, Coulthart A, Dougan T, Pusey CD. Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. *Kidney Int*. 2004;66:1535–40, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00917.x>.
233. Hellmark T, Niles JL, Collins AB, McCluskey RT, Brunmark C. Comparison of anti-GBM antibodies in sera with or without ANCA. *J Am Soc Nephrol*. 1997;8:376–85, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.V83376>.
234. Zhao J, Yang R, Cui Z, Chen M, Zhao M-H, Wang H-Y. Characteristics and outcome of Chinese patients with both antineutrophil cytoplasmic antibody and antiglomerular basement membrane antibodies. *Nephron Clin Pract*. 2007;107:c56–62, <http://dx.doi.org/10.1159/000107803>.
235. Uematsu-Uchida M, Ohira T, Tomita S, Satonaka H, Tojo A, Ishimitsu T. Rituximab in treatment of anti-GBM antibody glomerulonephritis: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98:e17801, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000017801>.
236. Shin JI, Geetha D, Szpirt WM, Windpessl M, Kronbichler A. Anti-glomerular basement membrane disease (Goodpasture disease): From pathogenesis to plasma exchange to IdeS. *Ther Apher Dial*. 2022;26:24–31, <http://dx.doi.org/10.1111/1744-9987.13718>.
237. Droz N, Katz A, Patel A, Briskin I, Sedor J, Hajj Ali RA. Recurrent Nephritis and/or Pulmonary Hemorrhage in Patients with Anti-Glomerular Basement Membrane Disease with and without ANCA Positivity. *Glomerular Dis*. 2021;1:60–7, <http://dx.doi.org/10.1159/000515388>.
238. Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2003;63:1164–77, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00843.x>.
239. Merkel PA, Xie G, Monach PA, Ji X, Ciavatta DJ, Byun J, et al. Identification of Functional and Expression Polymorphisms Associated With Risk for Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:1054–66, <http://dx.doi.org/10.1002/art.40034>.
240. Chen M, Yu F, Wang S-X, Zou W-Z, Zhao M-H, Wang H-Y. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-negative Pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:599–605, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2006091021>.
241. Hagen EC, Daha MR, Hermans J, Andrassy K, Csernok E, Gaskin G, et al. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis EC/BCR Project for ANCA Assay Standardization. *Kidney Int*. 1998;53:743–53, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.1998.00807.x>.
242. Hedger N, Stevens J, Drey N, Walker S, Roderick P. Incidence and outcome of pauci-immune rapidly progressive glomerulonephritis in Wessex UK: a 10-year retrospective study. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15:1593–9, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/15.10.1593>.
243. Chen M, Kallenberg CGM, Zhao M-H. ANCA-negative pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *Nat Rev Nephrol*. 2009;5:313–8, <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2009.67>.
244. Eisenberger U, Fakhouri F, Vanhille P, Beaufile H, Mahr A, Guillemin L, et al. ANCA-negative pauci-immune renal vasculitis: histology and outcome. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:1392–9, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfh830>.
245. Miloslavsky EM, Lu N, Unizony S, Choi HK, Merkel PA, Seo P, et al. Myeloperoxidase-Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Positive and ANCA-Negative Patients With Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's): Distinct Patient Subsets. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:2945–52, <http://dx.doi.org/10.1002/art.39812>.
246. Holle JU, Gross WL, Holl-Ulrich K, Ambrosch P, Noelle B, Both M, et al. Prospective long-term follow-up of patients with localised Wegener's granulomatosis: does it occur as persistent disease stage? *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1934–9, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.130203>.
247. Puéchal X, Iudici M, Pagnoux C, Cohen P, Hamidou M, Aouba A, et al. Comparative study of granulomatosis with polyangiitis subsets according to ANCA status: data from the French Vasculitis Study Group Registry. *RMD Open*. 2022;8:e002160, <http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2021-002160>.
248. Vegting Y, Penne EL, Hillhorst ML, Hoekstra T, Bemelman FJ, Vogt L, et al. Traditional and disease-related cardiovascular risk factors in ANCA-associated vasculitis: A prospective, two-centre cohort study. *Joint Bone Spine*. 2023;90:105540, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2023.105540>.
249. Bramlage CP, Kröplin J, Wallbach M, Minguet J, Smith KH, Lüders S, et al. Management of cardiovascular risk factors in patients with ANCA-associated vasculitis. *J Eval Clin Pract*. 2017;23:747–54, <http://dx.doi.org/10.1111/jep.12709>.
250. Moiseev S, Bulanov N, Crnogorac M, Direskeneli H, Galesic K, Gazel U, et al. Traditional and Disease Specific Risk Factors for Cardiovascular Events in ANCA-Associated Vasculitis: A Multinational Retrospective Study. *J Rheumatol*. 2023;50:1094, <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.220851.C1>.

251. Berti A, Matteson EL, Crowson CS, Specks U, Cornec D. Risk of Cardiovascular Disease and Venous Thromboembolism Among Patients With Incident ANCA-Associated Vasculitis: A 20-Year Population-Based Cohort Study. *Mayo Clin Proc.* 2018;93:597–606, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.02.010>.
252. Flossmann O, Berden A, de Groot K, Hagen C, Harper L, Heijl C, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:488–94, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.137778>.
253. Wallace ZS, Fu X, Harkness T, Stone JH, Zhang Y, Choi H. All-cause and cause-specific mortality in ANCA-associated vasculitis: overall and according to ANCA type. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59:2308–15, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kez589>.
254. Kronbichler A, Leierer J, Gauckler P, Shin JI. Comorbidities in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59:iii79–83, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kez617>.
255. Garen T, Lerang K, Hoffmann-Vold A-M, Andersson H, Midtvedt Ø, Brunborg C, et al. Mortality and causes of death across the systemic connective tissue diseases and the primary systemic vasculitides. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58:313–20, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/key285>.
256. Westman K, Flossmann O, Gregorini G. The long-term outcomes of systemic vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30Suppl1:i60–6, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfu392>.
257. Kalantar-Zadeh K, Jafar TH, Nitsch D, Neuen BL, Perkovic V. Chronic kidney disease. *Lancet.* 2021;398:786–802, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00519-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00519-5).
258. Sugiura A, Funabashi N, Ozawa K, Kobayashi Y. Left ventricular diastolic dysfunction and increased left ventricular mass index related to pulmonary hypertension in patients with systemic autoimmune disease without pericardial effusion. *Int J Cardiol.* 2016;220:268–72, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.005>.
259. Ahn SS, Park ES, Jung SM, Song JJ, Park YB, Lee SW. Echocardiographic features in patients with ANCA-associated vasculitis within 3 months before and after diagnosis. *Clin Rheumatol.* 2017;36:2751–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-017-3868-2>.
260. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383:1436–46, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>.
261. Sarafidis P, Ferro CJ, Morales E, Ortiz A, Malyszko J, Hojs R, et al. SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists for nephroprotection and cardioprotection in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. A consensus statement by the EURECA-m and the DIABESITY working groups of the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35:1825, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfz137>.
262. Little MA, Nightingale P, Verburgh CA, Hauser T, De Groot K, Savage C, et al. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1036–43, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.109389>.
263. Kronbichler A, Kerschbaum J, Gopaluni S, Tieu J, Alberici F, Jones RB, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis prevents severe/life-threatening infections following rituximab in antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:1440–7, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212861>.
264. Yang L, Xie H, Liu Z, Chen Y, Wang J, Zhang H, et al. Risk factors for infectious complications of ANCA-associated vasculitis: a cohort study. *BMC Nephrol.* 2018;19:138, <http://dx.doi.org/10.1186/s12882-018-0933-2>.
265. Mohammad AJ, Segelmark M, Smith R, Englund M, Nilsson J-Å, Westman K, et al. Severe Infection in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis. *J Rheumatol.* 2017;44:1468–75, <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.160909>.
266. García-Vives E, Segarra-Medrano A, Martínez-Valle F, Agraz I, Solans-Laque R. Prevalence and Risk Factors for Major Infections in Patients with Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis: Influence on the Disease Outcome. *J Rheumatol.* 2020;47:407–14, <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.190065>.
267. Odler B, Riedl R, Gauckler P, Shin JI, Leierer J, Merkel PA, et al. Risk factors for serious infections in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2023;82:681–7, <http://dx.doi.org/10.1136/ard-2022-223401>.
268. Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa Í, Carreira PE, Brito García N, Díaz Del Campo Fontecha P, Pego Reigosa JM, Gómez Puerta JA, et al. Recommendations for prevention of infection in systemic autoimmune rheumatic diseases. *Reumatol Clin (Engl Ed).* 2022;18:317–30, <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2021.04.003>.
269. Fragoulis GE, Nikiphorou E, Dey M, Zhao SS, Courvoisier DS, Arnaud L, et al. 2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2023;82:742–53, <http://dx.doi.org/10.1136/ard-2022-223335>.
270. Stassen PM, Sanders J-SF, Kallenberg CGM, Stegeman CA. Influenza vaccination does not result in an increase in relapses in patients with ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:654–8, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfm640>.
271. Bass AR, Chakravarty E, Akl EA, Bingham CO, Calabrese L, Cappelli LC, et al. 2022 American College of Rheumatology Guideline for Vaccinations in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2023;75:449–64, <http://dx.doi.org/10.1002/acr.25045>.
272. Nived P, Nagel J, Saxne T, Geborek P, Jönsson G, Skattum L, et al. Immune response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with systemic vasculitis receiving standard of care therapy. *Vaccine.* 2017;35:3639–46, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.05.044>.
273. Yun H, Yang S, Chen L, Xie F, Winthrop K, Baddley JW, et al. Risk of Herpes Zoster in Autoimmune and Inflammatory Diseases: Implications for Vaccination. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:2328–37, <http://dx.doi.org/10.1002/art.39670>.
274. Omura S, Kida T, Noma H, Sunaga A, Kusuoka H, Kadoya M, et al. Association between hypogammaglobulinaemia and severe infections during induction therapy in ANCA-associated vasculitis: from J-CANVAS study. *Rheumatology.* 2023;3224–1383931, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kead138>.
275. Podestà MA, Mescia F, Ricchiuto A, Smith R, Tedesco M, Cassia MA, et al. Predictors of hypogammaglobulinemia in ANCA-associated vasculitis after a rituximab-based induction: a multicentre study. *Rheumatology (Oxford).* 2023;62:2850–4, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keac716>.
276. Wijetilleka S, Jayne DR, Mukhtyar C, Ala A, Bright PD, Chinoy H, et al. Recommendations for the management of secondary hypogammaglobulinaemia due to B cell targeted therapies in autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58:889–96, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/key394>.
277. Conway R, Grimshaw AA, König MF, Putman M, Duarte-García A, Tseng LY, et al. SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Outcomes in Rheumatic Diseases: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74:766–75, <http://dx.doi.org/10.1002/art.42030>.

278. Kant S, Morris A, Ravi S, Floyd L, Gapud E, Antichos B, et al. The impact of COVID-19 pandemic on patients with ANCA associated vasculitis. *J Nephrol.* 2021;34:185–90, <http://dx.doi.org/10.1007/s40620-020-00881-3>.
279. Grainger R, Kim AHJ, Conway R, Yazdany J, Robinson PC. COVID-19 in people with rheumatic diseases: risks, outcomes, treatment considerations. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18:191–204, <http://dx.doi.org/10.1038/s41584-022-00755-x>.
280. Landewé RBM, Kroon FPB, Alunno A, Najm A, Bijlsma JW, Burmester G-RR, et al. EULAR recommendations for the management and vaccination of people with rheumatic and musculoskeletal diseases in the context of SARS-CoV-2: the November 2021 update. *Ann Rheum Dis.* 2022;81:1628–39, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-222006>.
281. Simoncelli E, Conticini E, Colafrancesco S, Gattamelata A, Spinelli FR, Garufi C, et al. Multicentre case-control study evaluating the safety of anti-SARS-CoV-2 vaccines in a cohort of patients with systemic vasculitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2023;41:922–7, <http://dx.doi.org/10.55563/clinexprheumatol/if8nka>.
282. Najjar-Debbiny R, Gronich N, Weber G, Khoury J, Amar M, Stein N, et al. Effectiveness of Paxlovid in Reducing Severe Coronavirus Disease 2019 and Mortality in High-Risk Patients. *Clin Infect Dis.* 2023;76:e342–9, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciac443>.
283. Brady DK, Gurijala AR, Huang L, Hussain AA, Lingan AL, Pembroke OG, et al. A guide to COVID-19 antiviral therapeutics: a summary and perspective of the antiviral weapons against SARS-CoV-2 infection. *FEBS J.* 2022;291:1632–62, <http://dx.doi.org/10.1111/febs.16662>.
284. Robson J, Doll H, Suppiah R, Flossmann O, Harper L, Höglund P, et al. Damage in the anca-associated vasculitides: long-term data from the European vasculitis study group (EUVAS) therapeutic trials. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:177–84, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203927>.
285. Adami G, Fassio A, Rossini M, Caimmi C, Giollo A, Orsolini G, et al. Osteoporosis in Rheumatic Diseases. *Int J Mol Sci.* 2019;20:5867, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20235867>.
286. Englund M, Merkel PA, Tomasson G, Segelmark M, Mohammad AJ. Comorbidities in Patients with Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis versus the General Population. *J Rheumatol.* 2016;43:1553–8, <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.151151>.
287. Sarica SH, Gallacher PJ, Dhaun N, Sznajd J, Harvie J, McLaren J, et al. Multimorbidity in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: Results From a Longitudinal Multicenter Data Linkage Study. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73:651–9, <http://dx.doi.org/10.1002/art.41557>.
288. Miyano S, Michihata N, Sada K-E, Uda K, Matsui H, Fushimi K, et al. Comparison of fracture risk between proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists in ANCA-associated vasculitis patients: a nested case-control study. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60:1717–23, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keaa594>.
289. Boomsma MM, Stegeman CA, Kramer AB, Karsijns M, Piers DA, Tervaert JW. Prevalence of reduced bone mineral density in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis and the role of immunosuppressive therapy: a cross-sectional study. *Osteoporos Int.* 2002;13:74–82, <http://dx.doi.org/10.1007/s198-002-8341-z>.
290. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69:1095–110, <http://dx.doi.org/10.1002/acr.23279>.
291. Farrah TE, Prendecki M, Hunter RW, Lahiri R, Cairns TD, Pusey CD, et al. Glucocorticoid-free treatment of severe ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36:739–42, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfaa310>.
292. Duru N, van der Goes MC, Jacobs JWG, Andrews T, Boers M, Buttgereit F, et al. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1905–13, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203249>.
293. Box CD, Cronin O, Hauser B. The Impact of High Dose Glucocorticoids on Bone Health and Fracture Risk in Systemic Vasculitides. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:806361, <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2022.806361>.