

# Glomerulonefritis Rápidamente progresivas

Borja Quiroga<sup>a</sup>, Jose Luño<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

<sup>b</sup> Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

## Enlaces de Interés

- [ATLAS DE HISTOPATOLOGÍA RENAL. Glomerulonefritis Rápidamente Progresivas](#)

Fecha actualización: 14/03/2021

## TEXTO COMPLETO

### INTRODUCCIÓN

El término glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) hace referencia a un evento clínico caracterizado por deterioro de la función renal que cursa en días o semanas y que, dejado a su natural evolución, produce insuficiencia renal terminal en la mayoría de los pacientes. Anatomopatológicamente, el concepto de GNRP se asocia a la presencia de proliferación extracapilar como consecuencia de la ruptura de la membrana basal glomerular que permite el paso de fibrina y monocitos al espacio de Bowman [1]. Tras un primer estadio en el que predomina la presencia de células y mediadores inflamatorios, entre los que destacan interleuquina-1 y factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-alfa), se produce la formación de semilunas epiteliales [2]. Dejadas a su evolución, la consecuencia es la formación de semilunas fibrosas lo que se traduce en la irreversibilidad del cuadro. El porcentaje de semilunas fibrosas es un marcador pronóstico fundamental en esta entidad clínica [3].

### TIPOS DE GLOMERULONEFRITIS RÁPIDAMENTE PROGRESIVAS Y PATOGENIA

En la GNRP existen cuatro mecanismos de daño glomerular:

Tipo 1. Mediado por anticuerpos anti-membrana basal glomerular (MBG)

Se caracteriza por la presencia de anticuerpos circulantes, normalmente IgG (1 y 3), aunque en ocasiones IgA o IgM, que principalmente actúan frente a la cadena alfa3 de colágeno IV presente en la membrana basal glomerular (MBG) (antígeno de Goodpasture) [4] e incluso frente a la membrana basal tubular [5]. Estas cadenas se encuentran en otros órganos como en los alveolos, la cóclea, el ojo, el plexo coroideo y algunos órganos endocrinos. Además, algunos estudios experimentales recientes sugieren la presencia de linfocitos T autorreactivos como parte de la patogenia en esta entidad [6]. Clásicamente, se ha denominado síndrome de Goodpasture a la asociación entre hemorragia pulmonar y fracaso renal. No obstante, la entidad mediada por anticuerpos frente a MBG (enfermedad de Goodpasture) sólo es responsable de una proporción de pacientes con dicha clínica [7]. Entre los factores de riesgo de esta enfermedad, se encuentran la predisposición genética (HLA DRB1\*1501 y DR4 como factores de riesgo y DR1 y DR7 como protectores) y determinados factores ambientales (exposición a hidrocarburos y tabaco) [8].

#### Tipo 2. Mediado por inmunocomplejos

Este tipo no es propio de ninguna patología específica, y puede desarrollarse como parte de numerosas enfermedades renales mediadas por complejos inmunes como las glomerulonefritis primarias (nefropatía IgA, glomerulonefritis post-infecciosa o membranoproliferativa) o enfermedades sistémicas (nefropatía lúpica, artritis reumatoide, crioglobulinemia, tumores sólidos, hipertensión maligna).

#### Tipo 3. Sin depósitos de inmunoglobulinas o pauci-inmune

Consiste en una glomerulonefritis necrotizante sin evidencia de depósitos de inmunoglobulinas en el glomérulo y que presenta en el suero anticuerpos frente al citoplasma de neutrófilo (ANCA) en más de un 80% de los casos. Este tipo de glomerulonefritis forma parte de una vasculitis necrotizante, muchas veces autolimitada al riñón, que se caracteriza por infiltración leucocitaria en las paredes vasculares, necrosis fibrinoide y daño vascular. La vía patogénica más aceptada hasta la fecha consiste en la estimulación de los neutrófilos por unión de ANCA a la superficie celular.

Posteriormente se produce el daño lítico y citotóxico sobre el vaso sanguíneo generando apoptosis y necrosis de los neutrófilos y de las células endoteliales [9]. Además, es necesaria la presencia de linfocitos B autorreactivos que desarrollen autoanticuerpos y linfocitos T autorreactivos para la presentación antigénica, coestimulación y producción de citoquinas proinflamatorias [10]. Esta dis regulación inmunológica se ha puesto en relación con cierta susceptibilidad genética y con factores medioambientales como la falta de exposición a la radiación ultravioleta y el déficit de

vitamina D (factores de riesgo para el desarrollo de vasculitis granulomatosas), el contacto con metales pesados, ciertas infecciones virales y bacterianas o vacunaciones [11]. Recientemente, se ha publicado una nueva y revisada clasificación International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides actualizando la ya conocida de 1994 como se resume en la (Tabla 1) [12].

Únicamente las vasculitis con afectación de pequeño vaso producen afectación renal en forma de glomerulonefritis rápidamente progresiva. En ellas, los ANCA demostrados con mayor frecuencia son los dirigidos frente a proteinasa 3 (PR3) y mieloperoxidasa (MPO). La determinación de laboratorio de los anticuerpos puede realizarse utilizando inmunofluorescencia indirecta (IFA) que es más sensible o por inmunoensayo enzimático (ELISA) que es más específica. Existen dos patrones mayoritarios que incluyen la positividad citoplasmática (c-ANCA) o perinuclear (p-ANCA) demostrados con IFA; éstos suelen tener especificidad para PR3 y MPO respectivamente [13]. En modelos animales, se ha demostrado la capacidad de los ANCAs para inducir glomerulonefritis pauci-inmune, a pesar de que la asociación entre los títulos de anticuerpos y la severidad de la enfermedad presentan un nivel de correlación débil [7] [14]. En el curso de la enfermedad los ANCA se pueden modificar con el tratamiento y negativizarse, lo que en general se ha relacionado con un mejor pronóstico [15]. Sin embargo, en algunos casos de vasculitis necrotizante, los ANCA pueden no detectarse, lo cual no excluye el diagnóstico (Tabla 2). Por otra parte, a pesar de la especificidad y sensibilidad de los ANCA, éstos pueden aparecer en patologías inflamatorias o inmunológicas diferentes a las vasculitis, además de las vasculitis asociadas a drogas y fármacos (propiltiouracilo, hidralazina, penicilamina, cocaína, levamisol). Recientemente, se han descrito dentro de los ANCA, los anticuerpos dirigidos contra lisosomas asociados a la proteína de membrana 2 (LAMP-2) que aparecen hasta en el 90% de las glomerulonefritis pauci-inmunes, sugiriendo un papel relevante en la patogenia de la enfermedad [16]. Aunque el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad no pueden basarse únicamente en la positividad de los anticuerpos, el valor predictivo positivo de los ANCA en presencia de un cuadro clínico de GNRP alcanza el 99% [17]. Además, en los pacientes en remisión con ANCA negativos, su positivización puede preceder a una recidiva por lo que el seguimiento clínico debe ser exhaustivo.

La presencia de vasculitis-ANCA puede presentarse de manera conjunta con otros tipos de afectación glomerular como la nefropatía membranosa, la nefropatía lúpica, la enfermedad de Goodpasture, la nefropatía IgA o la glomerulonefritis post-infecciosa.

Tipo 4. Combinación de los tipos 1 y 3

Presenta características de ambos tipos de GNRP. Normalmente estos pacientes con dobles anticuerpos tienen un curso clínico similar a las GNRP tipo 3 y, secundariamente al daño glomerular, desarrollan anticuerpos frente a la MBG (AMBG). Además, los títulos de AMBG suelen ser inferiores a los de ANCA.

## EPIDEMIOLOGÍA

Las GNRP suponen el 7% de las biopsias renales registradas en el Registro de Glomerulonefritis de la Sociedad Española de Nefrología hasta el año 2010, siendo el tipo 3 el más frecuente, seguido del tipo 2 y finalmente del 1 [1]. Sin embargo, en pacientes mayores de 65 años, la GNRP tipo 3 y más concretamente la PAM son en España la primera causa de biopsia renal [18]. Las tipo 1 presentan una incidencia muy baja que se sitúa en 1 caso por millón de habitantes y año, con predominio de varones de raza blanca. Las tipo 3 normalmente debutan entre la quinta y la séptima década de la vida y presentan un predominio masculino. Además, en la raza caucásica alcanzan una incidencia mayor que en el resto [7].

## CLÍNICA

La presentación de las GNRP se caracteriza por un daño progresivo, entre días y semanas, que afecta a diferentes órganos interindividualmente. La sintomatología típica cursa con un cuadro pseudogripal, que incluye artralgias y mialgias, febrícula, astenia, pérdida de peso y sobrecarga de volumen [1]. Al tratarse de enfermedades sistémicas pueden afectar prácticamente a cualquier órgano.

- En el momento de la presentación, la insuficiencia renal es constante. El sedimento urinario suele demostrar hematuria glomerular con hematíes dismórficos, cilindros granulosos y leucocituria y en la analítica de orina se evidencia proteinuria que con poca frecuencia supera los 3 gramos al día (éste hecho ocurre cuando el deterioro de la función renal es menor). En la mayor parte de los casos la presentación es en forma de síndrome nefrítico y cursan con oliguria, hematuria e hipertensión, así como otros datos de sobrecarga hídrica como insuficiencia cardiaca o edema agudo de pulmón [19]. Cabe destacar la existencia de vasculitis limitadas al riñón que, aunque se consideran dentro del espectro de la Poliangeitis Microscópica (PAM), no suelen presentar manifestaciones extrarrenales [20].
- La afectación pulmonar suele presentarse en forma de hemoptisis en la tipo 1 (síndrome de Goodpasture) en más del 50% de los casos, pero también puede ocurrir asociada a las tipo 2 y tipo 3.

Ocurre en la Poliangeitis Granulomatosa (PAG) o Síndrome de Wegener y en la Poliangeitis Granulomatosa Eosinofílica (PGE) o Síndrome de Churg Stauss, aunque también en la PAM. La hemoptisis puede aparecer en todos los tipos de GNRP, ya sea secundaria a hemorragia pulmonar o por sobrecarga hídrica pulmonar. Dado que la hemorragia pulmonar es frecuente y puede condicionar el tratamiento, en ocasiones para su diagnóstico se precisa la realización de un test de difusión de CO, la demostración de macrófagos con hemosiderina e incluso una fibrobroncoscopia. Además de la hemoptisis, en la PAG y en la PGE se pueden producir granulomas necrotizantes, además de lesiones del tracto respiratorio superior como sinusitis, rinitis, otitis, destrucción del tabique nasal ("nariz en silla de montar"), conjuntivitis o úlceras corneales. Una de las manifestaciones cardinales de la PGE es el asma, que junto con la eosinofilia suele aparecer en las primeras etapas de la enfermedad. Más excepcionalmente se puede desarrollar fibrosis pulmonar, e hipertensión pulmonar [21].

- La afectación cutánea también es frecuente y suele manifestarse en forma de púrpura en miembros inferiores, alcanzando mayor incidencia en las PGE, PAG y PAM. La aparición de nódulos subcutáneos es más notoria en las PGE.
- La afectación cardíaca aparece más frecuentemente en la PGE y puede consistir en bloqueos de la conducción cardiaca, aquiesia ventricular, pericarditis, endocarditis o miocarditis [22].
- La afectación neurológica, también aparece de manera más frecuente en la PGE en forma de mononeuritis múltiple [23].
- La afectación gastrointestinal puede cursar con dolor, rectorragia, o incluso isquemia mesentérica y perforación intestinal, aunque esto es infrecuente [7].
- Otras manifestaciones menos frecuentes incluyen el aumento en la incidencia de trombosis venosa profunda o las adenopatías cervicales y axilares.

## ANATOMÍA PATOLÓGICA

- **Tipo 1.** Para el diagnóstico de esta entidad, se precisa la positividad de anticuerpos frente a MBG (AMBG) en sangre o en la biopsia renal que se puede realizar mediante ELISA confirmado con Western Blot, evidenciándose pocos falsos negativos con ambas determinaciones. De todas formas, la realización de la biopsia renal está indicada en prácticamente todos los casos ya que ofrece información sobre el pronóstico de la patología lo cual puede influir en el manejo en función de la

cronicidad y actividad de las lesiones. La anatomía patológica suele demostrar la presencia de semilunas (que suelen presentar el mismo tiempo de evolución), con cierto grado de atrofia tubular. El hallazgo patognomónico es la presencia en la inmunofluorescencia de IgG lineal, que predomina en los capilares glomerulares aunque ocasionalmente puede aparecer en los túbulos. Excepcionalmente puede haber fijación de IgA e IgM. La fijación de C3 ocurre en el 75% de los casos [24]. Los depósitos lineales de inmunoglobulinas pueden ocurrir en otras patologías como en la diabetes, en el trasplante de cadáver, en la enfermedad por cadenas ligeras, en la glomerulopatía fibrilar o en el lupus eritematoso sistémico [7].

- **Tipo 2.** La anatomía patológica en este caso depende de la entidad con la que se relacione, además de la presencia de semilunas epiteliales o fibrosas.

- **Tipo 3.** La anatomía patológica suele demostrar necrosis segmentaria fibrinoide acompañada de infiltración leucocitaria y leucocitoclastia. Aunque en un principio las células predominantes son los polimorfonucleares, estos son sustituidos rápidamente por mononucleares. La necrosis fibrinoide genera lesiones esclerosantes que se pueden asociar a trombosis. La presencia de semilunas es muy frecuente y, dependiendo del estadio evolutivo, pueden ser epiteliales o fibrosas; además, su presencia se relaciona con la positividad de los ANCAs [25]. Aunque de predominio en la PGE, los eosinófilos se pueden encontrar en relación con las lesiones vasculíticas en cualquier tipo de vasculitis. En las pacientes con PGE y PAG es frecuente la presencia de granulomas necrotizantes. Ocasionalmente se puede producir necrosis papilar si existe afectación de los vasos medulares.

## TRATAMIENTO

La GNRP dejadas a su evolución natural, sin tratamiento, condicionan una elevada morbi-mortalidad. Una fuerte sospecha clínica debe hacer que nos planteemos un tratamiento precoz ya que éste aumenta la supervivencia global de los pacientes.

En general podemos dividir el tratamiento inmunosupresor en dos etapas: la de inducción a la remisión y la de mantenimiento. Los regímenes clásicos y más utilizados en todos los tipos de GNRP incluyen esteroides y ciclofosfamida asociados o no a plasmaféresis. Sin embargo, en el momento actual se están empezando a utilizar nuevos fármacos inmunosupresores con resultados dispares, cuyo uso se plantea en los casos de recurrencia o recaída, o si lo anterior está contraindicado. Por otro lado, es importante garantizar al paciente un buen tratamiento de soporte con profilaxis de infecciones y control sintomático e iniciando terapia renal sustitutiva si el paciente así lo precisa.

**Tipo 1.** Dada la severidad de la patología, el tratamiento debe iniciarse incluso sin esperar a la confirmación histológica de la enfermedad. Únicamente se debe valorar no iniciar tratamiento en aquellos pacientes que presenten una histología renal crónica (100% de semilunas fibrosas) sin evidencia de hemorragia pulmonar, dado que la frecuencia de aparición de esta posteriormente es extremadamente baja [26]. Como se ha expresado anteriormente, la inducción consiste en prednisona y ciclofosfamida con la intención de frenar la formación de nuevos anticuerpos; y plasmaféresis para retirarlos de la circulación.

### Inmunosupresión

La terapia de inducción incluye ciclofosfamida oral o intravenosa (Tabla 3) sin que exista evidencia acerca de la preferencia de una u otra vía de administración en esta patología. Dado que el efecto adverso más temido de la ciclofosfamida son las infecciones, se debe titular la dosis en función del recuento leucocitario, suspendiendo o disminuyendo la dosis si el mismo es inferior a 3500/ $\mu$ L. En los pacientes tratados con ciclofosfamida intravenosa se recomienda realizar profilaxis con cotrimoxazol frente al *Pneumocystis carinii* y con MESNA (2-mercaptopropanoato de sodio) frente a la cistitis hemorrágica. Los corticoides se suelen administrar en tres bolos intravenosos de metilprednisolona de hasta 1000 mg, seguidos de prednisona oral a dosis de 1 mg/kg/día con pauta descendente en los siguientes 3-4 meses (Tabla 4) [7].

### Plasmaféresis

En los casos en los que se realice debe ser precoz (primeras 72 horas). Existe poca evidencia de que su uso aumente la supervivencia total y renal de los pacientes, a pesar de que su uso está muy extendido. La reposición se suele realizar con albúmina, aunque en los casos en los que se evidencie depleción de factores de la coagulación o haya hemorragia pulmonar se puede sustituir una parte por plasma fresco congelado. Hasta la fecha, sólo existe un ensayo clínico randomizado con 17 pacientes que evalúa el papel de la plasmaféresis en esta entidad. Todos los pacientes recibieron prednisona y ciclofosfamida, y la mitad se aleatorizaron a recibir plasmaféresis, demostrándose en ellos una desaparición más rápida de los AMBG, mejor función renal y menor necesidad de diálisis frente a los controles. Sin embargo, en dicho estudio, los pacientes control tenían más semilunas en la biopsia inicial lo que supone un sesgo importante [27]. En la (Tabla 3) se muestran las recomendaciones KDIGO de 2012 para el uso de plasmaféresis y su duración. Ante el eventual riesgo de infecciones se pueden administrar inmunoglobulinas intravenosas, sobre todo si los niveles plasmáticos de éstas están por debajo de los límites normales.

En cuanto a la duración del tratamiento, la mayoría de los autores abogan por mantenerlo durante 3-6 meses, con monitorización de los AMBG. En caso de no negativización de los mismos se puede ampliar hasta 9 meses o asociar azatioprina. Las recaídas y las recidivas son poco frecuentes por lo que en general no se recomienda la terapia de mantenimiento; si se producen se debe realizar nuevamente el tratamiento de inducción a la remisión [28] [29]. Los factores pronósticos en cuanto a supervivencia renal incluyen la creatinina en el momento de la presentación, la necesidad de diálisis y el porcentaje y tipo de semilunas en la biopsia [29]. Para la indicación del trasplante renal se debe mantener un título negativo de anticuerpos durante al menos 6 meses. Es fundamental que el paciente suspenda el hábito tabáquico y no permanezca en contacto con hidrocarburos, ya que ambos han demostrado ser factores de riesgo para el desarrollo de esta patología.

**Tipo 2.** El tratamiento de este tipo de GNRP depende de la patología subyacente, aunque la proliferación extracapilar es indicación de uso de corticoides e inmunosupresores tal y como se describe en el tipo anterior. El uso de los mismos debe ser individualizado según la patología asociada.

**Tipo 3.** El tratamiento incluye una fase de inducción a la remisión de 3-6 meses seguido de una fase larga de mantenimiento (18-24 meses). Además, se han definido alternativas terapéuticas para las recaídas o las resistencias al tratamiento.

#### Inducción a la remisión CORTICOIDES

Su recomendación es universal. En nuestra experiencia, recomendamos el uso de tres bolos intravenosos de metilprednisolona (7-10 mg/kg/día) seguido de una pauta descendente de corticoides ([Tabla 4](#)). Sin embargo, algunos autores abogan por un inicio directo con prednisona oral a dosis de 1 mg/kg/día [1] [29].

Dos estudios comienzan a establecer nuevos escenarios en el uso de corticoides: PEXIVAS y ADVOCATE [30] [31]. El estudio PEXIVAS aleatorizó a 704 pacientes con vasculitis ANCA severa a recibir plasmaféresis y dosis estándar o reducidas de corticoides, en un diseño factorial [30]. En cuanto a los corticoides, los resultados demostraron que el uso de una pauta reducida de los mismos fue no-inferior a la pauta estándar en el desarrollo de enfermedad renal crónica terminal, muerte y recaídas con un mejor perfil de toxicidad [30].

El recientemente publicado estudio ADVOCATE es una de las grandes novedades en el tratamiento de las vasculitis ANCA-positivo. En él, 331 pacientes son aleatorizados a recibir en fase de inducción

avacopan (un agente inhibidor del receptor C5a de la cascada del complemento) o prednisona (en pauta descendente). Avacopan demostró ser no inferior respecto al uso de prednisona a las 26 semanas, siendo además superior a las 52 semanas en términos de remisión. El perfil de seguridad de avacopan fue superior al de los corticoides, que demostraron mayor número de efectos adversos [31].

## CICLOFOSFAMIDA

Su uso en la terapia de inducción junto con los corticoides presenta igualmente un amplio consenso [27] [29]. La vía de administración puede ser oral o intravenosa (Tabla 3) y precisa ajuste de dosis según el recuento leucocitario y la función renal. La administración intravenosa ha demostrado una menor dosis acumulada que la oral. En el estudio CYCLOPS, los pacientes que recibían la formulación oral tuvieron menos episodios de leucopenia y mayor número de recaídas, aunque sin impacto en la mortalidad global frente a aquellos con formulación intravenosa [32]. La profilaxis en el caso de usar este agente ha sido ya descrita en el tratamiento de la GNRP tipo 1. Dado que la tasa de remisión alcanza aproximadamente el 75% en el tercer mes y el 90% en el sexto mes, la terapia de inducción se debe mantener al menos 6 meses, si bien es cierto que se puede disminuir la dosis si no hay datos de recidiva. Los criterios de recidiva se exponen en la (Tabla 5). Aunque el tratamiento se refiere a todas las patologías incluidas en las GNRP tipo 3, la PGE presenta algunas características que pueden suponer diferente indicación de tratamiento. Dado que muchos pacientes presentan una buena respuesta a corticoides, se puede obviar el uso de inmunosupresores en aquellos casos en los que no existan factores pronósticos de gravedad (afectación cardiaca, neurológica, gastrointestinal o renal).

## PLASMAFÉRESIS

Aunque el beneficio de la plasmaférésis no ha sido bien definido, todas las guías coinciden en las indicaciones de la misma: hemorragia pulmonar y necesidad de diálisis en el momento de la presentación. Además, en el estudio MEPEX se evaluó y demostró la no inferioridad de la plasmaférésis frente a metilprednisolona en la inducción a la remisión, aleatorizando a 137 pacientes que recibieron además ciclofosfamida [33]. El reciente estudio PEXIVAS probablemente modifique las guías de actuación clínica. En dicho estudio, cuyo diseño ya se ha comentado previamente, los pacientes que recibieron terapia con plasmaférésis no presentaron una mejoría ni en la mortalidad, ni en la progresión a enfermedad renal terminal ni en las recaídas. Estos resultados además se confirmaron en el análisis de los diferentes subgrupos estudiados (presencia

de hemorragia alveolar, subtipo de vasculitis [PR3/MPO], tipo de inducción [ciclofosfamida vs rituximab] [30].

## RITUXIMAB

Dada la patogenia de las vasculitis, la introducción de agentes monoclonales frente a linfocitos B presenta en el momento actual un gran interés en la fase de inducción a la remisión. Dos estudios randomizados (RITUXVAS y RAVE) avalan su uso frente a ciclofosfamida en esta fase [34] [35]. En el primero de ellos (RITUXVAS) se aleatorizó 3:1 a 44 pacientes a recibir rituximab y 2 dosis de ciclofosfamida intravenosa frente a 6-10 ciclos de ciclofosfamida intravenosa, realizando terapia de mantenimiento únicamente en este segundo grupo y con azatioprina (del tercer al sexto mes). A los 12 meses, no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a remisión (76% vs 82%), número de muertes (6 vs 2), número de efectos adversos (14 vs 4), y mejoría del filtrado glomerular (19 ml/min/m<sup>2</sup> vs 15 ml/min<sup>2</sup>). Sin embargo, dado el diseño del estudio resulta complicado obtener conclusiones. En el estudio RAVE, se aleatoriza a 197 pacientes a recibir ciclofosfamida oral o rituximab y se evalúan los resultados a los 6 meses de tratamiento. Todos los pacientes habían recibido esteroides en la inducción hasta el quinto mes, en el que eran suspendidos, y ninguno plasmaféresis. Asimismo, el grupo de ciclofosfamida continuó con azatioprina a los 3-6 meses como mantenimiento si permanecían en remisión. No hubo diferencias en cuanto a la remisión entre el grupo rituximab y el de ciclofosfamida (71% vs 62%). Sin embargo, cuando se evaluó a los pacientes que presentaban recaídas, se observó una superioridad estadísticamente significativa del tratamiento con rituximab (67% vs 41%), que se mantenía tras el ajuste para el tipo de vasculitis y el centro hospitalario. No hubo diferencias en la mejoría de la función renal (11 ml/min vs 10 ml/min), ni en el número total de efectos adversos (14 vs 17), aunque sí presentaron más episodios de leucopenia y menos hospitalizaciones los pacientes tratados con ciclofosfamida. Por lo tanto, los datos de este estudio avalan la utilización del rituximab al menos en las recaídas, erigiéndose como alternativa frente a la ciclofosfamida en la inducción, como ya se recoge en las KDIGO 2012 (Tabla 3). En un análisis pos-hoc realizado posteriormente, se demostró la no inferioridad del rituximab durante un seguimiento de 18 meses en la inducción a la remisión [36]. En un pequeño estudio retrospectivo, se evaluó la eficacia en la inducción de pacientes con enfermedad renal crónica avanzada (FGe < 20 ml/min) y que habiendo recibido o no tratamiento con ciclofosfamida, recibieron corticoides y rituximab. Curiosamente, los resultados demostraron que no había diferencias entre los grupos en cuanto a las tasas de remisión, aunque este estudio presenta limitaciones más que evidentes [37]. La confirmación de la no inferioridad de Rituximab en la inducción a la remisión ha

originado que las guías europeas EULAR/ERA-EDTA coloquen en el mismo nivel de evidencia a este y a la ciclofosfamida [38]. A la espera de la publicación inminente de las guías KDIGO 2020, un consenso publicado en 2019 por esta misma institución ya situaba a rituximab al mismo nivel que la ciclofosfamida e incluso apuesta por su combinación en casos refractarios o graves. Además, sugiere la utilización de rituximab en pacientes con vasculitis PR3 que presenten recaídas [39].

## OTROS AGENTES

Se han realizado estudios clínicos con metotrexate y micofenolato de mofetil (MMF). El primero de ellos se evaluó en el estudio NORAM frente a ciclofosfamida en paciente con afectación sistémica débil demostrando similares tasas de remisión pero con un aumento en las recaídas en los pacientes tratados con metotrexate [40]. Además, el metotrexate presenta una limitación fundamental en el espectro de pacientes que evalúa un nefrólogo, y es su contraindicación si existe afectación renal. Por su parte, el MMF como agente inductor a la remisión ha demostrado en los estudios realizados tasas de recaída superiores a las estándar, por lo que no se recomienda.

La novedad en el tratamiento de inducción es, como comentábamos previamente, el uso de avacopan. Tras los positivos datos del estudio preliminar CLEAR publicado en 2017 por Jayne et al., muy recientemente se han dado a conocer los resultados del estudio ADVOCATE [31] [41]. En dicho estudio, el inhibidor de C5a avacopan, ha demostrado su efectividad en la reducción de las recaídas a las 52 semanas frente a la pauta estándar de corticoides, lo que supone una revolución en la minimización del uso de estos. De hecho, los efectos tóxicos de dicho estudio son superiores en el grupo de pacientes que recibieron prednisona lo que aumenta el interés por el desarrollo de este tipo de terapias ahorradoras de corticoides [31].

## Mantenimiento

El objetivo de esta etapa es lograr mantener la remisión y evitar las recaídas, minimizando los efectos de la dosis acumulada de ciclofosfamida.

## AZATIOPRINA

A pesar de que la ciclofosfamida es eficaz en el mantenimiento, sus importantes efectos adversos (tumores sólidos, síndromes mieloproliferativos, infecciones) han obligado a buscar alternativas. El estudio CYCAZAREM, promovido por Jayne y cols. aleatoriza a 144 pacientes en remisión tras ser tratados con ciclofosfamida y prednisona, a recibir azatioprina o ciclofosfamida oral [42]. Tras un seguimiento de 18 meses, no encuentran diferencias entre ambos tratamientos en cuanto al número

de recaídas (11 vs 10), el aumento del filtrado glomerular (17 ml/min/m<sup>2</sup> vs 23 ml/min/m<sup>2</sup>) y los efectos adversos (8 vs 7). Por lo tanto, la azatioprina es el fármaco de elección en el mantenimiento de la remisión. En los últimos años, los estudios han ido encaminados a demostrar la conveniencia de alargar el periodo de mantenimiento. En un estudio (REMAIN study) promovido por Karras et al. se aleatorizó a 117 pacientes a suspender la azatioprina a los 24 meses del inicio del tratamiento frente a mantenerla 48 meses. Al final del seguimiento, se redujo el número de recaídas en los pacientes con mantenimiento prolongado pero a expensas de mayores efectos adversos y sin diferencias en la supervivencia global [43]. Sin embargo, estas conclusiones son al menos dudosas, y, tal y como se demuestra en un estudio publicado por Sanders et al. en el que se incluyó a 131 pacientes con vasculitis PR3, la tasa de remisión fue comparable en aquellos pacientes que recibieron azatioprina 1 año frente a 4 [44].

#### METOTREXATO

Como alternativa a la azatioprina se puede utilizar metotrexato en la fase de mantenimiento, tal y como demuestran los resultados del estudio WEGENT [45]. En él, 126 pacientes se aleatorizaron a recibir metotrexato o azatioprina tras haber alcanzado la remisión con ciclofosfamida; tras 12 meses no se encontraron diferencias en el número de recaídas (21 vs 23), ni en el de reacciones adversas (35 vs 25). La utilidad de éste fármaco queda restringida por la función renal, no siendo aconsejable su uso con filtrados inferiores a 50 ml/min/m<sup>2</sup>.

#### RITUXIMAB

En los últimos años, el rituximab ha conseguido resultados muy prometedores también en la fase de mantenimiento. Así, por ejemplo, el estudio MAINRITSAN aleatorizó a 115 pacientes a recibir en fase de mantenimiento, rituximab (500 mg a los 0 y 14 días, a las 6, 12 y 18 meses) o azatioprina y analizó los resultados a 28 y 60 meses [46] [47]. Los resultados en ambos momentos, demostraron la superioridad de rituximab en cuanto a supervivencia y remisión de la vasculitis frente a azatioprina. Al menos tres ensayos clínicos se encuentran en marcha en el momento actual con objeto de confirmar la superioridad de rituximab: MAINRITSAN 2, MAINRITSAN 3 y RITAZAREM.

#### OTROS AGENTES

Se han ensayado diferentes fármacos como leflunomida (que ha demostrado eficacia al reducir las recaídas, pero con un elevado número de reacciones adversas) [48]; anti-TNF-alfa (cuya combinación con ciclofosfamida como inductor se asoció a una elevada incidencia de tumores) [49]; o MMF (inferior frente a azatioprina en la prevención de recaídas según los datos del estudio IMPROVE)

[50]. Probablemente éste último pueda ser una alternativa para pacientes en los que esté contraindicado el uso de metotrexato y azatioprina. De hecho, en las últimas guías europeas EULAR/ERA-EDTA se sitúan en el mismo escalón y con la misma evidencia en el tratamiento en fase de mantenimiento, la azatioprina, MMF, rituximab y metotrexate [38]. El trimetoprim-sulfametoxazol, además de como agente profiláctico de infecciones, se ha ensayado como terapia de mantenimiento sin datos concluyentes por el momento [7].

#### Recidiva y resistencia

Entre el 25 y el 50% de los pacientes sufren una recaída a lo largo de su vida. Los factores de riesgo de recaída son niveles de ANCA positivos en el momento de la remisión y elevación de los mismos durante el mantenimiento; los anticuerpos PR3 frente a los MPO; la afectación respiratoria, ótica, faríngea o nasal; y la discontinuación precoz en el uso de corticoides [51]. La definición de recaída incluye criterios clínicos y analíticos como se muestra en la (Tabla 5). No se debe modificar el tratamiento exclusivamente en función de los títulos de anticuerpos (ANCA) [52]. El tratamiento de las recaídas y de los casos resistentes no está bien determinado aunque las recomendaciones actuales abogan por reiniciar la terapia de inducción (ya sea con ciclofosfamida o rituximab) en el primer caso y asociar rituximab, plasmaféresis o inmunoglobulinas a la ciclofosfamida y los corticoides en los casos resistentes [39][53][54].

En cuanto a los pacientes en programa crónico de diálisis, dado que presentan un número inferior de recaídas pero, sin embargo, una incidencia aumentada de infecciones que condicionan una elevada mortalidad, se ha sugerido el finalizar o al menos disminuir la inmunosupresión en aquellos que no presenten datos de vasculitis activa [55]. Para la inclusión en el programa de trasplante renal se exige remisión de 6 meses independientemente del título de ANCA.

**Tipo 4.** En este tipo de GNRP no existe prácticamente evidencia sobre su historia natural ni ensayos clínicos que aboguen por un manejo específico. El tratamiento debe incluir corticoides, ciclofosfamida y plasmaféresis como terapia de inducción a las dosis habituales en la tipo 1 o 3, y se puede asociar azatioprina como mantenimiento, aunque algunos autores han señalado una evolución más benigna en cuanto al pronóstico renal que en la tipo 1 [1] [7].

**Tabla 1.** Clasificación International de Vasculitis (Chapel Hill 2012) [12].

Tipo de vasculitis	Nombre
De grandes vasos	Arteritis de Takayasu Arteritis de células gigantes
De mediano vaso	Poliarteritis nodosa Enfermedad de Kawasaki
De pequeño vaso	<i>Vasculitis crioglobulinémica</i> <i>Púrpura de Schölein Henoch</i> <i>Anti C1q</i> <i>Enfermedad mediada por anticuerpos anti-MBG</i>
Asociadas a ANCA	<i>Poliangeitis microscópica [PAM]</i> <i>Poliangeitis granulomatosa [PAG] o Wegener</i> <i>Poliangeitis granulomatosa eosinofílica [PGE] o Síndrome de Churg-Strauss [SCS]</i>
Variables	Enfermedad de Behcet Síndrome de Cogan
De afectación de un solo órgano	Angeitis leucocitoclástica cutánea Arteritis cutánea Vasculitis cerebral Aortitis
Asociadas con una enfermedad sistémica	Vasculitis lúpica Vasculitis reumatoide Vasculitis sárcoidea
Asociadas a ciertas etiologías	Relacionadas con virus de hepatitis C Relacionadas con virus de hepatitis B Aortitis asociada a sífilis Vasculitis relacionada con drogas (mediada por complejos inmunes o asociada a ANCA) Vasculitis relacionada con cáncer.

\*ANCA: anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo. AMBG: anticuerpos frente a membrana basal glomerular.

**Tabla 1.****Tabla 2.** Prevalencia de anticuerpos en las vasculitis necrotizantes con afectación glomerular.

	PR3/cANCA	MPO/pANCA	Negativo
<b>Granulomatosis con poliangeitis (Wegener)</b>	80-90%	10-20%	5%
<b>Poliangeitis microscópica</b>	10-20%	80-90%	30%
<b>Poliangeitis granulomatosa eosinofílica (Síndrome de Churg-Strauss)</b>	30%	70%	10-50%
<b>Glomerulonefritis pauci-inmune limitada al riñón</b>	20%	70%	10%

\*PR3: proteinasa 3. MPO: mieloperoxidasa. ANCA: anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo

**Tabla 2.****Tabla 3.** Recomendaciones de las KDIGO de 2012 para el tratamiento de las GNR [30].

	Inducción a la remisión	Mantenimiento
<b>Tipo 1</b>	CYC iv (0.75 g/m <sup>2</sup> cada 3-4 semanas) u oral (1.5-2 mg/kg/día). Mantener durante 6 meses (1). CE (500 mgx3 y posteriormente 1 mg/kg/día) (2). PLASMAFÉRESIS (60 mL/kg, 7-14 sesiones) (3).	No se recomienda
<b>Tipo 3</b>	CYC iv (0.75 g/m <sup>2</sup> cada 3-4 semanas) u oral (1.5-2 mg/kg/d). Mantener 3-6 meses (1). Alternativa: RITUXIMAB (375 mg/m <sup>2</sup> semanal durante 4 semanas) (4). CE (500 mgx3 y posteriormente 1 mg/kg/día) (2). PLASMAFÉRESIS (60 mL/kg, 7-14 sesiones) (3). ** Añadir COTRIMOXAZOL	Se recomienda un tratamiento de 18 meses. AZA (1-2 mg/kg/día). MMF (1 g/12 horas) (5). METOTREXATE (0.3 mg/kg/semana hasta 25 mg/semana) (6).

Abreviaturas: CYC: ciclofosfamida, CE: corticoides. iv: intravenoso. AZA: azatioprina. MMF: micofenolato de mofetil.

(1) Titular la dosis en función de la cifra de leucocitos, siempre por encima de 3000/ $\mu$ L. Suspender si el paciente persiste con necesidad de diálisis a los 3 meses y no presenta manifestaciones extrarrenales. Ajustar a la edad (mayores de 60 años) y función renal: dosis iv 0.5 g/m<sup>2</sup> si filtrado glomerular estimado<20 mL/min/1.73m<sup>2</sup>; oral reducir a la mitad si necesidad de diálisis.

(2) Disminuir la dosis progresivamente durante 6 meses en el tipo 1 y durante 3-4 meses en el tipo 3 (ver esquema propuesto en Tabla 4).

(3) Indicación de plasmaférésis en el tipo 1: realizar siempre y de manera precoz, salvo que el paciente no tenga hemorragia pulmonar, necesite diálisis desde la presentación del cuadro clínico y en la biopsia se evidencie un 100% de semilunas. En el tipo 3 sería: deterioro de función renal o necesidad de diálisis, hemorragia pulmonar o asociación de ANCA y AMBG. La duración del tratamiento será en general de 7 sesiones en 14 días. Si asocia hemorragia pulmonar, realizar sesiones diarias hasta remisión del sangrado. Si asociación de ANCA y AMBG realizar sesiones diarias durante 14 días.

(4) Alternativa si contraindicación para la ciclofosfamida o enfermedad poco severa.

(5) Si intolerancia a la azatioprina.

(6) Sólo si filtrado glomerular estimado>60 mL/min/m<sup>2</sup> y en el caso de no poder usar las dos anteriores.

**Tabla 3.**

**Tabla 4.** Esquema propuesto de pauta descendente de corticoides

Días 0-3	Metilprednisolona 500-1000 mg/día iv.
Semanas 0-2	Prednisona 1 mg/kg/día (máximo 80 mg)
Semanas 2-4	Prednisona 0.5 mg/kg/día.
Semanas 4-6	Prednisona 0.3 mg/kg/día o 30 mg/día.
Semanas 6-10	Prednisona 25 mg/día
Semanas 10-12	Prednisona 20 mg/día
Semanas 12-14	Prednisona 15 mg/día
Semanas 14-16	Prednisona 10 mg/día
Semanas 17 en adelante	Prednisona 7.5-5* mg/día

\*Utilizar 5 mg/día en casos de ausencia de criterios clínicos de actividad de enfermedad.

Tabla 4.

**Tabla 5.** Definiciones según EULAR de los estados de actividad de las vasculitis basados en los BVAS [56] [57]

Estado	Definición
Remisión	Ausencia de actividad atribuible a enfermedad activa definida en el seno de terapia de mantenimiento.
Respuesta	Disminución de la actividad en al menos el 50% del <i>score</i> * sin nuevas manifestaciones.
Recaída	Recaída o nuevos síntomas atribuibles a la vasculitis.
- Mayor	- Síntomas potencialmente letales para la vida o para algún órgano.
- Menor	- Síntomas no potencialmente letales.
Enfermedad refractaria	<ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedad sin cambios en la actividad o con aumento de la misma en las 4 primeras semanas de tratamiento.</li> <li>Falta de respuesta definida como reducción menor al 50% en el <i>score</i>* aplicado a las 6 semanas de tratamiento.</li> <li>Cronicidad definida como presencia de al menos 1 criterio mayor y 3 menores en el <i>score</i>* aplicado tras 12 semanas de tratamiento.</li> </ul>
Estado de baja actividad	Persistencia de síntomas menores que responden a pequeñas subidas de dosis de corticoides sin necesidad de asociar medicación adicional.

\*BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score.

Tabla 5.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carreño A, Rivera F, Egido J. Glomerulonefritis extracapilares En Hernando Avendaño. Nefrología Clínica. Madrid. Editorial Panamericana; 2008, pp368-74
2. Atkins RC, Nikolic-Paterson DJ, Song Q, Lan HY. Modulators of crescentic glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 1996;7:2271-8. [Pubmed]
3. Couser WG. Rapidly progressive glomerulonephritis: classification, pathogenetic mechanisms, and therapy. Am J Kidney Dis. 1988;11(6):449-64.
4. Qu Z, Cui Z, Liu G, Zhao MH. The distribution of IgG subclass deposition on renal tissues from patients with anti-glomerular basement membrane disease. BMC Immunol 2013;14:19. [Pubmed]
5. Rutgers A, Meyers KE, Canziani G, Kalluri R, Lin J, Madaio MP. High affinity of anti-GBM antibodies

- from Goodpasture and transplanted Alport patients to alpha3(IV)NC1 collagen. *Kidney Int* 2000;58:115-22. [Pubmed]
6. Wolf D, Hochegger K, Wolf AM, Rumpold HF, Gastl G, Tilg H, et al. CD4+CD25+ regulatory T cells inhibit experimental anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis in mice. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1360-70. [Pubmed]
7. Floege J, Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Missouri: Elsevier; 2010.
8. Bolton WK, Luo AM, Fox PL, May WJ, Sturgill BC. Study of EHS type IV collagen lacking Goodpasture's epitope in glomerulonephritis in rats. *Kidney Int* 1995;47:404-10. [Pubmed]
9. Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of the vascular and glomerular damage in ANCA-positive vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13 Suppl 1:16-20. [Pubmed]
10. Weyand CM, Goronzy JJ. Medium and large vessel vasculitis. *N Engl J Med*. 2003;349:160-9.
11. Gatenby PA, Lucas RM, Engelsen O, Ponsonby AL, Clements M. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: could geographic patterns be explained by ambient ultraviolet radiation? *Arthritis Rheum*. 2009;61(10):1417-24.
12. 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 [Pubmed]
13. Savige J, Pollock W, Trevisin M. What do antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) tell us? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:263-76. [Pubmed]
14. Hilhorst M, Wilde B, van Paassen P, Winkens B, van Breda Vriesman P, Cohen Tervaert JW et al. Improved outcome in anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated glomerulonephritis: a 30-year follow-up study. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:373-9.
15. Boomsma MM, Stegeman CA, van der Leij MJ, Oost W, Hermans J, Kallenberg CG, et al. Prediction of relapses in Wegener's granulomatosis by measurement of antineutrophil cytoplasmic antibody levels: a prospective study. *Arthritis Rheum* 2000;43:2025-33. [Pubmed]
16. Kain R, Rees AJ. What is the evidence for antibodies to LAMP-2 in the pathogenesis of ANCA associated small vessel vasculitis? *Curr Opin Rheumatol* 2013;25:26-34. [Pubmed]
17. Jennette JC, Wilkman AS, Falk RJ. Diagnostic predictive value of ANCA serology. *Kidney Int*. 1998;53:796-8.
18. Registro de glomerulonefritis de la Sociedad Española de Nefrología. [www.senefro.org](http://www.senefro.org). [Pubmed]
19. Haas M, Eustace JA. Immune complex deposits in ANCA-associated crescentic glomerulonephritis: a study of 126 cases. *Kidney Int*. 2004;65:2145-52.
20. Hauer HA, Bajema IM, van Houwelingen HC, Ferrario F, Noël LH, Waldherr R, et al. Renal histology in ANCA-associated vasculitis: differences between diagnostic and serologic subgroups. *Kidney Int*. 2002;61:80-9.
21. Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med*. 1997;337:1512-23.
22. Neumann T, Manger B, Schmid M, Kroegel C, Hansch A, Kaiser WA, et al. Cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome: impact of endomyocarditis. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88:236-43.
23. Seo P, Stone JH. The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Am J Med*. 2004;117:39-50.

24. Borza DB, Chedid MF, Colon S, Lager DJ, Leung N, Fervenza FC. Recurrent Goodpasture's disease secondary to a monoclonal IgA1-kappa antibody autoreactive with the alpha1/alpha2 chains of type IV collagen. *Am J Kidney Dis.* 2005;45:397-406.
25. Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2003;63:1164-77.
26. Flores JC, Taube D, Savage CO, Cameron JS, Lockwood CM, Williams DG, et al. Clinical and immunological evolution of oligoanuric anti-GBM nephritis treated by haemodialysis. *Lancet.* 1986;1:5-8.
27. Johnson JP, Moore J Jr, Austin HA 3rd, Balow JE, Antonovych TT, Wilson CB. Therapy of anti-glomerular basement membrane antibody disease: analysis of prognostic significance of clinical, pathologic and treatment factors. *Medicine (Baltimore).* 1985;64:219-27.
28. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:310-7.
29. Levy JB, Turner AN, Rees AJ, Pusey CD. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med.* 2001;134:1033-42.
30. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Inter., Suppl.* 2012; 2: 139-274.
31. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt W, Guillevin L, Pusey CD, et al. Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis (PEXIVAS): protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2011;14:73. [Pubmed]
32. 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 Jun;71(6):955-60. [Pubmed]
33. Casian A. Plasma exchange for severe renal vasculitis: long-term follow-up of the MEPEX trial. *Clin Exp Immunol* 2011, 164 (suppl 1): 50-61.
34. 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.
35. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363:211-20.
36. Geetha D, Specks U, Stone JH, Merkel PA, Seo P, Spiera R, et al. Rituximab for ANCA-Associated Vasculitis Immune Tolerance Network Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:976-85.
37. Geetha D, Hruskova Z, Segelmark M, Hogan J, Morgan MD, Cavero T, et al. Rituximab for treatment of severe renal disease in ANCA associated vasculitis. *J Nephrol.* 2016;29:195-201.
38. 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.
39. Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky EM, Lu N, Merkel PA, Spiera R, et al. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1166-9.
40. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JW, Feighery C, Gregorini G, et al. [Pubmed]
41. Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, Schaier M, Venning MC, Hamilton P, Burst V, et al. Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:2756-67.
42. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, Dadoniené J, et al. A randomized trial of

- maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med.* 2003 Jul 3;349(1):36-44. [Pubmed]
43. Karras A, Pagnoux C, Haubitz M, Groot K, Puechal X, Tervaert JWC, Segelmark M, Guillemin L, Jayne D; European Vasculitis Society. Randomised controlled trial of prolonged treatment in the remission phase of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1662-8.
44. Sanders JS, de Joode AA, DeSevaux RG, Broekkroelofs J, Voskuyl AE, van Paassen P, et al. Extended versus standard azathioprine maintenance therapy in newly diagnosed proteinase-3 anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis patients who remain cytoplasmic anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive after induction of remission: a randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31:1453-9.
45. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boffa JJ, Ruivard M, Ducroix JP, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2008;359:2790-803.
46. Guillemin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaître O, Cohen P, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2014;371:1771-80.
47. Terrier B, Pagnoux C, Perrodeau É, Karras A, Khouatra C, Aumaître O, et al. Long-term efficacy of remission-maintenance regimens for ANCA-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis.* 2018 May 3 [in press]. [Pubmed]
48. 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 (Oxford).* 2007 Jul;46(7):1087-91. [Pubmed]
49. Stone JH, Holbrook JT, Marriott MA, Tibbs AK, Sejismundo LP, Min YI, et al. Solid malignancies among patients in the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial. *Arthritis Rheum.* 2006 May;54(5):1608-18. [Pubmed]
50. 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 Dec 1;304(21):2381-8. [Pubmed]
51. Sanders JS, Huitma MG, Kallenberg CG, Stegeman CA. Prediction of relapses in PR3-ANCA-associated vasculitis by assessing responses of ANCA titres to treatment. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:724-9.
52. Finkelstein JD, Merkel PA, Schroeder D, Hoffman GS, Spiera R, St Clair EW, et al. Antiproteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies and disease activity in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med.* 2007 Nov 6;147(9):611-9.
53. Smith RM, Jones RB, Jayne DR. Progress in treatment of ANCA-associated vasculitis. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:210. [Pubmed]
54. Furuta S, Jayne DR. Antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: recent developments. *Kidney Int.* 2013 [in press]. [Pubmed]
55. Lionaki S, Hogan SL, Jennette CE, Hu Y, Hamra JB, Jennette JC, et al. The clinical course of ANCA small-vessel vasculitis on chronic dialysis. *Kidney Int.* 2009;76:644-51.
56. Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, Bacon P, Cohen-Tervaert JW, et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. [Pubmed]
57. 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.