

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCION DE PRESTACIONES MÉDICAS  
UNIDAD DE ATENCION MÉDICA  
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD  
DIVISIÓN DE EXCELENCIA CLÍNICA

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

**GPC**

Tratamiento  
Farmacológico de la  
**GRANULOMATOSIS DE WEGENER**

**Evidencias y Recomendaciones**

Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: IMSS-711-14





**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

DIRECTOR GENERAL

**DR. JOSÉ ANTONIO GONZÁLEZ ANAYA**

DIRECTOR DE PRESTACIONES MÉDICAS

**DR. JAVIER DÁVILA TORRES**

UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA

**DR. JOSÉ DE JESÚS GONZÁLEZ IZQUIERDO**

COORDINADOR DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD

**DR. JAIME ANTONIO ZALDÍVAR CERVERA**

COORDINADOR INTEGRAL DE ATENCIÓN EN EL SEGUNDO NIVEL

**DR. ERNESTO HERNÁNDEZ ELIZARRARÁS**

COORDINADOR DE PLANEACIÓN DE INFRAESTRUCTURA MÉDICA

**DR. SERGIO ALEJANDRO MORALES ROJAS**

TITULAR DE LA UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS EN SALUD

**DR. GERMÁN ENRIQUE FAJARDO DOLCI**

COORDINADOR DE POLÍTICAS DE SALUD

**DR. MARIO MADRAZO NAVARRO**

COORDINADOR DE EDUCACIÓN EN SALUD

**DR. SALVADOR CASARES QUERALT**

COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

**DR. FABIO ABDEL SALAMANCA GÓMEZ**

COORDINADOR DE PLANEACIÓN EN SALUD

**LIC. MIGUEL ÁNGEL RODRÍGUEZ DÍAZ PONCE**

TITULAR DE LA UNIDAD DE ATENCIÓN PRIMARIA A LA SALUD

**DR. VÍCTOR HUGO BORJA ABURTO**

Encargado de la COORDINACIÓN DE ATENCIÓN INTEGRAL A LA SALUD EN EL PRIMER NIVEL

**DR. MANUEL CERVANTES OCAMPO**

COORDINADOR DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA Y APOYO EN CONTINGENCIAS

**DR. ROMEO S. RODRÍGUEZ SUÁREZ**

COORDINADOR DE SALUD EN EL TRABAJO

**DR. RAFAEL RODRIGUEZ CABRERA**

COORDINADOR DE CONTROL TÉCNICO DE INSUMOS

**DR. RODOLFO A. DE MUCHA MACÍAS**



Durango 289- 1A Colonia Roma  
Delegación Cuauhtémoc, 06700 México, DF.  
Página Web: [www.imss.gob.mx](http://www.imss.gob.mx)

Publicado por IMSS  
© Copyright IMSS “Derechos Reservados”. Ley Federal de Derecho de Autor

Editor General  
División de Excelencia Clínica  
Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad

Esta guía de práctica clínica fue elaborada con la participación de las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Los autores han hecho un esfuerzo por asegurarse de que la información aquí contenida sea completa y actual; por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta guía, declaran que no tienen conflicto de intereses y en caso de haberlo lo han manifestado puntualmente, de tal manera que no se afecte su participación y la confiabilidad de las evidencias y recomendaciones.

Las recomendaciones son de carácter general, por lo que no definen un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento. Las recomendaciones aquí establecidas, al ser aplicadas en la práctica, podrían tener variaciones justificadas con fundamento en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, así como en las necesidades específicas y preferencias de cada paciente en particular, los recursos disponibles al momento de la atención y la normatividad establecida por cada Institución o área de práctica.

En cumplimiento de los artículos 28 y 29 de la Ley General de Salud; 50 del Reglamento Interior de la Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud y Primero del Acuerdo por el que se establece que las dependencias y entidades de la Administración Pública Federal que presten servicios de salud aplicarán, para el primer nivel de atención médica, el cuadro básico y, en el segundo y tercer nivel, el catálogo de insumos, las recomendaciones contenidas en las GPC con relación a la prescripción de fármacos y biotecnológicos deberán aplicarse con apego a los cuadros básicos de cada Institución.

Este documento puede reproducirse libremente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y actividades no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud. Queda prohibido todo acto por virtud del cual el Usuario pueda explotar o servirse comercialmente, directa o indirectamente, en su totalidad o parcialmente, o beneficiarse, directa o indirectamente, con lucro, de cualquiera de los contenidos, imágenes, formas, índices y demás expresiones formales que formen parte del mismo, incluyendo la modificación o inserción de textos o logotipos.

Debe ser citado como: Tratamiento Farmacológico de la Granulomatosis de Wegener. México: Instituto Mexicano del Seguro Social; **2014**

Esta guía puede ser descargada de internet en:  
<http://www.imss.gob.mx/profesionales/guiasclinicas/Pages/guias.aspx>  
<http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/catalogoMaestroGPC.html>

## CIE-10: M31.30 Granulomatosis de Wegener

## GPC: Tratamiento farmacológico de la Granulomatosis de Wegener

## Coordinadores, Autores y Validadores

Coordinador:				
M en C. Antonio Barrera Cruz	Medicina Interna/Reumatología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Coordinador de Programas Médicos	División de Excelencia Clínica
Autores:				
M en C. Antonio Barrera Cruz	Medicina Interna/Reumatología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Coordinador de Programas Médicos	División de Excelencia Clínica
Dr. Efrén Canul Novelo	Reumatología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico Adscrito HGR No 1 Delegación Yucatán	Colegio Mexicano de Reumatología
M. en A Gabriela Jardines de la Luz	Medicina Interna	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico Adscrito al HGZ N 48 con UMAA Delegación DF Norte	Colegio Mexicano de Medicina Interna
Dr. Roberto Peralta Juárez	Medicina Interna/Infectología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico Adscrito al HGZ 24 Delegación Veracruz Norte	Colegio Mexicano de Medicina Interna
Dra. Rosa Elena Prieto Parra	Reumatología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico Adscrito a UMAE HE CMNO Guadalajara, Jalisco	Colegio Mexicano de Reumatología
Dr. Salvador Salinas Saldívar	Reumatología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico Adscrito HG 36 Puebla, Puebla	Colegio Mexicano de Reumatología
Dr. Antonio Sánchez González	Reumatología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico Adscrito a UMAE HE CMN La Raza	Colegio Mexicano de Reumatología
Validación:				
Dr. Alfredo Campaña Parra	Reumatología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico Adscrito HGR No. 20 Delegación Baja California	Colegio Mexicano de Reumatología
Dra. Carmen Araceli Arellano Valdez	Reumatología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico Adscrito UMAE Pediatría CMNO	Colegio Mexicano de Reumatología

# Índice

<b>ÍNDICE.....</b>	<b>5</b>
<b>1. CLASIFICACIÓN.....</b>	<b>6</b>
<b>2. PREGUNTAS A RESPONDER.....</b>	<b>7</b>
<b>3. ASPECTOS GENERALES.....</b>	<b>8</b>
3.1. Justificación .....	8
3.2. Objetivo.....	10
3.3. Definición .....	10
<b>4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES.....</b>	<b>11</b>
4.1. Tratamiento de Inducción a la Remisión.....	12
4.1.1. Primera línea.....	12
4.1.1.1. Eficacia y Seguridad.....	12
4.2. Tratamiento de inducción de la remisión .....	14
Alternativas terapéuticas en casos específicos.....	14
4.3. Tratamiento de mantenimiento de la remisión.....	17
4.3.1. Primera y segunda línea.....	17
4.3.1.1. Eficacia y Seguridad.....	17
4.4. Tratamiento de la recaída .....	21
4.4.1. Opciones de tratamiento.....	21
4.4.1.1. Eficacia y Seguridad.....	21
<b>5. ANEXOS.....</b>	<b>26</b>
5.1. Protocolo de Búsqueda.....	26
5.1.1. Primera Etapa.....	26
5.1.2. Segunda Etapa.....	27
5.1.3. Tercera Etapa .....	28
5.2. Escalas de Gradación.....	29
5.3. Escalas de Clasificación Clínica .....	30
5.4. Diagramas de Flujo .....	34
5.5. Listado de Recursos.....	35
5.5.1. Tabla de medicamentos .....	35
<b>6. GLOSARIO .....</b>	<b>39</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>40</b>
<b>8. AGRADECIMIENTOS .....</b>	<b>44</b>
<b>9. COMITÉ ACADÉMICO .....</b>	<b>45</b>

# 1. Clasificación

Catálogo Maestro: IMSS-711-14	
<b>Profesionales de la salud</b>	Reumatólogo, Médico Internista, Infectólogo.
<b>Clasificación de la enfermedad</b>	CIE-10: M31.30 Granulomatosis de Wegener
<b>Categoría de GPC</b>	Segundo y tercer nivel de atención
<b>Usuarios potenciales</b>	Médicos en Formación, Médico Internista, Reumatólogo, Neumólogo, Nefrólogo, Otorrinolaringólogo.
<b>Tipo de organización desarrolladora</b>	Instituto Mexicano del Seguro Social. Hospitales que participaron: HGR No 1 Delegación Yucatán, HGZ N 48 con UMAA Delegación DF Norte, HGZ 24 Delegación Veracruz Norte, UMAE HE CMNO Guadalajara, Jalisco, HG 36 Puebla, Puebla, UMAE HE CMN La Raza, HGR No. 20 Delegación Baja California Norte y UMAE Pediatría CMNO.
<b>Población blanco</b>	Hombres y mujeres $\geq 18$ años
<b>Fuente de financiamiento / Patrocinador</b>	Instituto Mexicano del Seguro Social.
<b>Intervenciones y actividades consideradas</b>	Biometría hemática completa, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático, creatinina sérica, examen general de orina, depuración de creatinina y proteínas en orina de 24 horas, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (c-ANCA y p-ANCA), anti-mieloperoxidasa y anti-proteínasa 3, proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular, radiografía de tórax, radiografía de senos paranasales, tomografía axial computada de pulmón. Fármacos: Ciclofosfamida oral e intravenosa, prednisona, metilprednisolona, deflazacort, azatioprina, metotrexato, leflunomida, ácido micofenólico, infliximab, rituximab, inmunoglobulina intravenosa.
<b>Impacto esperado en salud</b>	Tratamiento oportuno, Inducción y mantenimiento de la remisión. Tratamiento de la recaída y Mejoría en la sobrevida.
<b>Metodología</b>	Adopción o elaboración de la Guía de Práctica Clínica: de las preguntas a responder y conversión a preguntas clínicas estructuradas, búsqueda y revisión sistemática de la literatura: recuperación de guías internacionales o meta análisis, o ensayos clínicos aleatorizados y/o estudios de cohorte publicados que den respuesta a las preguntas planteadas, de los cuales se seleccionaran las fuentes con mayor puntaje obtenido en la evaluación de su metodología y las de mayor nivel en cuanto a gradación de evidencias y recomendaciones de acuerdo con la escala.
<b>Método de integración</b>	<b>Métodos empleados para coleccionar y seleccionar evidencia</b> Protocolo sistematizado de búsqueda: Algoritmo de búsqueda reproducible en bases de datos electrónicas, en centros elaboradores o compiladores de guías, de revisiones sistemáticas, meta análisis, en sitios Web especializados y búsqueda manual de la literatura. Número de fuentes documentales utilizadas: 61 Guías seleccionadas: 2 Revisiones sistemáticas: 2 Ensayos controlados aleatorizados y no controlados: 30 Prospectivos: 4, Retrospectivos: 6, Transversales: 3 Reporte de casos: 2 Revisiones narrativas: 12
<b>Método de validación:</b>	<b>Validación por pares clínicos</b> Validación del protocolo de búsqueda: Instituto Mexicano del Seguro Social Validación de la guía: Instituto Mexicano del Seguro Social
<b>Conflicto de interés</b>	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés
<b>Registro</b>	IMSS-711-14
<b>Actualización</b>	Fecha de publicación: 27 marzo de 2014. Esta guía será actualizada cuando exista evidencia que así lo determine o de manera programada, a los 3 a 5 años posteriores a la publicación.

Para mayor información sobre los aspectos metodológicos empleados en la construcción de esta Guía, puede dirigir su correspondencia a la División de Excelencia Clínica, con domicilio en Durango No. 289 Piso 1ª, Col. Roma, México, D.F., C.P. 06700, teléfono 55533589.

## 2. Preguntas a Responder

En el paciente adulto con diagnóstico establecido de Granulomatosis de Wegener:

1. ¿Cuál es el tratamiento farmacológico con mayor eficacia y seguridad para inducir remisión de la enfermedad?
2. ¿Cuál es el tratamiento farmacológico con mayor eficacia y seguridad para mantener la remisión de la enfermedad?
3. ¿Cuáles son las opciones terapéuticas para el manejo de la recaída y los casos refractarios a tratamiento?

### 3. Aspectos Generales

#### 3.1. Justificación

La Granulomatosis con poliangiítis (Granulomatosis de Wegener) es una vasculitis sistémica, necrosante y granulomatosa, de etiología desconocida, que afecta el tracto respiratorio superior e inferior y, el riñón, hasta en el 80% de los casos. Constituye una vasculitis primaria pauci-inmune de pequeños vasos en la que están presentes los anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA) y, la característica histológica más relevante, es la presencia de granulomas necrosantes. (Chen M, 2010/Martínez-Morillo M, 2012) (ver cuadro 1)

En EUA y en el resto del mundo, la incidencia anual de esta enfermedad, es de aproximadamente 3 por 100,000 habitantes. Su presentación es más común en la edad adulta, con un pico entre los 40 y 55 años. No existe diferencia significativa de género y es más común en pacientes de raza blanca. (Tarabishy A, 2010). La Granulomatosis de Wegener (GW) es una enfermedad compleja, en la que interactúan distintos mecanismos patogénicos, entre ellos: alteraciones en genes localizados en el brazo corto del cromosoma 6, factores ambientales como exposición a sílica y a propiltiouracilo, infecciones bacterianas, principalmente por *Staphylococcus aureus*; inmunidad mediada por células (neutrófilos) y factores humorales. (Chen M, 2010). Esta enfermedad puede tener una presentación sistémica o localizada. Las manifestaciones pulmonares y renales al momento del diagnóstico, nos indican una forma generalizada de la enfermedad y se asocian a un peor pronóstico. (ver cuadro II) (Bacon P, 2005) En contraste con la presentación generalizada, las manifestaciones localizadas no afectan un órgano vital o ponen en peligro la vida. Algunos autores, además de esta clasificación, proponen otros subtipos como: a) temprana sistémica, en la que existe afección a varios sitios excluyendo órganos vitales o riñón, b) severa o grave, en la que hay falla de un órgano vital, típicamente riñón, con niveles de creatinina > 5 mg/dl y, c) refractaria, donde la enfermedad progresa, a pesar del tratamiento convencional. Estas subdivisiones tienen implicaciones para el tratamiento. (ver cuadro III) (Chen M, 2010/Stone JH, 2003/Villa-Forte A, 2007). Aunado a la clasificación de la enfermedad, el índice de actividad BVAS versión 3, de sus siglas en inglés Birmingham Vasculitis Activity Score, es útil para evaluar el grado de actividad clínica y paraclínica de la enfermedad y con ello, elegir las opciones de tratamiento. (Suppiah R, 2011).

El diagnóstico de la GW, se basa en la identificación de un amplio espectro clínico, que va desde manifestaciones predominantemente granulomatosas restringidas a las vías respiratorias (enfermedad localizada) a manifestaciones graves, con vasculitis necrosante, que pone en peligro la vida y afecta múltiples órganos, con una predilección por pulmón y riñón (hemorragia alveolar y glomerulonefritis), asociado a la presencia de alteraciones histológicas en órganos afectados y la presencia de ANCA en suero (Flores-Suárez L, 2012/Chen M, 2010). Los hallazgos histopatológicos más frecuentes, incluyen necrosis, formación de granulomas y vasculitis, principalmente de vénulas y arteriolas. (Tarabishy A, 2010/Hinze CH, 2008/Holle J, 2010).

En una cohorte 65 pacientes de pacientes mexicanos con Granulomatosis de Wegener los principales signos y síntomas incluyen: descarga nasal en 50 pacientes (77%), sinusitis en 45 (69%), artralgias o artritis en 41 (63%) y escleritis en 20 (31%). A nivel pulmonar destacan los nódulos pulmonares (17 pacientes, 26%) y la hemorragia alveolar en 14 (22%); con respecto a las manifestaciones renales, destacó la proteinuria (54%) y el deterioro de la función renal, mientras que a nivel neurológico, la neuropatía periférica fue el hallazgo predominante. (Flores-Suárez L, 2007) La presencia de c-ANCA se encuentra en alrededor de 80% a 90% de los pacientes. Las variaciones en los niveles de c-ANCA, generalmente se correlacionan con actividad de la enfermedad (sensibilidad del 80% y especificidad del



70%). La remisión clínica, generalmente está acompañada por un descenso en los niveles de ANCA. No obstante, los títulos pueden persistir positivos hasta en un 30% a 40% de los pacientes. Por otra parte, un incremento en los títulos de ANCA, predice una recaída clínica (sensibilidad de 79% y especificidad de 68%). Sin embargo, el periodo de tiempo entre la alteración en los niveles de ANCA y la recaída de la enfermedad, puede tener un período de entre 0 a 20 meses. (Chen M, 2010)

El mejor entendimiento de la fisiopatología de la GW, la identificación de factores de mal pronóstico y el análisis de la mejor evidencia científica disponible, ha permitido identificar las intervenciones terapéuticas con mayor eficacia y seguridad, para el manejo de la fase activa de la enfermedad, el mantenimiento de la remisión y la recaída (Hogan S, 2005). Cabe destacar, que con anterioridad, la GW era considerada una enfermedad de mal pronóstico, con una mortalidad superior al 80% en el primer año, principalmente por falla pulmonar o renal. Sin embargo, en la década de los 70's, cuando Fauci y Wolff, introdujeron la combinación de corticoesteroides y ciclofosfamida, se modificó la evolución de la enfermedad, al permitir un incremento en la tasa de remisión y prolongar la supervivencia, entre el 75 - 90%. Actualmente, el tratamiento inicial o de inducción a la remisión, implica el uso de terapia inmunosupresora intensiva con la finalidad de controlar la actividad de la enfermedad, en la mayoría de los casos se alcanza de tres a seis meses, mientras que la fase de mantenimiento, tiene como objetivo mantener la remisión y disminuir los efectos adversos asociados a los inmunosupresores, entre ellos la ciclofosfamida (CFA). Cabe destacar que la CFA vía oral, se indicaba en la fase de inducción a la remisión, excepto en las formas sistémicas, cuando existe afección renal y hemorragia pulmonar. Sin duda alguna, el uso prolongado de CFA, aumenta el riesgo de morbi-mortalidad y toxicidad en pacientes con GW, ya que alrededor del 42% de los pacientes, presentan eventos adversos. (de Groot K, 2005/Langford C, 2003). En pacientes con vasculitis generalizada, el retiro de CFA y la sustitución por azatioprina (AZA), posterior a la remisión, no incrementa significativamente la tasa de recaída, por lo que la duración de la exposición a la CFA, se puede reducir de forma segura (Jayne D, 2003). Existe evidencia de que el uso de metotrexato, representa una opción de tratamiento para la inducción de la remisión en pacientes con enfermedad sistémica, temprana y sin afección de órgano potencialmente mortal. (de Groot K, 2005). Como alternativa, rituximab es eficaz en casos refractarios a CFA para inducir remisión, hay evidencia de eficacia en mantenimiento y manejo de recaídas. Entre las opciones terapéuticas para el mantenimiento de la remisión, se incluyen: (AZA) en primera instancia, metotrexato (MTX) (en casos leves) y mofetil micofenolato (MMF) y leflunomida. (Jayne D, 2003, Metzler C, 2004, Langford CA, 2004/Vera-Lastra O, 2009). En casos refractarios y recaídas, se ha utilizado ciclofosfamida, metilprednisolona, infliximab e inmunoglobulina intravenosa (Martínez V, 2008 Booth A, 2004) y, recientemente, se ha reportado el uso de Deoxispergualina. (Flossmann O, 2010/ Flossmann O, 2009).

Estudios recientes, muestran que los linfocitos B, juegan un papel importante en la patogenia de la GW. La participación de linfocitos B es primariamente a través de ANCA, no obstante, los linfocitos B, también actúan como células presentadoras de antígeno, interactuando con los linfocitos T. Derivado de lo anterior, se ha introducido el uso de Rituximab en el tratamiento de GW. (Sneller MC 2005/Hellmich B, 2006/Stone J, 2010). En la actualidad, el uso e implementación de este tipo de intervenciones terapéuticas, ha permitido que la GW, pase de ser una enfermedad letal, a una enfermedad crónica recidivante. (Díaz-Orta M, 2011/Vera-Lastra O, 2009 /Villa-Forte A, 2007/Hellmich B, 2006).

### 3.2. Objetivo

La Guía de Práctica Clínica **Tratamiento farmacológico en la Granulomatosis de Wegener** forma parte de las guías que integrarán el Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica, el cual se instrumentará a través del Programa de Acción Específico: Desarrollo de Guías de Práctica Clínica, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el Programa Nacional de Salud 2013-2018.

La finalidad de este catálogo es establecer un referente nacional para orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible.

Esta guía pone a disposición del personal del primer nivel de atención las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible con la intención de estandarizar las acciones nacionales acerca de:

- Evaluar las opciones de tratamiento farmacológico con mayor eficacia y seguridad para inducir remisión de la enfermedad.
- Evaluar las opciones de tratamiento farmacológico con mayor eficacia y seguridad para mantener la remisión de la enfermedad.
- Identificar las opciones terapéuticas para el manejo de la recaída y los casos refractarios a tratamiento.

Lo anterior favorecerá la mejora en la efectividad, seguridad y calidad de la atención médica, contribuyendo de esta manera al bienestar de las personas y de las comunidades, que constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.

### 3.3. Definición




La Granulomatosis de Wegener es una enfermedad inflamatoria sistémica, que afecta principalmente tracto respiratorio superior e inferior, riñón y ojo. Los hallazgos histopatológicos frecuentemente incluyen necrosis, formación de granulomas y vasculitis de pequeños y medianos vasos. Los anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA), están presentes en alrededor del 80-90% de los pacientes, y parecen jugar un papel en la patogénesis. (Tarabishy AB, 2010).

## 4. Evidencias y Recomendaciones


Las recomendaciones señaladas en esta guía son producto del análisis de las fuentes de información obtenidas mediante el modelo de revisión sistemática de la literatura. La presentación de las Evidencias y Recomendaciones expresadas corresponde a la información disponible y organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron.

Las evidencias y recomendaciones provenientes de las GPC utilizadas como documento base se gradaron de acuerdo a la escala original utilizada por cada una. En caso de evidencias y/o recomendaciones desarrolladas a partir de otro tipo de estudios, los autores utilizaron la escala: <nombre de la escala>.

Símbolos empleados en las tablas de Evidencias y Recomendaciones de esta guía:

<b>Evidencia</b>	
<b>Recomendación</b>	
<b>Punto de buena práctica</b>	

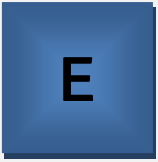
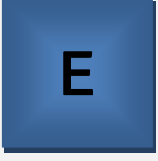
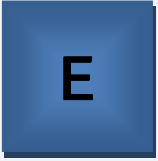
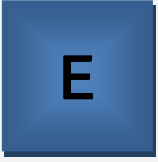

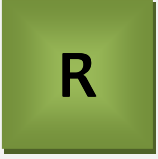
En la columna correspondiente al nivel de evidencia y recomendación, el número y/o letra representan la calidad de la evidencia y/o fuerza de la recomendación, especificando debajo la escala de gradación empleada; las siglas que identifican el nombre del primer autor y el año de publicación se refiere a la cita bibliográfica de donde se obtuvo la información, como se observa en el ejemplo siguiente:

Evidencia / Recomendación		Nivel / Grado
	La valoración del riesgo para el desarrollo de UPP a través de la escala de “BRADEN” tiene una capacidad predictiva superior al juicio clínico del personal de salud.	<b>1a</b> <b>Shekelle</b> <i>Matheson, 2007</i>

## 4.1. Tratamiento de Inducción a la Remisión.

### 4.1.1. Primera línea.

#### 4.1.1.1. Eficacia y Seguridad.

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	La administración de CFA + prednisona (1 mg/kg/día) es efectiva y segura para inducir la remisión la enfermedad, por lo que se considera el tratamiento estándar en pacientes con GW. La combinación de CFA y corticoesteroide, facilita una reducción gradual de la dosis de prednisona y limita sus efectos secundarios.	<b>Ila</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Langford C, 2003.</i>
	Los hallazgos de revisiones sistemáticas y meta análisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados, concluyen que la administración de CFA en pulso, en comparación con CFA oral, es menos tóxica e igualmente efectiva para inducir la remisión de la enfermedad (92.7%).	<b>Ia</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Walters GD, 2010,</i>
	En pacientes con vasculitis sistémica asociada a ANCA, la administración de CFA en pulso (15 mg/kg cada 3 a 4 saemanas) en comparación a CFA vía oral, es segura y permite una menor dosis acumulada (8.2 vs 15.9 g, p<0.001), así como una mayor reducción en la frecuencia de leucopenia e infecciones.	<b>Ib</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>de Groot K, 2009.</i>
	Entre la administración de CFA en pulso versus la administración de CFA oral, no existe diferencia en mortalidad o en la función renal. La decisión del tipo de administración de CFA, requiere considerar una decisión individualizada respecto del riesgo de recaída y perfil de seguridad.	<b>Ila/III</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Rihová Z, 2004.</i> <i>Harper L, 2012.</i>
	El tratamiento inicial de los pacientes con vasculitis sistémica primaria y deterioro grave o riesgo de pérdida de órgano vital, debe incluir CFA. La ciclofosfamida se puede administrar por vía oral (2 mg/kg) o por vía intravenosa (pulsos en dosis de 15 mg/kg con intervalos de 3 a 4 semanas). (ver cuadro IV)	<b>A</b> <b>(E. BSR guidelines)</b> <i>Lapraik C, 2007.</i>
	Se recomienda una combinación de CFA intravenosa u oral) y corticoesteroide, para inducir la remisión de la enfermedad en pacientes con vasculitis primaria de pequeños y medianos vasos.	<b>A</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Mukhtyar C, 2009.</i>

<b>R</b>	Al inicio de la fase de inducción a la remisión, se recomienda el uso de dosis altas de glucocorticoides. Cuando se requiere un efecto rápido se puede emplear metilprednisolona en pulso 1 gr IV diario por 3 a 5 días y posteriormente prednisona oral (1 mg/kg/día) sin rebasar 60 mg/día durante cuatro semanas y no reducir la dosis a menos de 15 mg/día durante tres meses.	<b>C</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Mukhtyar C, 2009.</i>
<b>R</b>	Se recomienda el inicio inmediato de CFA 15 mg/kg IV cada 2-3 semanas o 1 gr/m <sup>2</sup> superficie corporal, más prednisona 1 mg/kg sin rebasar 60 mg /día, aunado a pulsos de metilprednisolona 1 gr/día, durante los primeros 3 a 5 días. Se debe repetir lo anterior, con frecuencia mensual, hasta conseguir la remisión de la enfermedad e iniciar la reducción gradual de los esteroides. La remisión debe obtenerse a los tres a seis meses de tratamiento.	<b>A</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>de Groot K, 2009.</i>
<b>R</b>	En algunos pacientes refractarios al tratamiento de inducción a la remisión con CFA en pulso más prednisona, es factible emplear la opción terapéutica de CFA vía oral más prednisona. Es necesario vigilar los efectos secundarios y dar seguimiento ante la probabilidad de recaída.	<b>B</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Seror R, 2010.</i>
<b>R</b>	Debido a la disminución de la reserva ovárica asociada con la administración de CFA oral, incluso cuando se administra por menos de 6 meses, se debe evaluar el riesgo/beneficio y considerar otras terapias alternativas, en las mujeres jóvenes con vasculitis. (ver cuadro V)	<b>B</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Clowse M, 2011.</i>
<b>R</b>	En los pacientes que emplean ciclofosfamida oral por largo plazo, se recomienda vigilar la presencia de efectos adversos graves, entre ellos: infección secundaria, supresión de la médula ósea, cistitis hemorrágica y carcinoma de vejiga.	<b>D</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Chen M, 2010.</i>
<b>R</b>	Para apoyar la toma de decisión respecto al tratamiento del paciente con vasculitis asociada a ANCA, se recomienda identificar el tipo y gravedad de la enfermedad (localizada, sistémica temprana, grave y refractaria).	<b>B</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Mukhtyar C, 2009.</i>
<b>R</b>	Los pacientes con vasculitis primaria de pequeños y medianos vasos, deben recibir atención por reumatólogos con entrenamiento y experiencia en el tratamiento de esta enfermedad.	<b>D</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Mukhtyar C, 2009.</i>
<b>E</b>	En pacientes adultos con vasculitis renal (n=1674), el recambio plasmático como terapia adjunta, reduce la necesidad de diálisis a los doce meses (RR 0.47 IC95% 0.30 a 0.75, p=0.002).	<b>Ia</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Walters GD, 2010,</i> .



<b>E</b>	En pacientes con vasculitis renal asociada a ANCA, el recambio plasmático (n=70), en comparación con la administración de metilprednisolona intravenosa (n=67), permite una reducción de 24%, en el riesgo de progresión a enfermedad renal terminal.	<b>Ib</b> <b>(E. Shekelle)</b> Jayne D, 2007.
<b>E</b>	En la actualidad, se lleva a cabo el estudio PEXIVAS, un ensayo clínico que evalúa la utilidad del recambio plasmático como terapia adjunta, en pacientes con vasculitis grave asociada a ANCA. Las conclusiones permitirán definir una conducta, sobre la eficacia y la seguridad de esta opción de tratamiento.	<b>Ib</b> <b>(E. Shekelle)</b> Walsh M, 2013.
<b>R</b>	El recambio plasmático constituye una terapia adjunta de inducción a la remisión, en pacientes debidamente seleccionados, con enfermedad renal grave rápidamente progresiva. Funciona en casos con insuficiencia renal moderada a grave.	<b>A</b> <b>(E. Shekelle)</b> Szpir W, 2011.
<b>R</b>	Se recomienda el uso de plasmaféresis como terapia adjunta al tratamiento convencional, en pacientes con GW y afección renal, con el propósito de retrasar la presentación de enfermedad renal terminal.	<b>A</b> <b>(E. Shekelle)</b> Mukhtyar C, 2009.
<b>R</b>		<b>A</b> <b>(E. Shekelle)</b> Walters G, 2010.

## 4.2. Tratamiento de inducción de la remisión

### *Alternativas terapéuticas en casos específicos*

Evidencia / Recomendación		Nivel / Grado
<b>E</b>	En pacientes con vasculitis asociada a ANCA, categoría sistémica temprana, la administración de metotrexato (MTX), puede sustituir la administración de CFA, en pacientes con enfermedad leve a moderada. MTX no es inferior respecto a CFA, para lograr la remisión de la enfermedad (89.8% versus 93.5%, p=0.041).	<b>Ib</b> <b>(E. Shekelle)</b> de Groot K, 2005.
<b>E</b>	Es importante destacar que la administración de MTX en sustitución de CFA, no es efectiva en pacientes con vasculitis asociada a ANCA, con enfermedad extensa o afección renal o pulmonar.	<b>Ib</b> <b>(E. Shekelle)</b> de Groot K, 2005.

<b>E</b>	En pacientes con vasculitis sistémica temprana asociada a ANCA, la administración de MTX (n=49) en comparación a CFA (n=46), se asocia con una mayor tasa de recaída (69.5% versus 46.5%, respectivamente), y un menor tiempo entre la remisión y la recaída. Existe evidencia de que los pacientes que reciben MTX, requieren una mayor duración en el uso de corticoesteroide y tienen un menor período libre de recaída (p=0.056).	<b>Ib</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Faurschou M, 2012.</i>
<b>E</b>	La administración de MTX en asociación con corticoesteroide, es efectiva en el tratamiento de pacientes con GW, enfermedad leve o moderada.	<b>III</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Villa-Forte A, 2007</i>
<b>R</b>	Se puede considerar la administración de metotrexato (oral o parenteral) asociada a corticoesteroides, como una alternativa menos tóxica a la ciclofosfamida, para la inducción de la remisión en pacientes con vasculitis asociada a ANCA, categoría sistémica temprana no grave, que no amenaza la vida o la función de un órgano. Sin embargo, la decisión de tratamiento debe individualizarse y considerar el elevado riesgo de recaída, a los 18 meses de tratamiento.	<b>B</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Mukhtyar C, 2009.</i> <i>de Groot K, 2005.</i>
<b>E</b>	Los hallazgos de un ensayo clínico no cegado, en el que se comparó la eficacia clínica de Micofenolato de Mofetilo (MMF) (n=18) vs Ciclofosfamida IV (n=17) para la inducción de la remisión en pacientes con vasculitis asociada a ANCA e involucro renal moderado, mostró que a los seis meses de seguimiento, el grupo que recibió MMF en comparación al grupo que recibió CFA, tuvo una mayor reducción en la actividad de la enfermedad ( $0.2 \pm 0.89$ versus $2.6 \pm 1.7$ , $p < 0.05$ ), una mayor tasa de remisión completa (77.8% versus 47.1%) y una considerable mejoría de la función renal (44.4, vs 15.4%).	<b>Ila</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Hu W, 2008.</i>
<b>E</b>	Los hallazgos de un estudio clínico no controlado, en el que se administró MMF (1000 mg dos veces al día más prednisona 1 mg/kg/día) para inducir la remisión de la enfermedad en 32 pacientes con vasculitis asociada a ANCA que no pueden continuar tratamiento con CFA, mostró que el período libre de recaída a los 1, 3 y 5 años, fue del 63%, 38% y 27%, respectivamente.	<b>Ila</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Stassen P, 2007.</i>
<b>R</b>	La administración de MMF representa una opción terapéutica para controlar la actividad de la enfermedad y mejorar la función renal, en pacientes con vasculitis asociada a ANCA e involucro renal moderado, así como en pacientes que son intolerantes al uso de ciclofosfamida.	<b>B</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Hu W, 2008.</i> <i>Stassen P, 2007.</i>
<b>E</b>	Los hallazgos de un ensayo clínico de no inferioridad, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, en el que se incluyeron 197 pacientes con GW o poliangiítis microscópica, mostró que la administración de 4 infusiones de rituximab (375 mg/m <sup>2</sup> /semana) en comparación a CFA	<b>Ib</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Stone J, 2010.</i>

	(2 mg/kg/día vía oral), permite una tasa de inducción a la remisión de 64% versus 53%, respectivamente ( $p < 0.001$ ). Específicamente en el grupo de pacientes con GW ( $n=73$ ), 46 de 73 pacientes asignados a rituximab (63%) y 37 de 74 pacientes que recibieron CFA (50%), alcanzaron inducción a la remisión ( $p= 0.11$ ). Cabe destacar, que en ambos grupos, los pacientes recibieron inicialmente 3 pulsos de metilprednisolona (1 gramo). Se realizó disminución gradual de corticoesteroides a los 6 meses y se administró azatioprina durante 18 meses, para el mantenimiento de la remisión.	
<b>E</b>	Rituximab no es inferior a la administración de CFA vía oral, para el tratamiento de la inducción a la remisión en pacientes con vasculitis grave asociada a ANCA.	<b>Ib</b> <b>( E. Shekelle)</b> <i>Stone J, 2010.</i> <i>Jones R, 2010.</i>
<b>E</b>	Rituximab es tan efectivo como la CFA, en el tratamiento de pacientes con vasculitis asociada a ANCA, con enfermedad renal o hemorragia pulmonar.	<b>Ib</b> <b>( E. Shekelle)</b> <i>Stone J, 2010.</i>
<b>E</b>	Los hallazgos de un estudio en el que se evalúa la eficacia de 4 infusiones de rituximab (375 mg/m <sup>2</sup> cada 2 semanas) más 2 pulsos de CFA, en comparación con pulsos de CFA durante 3 a 6 meses solamente, concluye que no existe diferencia significativa en alcanzar la remisión de la enfermedad a los 12 meses (76% vs 82%). La administración de rituximab más CFA, permite ahorrar pulsos de CFA y puede considerarse en pacientes jóvenes para preservar la fertilidad.	<b>Ib</b> <b>( E. Shekelle)</b> <i>Jones R, 2010.</i>
<b>E</b>	No existe diferencia significativa en la mejoría de la tasa de filtración glomerular, entre la administración de rituximab versus CFA, en pacientes con vasculitis renal asociada a ANCA ( $p=0.14$ ). Tampoco se ha documentado diferencia significativa entre la frecuencia de eventos adversos ( $p=0.77$ ) y en la mortalidad ( $p=1.00$ ).	<b>Ib</b> <b>( E. Shekelle)</b> <i>Jones R, 2010.</i>
<b>E</b>	Rituximab es una terapia efectiva de segunda línea, como inductor de remisión en GW.	<b>Ia</b> <b>( E. Shekelle)</b> <i>Walters GD, 2010.</i>
<b>R</b>	La administración de rituximab (4 infusiones semanales de 375 mg/m <sup>2</sup> ) asociado a glucocorticoides, representa una opción de tratamiento de inducción de remisión, en caso de falla a terapia estándar, contraindicación al uso de CFA, o en aquellos con manifestaciones graves de la enfermedad, tales como, afección renal o hemorragia pulmonar.	<b>Ia</b> <b>( E. Shekelle)</b> <i>Walters GD, 2010.</i>

<b>E</b>	Un estudio prospectivo, abierto, multicéntrico, muestra que la administración de infliximab (5 mg/kg IV en semanas 0, 2, 6 y 10) asociada a tratamiento estándar, es efectiva en inducir la remisión, en pacientes con vasculitis sistémica asociada a ANCA (88%) y reduce significativamente la actividad de la enfermedad, permitiendo disminuir la dosis de corticoesteroide.	<b>IIa</b> <b>(E. Shekelle)</b> Booth A, 2004.
<b>R</b>	Se requiere un mayor número de estudios clínicos controlados, metodológicamente bien desarrollados, para confirmar la eficacia y recomendar el uso de infliximab como inductor de la remisión e intervención útil en el manejo de la enfermedad refractaria en pacientes con vasculitis asociada a ANCA.	<b>B</b> <b>(E. Shekelle)</b> Booth A, 2004.

### 4.3. Tratamiento de mantenimiento de la remisión

#### 4.3.1. Primera y segunda línea

##### 4.3.1.1. Eficacia y Seguridad

Evidencia / Recomendación		Nivel / Grado
<b>E</b>	En pacientes con GW, la terapia de mantenimiento es esencial debido al elevado porcentaje de recaída. Se describe que la tasa de recaída, aún con terapia de mantenimiento, es entre 18 y 40%, a 24 meses.	<b>III</b> <b>(E. Shekelle)</b> Holle J, 2010
<b>E</b>	Un estudio prospectivo, aleatorizado, abierto, comparó la eficacia y seguridad de azatioprina en dosis de 2 mg/kg/día (n=63) vs metotrexato 0.3mg/kg/día, con incremento paulatino hasta 25 mg/semana (n=63), como terapias de mantenimiento de la remisión de la enfermedad, en pacientes con vasculitis asociada a ANCA. Las conclusiones del estudio, sugieren que ambas intervenciones representan alternativas similares para mantener la remisión, sin diferencias significativas en seguridad, mortalidad y tasa de recaída al momento de suspender el fármaco.	<b>Ib</b> <b>(E. Shekelle)</b> Pagnoux C, 2008.
<b>R</b>	Posterior a la inducción de la remisión, azatioprina y metotrexato, pueden utilizarse como alternativas similares para el mantenimiento de la remisión de la enfermedad, en pacientes con vasculitis asociada a ANCA.	<b>A/B</b> <b>(E. Shekelle)</b> Walters G, 2010 Pagnoux C, 2008.

<b>R</b>	Azatioprina (AZA) y Metrotexato (MTX) asociados con glucocorticoides, son intervenciones terapéuticas de primera línea para el mantenimiento de la remisión. (ver cuadro VI y VII)	<b>C</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Chen M, 2010.</i> <i>Turnbull J, 2009.</i>
<b>R</b>	La terapia de mantenimiento se debe administrar por al menos 18 meses.	<b>C</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Holle J, 2010.</i>
<b>E</b>	Cabe destacar que hasta un tercio de los pacientes con GW (n=71), que posterior a la remisión de la enfermedad con tratamiento estándar y que reciben MTX como terapia de mantenimiento (0.3 mg/kg/semana) presentan recaída, en promedio a los 19.4 meses, principalmente, en aquellos con afección renal.	<b>Ila</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Reinhold-Keller E, 2002</i>
<b>R</b>	La administración de MTX con o sin corticoesteroides, representa una intervención segura para el mantenimiento de la remisión en pacientes con GW. Es indispensable, vigilar la probabilidad de recaída, durante el segundo año de tratamiento.	<b>B/C</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Reinhold-Keller E, 2002</i> <i>Villa-Forte A 2007</i>
<b>E</b>	AZA y MTX, Leflunomida (LEF) y Mofetil Micofenolato (MMF) en combinación con esteroides orales, constituyen opciones terapéuticas para el mantenimiento de la remisión.	<b>III</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Holle JU, 2010.</i>
<b>E</b>	En pacientes con vasculitis generalizada asociada a ANCA, el retiro de CFA posterior a la remisión de la enfermedad, y la sustitución por azatioprina vía oral (2 mg/kg/día), no incrementa la tasa de recaída. (13,7% vs 15.5%, p=0.65).	<b>Ib</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Jayne D, 2003.</i>
<b>R</b>	En pacientes que alcanzan la remisión de la enfermedad con el tratamiento estándar (usualmente entre 3 - 6 meses), se recomienda disminuir la dosis de CFA y sustituirla de forma temprana por AZA, con el propósito de disminuir la dosis acumulada de CFA y sus efectos tóxicos.	<b>B</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Jayne D, 2003.</i>
<b>R</b>	En los pacientes con GW que tienen contraindicación al uso de MTX, AZA puede ser una intervención útil para el mantenimiento de la remisión.	<b>C</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Villa-Forte A 2007.</i>
<b>E</b>	En pacientes con vasculitis asociada a ANCA, la administración de mofetil micofenolato (MMF) en dosis de 2,000 mg/día (n=76), en comparación a azatioprina en dosis de 2 mg/kg/día (n=80), mostró ser menos efectiva como opción para mantener la remisión de la enfermedad.	<b>Ib</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Hiemstra TF, 2010.</i>






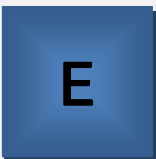
	La tasa de recaída fue mayor en el grupo que recibió mofetil micofenolato (HR 1.69 IC95% 1.06 – 2.70, p=0.03), sin encontrarse diferencias significativas en la frecuencia de eventos adversos, entre los grupos.	
<b>E</b>	A pesar de que MMF es bien tolerado y tiene una adecuado perfil de seguridad, como opción de mantenimiento de la remisión en pacientes con GW, es importante considerar que se presenta una elevada tasa de recaída, de hasta 40 y 50% de los casos.	<b>IIa/III (E. Shekelle)</b> <i>Langford C, 2004. Koukoulaki M, 2006.</i>
<b>R</b>	No se recomienda el uso de MMF, 1,000 mg dos veces al día, como tratamiento de primera línea para mantener la remisión en pacientes con GW.	<b>B (E. Shekelle)</b> <i>Hiemstra TF, 2010.</i>
<b>E</b>	La administración de leflunomida (LEF) (30 mg/día, n=26) en comparación a MTX (7.5mg/semana, alcanzando 20 mg. después de 8 semanas, n=28) como intervención para el mantenimiento de la remisión en pacientes con GW, mostró que el grupo que recibió MTX, tuvo una mayor incidencia de recaídas mayores (p=0.037), debido probablemente a la potencialmente baja biodisponibilidad de MTX oral y la dosis baja que se utilizó al inicio del estudio.	<b>IIb (E. Shekelle)</b> <i>Metzler C, 2007.</i>
<b>E</b>	Los hallazgos de un ensayo abierto fase II (n=20), en el que se evaluó la seguridad de LEF (20 mg/día con incremento hasta 30 mg/día después de la semana 12) durante dos años, asociada a prednisolona ( $\leq 10$ mg/día), como terapia de mantenimiento de la remisión en pacientes con GW, concluyó que los principales eventos adversos asociados fueron infección leve de vías respiratorias (40%), artralgia e hipertensión (35%), piel seca, alteraciones ungueales y diarrea (30%).	<b>IIb (E. Shekelle)</b> <i>Metzler C, 2004</i>
<b>E</b>	LEF en dosis de 20-40 mg/día, parece ser segura y bien tolerada, como terapia de mantenimiento de la remisión en pacientes con GW.	<b>IIb (E. Shekelle)</b> <i>Metzler C, 2004</i>
<b>R</b>	Se puede considerar el uso de LEF como terapia de mantenimiento de la remisión en pacientes con GW, especialmente en aquellos con insuficiencia renal, que no pueden recibir otras terapias, ya que por su metabolismo, no se presenta acumulación sérica del fármaco.	<b>B (E. Shekelle)</b> <i>Metzler C, 2004</i>
<b>R</b>	Se recomienda el uso de LEF en pacientes con intolerancia o pérdida de eficacia de AZA o MTX, como alternativa terapéutica para el mantenimiento de la remisión en pacientes con GW.	<b>C (E. Shekelle)</b> <i>Koukoulaki M, 2006.</i>

<b>R</b>	Se recomienda como terapia de mantenimiento de la remisión, la combinación de dosis bajas de glucocorticoides y AZA (2 mg/kg/día), LEF (20-30mg/día) o MTX (20-25mg/semana).	<b>A/B</b> <b>(E. Shekelle)</b> Mukhtyar C, 2009.
<b>E</b>	Los hallazgos de un ensayo clínico aleatorizado, placebo-controlado y multicéntrico, en el que se evaluó la eficacia y seguridad de Etanercept (25mg subcutáneo, dos veces por semana) vs placebo, más terapia estándar, en 180 pacientes con GW, no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, con relación a la inducción y mantenimiento de la remisión, control de la actividad de la enfermedad, así como en el número de exacerbaciones de la enfermedad. El número de eventos adversos graves, fue similar en ambos grupos.	<b>Ia</b> <b>(E. Shekelle)</b> Walters GD, 2010 <b>Ib</b> <b>(E. Shekelle)</b> Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group, 2005.
<b>R</b>	No se recomienda el uso de etanercept como intervención terapéutica, para inducir o mantener la remisión en GW.	<b>A</b> <b>(E. Shekelle)</b> Walters GD, 2010 Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group, 2005.
<b>E</b>	Los hallazgos de un estudio retrospectivo, en el que se administró rituximab (RTX) en 39 pacientes con GW que tenían remisión completa (n=17) o remisión parcial (n=22) de la enfermedad, mostró que posterior a un año de la administración de rituximab, el porcentaje de pacientes que recibía terapia citotóxica, disminuyó del 87% al 41% (p<0,001), mientras que el porcentaje de pacientes que requería prednisona disminuyó de 92% a 59% (p< 0,001).	<b>III</b> <b>(E. Shekelle)</b> Rhee E, 2010.
<b>R</b>	Se puede considerar el uso de Rituximab como una intervención terapéutica, para mantener la remisión de la enfermedad en GW. Se requieren mayores estudios para determinar el tiempo de administración y evaluar la seguridad.	<b>C</b> <b>(E. Shekelle)</b> Rhee E, 2010.
<b>R</b>	Se recomienda continuar la terapia de mantenimiento, durante un lapso de 12 a 24 meses posteriores a la remisión de la enfermedad. Los pacientes que persistan con ANCA positivos, deben continuar inmunosupresión por 5 años. Se debe continuar el seguimiento y vigilancia de los pacientes, debido al alto riesgo de recaídas.	<b>D</b> <b>(E. Shekelle)</b> Flores-Suarez L, 2012.

## 4.4. Tratamiento de la recaída

### 4.4.1. Opciones de tratamiento

#### 4.4.1.1. Eficacia y Seguridad

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	<p>Se debe considerar el uso alterno de otras terapias inmunomoduladoras (inmuglobulina intravenosa, 15-deoxyspergualina, infliximab, mofetil micofenolato o rituximab), en los pacientes que no alcanzan la remisión o tienen recaída con el uso de dosis máximas del tratamiento estándar. Este tipo de pacientes, deben ser remitidos a un centro especializado para su manejo posterior. (ver cuadro VIII)</p>	<p><b>C</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Mukhtyar C, 2009.</i></p>
	<p>En una serie de casos en la que se incluyeron 6 pacientes con Granulomatosis de Wegener refractaria, se evaluó la efectividad de infliximab (3mg/Kg en 2 pacientes y 5 mg/Kg en 4 pacientes) asociado con ciclofosfamida y glucocorticoides, se observó que 5 de 6 pacientes alcanzaron la remisión de la enfermedad y la dosis de glucocorticoides se pudo disminuir. Los reactantes de fase aguda se normalizaron, los títulos de c-ANCA no fueron detectados y disminuyó la actividad de la enfermedad (Birmingham Vasculitis Activity Score). Se observó que Infliximab en dosis mayores (5mg/Kg), fue más efectivo para inducir la remisión de la enfermedad.</p>	<p><b>IV</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Lamprecht P, 2002.</i></p>
	<p>Series de casos y estudios piloto con pobre tamaño de muestra, no han documentado efectos secundarios graves con el uso de infliximab en pacientes con vasculitis sistémica refractaria. Algunos han descrito erupción cutánea leve transitoria durante la primera dosis de infusión. Es importante señalar, que existe evidencia de que puede haber reactivación de tuberculosis y otros problemas infecciosos con el uso de terapia anti TNF-<math>\alpha</math>, por lo que se requieren estudios adicionales para establecer adecuadamente su uso.</p>	<p><b>Ila/IV</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Bartolucci P, 2002.</i> <i>Lamprecht P, 2002.</i></p>
	<p>Los hallazgos de un estudio piloto abierto en el que se incluyeron 10 pacientes con vasculitis sistémica refractaria (7 pacientes con Granulomatosis de Wegener, 2 con vasculitis asociada a artritis reumatoide y uno con Crioglobulinemia), mostraron que la administración de Infliximab en dosis de 5 mg/kg/día (días 1, 14, 42 y después cada 8 semanas), en combinación con glucocorticoides (rango de dosis 5 - 65 mg/día), permitió la mejoría persistente a los 6 meses, con importante reducción del índice de actividad de la enfermedad (Birmingham Vasculitis Activity Score). Los</p>	<p><b>Ila</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Bartolucci P, 2002</i></p>

	inmunosupresores fueron retirados entre los días 0 y 42.	
<b>R</b>	Se requieren más estudios y con mejor diseño metodológico, para poder recomendar Infliximab como tratamiento alternativo en pacientes con GW refractaria activa. Puede considerarse su uso, si no hay otras alternativas y como terapia adjunta, en casos seleccionados, en dosis de 5mg/Kg.	<b>D</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Lamprecht P, 2002.</i>
<b>E</b>	Los hallazgos de un ensayo clínico multicéntrico, controlado, aleatorizado, en el que se evaluó la eficacia y tolerancia de infliximab versus rituximab, en 17 pacientes con Granulomatosis de Wegener refractaria, mostró que ambas intervenciones permiten alcanzar la remisión completa o parcial (3/9 con infliximab y en 5/8 con rituximab), cuando se prescriben asociados al tratamiento estándar.	<b>Ib</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Menthon M, 2011</i>
<b>E</b>	Infliximab (dosis 3mg/kg, días 1 y 14) y rituximab (375 mg/m <sup>2</sup> , por cuatro dosis), son útiles para obtener la remisión de la enfermedad en pacientes con Granulomatosis de Wegener grave o refractaria. A los doce meses de seguimiento, el número de remisiones completas y parciales, así como los efectos adversos, no presentaron diferencias significativas entre las dos intervenciones. En los pacientes que recibieron rituximab (5/8), se observaron menores índices de actividad y se logró una reducción de la dosis de glucocorticoides e inmunosupresor.	<b>Ib</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Menthon M, 2011</i>
<b>E</b>	En pacientes con Granulomatosis de Wegener refractaria que presentaron falla terapéutica con infliximab (4/9), se alcanzó remisión completa, al sustituir el fármaco por rituximab.	<b>Ib</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Menthon M, 2011</i>
<b>R</b>	Rituximab puede ser una opción de tratamiento, en pacientes con Granulomatosis de Wegener refractaria o con recaída.	<b>A</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Menthon M, 2011</i>
<b>E</b>	No existe evidencia procedente de ensayos clínicos controlados, que permita documentar que la terapia adyuvante con inmunoglobulina intravenosa (IgIV) en comparación con la combinación de esteroides e inmunosupresores, proporciona una ventaja terapéutica en pacientes con GW. Se registra un aumento significativo de los eventos adversos totales en el grupo de IgIV (RR 3,50, IC 95%: 1,44 a 8,48, p <0,01).	<b>Ia</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Fortin P, 2013.</i>

<b>E</b>	En un estudio prospectivo, multicéntrico, abierto, en el que se incluyeron 22 pacientes caucásicos con Granulomatosis de Wegener (n=19) y poliangiítis microscópica (n=3), se observó que la administración de inmunoglobulina intravenosa (0.5 g/Kg/día) durante 4 días cada mes y durante 6 meses, asociada a tratamiento estándar, se logró la remisión completa de la recaída, al noveno mes de tratamiento en 13 de 22 pacientes, la remisión parcial en un paciente, recaída en siete pacientes y una sola falla al tratamiento. En 8/14 pacientes que lograron la remisión, la respuesta persistió a 2 años.	<b>IIa</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Martinez V, 2008</i>
<b>E</b>	Entre los efectos adversos moderados y transitorios, relacionados con la administración de inmunoglobulina intravenosa se describen: náusea, vómito, cefalea, artralgias, síntomas similares a influenza e infecciones.	<b>IIa</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Martinez V, 2008</i>
<b>E</b>	Se requieren estudios prospectivos para evaluar la duración óptima de la administración de la inmunoglobulina intravenosa en pacientes con Granulomatosis de Wegener que presentan recaída, así como el tratamiento de mantenimiento más apropiado posterior a su uso, para limitar la recaída.	<b>IIa</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Martínez V, 2008</i>
<b>R</b>	La inmunoglobulina intravenosa asociada al tratamiento convencional, puede ser una opción terapéutica para el tratamiento de la recaída en pacientes con Granulomatosis de Wegener y poliangiítis.	<b>B</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Martinez V, 2008</i>
<b>E</b>	En un estudio piloto prospectivo abierto, la administración de Rituximab (4 infusiones semanales de 375 mg/m <sup>2</sup> ), asociada a prednisona (1 mg/kg/día), en 10 pacientes con Granulomatosis de Wegener, permitió alcanzar la remisión clínica completa a los tres meses y la reducción de la dosis de glucocorticoides a los 6 meses.	<b>IIa</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Keogh K, 2006.</i>
<b>E</b>	La administración de rituximab en 59 pacientes con Granulomatosis de Wegener refractaria, es eficaz para lograr la mejoría o remisión completa en el 61.3% de los pacientes. La tasa de respuesta fue mayor en los pacientes con vasculitis (manifestaciones renales), en comparación con las manifestaciones granulomatosas (orbitarias) (89.2% vs 44.4% p= 0.003).	<b>III</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Holle J, 2012</i>
<b>E</b>	La tasa de recaída con el uso de rituximab, es del 44.4% posterior a 13.5 meses.	<b>III</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Holle J, 2012</i>



<b>E</b>	Entre los eventos adversos asociados con el uso de rituximab, destacan los procesos infecciosos (28.9%), principalmente neumonía.	<b>III</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Holle J, 2012</i>
<b>R</b>	Rituximab puede ser una opción eficaz y bien tolerada, para inducir la remisión de la enfermedad, en pacientes con vasculitis refractaria asociada a ANCA y en pacientes con Granulomatosis de Wegener que no responden o tienen contraindicación al uso de CFA (terapia estándar).	<b>B/C</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Keogh K, 2006.</i> <i>Tony H, 2011.</i> <i>Keogh K, 2005.</i> <i>Stasi R, 2006.</i>
<b>E</b>	Un estudio piloto (n=12), en el que se evaluó la seguridad y efectividad del ácido micofenólico en dosis de 500 mg dos veces al día vía oral con incremento gradual hasta alcanzar a 1,000 mg dos veces al día durante 24 meses, asociado a corticoesteroide, para inducir la remisión en sujetos con vasculitis asociada a ANCA (6 pacientes con recaída y 6 pacientes con resistencia a CFA, mostró una disminución de la actividad de la enfermedad a las 24 semanas (BVAS basal de $9.1 \pm 3.5$ a $2.8 \pm 1.9$ ( $p= 0.0013$ ) y a la semana 52 (BVAS de $2.8 \pm 4.3$ ( $p=0.0044$ ).	<b>Ila</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Joy M, 2005</i>
<b>E</b>	Con relación a la seguridad, los principales efectos adversos asociados a la administración de ácido micofenólico, se destacan: infección de vía respiratoria superior, síntomas de infección urinaria, dolor abdominal, infección por herpes zoster, diarrea, náusea, vómito, constipación, leucopenia e insomnio.	<b>Ila</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Joy M, 2005.</i>
<b>R</b>	El ácido micofenólico, es una opción terapéutica de segunda línea, para el tratamiento en pacientes con vasculitis asociada a ANCA, leve a moderada, que es recurrente o resistente a tratamiento estándar.	<b>B</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Joy M, 2005.</i>
<b>E</b>	Los hallazgos de un estudio abierto no controlado muestran que la administración de 15-deoxyspergualina (0.5 mg/Kg/día subcutáneo por 2 a 3 semanas) durante un promedio de 26.5 meses, mostró una respuesta favorable en 7 pacientes con Granulomatosis de Wegener refractaria, remisión completa en 5 pacientes y remisión parcial en 2 pacientes.	<b>Ila</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Schmitt W, 2005.</i>
<b>E</b>	Los hallazgos de estudios clínicos no controlados con limitado tamaño de muestra, sugieren que 15-deoxyspergualina, puede ser una intervención eficaz como agente de inducción de la remisión y mantenimiento en pacientes con GW refractaria. Se requieren estudios controlados para determinar la eficacia y seguridad.	<b>Ila</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Flossmann O, 2010.</i> <i>Schmitt W, 2004.</i>

E	La administración de 15-deoxyspergualina, produce neutropenia que requiere de monitoreo frecuente. Otros efectos secundarios son infecciones, principalmente de tracto respiratorio.	<b>Ila</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Flossmann O, 2009.</i> <i>Schmitt W, 2005.</i>
E	La administración de 15-deoxyspergualina (0,5 mg/kg/día vía subcutánea, seis ciclos de 21 días con un período de lavado de 7 días entre los ciclos), en 44 pacientes con Granulomatosis de Wegener refractaria, fue eficaz para alcanzar la remisión completa (BVAS 0 durante al menos 2 meses) en el 45% y la remisión parcial (BVAS, el 50% de la puntuación) en el 95% de los pacientes.	<b>Ila</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Flossmann O, 2009.</i>
E	Un estudio piloto, abierto, no controlado, evaluó la administración de globulina anti-timocito en 15 pacientes con GW refractaria grave. Se logró la remisión completa en 4/15 pacientes y remisión parcial en 9/14 pacientes. Sin embargo, en ninguno de los pacientes se logró retirar o suspender el uso de inmunosupresores. Se requieren estudios controlados para documentar la eficacia y la seguridad de esta intervención.	<b>Ila</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Flossmann O, 2009.</i>

## 5. Anexos

### 5.1. Protocolo de Búsqueda

La búsqueda sistemática de información se enfocó a documentos obtenidos acerca de la temática **Tratamiento Farmacológico de la Granulomatosis de Wegener**. La búsqueda se realizó en PubMed y en el listado de sitios Web para la búsqueda de Guías de Práctica Clínica.

#### Criterios de inclusión:

Documentos escritos en **inglés y español**.

Documentos publicados los últimos **5 años** (rango recomendado) o, en caso de encontrarse escasa o nula información, documentos publicados los últimos **10 años** (rango extendido).

Documentos enfocados **Tratamiento**.

#### Criterios de exclusión:

Documentos escritos en otro idioma que no sea español o inglés.

#### Estrategia de búsqueda

##### 5.1.1. Primera Etapa

Esta primera etapa consistió en buscar documentos relacionados al tema Tratamiento Farmacológico de la Granulomatosis de Wegener en PubMed. Las búsquedas se limitaron a humanos, documentos publicados durante los últimos 105 años, en idioma inglés o español, del tipo de documento de Guías de Práctica Clínica y se utilizaron términos validados del MeSH. Se utilizó el(los) término(s) **Wegener Granulomatosis**. Esta etapa de la estrategia de búsqueda dio **53** resultados, de los cuales se utilizaron **10** documentos en la elaboración de la guía.

Búsqueda	Resultado
("Wegener Granulomatosis/complications"[Mesh] OR "Wegener Granulomatosis/drug therapy"[Mesh] OR "Wegener Granulomatosis/therapy"[Mesh]) AND ((Comparative Study[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Guideline[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Observational Study[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Review[ptyp]) AND "2009/01/24"[PDat] : "2014/01/22"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND "adult"[MeSH Terms])	53

**Algoritmo de búsqueda:**

1. Wegener Granulomatosis [MeSH]
2. Complications [Subheadings]
3. Drug therapy [Subheadings]
4. Therapy [Subheadings]
5. #2 OR #3 OR #4
6. #1 AND #5
7. Humans [MeSH Terms]
8. #5 AND #6
9. Practice Guideline [ptyp]
10. Guideline [ptyp]
11. #9 OR #10
12. #8 AND #11
13. English [Lang]
14. Spanish [Lang]
15. #13 OR #14
16. #12 AND #15
17. #1 AND (#2 OR #3 OR #4) AND #7 AND (#9 OR #10) AND (#13 OR #14) AND #15 AND #16

Se argumenta extender la búsqueda a 10 años en caso de no encontrarse información o de ser ésta muy escasa y se indica cuántos resultados se obtuvieron y, de éstos, cuántos se utilizaron.

Búsqueda	Resultado
("Wegener Granulomatosis/complications"[Mesh] OR "Wegener Granulomatosis/drug therapy"[Mesh] OR "Wegener Granulomatosis/therapy"[Mesh]) AND ((Comparative Study[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Guideline[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Observational Study[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Review[ptyp]) AND "2004/01/26"[PDat] : "2014/01/22"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND "adult"[MeSH Terms])	105

### 5.1.2. Segunda Etapa

**(Aplica en caso de tener acceso a bases de datos por suscripción)**

No aplica.

### 5.1.3. Tercera Etapa

En esta etapa se realizó la búsqueda en sitios Web en los que se buscaron Guías de Práctica Clínica con el término **Wegener Granulomatosis**. A continuación se presenta una tabla que muestra los sitios Web de los que se obtuvieron los documentos que se utilizaron en la elaboración de la guía.

Sitios Web	# de resultados obtenidos	# de documentos utilizados
G-I-N	0	0
NICE	0	0
SING	0	0
NGC	2	2
Tripdatabase	0	0
NZGG	0	0
ICSI	0	0
<b>Total</b>	<b>2</b>	<b>2</b>

En los siguientes sitios Web no se obtuvieron resultados:

G-I-N, NICE, SING, Tripdatabase, NZGG, ICSI.

En resumen, de **105 resultados** encontrados, **61 resultados** fueron útiles para el desarrollo de esta guía.



## 5.2. Escalas de Gradación

### La Escala Modificada de Shekelle y Colaboradores

Clasifica la evidencia en niveles (categorías) e indica el origen de las recomendaciones emitidas por medio del grado de fuerza. Para establecer la categoría de la evidencia utiliza números romanos de I a IV y las letras a y b (minúsculas). En la fuerza de recomendación letras mayúsculas de la A a la D.

Categoría de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Ia. Evidencia para meta-análisis de los estudios clínicos aleatorios	A. Directamente basada en evidencia categoría I
Ib. Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorio	
IIa. Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatoriedad	B. Directamente basada en evidencia categoría II o recomendaciones extrapoladas de evidencia I
IIb. Al menos otro tipo de estudio cuasi experimental o estudios de cohorte	
III. Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas	C. Directamente basada en evidencia categoría III o en recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías I o II
IV. Evidencia de comité de expertos, reportes opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas	D. Directamente basadas en evidencia categoría IV o de recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías II, III

Modificado de: Shekelle P, Wolf S, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines. Developing guidelines. BMJ 1999; 3:18:593-59

### 5.3. Escalas de Clasificación Clínica

Cuadro I. Criterios de clasificación para la Granulomatosis de Wegener (American Collage of Rheumatology, 1990)\*

1. Inflamación oral o nasal: Úlceras dolorosas o no dolorosas, descarga nasal purulenta o sanguinolenta.
2. Alteraciones en la radiografía de tórax: Radiografía de tórax con nódulos, infiltrado fijo o cavidades.
3. Anormalidades urinarias: Microhematuria (eritrocitos >5) cilindros hemáticos.
4. Biopsia con infiltrado granulomatoso: Cambios histológicos con infiltrado granulomatoso, en la pared de una arteria o en área perivascular o extravascular (arteria o arteriola).

Fuente: Vera-Lastra O, Olvera-Acevedo A, McDonal-Vera A, Pacheco-Ruelas M, Gayosso-Rivera JA. Wegener's granulomatosis: diagnosis and treatment. Gac Med Mex 2009;145:121-129.

Cuadro II. Manifestaciones clínicas de la Granulomatosis de Wegener

	Presentación inicial (%)	Frecuencia total (%)
Tracto respiratorio superior (TRS)		
Afectación TRS	73	92-94
Sinusitis	52-67	85
Nasal	22-34	64-80
Epistaxis	11	32
Nariz en silla de montar		9-29
Otológicas	6-25	19-61
Otitis media (serosa, supurativa)	25	44
Pérdida auditiva (conductiva sensorial)	6-15	14-42
Laringotraqueobronquial	1	8-25
Estenosis subglótica	1	16
Lesiones orales		
Úlceras, gingivitis	2-6	3-13
Pulmonares		
Síntomas pulmonares	45	87-90
Tos	19	46
Hemoptisis	12	30
Pleuritis	10	28
Infiltrados	25	67
Nódulos	23	58
Renales		
Glomerulonefritis.	11-18	77-85

Fuente: Vera-Lastra O, Olvera-Acevedo A, McDonal-Vera A, Pacheco-Ruelas M, Gayosso-Rivera JA. Wegener's granulomatosis: diagnosis and treatment. Gac Med Mex 2009;145:121-129.

Cuadro III. Clasificación de vasculitis sistémica asociada a ANCA, propuesta por el Grupo Europeo de Estudio de las Vasculitis

Categoría	Definición
Localizada	Afección del tracto respiratorio superior e inferior, sin involucro sistémico o síntomas constitucionales.
Temprana sistémica	Sin afección de órgano o amenaza para la vida.
Generalizada	Renal u otros órganos involucrados, la creatinina sérica < 500 $\mu$ mol / L (5,6 mg /dl).
Grave	Insuficiencia renal o de otro órganos vital, creatinina sérica > 500 $\mu$ mol/L (5,6 mg/dl).
Refractaria	Enfermedad progresiva que no responde a los glucocorticoides y ciclofosfamida.

Fuente: Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. Ann Rheum Dis 2009; 68:310-317

Cuadro IV. Recomendaciones para el tratamiento de la inducción de la remisión en granulomatosis de Wegener

Etapas de la enfermedad	Medicamentos	Dosis	Recomendación
Generalizada	Ciclofosfamida oral <sup>a</sup>	2 mg/kg/día, VO	Ib/A
Generalizada	Ciclofosfamida en pulsos <sup>a</sup>	15-20 mg/kg IV c/3er semana	Ia/A
Temprana sistémica	Metotrexato <sup>a</sup>	0.3 mg/kg/semana IV, VO	Ib/A
Localizada	Trimetoprin/sulfametoxazol <sup>a</sup>	2x 960mg/ día VO	Ila/A
Grave	Plasmaféresis	40-60 ml/kg	Ib/A

<sup>a</sup> Más prednisona a dosis de 1 mg/kg/día.

<sup>b</sup> Basados en estudios con altos niveles de evidencia y recomendación, según Woolf (referencia 36). VO=vía oral, IV=vía intravenosa.

Fuente: Hellmich B, Lamprecht P, Gross WL. Advances in the therapy of Wegener's granulomatosis. Curr Opin Rheumatol 2006;18:25-32.

Cuadro V. Reducción de la Dosis del Pulso de Ciclofosfamida de acuerdo a edad y función renal

	Creatinina ( $\mu$ mol/L)	
Edad en años	< 300	300 - 500
< 60	15 mg/kg/pulso	12.5 mg/kg/pulso
- 70	12.5 mg/kg/pulso	10 mg/kg/pulso
>70	10 mg/kg/pulso	7.5 mg/kg/pulso

Fuente: Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. Ann Rheum Dis 2009; 68:310-317

Cuadro VI. Recomendaciones para el tratamiento de la fase de mantenimiento de la remisión en la granulomatosis de Wegener

Medicamentos	Dosis	Recomendación	
Azatioprina b	2 mg/kg/día VO	1b/A	7,50,56,57
Metotrexato b	0.3 mg/kg/semana IV, VO	1b/A	7,50,56,66
Leflunomida b	30-40 mg/día VO	1b/A	7,50,56,65,66
Trimetoprim/sulfametoxazol b	2x 960mg/ día VO	1b/A	7,50,56,72,74
Micofenolato de mofetilo b	2 g /día	IIc/B	50,56,67,68,69,70
Desoxipergualina	0.5 mg/kg/día	III/C	7,50,56,80,81

Basados en estudios con altos niveles de evidencia y recomendaciones, según Woolf Referencia 36.

VO=vía oral, IV=vía intravenosa.

B la prednisona debe ser administrada a 7.5 mg/ día o menos

Basados en estudios con altos niveles de evidencia y recomendaciones, según Woolf

Fuente: Hellmich B, Lamprecht P, Gross WL. Advances in the therapy of Wegener's granulomatosis. Curr Opin Rheumatol 2006;18:25-32.

Cuadro VII. Régimen de esteroide y azatioprina para mantener la remisión

Tiempo de inicio	Prednisolona mg/día CYCAZAREM	Prednisolona mg/día WGET	Azatioprina mg/Kg/día
3 meses	15	15	2
4 meses	12.5	8	2
6 meses	10	0	2
12 meses	10	0	1.5
15 meses	7.5	0	1.5

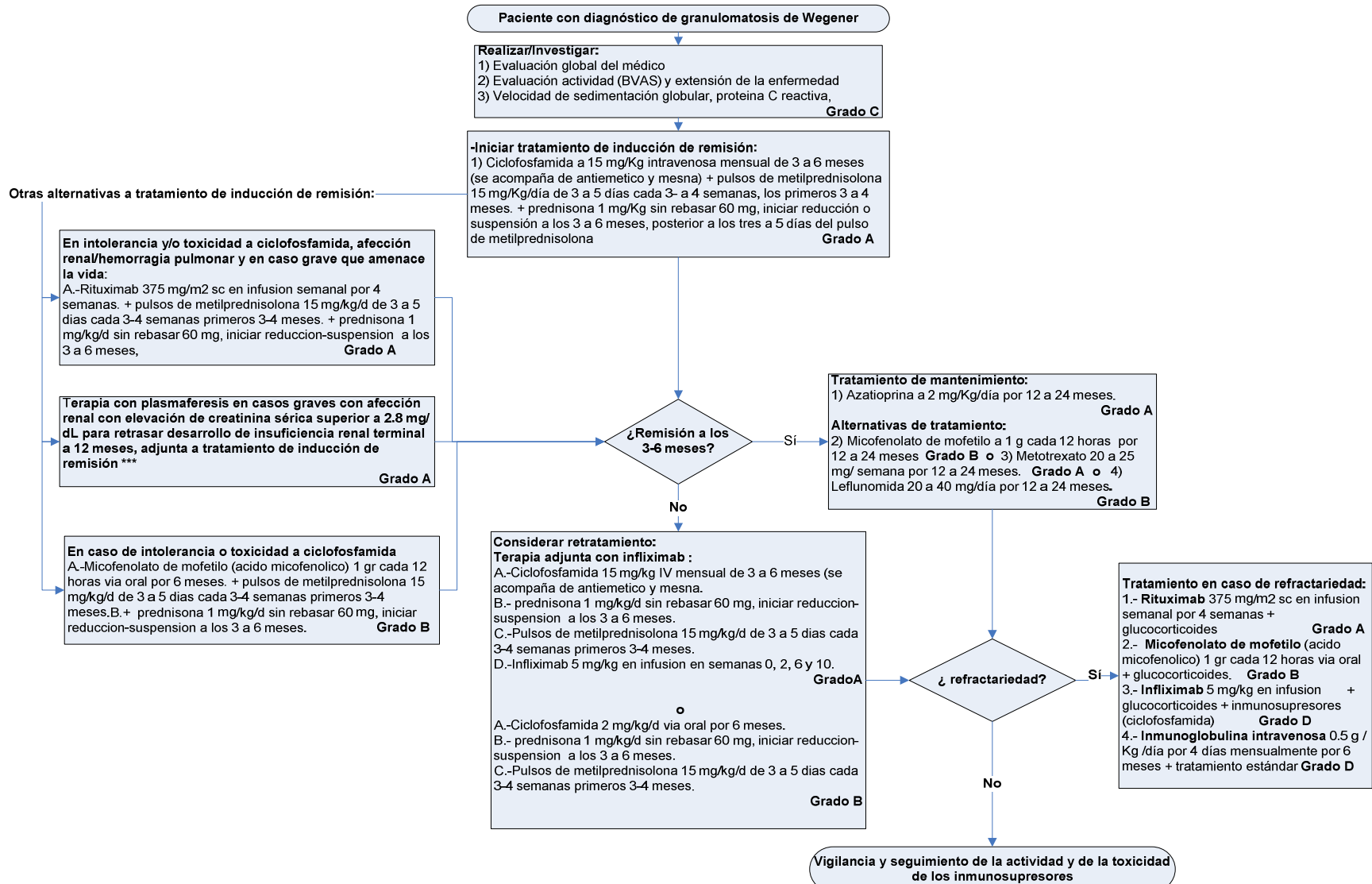
Fuente: Lapraik C, Watts R, Bacon P, Carruthers D, Chakravarty K, D'Cruz D, et al. BSR and BHPR guidelines for the Management of adults with ANCA associated vasculitis. Rheumatology 2007;46:1615-1616.

Cuadro VIII: Resumen de recomendaciones actuales para el tratamiento de vasculitis asociadas de pequeños vasos asociados a ANCA

Etapa de la enfermedad	Tratamiento
Sistémica temprana	Metotrexate 15mg/ semana oral/parenteral, incremento a 20-25mg/semana + GC, suplemento de ácido fólico
Generalizada	Ciclofosfamida IV/VO + GC, duración de 6 meses (oral) o 6-9 pulsos (IV) (Rituximab puede ser una alternativa)
Grave (creatinina > 500 µmol)	Terapia estándar para enfermedad generalizada + recambio plasmático.
Glucocorticoides concomitante	Prednisolona/prednisona 1 mg/Kg/d oral, frenar a 15 mg/d o menos de 3 meses
Mantenimiento de la remisión	
Después de inducción exitosa de la remisión	Azatioprina 2 mg/Kg/d oral + dosis bajas de glucocorticoides Leflunomida 20 mg/d oral + dosis bajas de glucocorticoides Metotrexate 20-25 mg/semana + dosis bajas de glucocorticoides Duración 18 meses.
Glucocorticoides concomitante	Prednisolona/prednisona menos de 10 mg/d
Refractaria, recaída o enfermedad persistente	
Después de que la inducción a la remisión estándar falló	Inmunoglobulina IV 2g/Kg por 5 días Rituximab IV Infliximab 3-5mg/Kg IV 1-2 mensualmente Micofenolato mofetil 2 g/d oral 15-Deoxyspergualin 0.5 mg/kg/d SC hasta nadir; entonces frenar hasta recuperación leucocitaria (6 ciclos) Globulina antitimocito 2.5 mg/Kg/d IV por 10 días (ajustar de acuerdo a conteo de linfocitos)

Fuente: Adaptado de Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of primary small-vessel vasculitis. Ann Rheum Dis 2009; 68:310–317

## 5.4. Diagramas de Flujo





## 5.5. Listado de Recursos

### 5.5.1. Tabla de medicamentos

Medicamentos mencionados indicados en el tratamiento de Tratamiento Farmacológico de la Granulomatosis de Wegener del **Cuadro Básico del IMSS:**

Cuadro Básico de Medicamentos							
Clave	Principio activo	Dosis recomendada	Presentación	Tiempo	Efectos adversos	Interacciones	Contraindicaciones
010.000.175 1.01	Ciclofosfamida	Intravenosa, oral. Adultos: 40 a 50 mg/kg de peso corporal en dosis única o en 2 a 5 dosis. Mantenimiento 2 a 4 mg/kg de peso corporal diario por 10 días.	GRAGEA Cada gragea contiene: Ciclofosfamida monohidratada equivalente a 50 mg de ciclofosfamida. Envase con 50 grageas.	6 meses	. Anorexia, náusea, vómito, estomatitis aftosa, enterocolitis, ictericia, fibrosis pulmonar, cistitis hemorrágica, leucopenia, trombocitopenia, azoospermia, amenorrea, alopecia, hepatitis.	Fenobarbital, fenitoína, hidrato de cloral, corticoesteroides, alopurinol, cloramfenicol, cloroquina, imipramina, fenotiazinas, vitamina A, succinilcolina y doxorrubicina favorecen los efectos adversos	Hipersensibilidad al fármaco. Precauciones: Mielosupresión, infecciones.
010.000.175 2.00 010.000.175 3.00	Ciclofosfamida	Intravenosa, oral. Adultos: 40 a 50 mg/kg de peso corporal en dosis única o en 2 a 5 dosis. Mantenimiento 2 a 4 mg/kg de peso corporal diario por 10 días.	SOLUCIÓN INYECTABLE Cada frasco ampula con liofilizado contiene: Ciclofosfamida monohidratada equivalente a 200 mg de ciclofosfamida. Envase con 5 frascos ampula SOLUCIÓN INYECTABLE. Cada frasco ampula con liofilizado contiene: Ciclofosfamida monohidratada equivalente a 500 mg de ciclofosfamida. Envase con 2 frascos ampula	6 meses	. Anorexia, náusea, vómito, estomatitis aftosa, enterocolitis, ictericia, fibrosis pulmonar, cistitis hemorrágica, leucopenia, trombocitopenia, azoospermia, amenorrea, alopecia, hepatitis.	Fenobarbital, fenitoína, hidrato de cloral, corticoesteroides, alopurinol, cloramfenicol, cloroquina, imipramina, fenotiazinas, vitamina A, succinilcolina y doxorrubicina favorecen los efectos adversos	Hipersensibilidad al fármaco. Precauciones: Mielosupresión, infecciones.
010.000.346 1.00	Azatioprina	Oral 2mg/kg/al día	TABLETA Cada tableta contiene: Azatioprina 50 mg Envase con 50 tabletas	12-24 meses	Anorexia, náusea, vómito, leucopenia, anemia, pancitopenia, infecciones, hemorragias, hepatotoxicidad, reacciones de hipersensibilidad	Con el alopurinol se inhibe su biotransformación y aumentan sus efectos adversos. Puede antagonizar el bloqueo neuromuscular producido por pancuronio.	. : Hipersensibilidad al fármaco, tratamiento previo con agentes alquilantes. Precauciones: Disfunción hepática, infecciones sistémicas. Riesgo en el

							embarazo. Hipersensibilidad al fármaco y en menores de 14 años.
010.000.175 9.00	Metotrexato	Oral, Adultos: De 7.5 a 20 mg una vez por semana por seis meses.	TABLETA Cada tableta contiene: Metotrexato sódico equivalente a 2.5 mg de metotrexato Envase con 50 tabletas.	12-24 meses	Anorexia, náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea, ulceraciones, perforación gastrointestinal, estomatitis, depresión de la médula ósea, insuficiencia hepática y renal, fibrosis pulmonar, neurotoxicidad.	La sobredosificación requiere de folinato de calcio intravenoso. Los salicilatos, sulfas, fenitoína, fenilbutazona y tetraciclinas aumentan su toxicidad. El ácido fólico disminuye su efecto.	Hipersensibilidad al fármaco. Precauciones: Valorar riesgo beneficio en desnutrición, infecciones graves, depresión de la médula ósea, inmunodeficiencia, nefropatía y alveolitis pulmonar.
010.000.176 0.00	Metotrexato	Por vía intramuscular: De 7.5 a 20 mg una vez por semana por seis meses	SOLUCION INYECCABLE Cada frasco ampula con liofilizado contiene: Metotrexato sódico equivalente a 50 mg de metotrexato Envase con un frasco ampula	12-24 meses	Anorexia, náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea, ulceraciones, perforación gastrointestinal, estomatitis, depresión de la médula ósea, insuficiencia hepática y renal, fibrosis pulmonar, neurotoxicidad.	La sobredosificación requiere de folinato de calcio intravenoso. Los salicilatos, sulfas, fenitoína, fenilbutazona y tetraciclinas aumentan su toxicidad. El ácido fólico disminuye su efecto.	Hipersensibilidad al fármaco. Precauciones: Valorar riesgo beneficio en desnutrición, infecciones graves, depresión de la médula ósea, inmunodeficiencia, nefropatía y alveolitis pulmonar.
010.000.451 4.00	Leflunomida	Adultos: Iniciar con dosis de carga de 100 mg/día durante tres días. Dosis de mantenimiento: 20 mg/día	COMPRIMIDO Cada comprimido contiene: Leflunomida 20 mg Envase con 30 comprimidos	12-24 meses	Mareo, náusea, somnolencia, bradicardia, hipotensión arterial, cefalea, fiebre y manifestaciones de alergia.	Con alcohol, ansiolíticos, antipsicóticos, opiáceos, antidepresivos tricíclicos y depresores del sistema nervioso central (SNC), aumenta la depresión del SNC	Hipersensibilidad al fármaco, miastenia gravis.
010.000.451 5.00	Leflunomida	Adultos: Iniciar con dosis de carga de 100 mg/día durante tres días. Dosis de mantenimiento: 20 mg/día	COMPRIMIDO Cada comprimido contiene: Leflunomida 100 mg Envase con 3 comprimidos	12-24 meses	Mareo, náusea, somnolencia, bradicardia, hipotensión arterial, cefalea, fiebre y manifestaciones de alergia.	Con alcohol, ansiolíticos, antipsicóticos, opiáceos, antidepresivos tricíclicos y depresores del sistema nervioso central (SNC), aumenta la depresión del SNC	Hipersensibilidad al fármaco, miastenia gravis.
010.000.530 6.00	Ácido micofenólico	Adultos: 1 g cada 12 horas	COMPRIMIDO Cada comprimido contiene: Micoferolato de mofetilo 500 mg Envase con 50 comprimidos	12 meses	Náusea, vómito, dolor torácico, edema pulmonar, fiebre e infección.	La hidrocortisona disminuye la intensidad de los efectos adversos.	Hipersensibilidad al fármaco, edema pulmonar. Obesidad.
010.000.047 2.00	Prednisona	Oral. Adultos: De 1 a 2 mg/kg/día, dosis única o fraccionada cada 8 horas. La dosis de sostén se establece de acuerdo a la respuesta terapéutica; y posteriormente se disminuye	TABLETA Cada tableta contiene: Prednisona 5 mg Envase con 20 tabletas	12 meses	Catarata subcapsular posterior, hipoplasia suprarrenal, síndrome de Cushing, obesidad, osteoporosis, gastritis, superinfecciones, glaucoma, coma hiperosmolar, hiperglucemia, hipercatabolismo muscular, cicatrización retardada y retraso en el crecimiento.	Con digitálicos aumenta el riesgo de arritmias cardíacas e intoxicación digital. Aumenta la biotransformación de isoniazida. Aumenta la hipokalemia con diuréticos tiazídicos, furosemda y anfotericina B. La rifampicina, fenitoína y fenobarbital aumentan su biotransformación hepática. Con estrógenos	Hipersensibilidad al fármaco y micosis sistémica. Precauciones: Úlcera péptica, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, insuficiencias hepática y renal e inmunosupresión

						disminuye su biotransformación. Con antiácidos disminuye su absorción intestinal. El paracetamol incrementa el metabolito hepatotóxico.	
010.000.450 5.00	Deflazacort	Adultos: Inicial: 6-120 mg por día, dependiendo de la gravedad del cuadro clínico. Sostén: 18 mg por día, que deberá ajustarse de acuerdo con la respuesta clínica.	TABLETA Cada tableta contiene: Deflazacort 6 mg Envase con 20 tabletas	12 meses	Efectos adversos Trastornos gastrointestinales sistémicos, metabólicos y nutricionales, del sistema nervioso central y periférico, psiquiátricos y de la piel	Con glucósidos cardíacos o diuréticos se incrementa el riesgo de hipocalcemia	Hipersensibilidad al fármaco
010.000.450 7.00	Deflazacort	Adultos: Inicial: 6-120 mg por día, dependiendo de la gravedad del cuadro clínico. Sostén: 18 mg por día, que deberá ajustarse de acuerdo con la respuesta clínica.	TABLETA Cada tableta contiene: Deflazacort 30 mg Envase con 10 tabletas.	12 meses	Efectos adversos Trastornos gastrointestinales sistémicos, metabólicos y nutricionales, del sistema nervioso central y periférico, psiquiátricos y de la piel	Con glucósidos cardíacos o diuréticos se incrementa el riesgo de hipocalcemia	Hipersensibilidad al fármaco
010.000.047 6.00	Metilprednisolona	Intramuscular o intravenosa lenta. Adultos: 10 a 250 mg cada 4 horas. Inicial: 30 mg/kg. Mantenimiento: De acuerdo a cada caso particular	SOLUCIÓN INYECCABLE Cada frasco ampula con liofilizado contiene Succinato sódico de metilprednisolona equivalente a 500 mg de metilprednisolona. Envase con 50 frascos ampula y 50 ampollitas con 8 ml de diluyente.	4 semanas	Catarata subcapsular posterior, hipoplasia suprarrenal, síndrome de Cushing, obesidad, osteoporosis, gastritis, superinfecciones, glaucoma, coma hiperosmolar, hiperglucemia, catabolismo muscular, cicatrización retardada, retraso en el crecimiento y trastornos hidroelectrolíticos	Diuréticos tiazídicos, furosemida y anfotericina B aumentan la hipocalcemia. Rifampicina, fenitoína y fenobarbital aumentan su biotransformación hepática. Los estrógenos disminuyen su biotransformación. Los antiácidos disminuyen su absorción. Con digitálicos aumenta el riesgo de intoxicación digital. Aumenta la biotransformación de isoniazida.	Hipersensibilidad al fármaco, tuberculosis activa, diabetes mellitus, infección sistémica, úlcera péptica, crisis hipertensiva, insuficiencias hepática y renal e inmunodepresión.
010.000.543 3.00	Rituximab	Adultos: 375 mg/m <sup>2</sup> de superficie corporal/ día, cada 7 días. Administrar diluido en soluciones intravenosas envasadas en frascos de vidrio.	SOLUCIÓN INYECCABLE Cada frasco ampula contiene Rituximab 500 mg Envase con un frasco ampula con 50 ml	6 meses	Náusea, vómito, fatiga, cefalea, prurito, exantema, broncoespasmo, angioedema, rinitis, hipotensión, rubor, arritmias cardíacas, exacerbación de angina de pecho o de insuficiencia cardíaca, trombocitopenia, neutropenia o anemia.	Con medicamentos mielosupresores aumentan sus efectos adversos.	Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco. Precauciones: En cardiopatía isquémica o con mielosupresión.
010.000.544 5.00	Rituximab	Adultos: 375 mg/m <sup>2</sup> de superficie corporal/ día, cada 7 días. Administrar diluido en soluciones intravenosas envasadas en frascos de vidrio.	SOLUCIÓN INYECCABLE Cada frasco ampula contiene Rituximab 500 mg Envase con un frasco ampula con 50 ml	6 meses	Náusea, vómito, fatiga, cefalea, prurito, exantema, broncoespasmo, angioedema, rinitis, hipotensión, rubor, arritmias cardíacas, exacerbación de angina de pecho o de insuficiencia cardíaca, trombocitopenia, neutropenia o anemia.	Con medicamentos mielosupresores aumentan sus efectos adversos.	Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco. Precauciones: En cardiopatía isquémica o con mielosupresión.
010.000.524	Inmunoglobulina G no	Adultos:	SOLUCIÓN	1 mes	Reacción anafiláctica, hiperemia,	Disminuye la eficacia de la	Hipersensibilidad a

0.00 010.000.524 0.01	modificada	0.4 g /kg de peso corporal/ día, por 5 días.	INYECTABLE Cada frasco ampula con lío filizado o solución contienen: Inmunoglobulina G no modificada 6 g Envase con un frasco ampula con 120 ml. Envase con frasco ampula y frasco con 200 ml de diluyente. Con equipo de perfusión con adaptador y aguja desechables		cefalea, náusea, vómito, hipotensión y taquicardia.	inmunización activa; por lo tanto no debe de vacunarse al paciente durante la utilización de la inmunoglobulina	inmunoglobulinas humanas, especialmente en pacientes con anticuerpos Ig A.
010.000.524 4.00	Inmunoglobulina G no modificada	Adultos 0.4 g /kg de peso corporal/ día, por 5 días.	SOLUCIÓN INYECTABLE Cada frasco ampula contiene: Inmunoglobulina G no modificada 5 g Envase con un frasco ampula con 100 ml.	1 mes	Reacción anafiláctica, hiperemia, cefalea, náusea, vómito, hipotensión y taquicardia.	Disminuye la eficacia de la inmunización activa; por lo tanto no debe de vacunarse al paciente durante la utilización de la inmunoglobulina	Hipersensibilidad a inmunoglobulinas humanas, especialmente en pacientes con anticuerpos Ig A.

## 6. Glosario

**Bajo nivel de la actividad de la enfermedad:** puntaje de actividad la vasculitis Birmingham/ Granulomatosis Wegener < 3 por 6 meses.

**Exacerbación:** Incremento de al menos un punto en el puntaje de actividad la vasculitis Birmingham/ Granulomatosis Wegener.

**Inducción:** período de tratamiento intensivo que tiene el objetivo de alcanzar mejoría clínica significativa y respuesta sostenida en un paciente con enfermedad activa

**Mantenimiento:** período de tratamiento posterior a la administración de un tratamiento de inducción que tienen el objetivo de mantener al paciente libre de actividad de la enfermedad.

**Recaída mayor:** recurrencia o actividad de la enfermedad que amenaza órganos vitales o que ocasiona un deterioro funcional que requiere la reinstauración de ciclofosfamida.

**Recaída menor:** recurrencia o nueva actividad de la enfermedad que no amenaza órganos vitales y es controlable por un aumento en la dosis de cortico esteroides.

**Refractariedad:** falla para mantener libre de signos y síntomas de actividad de la enfermedad con un tratamiento determinado, en cualquier etapa del tratamiento.

**Remisión:** estabilización o mejoría de la función renal, resolución de las anomalías del sedimento urinario (ausencia de hematuria y cilindros celulares), proteinuria < 1gramo/día y normalización de C3, por al menos 6 meses.

**Remisión completa:** Ausencia de actividad de la enfermedad, puntaje de actividad la vasculitis Birmingham= 0.

**Remisión parcial:** Disminución significativa de la actividad de la enfermedad con persistencia de bajo grado en la actividad que requiere continuar con el tratamiento.

**Remisión sostenida:** puntaje de actividad la vasculitis Birmingham/ Granulomatosis Wegener de 0 durante 6 meses.

**Respuesta:** estabilización o mejoría de la función renal, disminución  $\geq 50\%$  de la hematuria (menos de 10 eritrocitos por campo) y cambio significativo en la proteinuria (disminución  $\geq 50\%$  si el rango basal era nefrótico, pero menos de 3gramo/día;  $\leq 1$ gramo/día si el nivel basal era no nefrótico), por al menos 6 meses

## 7. Bibliografía

1. Bacon PA. The spectrum of Wegener's granulomatosis and disease relapse. *N Engl J Med* 2005;352:330-332.
2. Bartolucci P, Ramanoelina J, Cohen P, Mahr A, Godmer P, Le Hello C, et al. Efficacy of the anti-TNF-alpha antibody infliximab against refractory systemic vasculitides: an open pilot study on 10 patients. *Rheumatology* 2002; 41:1126-1132.
3. Booth A, Harper L, Hammad T, Bacon P, Griffith M, Levy J, et al. Prospective study of TNFalpha blockade with infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:717-721.
4. Chen M, Kallenberg CG. ANCA-associated vasculitides--advances in pathogenesis and treatment. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:653-664.
5. Clowse ME, Copland SC, Hsieh TC, Chow SC, Hoffman GS, Merkel PA, et al. Ovarian reserve diminished by oral cyclophosphamide therapy for granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Arthritis Care Res* 2011;63:1777-1781.
6. de Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JW, Feighery C, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005;52:2461-2469.
7. de Groot K, Harper L, Jayne DR, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, et al; EUVAS (European Vasculitis Study Group). Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:670-680.
8. Díaz-Orta MA, Rojas-Serrano J. Biologic therapies in the systemic vasculitides. *Reumatol Clin* 2011;7:33-36.
9. Faurschou M, Westman K, Rasmussen N, de Groot K, Flossmann O, Höglund P, et al. Long-term outcome of a randomized clinical trial comparing methotrexate to cyclophosphamide for remission induction in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012;64:3472-3477.
10. Flores-Suárez LF. Antineutrophil cytoplasm autoantibodies: usefulness in rheumatology. *Reumatol Clin* 2012;8:351-357.
11. Flores-Suárez LF, Villa AR. Spectrum of Wegener granulomatosis in a Mexican population. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1107:400-409.
12. Flossmann O, Jayne DR. Long-term treatment of relapsing Wegener's granulomatosis with 15-deoxyspergualin. *Rheumatology* 2010;49:556-562.
13. Flossmann O, Baslund B, Bruchfeld A, Tervaert JW, Hall C, Heinzl P, et al. Deoxyspergualin in relapsing and refractory Wegener's granulomatosis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1125-1130.
14. Fortin PM, Tejani AM, Bassett K, Musini VM. Intravenous immunoglobulin as adjuvant therapy for Wegener's granulomatosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD007057. doi: 10.1002/14651858.CD007057.pub3.
15. Harper L, Morgan MD, Walsh M, Höglund 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;71:955-960.



16. Hellmich B, Lamprecht P, Gross WL. Advances in the therapy of Wegener's granulomatosis. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:25-32.
17. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, de Groot K, Harper L, et al. European Vasculitis Study Group (EUVAS). Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:2381-2388.
18. Hinze CH, Colbert RA.: B-cell depletion in Wegener's granulomatosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008;34:372-379.
19. Hogan SL, Falk RJ, Chin H, Cai J, Jenette CE, Jenette JC, et al. Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody- associated small-vessel vasculitis. *Ann Intern Med* 2005; 143: 621-631.
20. Holle JU, Laudien M, Gross WL. Clinical manifestations and treatment of Wegener's granulomatosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2010;36:507-526.
21. Holle JU, Dubrau C, Herlyn K, Heller M, Ambrosch P, Noelle B, et al. Rituximab for refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis): comparison of efficacy in granulomatous versus vasculitic manifestations. *Ann Rheum Dis* 2012;71:327-333.
22. 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;23:1307-1312.
23. 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;349:36-44.
24. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2180-2188.
25. 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;363:211-220.
26. 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;20:2725-2732.
27. Keogh KA, Ytterberg SR, Fervenza FC, Carlson KA, Schroeder DR, Specks U. Rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: report of a prospective, open-label pilot trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:180-187.
28. Keogh KA, Wylam ME, Stone JH, Specks U. Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005;52(1):262-268.
29. Koukoulaki M, Jayne DR. Mycophenolate mofetil in anti-neutrophil cytoplasm antibodies-associated systemic vasculitis. *Nephron Clin Pract* 2006;102:100-107.
30. Lamprecht P, Voswinkel J, Lilienthal T, Nolle B, Heller M, Gross WL. Effectiveness of TNF-alpha blockade with infliximab in refractory Wegener's granulomatosis. *Rheumatology* 2002; 41:1303-1307.
31. Langford CA, Talar-Williams C, Barron KS, Sneller MC. Use of a cyclophosphamide-induction methotrexate-maintenance regimen for the treatment of Wegener's granulomatosis: extended follow-up and rate of relapse. *Am J Med* 2003;114:463-469.

32. Langford CA, Talar-Williams C, Sneller MC. Mycophenolate mofetil for remission maintenance in the treatment of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2004;51:278-283.
33. Lapraik C, Watts R, Bacon P, Carruthers D, Chakravarty K, D'Cruz D, et al. BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology* 2007;46:1615-1616.
34. Martínez-Morillo M, Grados D, Naranjo-Hans D, Mateo L, Holgado S, Olivé A. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener). Description of 15 cases. *Reumatol Clin* 2012;8:15-19.
35. Martinez V, Cohen P, Pagnoux C, Vinzio S, Mahr A, Mouthon L, et al. Intravenous immunoglobulins for relapses of systemic vasculitides associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: results of a multicenter, prospective, open-label study of twenty-two patients. *Arthritis Rheum* 2008;58:308-317.
36. Menthon M, Cohen P, Pagnoux C, Buchler M, Sibilia J, Détrée F, et al. Infliximab or rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: long-term follow-up. A prospective randomized multicentre study on 17 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29:63-71.
37. Metzler C, Fink C, Lamprecht P, Gross WL, Reinhold-Keller E. Maintenance of remission with leflunomide in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology* 2004;43:315-320.
38. Metzler C, Miehl 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;46:1087-1091.
39. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, et al; European Vasculitis Study Group. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:310-317.
40. 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;359:2790-2803.
41. Reinhold-Keller E, Fink CO, Herlyn K, Gross WL, De Groot K. High Rate of Renal Relapse in 71 Patients With Wegener's Granulomatosis Under Maintenance of Remission With Low-Dose Methotrexate. *Arthritis Rheum* 2002;47:326-332.
42. Rhee EP, Laliberte KA, Niles JL. Rituximab as maintenance therapy for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1394-1400.
43. Rihová Z, Jancová E, Merta M, et al. Daily oral versus pulse intravenous cyclophosphamide in the therapy of ANCA-associated vasculitis--preliminary single center experience. *Prague Med Rep* 2004;105:64-68.
44. Schmitt WH, Birck R, Heinzl P, Gobel U, Choi M, Warnatz K, et al. Prolonged treatment of refractory Wegener's granulomatosis with 15-deoxyspergualin: an open study in seven patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1083-1092.
45. Schmitt WH, Hagen EC, Neumann I, Nowack R, Flores-Suárez LF, van der Woude FJ; European Vasculitis Study Group. Treatment of refractory Wegener's granulomatosis with antithymocyte globulin (ATG): an open study in 15 patients. *Kidney Int* 2004;65:1440-1448.
46. Seror R, Pagnoux C, Ruivard M, Landru I, Wahl D, Riviére S, et al. Treatment strategies and outcome of induction-refractory Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis: analysis of 32 patients with first-line induction-refractory disease in the WEGENT trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2125-2130.
47. Sneller MC. Rituximab and Wegener's granulomatosis: are B cells a target in vasculitis treatment? *Arthritis Rheum* 2005;52:1-5.

48. Stassen PM, Tervaert JW, 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.
49. Stasi R, Stipa E, Del Poeta G, Amadori S, Newland AC, Provan D. Long-term observation of patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with rituximab. *Rheumatology* 2006;45:1432-1436.
50. Stone JH; Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial Research Group. Limited versus severe Wegener's granulomatosis: baseline data on patients in the Wegener's granulomatosis etanercept trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:2299-2309.
51. 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;363:221-232.
52. 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.
53. Szpirt WM, Heaf JG, Petersen J. Plasma exchange for induction and cyclosporine A for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis--a clinical randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:206-213.
54. Tarabishy AB, Schulte M, Papaliadis GN, Hoffman GS. Wegener's granulomatosis: clinical manifestations, differential diagnosis, and management of ocular and systemic disease. *Surv Ophthalmol* 2010;55:429-444.
55. Tony HP, Burmester G, Schulze-Koops H, Grunke M, Henes J, Kötter I, et al. Safety and clinical outcomes of rituximab therapy in patients with different autoimmune diseases: experience from a national registry (GRAID). *Arthritis Res Ther* 2011;13:R75.
56. Turnbull J, Harper L. Adverse effects of therapy for ANCA-associated vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:391-401.
57. Vera-Lastra O, Olvera-Acevedo A, McDonaal-Vera A, Pacheco-Ruelas M, Gayosso-Rivera JA. Wegener's granulomatosis: diagnosis and treatment. *Gac Med Mex* 2009;145:121-129.
58. Villa-Forte A, Clark TM, Gomes M, Carey J, Mascha E, Karafa MT, et al. Substitution of methotrexate for cyclophosphamide in Wegener granulomatosis: a 12-year single-practice experience. *Medicine* 2007;86:269-277.
59. 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*. 2013 Mar 14;14:73.
60. Walters GD, Willis NS, Craig JC. Interventions for renal vasculitis in adults. A systematic review. *BMC Nephrol*. 2010 Jun 24;11:12. doi: 10.1186/1471-2369-11-12.
61. Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 2005;352:351-361.

## 8. Agradecimientos

Se agradece a las autoridades de **Instituto Mexicano de Seguro Social** las gestiones realizadas para que el personal adscrito al centro o grupo de trabajo que desarrolló la presente guía asistiera a los eventos de capacitación en Medicina Basada en la Evidencia y temas afines, coordinados por **Instituto Mexicano de Seguro Social** y el apoyo, en general, al trabajo de los autores.

### **Instituto Mexicano de Seguro Social / IMSS**

Srita. Luz María Manzanares Cruz	Secretaria División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE
Sr. Carlos Hernández Bautista	Mensajero División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE
Lic. María Luisa Betancourt Falcón	División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE

## 9. Comité Académico

### **Instituto Mexicano del Seguro Social, División de Excelencia Clínica Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad / CUMAE**

Dr. Jaime Antonio Zaldívar Cervera	Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Dr. Arturo Viniegra Osorio	Jefe de División
Dra. Laura del Pilar Torres Arreola	Jefa de Área de Desarrollo de Guías de Práctica Clínica
Dra. Adriana Abigail Valenzuela Flores	Jefa del Área de Implantación y Evaluación de Guías de Práctica Clínica
Dra. Rita Delia Díaz Ramos	Jefa de Área de Proyectos y Programas Clínicos
Dra. Judith Gutiérrez Aguilar	Jefa de Área de Innovación de Procesos
Dr. Antonio Barrera Cruz	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Virginia Rosario Cortés Casimiro	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Aidé María Sandoval Mex	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Yuribia Karina Millán Gámez	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. María Antonia Basavilvazo Rodríguez	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Juan Humberto Medina Chávez	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Adolfin Bergés García	Coordinadora de Programas Médicos
Lic. Ana Belem López Morales	Coordinadora de Programas de Enfermería
Lic. Héctor Dorantes Delgado	Coordinador de Programas
Lic. Abraham Ruiz López	Analista Coordinador
Lic. Ismael Lozada Camacho	Analista Coordinador