

# UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



## AFECTACIÓN NEUROLÓGICA EN LAS VASCULITIS ANCA POSITIVAS.

Estudio observacional en 23 pacientes.

TESIS DOCTORAL

Inés González Suárez

Madrid, 2017

# Afectación neurológica en las vasculitis ANCA positivas.

Estudio observacional en 23 pacientes.

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA  
PRESENTADA POR:

Inés González Suárez

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



Directores

Javier Arpa Gutiérrez

Juan José Ríos Blanco

© Inés González Suárez, 2017

[igonsua@gmail.com](mailto:igonsua@gmail.com)



Hospital Universitario La Paz

Comunidad de Madrid



D. Juan José Ríos Blanco, Doctor en Medicina, Facultativo Especialista en Hospital Universitario La Paz y profesor asociado de la Facultad de Medicina de la UAM; D. Javier Arpa Gutiérrez, Doctor en Medicina, Profesor Ad Honorem del departamento de Anatomía, Histología y Neurociencia de la Facultad de Medicina de la UAM, asesor docente de Neurología en el Hospital Clínico San Carlos.

CERTIFICAN:

Que el presente trabajo titulado "AFECTACIÓN NEUROLÓGICA EN LAS VASCULITIS ANCA POSITIVAS. ESTUDIO OBSERVACIONAL EN 23 PACIENTES" ha sido realizado por INÉS GONZÁLEZ SUÁREZ bajo nuestra dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral ante el Tribunal correspondiente en la Universidad Autónoma de Madrid.

Y para que conste y surta los efectos oportunos, así lo certifico en Madrid a 8 Mayo de 2017

Fdo: Dr. Juan José ríos Blanco

Director de la Tesis Doctoral

Fdo: Javier Arpa Gutiérrez

Director de la Tesis Doctoral



*Conviene que la gente sepa que nuestros placeres, gozos, risas y juegos no proceden de otro lugar sino del cerebro, y lo mismo las penas y amarguras, sinsabores y llantos. Y por él precisamente, razonamos e intuimos, y vemos y oímos y distinguimos lo feo, lo bello, lo bueno, lo malo, lo agradable y lo desagradable [...]*

*También por su causa enloquecemos y deliramos, y se nos presentan espantos y terrores, unos de noche y otros por el día, e insomnios e inoportunos desvaríos, preocupaciones inmotivadas y estados de ignorancia de las circunstancias reales y extrañezas. Y todas estas cosas las padecemos a partir del cerebro [...]*

*De acuerdo con esto considero que el cerebro tiene el mayor poder en el hombre. Pues es nuestro intérprete, cuando está sano, de los estímulos que provienen del aire. El aire le proporciona el entendimiento. Los ojos, los oídos, la lengua, las manos y los pies ejecutan aquello que el cerebro apercibe [...]*

Hipócrates. Sobre la enfermedad sagrada. Sección XVII

# AGRADECIMIENTOS

Cuando empecé con este proyecto sabía que iba a ser difícil, mas no era consciente del esfuerzo que iba a acarrear ni las dificultades que me iba a encontrar en el camino. Sin embargo, durante este recorrido han aparecido distintas personas sin los que este proyecto hubiera sido un fracaso: aportando opiniones, correcciones, conocimientos o simplemente caminando al lado, teniendo paciencia, dando ánimo y desánimo, acompañando en los momentos de crisis y en los de felicidad. A todos ellos quiero dirigir esta dedicatoria. Este logro es en parte gracias a vosotros.

En primer lugar, agradecer a mis directores de tesis, el Dr. Arpa y el Dr. Ríos, por haber confiado en mí desde el principio, por su apoyo ante los avatares del proyecto, por su valiosa dirección. Ambos habéis formado parte de mi proceso evolutivo como médico y como investigadora, de ambos he aprendido a aprender, a mirar más allá, a sentir curiosidad por lo desconocido, habéis sido fuente de inspiración durante estos años.

A mis compañeros durante la residencia de Neurología en el Hospital La Paz: María José, Javi, Luis, Andrés, Marta, Gerardo, Irene... mayores y pequeños, en vosotros he encontrado apoyo en los momentos duros y la motivación cuando flaqueaba.

A la Dra. Lubrinni, por ayudarme en esta empresa a pesar de lo arriesgado...

A mi familia, padres y hermanos, quienes por ellos soy lo que soy. Me habéis dado todo lo que soy como persona, mis valores y principios, mi carácter, empeño, perseverancia y coraje para conseguir mis objetivos.

Y, como en todo camino, también hubo personas que no creyeron en mí, que intentaron frustrar este proyecto, también a ellos quiero mandar mi agradecimiento, sin ellos quizá no hubiera encontrado un estímulo suficiente fuerte para seguir adelante.

Por último a David, compañero de andanzas infatigable y pieza fundamental en el éxito de esta empresa. Muchas gracias por suponer de constante guía y motivación, siempre buscando la perfección; gracias por estar a mi lado en los momentos más difíciles, aportando serenidad en las crisis y ese pragmatismo que te caracteriza, por tu paciencia en las tardes en "modo tesis". Sin ti, habría sido imposible.

A todos, gracias.

# RESUMEN

**Introducción.** Las vasculitis asociadas a anticuerpos contra el citoplasma de neutrófilos (VAA) son un grupo de enfermedades sistémicas caracterizadas por la inflamación y necrosis de las paredes de los vasos de pequeño calibre (capilares, vénulas, arteriolas y arterias pequeñas). Las VAA son enfermedades clínicamente heterogéneas, si bien tiene preferencia por la afectación renal y pulmonar, casi cualquier órgano puede verse involucrado. La afectación neurológica en las VAA es rara, con una prevalencia según las series entre el 4-78%. Sin embargo, probablemente este porcentaje se encuentre infraestimado, ya que la mayoría se tratan de estudios retrospectivos en pacientes sintomáticos.

**Hipótesis y objetivos.** La inflamación de los vasos de pequeño es sistémica, incluyendo el sistema nervioso. En ocasiones, la afectación neurológica puede cursar con síntomas sutiles que pueden pasar desapercibidos. Nuestra hipótesis es que en las VAA existe una afectación neurológica infradiagnosticada.

Para demostrar esta hipótesis se plantean los siguientes objetivos:

1. Valorar la existencia de afectación neurológica a pesar de la ausencia o levedad de manifestaciones clínicas en las vasculitis asociadas a ANCA.
2. Descripción de los tipos de afectación neurológica en el contexto de las VAA.

**Métodos.** Una cohorte secuencial de pacientes entre 18-85 años con VAA fueron reclutados de los servicios de medicina interna y nefrología del Hospital Universitario La Paz. Todos los pacientes cumplían los criterios de la Academia

Americana de Reumatología (AAR) y de Chapel Hill (CH) para vasculitis ANCA incluyéndose pacientes con granulomatosis con poliangeítis (GPA), granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GPEA) y poliangeítis microscópica (PAM). Los criterios de exclusión fueron edad <18 años, falta de cumplimiento de los criterios diagnósticos CH/AAR, enfermedad exclusivamente renal y enfermedad activa definida por una puntuación en la escala BVAS $\geq$ 1.

De cada paciente se recogieron datos demográficos y de la enfermedad. Se consideró afectación neurológica previa si existía un diagnóstico previo de afectación del sistema nervioso periférico (polineuropatía/mononeuritis), ictus (isquémico o hemorrágico), deterioro cognitivo, crisis epiléptica y/o neuropatía craneal.

A todos los pacientes se les realizó un protocolo compuesto por Montreal Cognitive Assessment test (MoCA), evaluación neuropsicológica, Doppler transcraneal (DTC) y dúplex de troncos supraaórticos (DTSA), resonancia magnética (RM) de 1.5 teslas, tomografía por emisión de positrones (SPECT), estudio electroneurográfico/miográfico, valoración neurooftalmológica y de la calidad de vida.

**Resultados.** Se reclutaron 23 pacientes con diagnóstico confirmado de VAA. Al inicio de la valoración el 56,5% de pacientes presentaban antecedentes de afectación neurológica, principalmente debido a neuropatía periférica.

El 88,9% presentaron lesiones de sustancia blanca en la RM. El análisis multivariable mostró una relación del aumento del nº de lesiones con menor puntuación en el test de screening cognitivo, mayor atrofia cerebral y mayor índice de pulsatilidad (IP) en la arteria cerebral media (ACM). Además, el estudio neurosonológico mostró con gran consistencia una tendencia a presentar menores velocidades medias (Vm)

con un aumento del IP en todas las arterias exploradas. El análisis multivariable mostró valores mayores de IP a menor edad, presencia de HTA, menor puntuación en MoCA y alteraciones de la perfusión en el SPECT. Estos datos se reprodujeron en todas las arterias exploradas y para el índice de resistencia (IR). Además, el análisis multivariable de las Vm demostraron con mayores valores se asociaban a normalidad en la perfusión mediante SPECT, menor número de lesiones de sustancia blanca, mayores puntuaciones en el test de MoCA y mayor edad.

14/22 pacientes (63,6%) presentaron una alteración en el test de cribado cognitivo. Al realizar el estudio neuropsicológico completo, el 38,88% del total presentaban al menos un dominio cognitivo afectado. El dominio más frecuentemente afectado fue la memoria (22,22%), las funciones ejecutivas (FE) (16,67%) y el lenguaje (5,55%). El análisis multivariable mostró con gran homogeneidad una relación entre la peor puntuación en los dominios cognitivos con mayor número de lesiones de sustancia blanca en la RM y valores mayores del IP en la ACI.

El 72,2% de los pacientes de nuestra muestra presentaba datos clínicos y electroneurográficos de afectación del SNP, siendo 4 (22,2%) de nuevo diagnóstico. El estudio multivariable demostró una relación de las amplitudes de los potenciales con menor IP en el Doppler con menor carga de lesiones de sustancia blanca en la RM, sugestivas de microangiopatía cerebral.

En las escalas de calidad de vida, la categorías más afectadas fueron la valoración de la salud general, el rol físico y la función física. Tanto en el análisis uni como multivariable se observaba una tendencia a obtener peores resultados si existe afectación del SNC o SNP.

**Discusión y conclusiones.** Hasta un 82,61% de los pacientes presentaban finalmente afectación neurológica, en comparación con el 56,5% inicial.

1. Esta afectación deriva principalmente de la afectación microvascular de las arterias del SNC y de los vasa nervorum.
2. En conjunto, la presencia de IP aumentado con Vm disminuidas, la presencia de lesiones de sustancia blanca en la RM, las alteraciones en la perfusión del SPECT sin presencia de lesión en la RM apuntan a la existencia de una afectación de los vasos de pequeño calibre intracraneales. La inflamación crónica de los vasos intracraneales provocaría afectación endotelial con alteración de la reactividad vascular e incremento de la resistencia periférica que se demostraría a través del elevado IP y las Vm disminuidas en comparación con los valores normativos para edad. Estas alteraciones provocarían hipoxia cerebral con la consiguiente aparición de lesiones de sustancia blanca y alteraciones en la perfusión en el SPECT.
3. Los pacientes con VAA en nuestra serie presentaban afectación cognitiva que la esperada para su edad, con afectación predominante de la memoria, las funciones ejecutivas y la fluencia verbal. Este patrón cognitivo se observa en la afectación cognitiva de las enfermedades cerebrovasculares.
4. La afectación del SNP parece verse relacionada en el análisis multivariable con parámetro de afectación de la microcirculación cerebral.
5. Los pacientes con afectación neurológica, tanto central como periférica, presentan alteración en las escalas de calidad de vida.

Por lo tanto, la presencia de afectación neurológica parece incrementada en pacientes con VAA en probable relación con una afectación de la microcirculación. La realización de pruebas complementarias dirigidas estudio podría ayudar a un diagnóstico y prevención precoz.

# ABSTRACT

**Introduction.** Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis (AAV) is a group of autoimmune disorders characterized by inflammation and necrosis of the small-sized vessels (capillaries, venules, arterioles and small arteries). Although AAV may involve multiple organs, central nervous system (CNS) is rarely affected. Neurological involvement in AAV ranged between 4-78%. However, this percentage is probably underestimated due to the retrospective character of most of the series.

**Hypotheses and objectives.** AAV is a systemic disease. Neurological affectation often occur with subtle symptoms. Our hypothesis is that in AAV-patients there is a misdiagnosed neurological involvement.

Two main objectives were defined in order to provide a careful description of the neurological assessment:

1. To assess the presence of neurological involvement despite the absence or presence of subtle symptoms in AAV-patients.
2. Description the neurological involvement in AAV.

**Methods.** A sequential cohort of consecutive patients aged 18–85 with positive ANCA vasculitis was recruited from the internal medicine and nephrology department at the University Hospital La Paz. All patients fulfilled the American College of Rheumatology classification criteria and/or the international consensus conference definitions for GPA, GEPa and PAM vasculitis. Exclusion criteria were age under 18, failure to meet the diagnostic criteria, exclusively renal disease and active disease defined as BVAS  $\geq$  1.



Demographic, disease information, cardiovascular risk factors and immunosuppressive and antiplatelet/anticoagulation therapy data were collected prospectively of each patient. The complete neurologic history (polyneuropathy/mononeuritis, stroke, cognitive impairment, seizures and/or cranial neuropathy) was recorded.

All patients underwent a complete neurological evaluation including Montreal Cognitive Assessment test (MoCA), neuropsychological evaluation transcranial Doppler neurosurgery (DTC), and carotid ultrasonography (DTSA), 1.5 teslas magnetic resonance imaging (MRI), single-photon positron emission tomography (SPECT), electroneurographic / myographic study, neuroophthalmologic assessment and quality of life (QoL) by SF-36 test.

**Results.** Twenty-three patients were enrolled. At baseline, 56.5% of patients had a prior history of neurological involvement, mainly due to peripheral neuropathy.

Up to 88.9% of our patients presented white matter abnormalities (WMA) in the MRI. The multivariate analysis demonstrated a relationship between a higher lesional load to worst results in the cognitive screening test, higher brain atrophy and increased pulsatility index (PI) of the middle cerebral artery (MCA).

The neurosonological study demonstrated a decreased mean flow velocities (MFV) with higher PI in all the arteries. The linear regression analysis was performed in all the intracranial vessels. In all the vessels, a greater MFV is associated with greater age, lower ARWMC, normal SPECT, lower ICA-PI and greater MoCA. Greater PI and RI are associated with decreased score in MoCA, less subcortical atrophy and altered SPECT.

Twenty-two patients completed the screening MoCA test, 14 patients (63.6%) obtained punctuations below the cutoff. Twenty-one patients underwent complete cognitive evaluation, but three were excluded for a prior history of stroke. Seven patients (38,88 %) fulfill the criteria for cognitive impairment. The domain most frequently affected was memory (22,22%), executive functions (16,67%) and language (5,55%). The regression analysis demonstrated with great homogeneity that worst z-scores were associated to higher lesion load on MRI, higher PI-ICA, higher scores in the VDI, lower time in complete remission and female sex.

72,2% of the patients in our sample had clinical and electroneurographic data of peripheral nervous system (PNS) involvement. Four patients were newly diagnosed. Multivariate analysis demonstrated that higher amplitudes were related to lower PI and decreased WMA.

In the quality of life scales, the categories most affected were the assessment of general health, physical role and physical function. In the univariate and multivariate analysis, worse scores were obtained if there were peripheral or central nervous system involvement.

**Discussion and Conclusions.** Up to 82,61% of patients presented neurological involvement at the end of the study.

1. The involvement derives mainly from microvascular injury of the CNS arteries and vasa nervorum.

2. The lower MFV and increased PI in AAV Doppler, the presence of white matter lesions on MRI and the altered perfusion by SPECT suggest the existence of an impairment of the intracranial small vessels circulation. Our hypothesis is that chronic inflammation causes endothelial injury and altered vascular reactivity with

consequent increased peripheral resistance demonstrated by the increased PI and decreased MFV. These alterations involve cerebral hypoxia demonstrated by WMA in MRI and perfusion abnormalities on SPECT.

3. AAV-patients presented cognitive impairment more frequently than expected for their age with altered memory, executive functions and verbal fluency. The cognitive pattern in our patients is similar to that described in cerebrovascular disease.

4. The PNS involvement were related in the regression analysis to parameters of brain small vessels disease.

5. QoL were impaired in patients with CNS and PNS injury.

Thus, our study demonstrated with misdiagnosed involvement of the nervous system, probably related to a small-vessel disease. The realization of complementary test may help in the diagnosis and early prevention.

# 1. ÍNDICE

## SECCIÓN A

---

1. ÍNDICE	19
i. Abreviaturas	23
ii. Índice de tablas	27
iii. Índice de figuras	33

## SECCIÓN B

---

### Introducción

2. INTRODUCCIÓN A LAS VASCULITIS ANCA	
1. Importancia en la evolución en la nomenclatura y clasificación de las vasculitis. Estado actual.	35
2. Las vasculitis asociadas a ANCA	40
2.1. Epidemiología	40
2.2. Patogenia	42
2.3. Evaluación y diagnóstico de las VAA	51
2.4. Pronóstico y tratamiento de las VAA	56
3. La afectación neurológica en las vasculitis ANCA.	63
3.1. Afectación del sistema nervioso periférico.	65

3.2. Afectación del sistema nervioso central.	69
3.3. Afectación oftálmica.	74

## SECCIÓN C

---

### Justificación y Objetivos

3. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DE TRABAJO	
1. Justificación	81
2. Hipótesis	82
4. OBJETIVOS DEL ESTUDIO	
1. Objetivos principales	83
2. Objetivos secundarios	83

## SECCIÓN D

---

### Material y Métodos

5. MATERIAL Y MÉTODOS	
1. Diseño del estudio	85
1. Población a estudio	85
2. Periodo de estudio	86
3. Tamaño muestral	87
2. Variables analizadas	88
1. Datos demográficos y comorbilidades.	88
2. Remisión completa, manifestaciones sistémicas y secuelas	90
3. Exploración sistémica y neurológica.	91

4. Estudios complementarios.	92
3. Análisis de datos.	110
4. Aspectos éticos.	111

## SECCIÓN E

---

### Resultados

6. RESULTADOS.	
6.1. Estudio descriptivo de la muestra.	113
6.1.1. Datos epidemiológicos.	113
6.1.2. Manifestaciones sistémicas	116
6.1.3. Afectación neurológica.	117
6.1.4. Exploración neurológica.	118
6.2. Valoración mediante pruebas complementarias.	
6.2.1 Cribado de deterioro cognitivo.	119
6.2.2. Valoración neuropsicológica.	124
6.2.3. Estudio neurosonológico.	132
6.2.4. Estudio de neuroimagen.	161
6.2.5. Estudio neurofisiológico.	168
6.2.6. Valoración oftalmológica.	178
6.2.7. Valoración de la ansiedad, depresión y calidad de vida.	179
6.2.8. Valoración de la afectación neurológica final.	193

## SECCIÓN F

### Discusión y Conclusiones

7. DISCUSIÓN	197
7.1. Afectación microvascularización cerebral y VAA	196
7.2. Afectación de vascularización extracraneal y VAA	199
7.3. Afectación cognitiva y VAA	203
7.4. Afectación SNP y VAA	207
7.5. Afectación ocular y VAA	208
7.6. Calidad de vida y VAA	208
8. CONCLUSIONES	211

## SECCIÓN G

---

### Referencias

9. REFERENCIAS	213
----------------	-----

### Anexos

10. ANEXOS	
1. Anexo A. Formulario de la escala de valoración de daño en vasculitis (VDI).	259
2. Anexo B. Cuaderno de recogida de datos.	265
3. Anexo C. Producción científica	269

## i. Abreviaturas

AAS: ácido acetilsalicílico.

AAR: Academia Americana de Reumatología.

AB: arteria basilar.

ACC: arteria carótida común.

ACI: arteria carótida interna.

ACE: arteria carótida externa.

ACA: arteria cerebral anterior.

ACM: arteria cerebral media.

ACP: arteria cerebral posterior.

AIT: ataque isquémico transitorio.

ANA: anticuerpo antinucleares

ANCA: anticuerpos anti citoplasma de neutrófilos.

ANCA-MPO: anticuerpos anti mieloperoxidasa.

ANCA-PR3: anticuerpos anti proteinasa 3.

AR: artritis reumatoide.

ARA-II: Antagonista de los receptores de angiotensina II.

ARWMC: Age-Related White Matter Changes.

AT: arteritis de la temporal.

AV: arteria vertebral.

AZA: azatioprina.

BB: Betabloqueantes.

BDI: inventario de depresión de Beck

BHE: barrera hematoencefálica.

BVAS: Escala de Birmingham para valoración de la actividad de las vasculitis.

CA: calcio antagonistas.

CF: ciclofosfamida.

CH: Chapel Hill.

cPR3: proteína complementaria PR3.

DE: Desviación estándar.

ECG: electrocardiograma.

EEG: electroencefalografía.

EMG: electromiograma

ENG: electroneurograma.

ETN: etarnecept.

EULAR: Liga Europea Contra el Reumatismo.

FE: funciones ejecutivas.



FRCV: factores de riesgo cardio/cerebrovascular.

GB: ganglios basales

GMB: vasculitis anti membrana glomerular.

GEPA: granulomatosis eosinofílica con poliangeítis.

GIM: grosor íntima-media.

GP: granulomatosis con poliangeítis.

GWAS: estudio completo de asociación del genoma.

HADS: escala de valoración de ansiedad de Hamilton.

HBPM: heparinas de bajo peso molecular.

hLAMP-2: proteína lisosomal de membrana 2.

HIP: hemorragia intraparenquimatosa.

HSA: hemorragia subaracnoidea.

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

IL-1: interleucina 1.

IP: índice de pulsatilidad.

IPAB: índice de pulsatilidad de arteria basilar.

IPACA: índice de pulsatilidad de arteria cerebral anterior.

IPACI: índice de pulsatilidad de arteria carótida interna.

IPACM: índice de pulsatilidad de arteria cerebral media.

IPACP: índice de pulsatilidad de arteria cerebral posterior.

IPAV: índice de pulsatilidad de arteria vertebral.

IR: índice de resistencia.

IRAB: índice de resistencia de arteria basilar.

IRACA: índice de resistencia de arteria cerebral anterior.

IRACM: índice de resistencia de arteria cerebral media.

IRACP: índice de resistencia de arteria cerebral posterior.

IRAV: índice de resistencia de arteria vertebral.

IST: inmunosupresores.

LB: linfocitos B.

LCR: líquido cefalorraquídeo.

LT: linfocitos T.

MFM: micofenolato de mofetil.

MM: mononeuritis múltiple.

MMII: miembros inferiores.

MMSS: miembros superiores.

MoCA: test de valoración cognitiva de Montreal.

ms: milisegundos

ORL: otorrinolaringológico.

PAM: poliangeítis microscópica.

PAN: panarteritis nudosa.

PEV: potenciales evocados visuales.

PESS: potenciales evocados somatosensoriales

PNP: polineuropatía.

RM: resonancia magnética.

RTX: rituximab.

SNC: sistema nervioso central.

SNP: sistema nervioso periférico.

TCO: Tomografía de Coherencia Óptica.

Tc-99-HMPAO: Tecnecio 99 hexametil-propilen- amino-oxima

TFG: tasa de filtración glomerular.

TNF-Alfa: factor de necrosis tumoral alfa.

VAA: vasculitis asociadas a ANCA.

VDI: Índice de daño en vasculitis.

Vm: velocidad media.

VmAB: velocidad media de arteria basilar.

VmACA: velocidad media de arteria cerebral anterior.

VmACM: velocidad media de arteria cerebral media.

VmACP: velocidad media de arteria cerebral posterior.

VmACV: velocidad media de arteria cerebral vertebral.

VP: velocidad pico.

VPS: velocidad pico sistólica.

VPD: velocidad pico diastólica.

WCST: test de identificación de las tarjetas de Wisconsin.



## ii. Índice de tabla

<b>Tabla 1.</b> Criterios clasificatorios para la enfermedad de Wegener y el síndrome de Churg-Strauss propuestos por el Colegio Americano de Reumatología en 1990.	37
<b>Tabla 2.</b> Definiciones del consenso de Chapel Hill sobre las vasculitis asociadas a los anticuerpos de neutrófilos.	39
<b>Tabla 3.</b> Frecuencia de aparición de los ANCA-MPO y PR3 en las VAA.	43
<b>Tabla 4.</b> Principales características clínicas de los subtipos de VAA.	52
<b>Tabla 5.</b> Clasificación de las glomerulonefritis en las VAA. Modificado de Berden et al.	55
<b>Tabla 6.</b> Resumen de los principales ensayos clínicos para la terapia de inducción en VAA.	60
<b>Tabla 7.</b> Resumen de los principales ensayos clínicos para la terapia de mantenimiento en VAA	61
<b>Tabla 8.</b> Afectación neurológica más frecuente en las VAA.	63
<b>Tabla 9.</b> Frecuencia de la afectación neurológica en las VAA según los diferentes estudios.	64
<b>Tabla 10.</b> Afectación oftálmica más frecuente en las diferentes VAA.	72
<b>Tabla 11.</b> Resumen de las series de casos publicados de pacientes con VAA y afectación oftálmica.	79
<b>Tabla 12.</b> Características Doppler de las arterias del polígono de Willis. Adaptado de Alexandrov y Ringelstein.	126
<b>Tabla 13.</b> Valores de referencia del grosor íntima media (GIM) según la academia española de neurosonología.	129
<b>Tabla 14.</b> Características en RM de las lesiones cerebrales hiperintensas de sustancia blanca.	99
<b>Tabla 15.</b> Ámbitos e instrumentos a aplicar en la evaluación neuropsicológica (modificado de la Asociación Americana de Neurología).	133
<b>Tabla 16.</b> Categorías exploradas mediante la escala SF-36 con su significado	

atendiendo a la puntuación.	107
<b>Tabla 17.</b> Valores normales de las velocidades de conducción motora de los principales nervios evaluados.	109
<b>Tabla 18.</b> Valores normales de las velocidades de conducción sensitiva de los principales nervios evaluados.	109
<b>Tabla 19.</b> Resumen de las características demográficas de los pacientes.	114
<b>Tabla 20.</b> Afectación neurológica de los pacientes de nuestra serie con VAA.	117
<b>Tabla 21.</b> Puntuación MoCA de los pacientes VAA evaluados en comparación con los valores normativos.	120
<b>Tabla 22.</b> Datos demográficos, factores de riesgo vascular y resultados de las pruebas complementarias según MoCA alterado (puntuación $\leq 26$ ) o normal.	121
<b>Tabla 23.</b> Resultados del análisis multivariable mediante regresión lineal para la variable MoCA.	123
<b>Tabla 24.</b> Resultados según el dominio cognitivo explorado expresados en media y desviación estándar (DE) del estudio neuropsicológico largo y su correspondencia en z-score.	124
<b>Tabla 25.</b> Z-score (media, DE) de las diferentes áreas neuropsicológicas según la el grado Fazekas en RM y la presencia de alteraciones en la perfusión en el SPECT.	126
<b>Tabla 26.</b> Modelo de regresión lineal para el z-score en el dominio cognitivo de la atención.	127
<b>Tabla 27.</b> Modelo de regresión lineal para el z-score de las habilidades visuoespaciales.	128
<b>Tabla 28.</b> Modelo de regresión lineal para el z-score en el dominio cognitivo de la memoria.	129
<b>Tabla 29.</b> Modelo de regresión lineal para el z-score en el dominio cognitivo de las FE.	130
<b>Tabla 30.</b> Modelo de regresión lineal para el z-score en el dominio cognitivo del lenguaje.	131
<b>Tabla 31.</b> Resumen del signo en cada una de las variables en el análisis multivariable para los diferentes test cognitivos. El punto indica la no significación estadística.	132

<b>Tabla 32.</b> Vm, IP e IR representados por su media y desviación estándar (DE) y su significación estadística en comparación con los valores de referencia propuestos.	133
<b>Tabla 33.</b> Vm, IP e IR obtenidos globales y según el tipo de vasculitis.	134
<b>Tabla 34.</b> Modelo de regresión lineal con la variable dependiente VmACM.	135
<b>Tabla 35.</b> Variables incluidas en el análisis multivariable mediante regresión lineal de VmACA.	136
<b>Tabla 36.</b> Variables incluidas en el análisis multivariable de regresión lineal para VmACP.	138
<b>Tabla 37.</b> Variables incluidas en el análisis multivariable mediante regresión lineal para VmAV.	139
<b>Tabla 38.</b> Variables incluidas en el análisis multivariable mediante regresión lineal para VmAB.	140
<b>Tabla 39.</b> Variables incluidas en el análisis multivariable mediante regresión lineal para IPACM.	141
<b>Tabla 40.</b> Variables incluidas en el análisis multivariable mediante regresión lineal para IPACA.	143
<b>Tabla 41.</b> Variables incluidas en el análisis multivariable mediante regresión lineal para IPACP.	144
<b>Tabla 42.</b> Variables incluidas en el análisis multivariable mediante regresión lineal para IPAV.	145
<b>Tabla 43.</b> Variables incluidas en el análisis multivariable mediante regresión lineal para IPAB.	147
<b>Tabla 44.</b> Variables incluidas en el análisis multivariable mediante regresión lineal para IRACM.	148
<b>Tabla 45.</b> Variables incluidas en el análisis multivariable mediante regresión lineal para IRACA.	149
<b>Tabla 46.</b> Variables incluidas en el análisis multivariable mediante regresión lineal para IRACP.	151

<b>Tabla 47.</b> Variables incluidas en el análisis multivariable mediante regresión lineal para IRAV.	152
<b>Tabla 48.</b> Variables incluidas en el análisis multivariable mediante regresión lineal para IRAB.	153
<b>Tabla 49.</b> Resumen del signo de cada una de las variables en el análisis multivariable del estudio neurosonológico. El punto indica la no significación estadística.	154
<b>Tabla 50.</b> Valores del grosor íntima media (GIM) de arteria carótida común (ACC) e interna (ACI).	156
<b>Tabla 51.</b> Comparación de las variables demográficas, factores de riesgo cardiovascular y resultados de las pruebas complementarias según GIM aumentado/normal.	156
<b>Tabla 52.</b> Variables incluidas en el análisis multivariable mediante regresión lineal para GIM izquierdo.	159
<b>Tabla 53.</b> Modelo de análisis multivariable mediante regresión lineal para índice de pulsatilidad de la arteria carótida interna (IPACI).	160
<b>Tabla 54.</b> Análisis univariable incluyendo variables demográficas, comorbilidades y resultados en las pruebas complementarias según Fazekas normal/alterado.	163
<b>Tabla 55.</b> Variables incluidas en el análisis multivariable mediante regresión lineal para ARWMC.	165
<b>Tabla 56.</b> Análisis univariable incluyendo variables demográficas, comorbilidades y resultados en las pruebas complementarias según SEPCT normal/alterado.	166
<b>Tabla 57.</b> Valores de los potenciales de acción motora en la muestra.	168
<b>Tabla 58.</b> Valores de los potenciales de conducción sensitiva (PSE) en la muestra.	169
<b>Tabla 59.</b> Análisis univariable según la afectación del sistema nervioso periférico (SNP).	170
<b>Tabla 60.</b> Modelo de regresión lineal para Amplitud del potencial sensitivo del nervio sural.	172
<b>Tabla 61.</b> Modelo de regresión lineal para la amplitud del PSE del nervio cubital.	173
<b>Tabla 62.</b> Modelo de regresión lineal para la amplitud del PSE del nervio mediano.	174
<b>Tabla 63.</b> Modelo de regresión lineal para el PME del nervio mediano a nivel distal (muñeca).	175

<b>Tabla 64.</b> Modelo de regresión lineal para PME del nervio peroneal común a nivel distal (tobillo).	176
<b>Tabla 65.</b> Resumen del signo en cada una de las variables en el análisis multivariable para los diferentes nervios explorados mediante ENG. El punto indica la no significación estadística.	177
<b>Tabla 66.</b> Puntuación (media, DE) de las subescalas de la SF-36 en comparación con valores normativos.	179
<b>Tabla 67.</b> Análisis univariable de las subescalas de la SF-36.	181
<b>Tabla 68.</b> Modelo de regresión lineal para la subescala salud general de la SF-36.	183
<b>Tabla 69.</b> Modelo de regresión lineal para la subescala función física de la SF-36.	184
<b>Tabla 70.</b> Modelo de regresión lineal para la subescala rol funcional de la SF-36.	185
<b>Tabla 71.</b> Modelo de regresión lineal para la subescala dolor de la SF-36.	186
<b>Tabla 72.</b> Modelo de regresión lineal para la subescala vitalidad de la SF-36.	187
<b>Tabla 73.</b> Modelo de regresión lineal para la subescala función social de la SF-36.	188
<b>Tabla 74.</b> Modelo de regresión lineal para la subescala rol emocional de la SF-36.	189
<b>Tabla 75.</b> Modelo de regresión lineal para la subescala salud mental de la SF-36.	190
<b>Tabla 76.</b> Resumen del signo en cada una de las variables en el análisis multivariable para los diferentes subescalas de la SF-36. El punto indica la no significación estadística.	191





### iii. Índice de figuras

<b>Figura 1.</b> Esquema de la evolución en la nomenclatura y clasificación de las vasculitis. Modificado de Jennette´13.	36
<b>Figura 2.</b> Clasificación de las vasculitis según el tamaño del vaso afecto. Modificado de Jennette et al.´13.	38
<b>Figura 3.</b> Frecuencia relativa de la granulomatosis con poliangeítis y la poliangeítis microscópica en el mundo. Modificado de Watts.	41
<b>Figura 4.</b> Representación de la teoría del autoantígeno complementario. Modificado de Bosch et al.	48
<b>Figura 5.</b> Patrones en inmunotinción perinuclear (p-ANCA) y citoplásmico (c-ANCA).	54
<b>Figura 6.</b> Esquema del manejo terapéutico de las VAA según recomendaciones de la EULAR.	63
<b>Figura 7.</b> Diagrama esquemático de las irrigación del nervio periférico. Sistema extrínseco, formado por arterias regionales y sistema intrínseco, red anastomótica longitudinal de vasos epi/peri y endoneurales. Mendell et al.	66
<b>Figura 8.</b> Esquema de la microcirculación cerebral. Adaptado de Medrano-Martorell et al.	70
<b>Figura 9.</b> Esquema de la irrigación arterial del ojo.	77
<b>Figura 10.</b> Cronograma del estudio.	86
<b>Figura 11.</b> Escala ARWMC para la valoración de imágenes puntiformes de la sustancia blanca mediante TC y RM. Adaptado de Medrano-Martorell.	131
<b>Figura 12.</b> Figura de Rey- Osterreith, se señalan cada uno de los 18 elementos a puntuar.	101

<b>Figura 13.</b> Representación de las cartas usadas en la realización del test de Wisconsin.	104
<b>Figura 14.</b> A) Distribución de las VAA en la muestra y b) distribución de los ANCA MPO y PR3 según el tipo de vasculitis.	114
<b>Figura 15.</b> Distribución del tratamiento al momento de la valoración.	115
<b>Figura 16.</b> Frecuencia de la afectación por órganos de las VAA.	116
<b>Figura 17.</b> Número de pacientes con z-score normal/alterado para cada una de las áreas cognitivas exploradas.	125
<b>Figura 18.</b> Distribución del GIM derecho e izquierdo según el tipo de vasculitis.	155
<b>Figura 19.</b> Frecuencia de las lesiones de sustancia blanca según la gravedad y los territorios cerebrales de acuerdo a la clasificación de la ARWMC.	162
<b>Figura 20.</b> Afectación del SNP según el tipo de VAA.	169
<b>Figura 21.</b> Espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina (CNFR) según el tipo de VAA.	178
<b>Figura 22.</b> Puntuación en cada una de las subescalas de la SF-36 según tipo de VAA.	180
<b>Figura 23.</b> Afectación neurológica de los pacientes VAA pre y post la inclusión en el estudio.	192

## SECCIÓN B

# 2. INTRODUCCIÓN

---

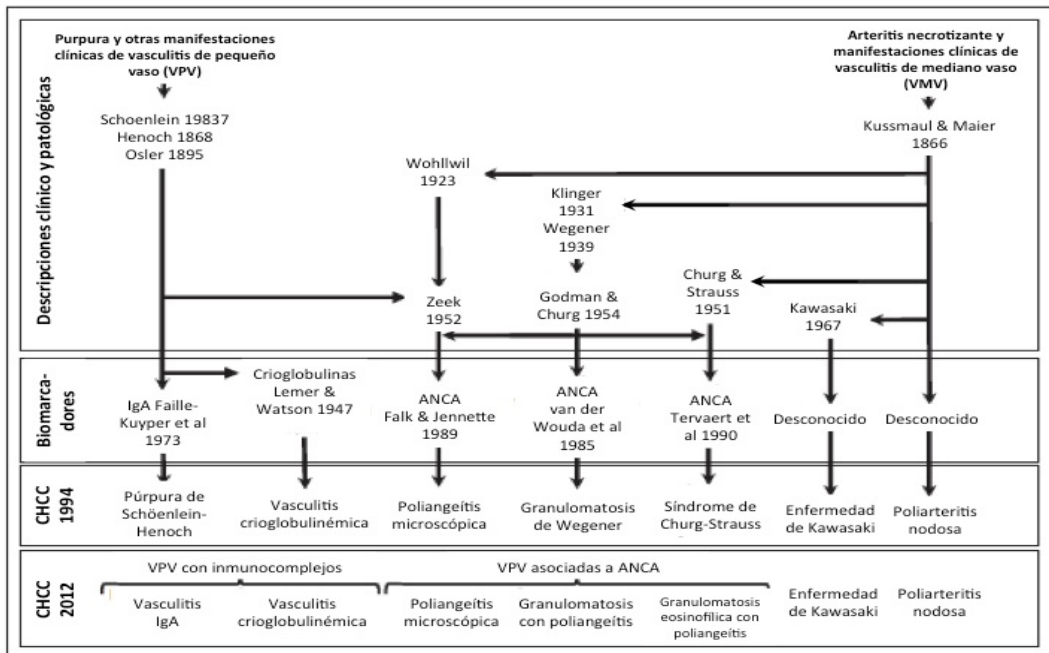
## 2.1. Importancia en la evolución en la nomenclatura y clasificación de las vasculitis. Estado actual.

Las vasculitis son un grupo heterogéneo de enfermedades con una base patológica común, la inflamación de las paredes de los vasos sanguíneos con la consiguiente destrucción de los mismos. Pueden ocurrir de manera primaria o secundaria a una enfermedad subyacente <sup>1</sup>, si bien los mecanismos patogénicos no están completamente descritos.

La primera clasificación de las vasculitis fue propuesta por Zeek en 1952 <sup>2</sup>, en ella adoptó el término de angeítis necrotizante y describió cinco formas diferentes de vasculitis entre las que se encontraban la angeítis por hipersensibilidad, la angeítis alérgica granulomatosa, la artritis reumatoide (AR), la periarteritis nudosa (PAN) y la arteritis de la temporal (AT). En los años posteriores fueron apareciendo

diferentes clasificaciones basadas en los criterios de Zeek, diferenciando las vasculitis según el tamaño del vaso (**Figura 1**), las características histológicas y/o etiología primaria o secundaria<sup>3</sup>.

**Figura 1.** Esquema de la evolución en la nomenclatura y clasificación de las vasculitis. Modificado de Jennette '13



La primera descripción de los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) aparece en 1982 en pacientes con glomerulonefritis pauciinmune<sup>4</sup>. En 1985, van der Woude et al. Objetivaron la presencia de un patrón citoplásmico en inmunotinción en pacientes con enfermedad de Wegener<sup>5</sup>. Tres años más tarde Falk et al. Describieron un patrón de inmunofluorescencia perinuclear en pacientes con enfermedad de Wegener, poliangeítis microscópica y vasculitis renal<sup>6</sup>.

En 1990 el Colegio Americano de Reumatología propuso los primeros criterios para la clasificación de las siete diferentes vasculitis, incluyendo la enfermedad de Wegener y el síndrome de Churg-Strauss con el objetivo de incluir poblaciones uniformes en los diferentes estudios de investigación (**Tabla 1**)<sup>7,8</sup>. Sin embargo,

estos criterios presentaban una serie de inconvenientes: 1) fueron propuestos previo al desarrollo de la técnica de determinación de los anticuerpos ANCA, 2) no se incluyó la poliangeítis microscópica (PAM), 3) los criterios fueron establecidos comparando las diferentes características clínicas entre las distintas vasculitis, 4) no fueron establecidas en un grupo seleccionado previo al diagnóstico y 5) la seguridad del uso de estos criterios en pacientes no diagnosticados de vasculitis es baja <sup>9</sup>. Cabe destacar, sin embargo, que la principal finalidad de estos criterios era clasificatoria y no diagnóstica <sup>1</sup>.

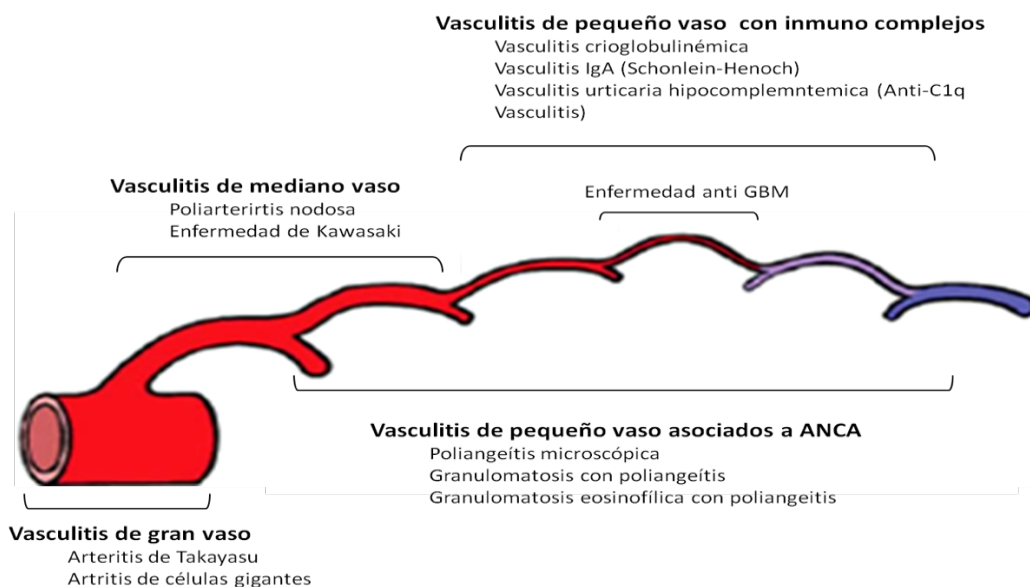
**Tabla 1.** Criterios clasificatorios para la enfermedad de Wegener y el síndrome de Churg-Strauss propuestos por el Colegio Americano de Reumatología en 1990.

<b>Poliangeítis con granulomatosis</b>	<b>Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis</b>
Inflamación oral o nasal Ulceras orales dolorosas. Secreción nasal purulenta/ sanguinolenta	Asma Sibilancias o estertores agudos
Radiografía anormal de tórax Nódulos, infiltrados fijos o cavidades	Eosinofilia >10% del recuento diferencial de glóbulos blancos
Sedimento urinario Microhematuria o cilindros hemáticos	Mono/polineuropatía Mononeuropatía, mononeuritis múltiple o polineuropatía atribuible a la vasculitis
Inflamación granulomatosa en biopsia Inflamación granulomatosa dentro de pared de la arteria o área perivascolar	Infiltrados pulmonares móviles Infiltrados pulmonares migratorios o transitorios
	Anormalidades paranasales Dolor paranasal agudo/subagudo, veladura radiográfica
	Eosinófilos extravasculares Biopsia de arteria, arteriola o vénula mostrando cúmulos eosinófilos en áreas extravasculares

Años más tarde, en 1994 tuvo lugar la conferencia de Chapel Hill en la que un grupo de expertos se reunieron con el objetivo de establecer nombres y definiciones para las vasculitis más comunes <sup>10</sup>. Diez vasculitis fueron definidas

usando criterios clínicos e histológicos y fueron agrupadas según el tamaño del vaso afecto (**Figura 2**). La principal limitación de estos criterios es que se basan en criterios histológicos, por lo que están poco disponibles para la práctica clínica y, dependen del tipo de biopsia, con una rentabilidad diagnóstica baja. Por primera vez es introducido el concepto de marcador subrogado.

**Figura 2.** Clasificación de las vasculitis según el tamaño del vaso afecto. Modificado de Jennette et al. '13.



En 2012, el Consenso de Chapel Hill llevó a cabo una revisión con el objetivo de actualizar nombres y definiciones y añadir categorías adicionales de vasculitis previamente no incluidas basándose en los avances obtenidos en el conocimiento de estas enfermedades. En esta clasificación los autores vuelven a enfatizar el carácter definitorio y no clasificatorio o diagnóstico de los criterios. Los principales cambios llevados a cabo son la utilidad de los ANCA en la diferenciación entre la PAN y la PAM, la subdivisión de las vasculitis de pequeño vaso, en aquellas con baja presencia de inmunoglobulinas en las paredes de los vasos y con presencia predominante de inmunoglobulinas, así como la adición de la vasculitis con

anticuerpos anti membrana glomerular (GBM) y la vasculitis hipocomplementémica. También se suprime la nomenclatura mediante epónimos de algunas enfermedades como la enfermedad de Wegener o la enfermedad de Churg-Strauss sustituyéndose por nombres más descriptivos de la enfermedad como granulomatosis con poliangeítis (GP) y granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA) respectivamente. Además, se añaden y definen otras entidades como la enfermedad de Behçet o el síndrome de Cogan <sup>11</sup>. Cabe destacar que, por primera vez bajo el término de vasculitis con escasez de inmunocomplejos o vasculitis asociadas a ANCA (VAA) se engloban en un mismo grupo a la GP o enfermedad de Wegener, la GEPA o enfermedad de Churg-Strauss y la PAM (Tabla 2).

---

**Tabla 2.** Definiciones del consenso de Chapel Hill sobre las vasculitis asociadas a los anticuerpos de neutrófilos.

---

#### GRANULOMATOSIS CON POLIANGEÍTIS (GP)

Inflamación granulomatosa que afecta a tracto respiratorio superior e inferior, vasculitis necrotizante de vasos de mediano-pequeño calibre (capilares, vénulas, arteriolas y arterias). La glomerulonefritis necrotizante es común.

#### POLIANGEÍTIS MICROSCÓPICA (PAM)

Vasculitis necrotizante, con ausencia a presencia de pocos depósitos, que afecta a vasos de pequeño calibre (capilares, vénulas y arteriolas). Arteritis necrotizante de arterias de mediano y pequeño calibre puede estar presente. La glomerulonefritis necrotizante es muy común. Capilaritis pulmonar ocurre frecuentemente. Hay ausencia de inflamación granulomatosa.

#### GRANULOMATOSIS EOSINOFÍLICA CON POLIANGEÍTIS (GEPA)

Inflamación necrotizante granulomatosa rica en eosinófilos que envuelve frecuentemente el tracto respiratorio, y vasculitis necrotizante que afecta predominantemente vasos de mediano y pequeño calibre, asociado con asma y eosinofilia. ANCA son más frecuentes si existe glomerulonefritis concomitante.



Aun así, y a pesar de los esfuerzos, la clasificación de las vasculitis y, en concreto de las VAA continúa siendo controvertida. Las limitaciones de las definiciones hasta ahora disponibles hace que se continúe haciendo énfasis en la búsqueda de sistemas de clasificación más precisos y fiables con el objetivo de disponer de poblaciones homogéneas a la hora de realizar estudios y así avanzar en el conocimiento de la enfermedad.

## 2.2. Las vasculitis asociadas a ANCA.

### 2.2.1. EPIDEMIOLOGÍA

Es en la reunión de Chapel Hill de 2012 cuando se define por primera vez las vasculitis asociadas a ANCA como vasculitis necrotizantes con ausencia o escasez de inmunocomplejos y afectación predominante de los vasos de pequeño calibre (capilares, vénulas, arteriolas y arterias pequeñas) asociadas a la presencia de ANCA-MPO o ANCA-PR3.

La subclasificación de las VAA en PAM, GP y GEPA es complicada debido a la heterogeneidad de la enfermedad y al frecuente solapamiento clínico. Se ha llegado a debatir incluso sobre si las tres enfermedades constituyen diferentes condiciones o una misma con un amplio rango de manifestaciones clínicas <sup>12</sup>. Sin embargo, existen evidencias que soportan la independencia de las enfermedades entre sí.

Esta controversia hace que los estudios epidemiológicos sean complicados. Un estudio realizado en Reino Unido estimó una incidencia anual de 20 por millón y una prevalencia de 144 por millón <sup>13</sup>. Sin embargo, varios estudios apuntan a un aumento en la incidencia en los últimos tiempos <sup>14,15</sup>. Por otro lado, en varios

estudios se ha objetivado una diferencia en la incidencia de los diferentes subtipos en función de la región geográfica. Así, en el norte de Europa la GP es el subtipo más frecuente, presente en casi la mitad de los casos de VAA, seguido de la PAM y la GEPA <sup>14-16</sup>. Este predominio se observa también en Australia y Nueva Zelanda donde un estudio reciente demuestra una incidencia de la GP de 112 casos por millón frente a los 37 casos/millón de la PAM <sup>16</sup>. Por el contrario, en el sur de Europa y en población no caucásica, el ratio GP: PAM está invertido. En Japón, la PAM es más frecuente, siendo > 80% de los casos este subtipo <sup>13</sup> (Figura 3).

**Figura 3.** Frecuencia relativa de glomerulonefritis con poliangeítis (GP) y poliangeítis microscópica (PAM) en el mundo. Modificado de Watts <sup>13</sup>



En una cohorte compuesta por 426 pacientes chinos con diagnóstico de VAA, el 20,4% fueron diagnosticados de GP, frente al 79,1% de PAM <sup>17</sup>. Además, se observó que incluso los pacientes con diagnóstico de GP, la presencia de ANCA-MPO era mucho más frecuente que los ANCA-PR3 y que la presencia de los primeros se asociaba a una afectación renal más frecuente y más grave <sup>18</sup>. El porqué de estas asociaciones continúa siendo una incógnita, aunque quizá refleje diferencias genéticas entre las poblaciones.

Por otra parte, en dos grandes cohortes de pacientes de USA, el 90% de los enfermos con enfermedad de Wegener eran de raza blanca, mientras que los afroamericanos, hispanos y asiáticos en conjunto representaban entre el 1-4% de los casos <sup>19, 20</sup>.

Finalmente, todos los estudios indican que el subtipo menos frecuente es la GEPA con una incidencia de 0,5-2 pacientes por millón de habitantes y una prevalencia entre 10-45 pacientes por millón. En este caso, la etnia también parece jugar un papel importante <sup>21</sup>.

## **2.2.2. PATOGENIA Y ANCA.**

### **2.2.2.1. Introducción.**

La patogenia de las VAA es complicada y su comprensión es el punto clave para el tratamiento óptimo de estas enfermedades. Se trata de enfermedades inmunomediadas en las que el daño tisular resulta de la interacción entre un evento inflamatorio inicial y una respuesta inmune altamente específica. Parte de esta respuesta inmune está dirigida frente a componentes de los gránulos de los neutrófilos, dando lugar a la síntesis de autoanticuerpos conocidos como anticuerpos contra el citoplasma de neutrófilos (ANCA).

Los ANCA son anticuerpos predominantemente IgG dirigidos contra la mieloperoxidasa (MPO) y la proteinasa 3 (PR3), dos constituyentes de los gránulos de neutrófilos y monocitos <sup>22</sup>. El serotipo PR3 está estrechamente relacionado con la GP mientras que la PAM se relaciona con los anti-MPO (**Tabla 3**).

**Tabla 3.** Frecuencia de aparición de los ANCA-MPO y PR3 en las VAA.

<b>Enfermedad</b>	<b>ANCA-PR3 (%)</b>	<b>ANCA-MPO (%)</b>
<b>GP</b>	66	24
<b>PAM</b>	26	58
<b>Glomerulonefritis idiopática extracapilar</b>	30	64
<b>GEPA</b>	>5	40

Ambos anticuerpos son muy sensibles en caso de enfermedad activa. En un estudio prospectivo con 180 pacientes con GP demostraron una sensibilidad del 96% en pacientes con enfermedad generalizada y del 83% en la forma localizada <sup>23</sup>. Otros estudios llegaron a resultados comparables para la sensibilidad o el valor predictivo positivo de los ANCA-PR3 y ANCA-MPO para el diagnóstico de GP o PAM activa, pero también demostraron una excelente especificidad (99%) o valor predictivo negativo (97%) de los ANCA para estas enfermedades <sup>24,25</sup>. En el caso de la GEPA los ANCA están presentes hasta en el 40% de los casos, siendo principalmente del serotipo MPO <sup>26, 27</sup>. Además, la presencia de estos anticuerpos en la GEPA se relaciona con mayor afectación renal <sup>28</sup> y hemorragia pulmonar y en menor grado, con vasculitis cutánea y mononeuritis múltiple. Los casos seronegativos se asociaron a enfermedad cardíaca <sup>26- 28</sup>. Estos datos sugieren que la GEPA está constituida por dos patrones de enfermedad: uno ANCA positivo caracterizado por vasculitis necrotizante de pequeños vasos incluyendo glomerulonefritis y otro, ANCA negativo caracterizado por infiltración eosinofílica cutánea, pulmonar, cardíaca y gastrointestinal <sup>29</sup>. Estos datos no sólo confirman a los ANCA como marcadores de la enfermedad, sino que apoyan el rol patogénico de los ANCA en las VAA <sup>30</sup>. La patogenicidad de los ANCA es controvertida ya que no se ha encontrado evidencia directa en humanos que lo apoye. Sin embargo, evidencias clínicas y estudios *in vitro* e *in vivo* así lo sugieren.

### **2.2.2.2. Factores de riesgo y posibles eventos iniciales**

Los eventos que dan lugar al inicio de las VAA permanecen desconocidos. La teoría más aceptada actualmente es que, sobre un paciente genéticamente susceptible actúa un factor ambiental (medicamento, infección...) que desencadenaría la enfermedad <sup>12</sup>.

**Factores genéticos**- La evidencia de una contribución genética ha ido en aumento con la demostración de asociación familiar y el estudio de algunos genes candidatos. La expresión en superficie de neutrófilos no activados de proteínasa 3 varía entre individuos y se mantiene constante en el tiempo. En pacientes con GP se ha observado una mayor expresión de PR3; a mayor expresión mayor susceptibilidad a la unión de ANCA y mayor susceptibilidad a una recaída de la enfermedad <sup>31-33</sup>. Además, la mayor expresión de la PR3 en la membrana neutrófila se ha asociado a una mayor degranulación y generación de superóxidos por parte de los neutrófilos <sup>34</sup>. Se ha identificado un polimorfismo [A(-564)G] de la región promotora de la PR3 asociado a la GP <sup>35</sup>. Sin embargo, se cree que éste no es el encargado de la sobreexpresión de la PR3 en la superficie neutrófila <sup>36</sup>.

Recientemente el Consorcio Europeo de Genética en las Vasculitis ha presentado el estudio de asociación del genoma completo (GWAS) realizado en 2687 pacientes del norte de Europa con GP y PAM. Este estudio muestra las diferencias genéticas entre ambas entidades. Así, la GP se vio asociada a HLA-DP, SERPINA1 y PRTN3, mientras que la PAM se vio una asociación con el HLA-DQ <sup>37</sup>. Los pacientes con GP son más frecuentemente portadores del alelo defectivo Z del gen SERPINA1, gen que codifica para la  $\alpha$ 1-antitripsina, una proteasa sérica que tiene a la PR3 como uno de sus sustratos <sup>12, 22, 37</sup>. Este gen se detecta únicamente en el 5% de los pacientes con GP <sup>38</sup> pero se asocia a una enfermedad más diseminada y de peor pronóstico, probablemente debido a un desequilibrio entre

la PR3 y su inhibidor <sup>39</sup>. Por otro lado, el gen PRTN3 codifica la PR3. Por lo tanto, parece que la respuesta inmune contra el autoantígeno PR3 es un componente central en la etiología de las vasculitis PR3 <sup>12</sup>. Otras asociaciones descritas previamente son el PTPN22 y CTLA-4, si bien no pudieron confirmarse en este estudio.

**Infecciones-** Las infecciones se han postulado como uno de los principales factores desencadenantes de la cascada patogénica de las VAA. Se ha observado que las recaídas pueden verse inducidas por infecciones <sup>40</sup>. Stegeman et al. <sup>41</sup> demostraron que la colonización nasal crónica por *Staphylococcus aureus* era un factor de riesgo mayor para la recidiva de la enfermedad y que el tratamiento de mantenimiento con trimetropín-sulfametoxazol reducía en un 60% la probabilidad de recaídas en pacientes con GP <sup>42</sup>. Estos datos sugieren que *S. Aureus* juega un papel en la patogenia de las VAA, en particular en la GP aunque el mecanismo por el que actúa permanece desconocido.

**Anticuerpos anti-LAMP-2** o anticuerpos frente a la glicoproteína humana 2 de la membrana lisosomal (hLAMP-2). LAMP-2 es una proteína de membrana tanto de lisosomas como de la membrana celular, y se expresa junto con MPO y PR3 en los gránulos de los neutrófilos y células endoteliales<sup>43</sup>. El LAMP-2 intracelular juega un papel importante en la autofagia, transporte del colesterol intracelular y la presentación de antígenos <sup>44</sup>. El papel de la glicoproteína de superficie está menos categorizado pero parece participar en la adhesión celular y bacteriana y posiblemente en la endocitosis mediada por receptor. Independientemente de su función, el LAMP-2 de superficie del endotelio microvascular, neutrófilos y monocitos es fácilmente accesible y se une libremente a los anticuerpos anti-LAMP-2 <sup>45,46</sup> produciendo activación neutrófila y apoptosis del endotelio humano *in vitro* y vasculitis renal en ratas *in vivo*.

En 2012, Kain et al.<sup>45</sup>, demostraron una alta prevalencia (84%) en pacientes recientemente diagnosticados de VAA y sin tratamiento previo. Sin embargo, estos resultados no han podido reproducirse en otros estudios <sup>47</sup>. Si bien el rápido descenso de estos autoanticuerpos tras el tratamiento y las diferencias entre sujetos, métodos y sustratos del hLAMP-2 podrían explicar estas diferencias.

Los anti hLAMP-2 presentan una reactividad cruzada con la proteína de adhesión bacteriana FimH. Así, las ratas inmunizadas con FimH desarrollan una glomerulonefritis necrotizante pauciinmune y presentan síntesis de anticuerpos anti-LAMP-2, lo que demuestra un mimetismo entre las dos moléculas y orienta hacia la infección previa como un desencadenante de las VAA<sup>46</sup>.

**Anticuerpos anti-plasminógeno-** se han identificado en el 25% de los pacientes con VAA <sup>48, 49</sup>. La presencia de estos anticuerpos se correlaciona con fenómenos trombóticos venosos <sup>48</sup> y con una lesiones histológicas glomerulares características y lesión renal <sup>49</sup>.

**Medicamentos y tóxicos ambientales-** varios estudios caso-control han demostrado una asociación entre la exposición a la sílice y la detección de anticuerpos ANCA, VAA o ambos <sup>50-53</sup>. Otros factores ocupacionales como la exposición a solventes, asbestos <sup>54</sup> y pesticidas <sup>55</sup> se han visto asociados a VAA.

El consumo de cocaína se ha relacionado con el desarrollo de múltiples síndromes vasculíticos, incluyendo VAA, recientemente asociada a la contaminación de la cocaína por levamisol<sup>56</sup>. El uso de propiltiouracilo (PTU) también se ha asociado al desarrollo de ANCA, preferentemente del serotipo MPO. Aproximadamente el 50% de los pacientes que presentan positividad para anticuerpos desarrollan un síndrome compatible con VAA<sup>57</sup>. Otros medicamentos asociados a VAA son la hidralazina, carbimazol, D-penicilamina <sup>57,58</sup>. Sin embargo, el mecanismo por el que

se desarrollan las vasculitis inducidas por medicamentos continúa siendo una incógnita.

**Deficiencia de alfa1-antitripsina-** la alfa 1 antitripsina es el principal inhibidor de la PR3, la observación de pacientes con déficit de la misma tienen un mayor riesgo de desarrollar GP sugiere un potencial papel patogénico en el déficit de aclaramiento del PR3 de los puntos de inflamación <sup>59, 60</sup>. Concentraciones locales disminuidas causada por polimorfismos genéticos o alteraciones de la función de la enzima secundario a estados inflamatorios puede dar lugar a un desbalance proteasa/anti-proteasa. Aunque sin demostrar, este imbalance podría ser responsable de la generación de formas inmunológicas de PR3 en estos pacientes <sup>59</sup>.

### **2.2.2.3. Mecanismos de producción de ANCA.**

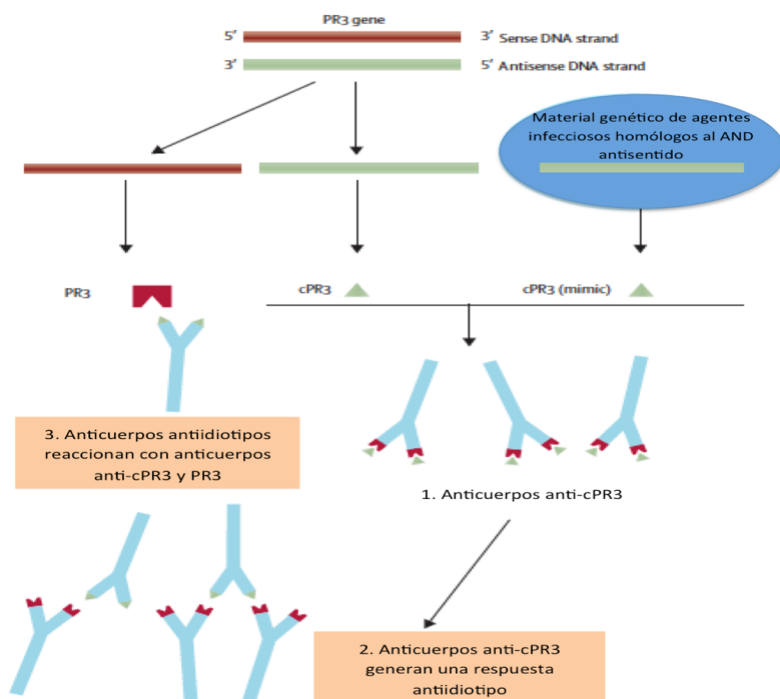
La respuesta de autoanticuerpos que produce ANCA se genera probablemente contra epítomos recién expuestos es decir, sitios crípticos del autoantígeno diana. Tras la producción de ANCA, la respuesta de anticuerpos puede generalizar al resto de la molécula o a otros componentes de un complejo de proteína macromolecular a través del proceso de difusión de epítomo. Con la vasculitis asociada a ANCA, estos neoepítomos pueden surgir en los sitios de lesión tisular inicial <sup>61</sup>.

**Autoantígeno complementario-** Evidencias recientes han demostrado la presencia de anticuerpos contra la PR3 complementaria (cPR3) en el suero de pacientes con vasculitis ANCA-PR <sup>62</sup>. Esta proteína complementaria sería una proteína traducida desde el ARN antisentido que codifica la proteína PR3 resultando en un péptido espejo del original. Como consecuencia, anticuerpos contra la proteína complementaria pueden inducir anticuerpos anti-idiotipos que



reaccionen con la proteína original. Pendergraft et al. inmunizaron ratones con cPR3, apareciendo en éstos no sólo anticuerpos frente a cPR3 si no también anticuerpos frente a PR3 <sup>62</sup>. Además, la cPR3 presenta homología con algunas proteínas microbianas, incluyendo *S. Aureus*. Este hallazgo plantea la hipótesis de si infecciones por *S. Aureus* puede desencadenar la síntesis de anticuerpos frente a cPR3 con reactividad cruzada que a su vez, evoque anticuerpos anti PR3 mediante interacciones idiotipo-antitidiotipo <sup>22</sup> (Figura 4).

**Figura 4.** Representación de la teoría del autoantígeno complementario. Modificado de Bosch et al<sup>22</sup>.



**Papel de los linfocitos T (LT)**- se cree que las células mononucleares tienen un papel significativo en las VAA <sup>63-65</sup> los hallazgos que así lo apoyan son: 1) los ANCA, por lo que su síntesis tiene que recaer sobre los LT; 2) las células T se acumulan en el riñón y su número se correlaciona con el daño <sup>66,67</sup>; 3) los LT de los pacientes con VAA reaccionan frente a proteinasa 3 y mieloperoxidasa en ensayos de proliferación <sup>68</sup>; 4) los marcadores de actividad de LT como el antígeno 4 asociado

a los linfocitos T citotóxicos (CTLA4) están incrementados durante la actividad de la enfermedad <sup>69</sup>.

**Activación neutrófila y ANCA-** MPO y PR3 son dos enzimas presentes en gránulos de neutrófilos y monocitos que, en condiciones normales se encuentran intracelularmente y son relativamente inaccesibles a la unión del anticuerpo. Falk et al. <sup>70</sup> demostraron que la presencia *in vitro* de ANCA producía activación neutrófila con formación de intermediarios reactivos del oxígeno y liberación de enzimas líticas y citocinas inflamatorias <sup>71</sup>. Sin embargo, se ha objetivado que esta interacción requiere de neutrófilos “preparados” previamente mediante citocinas inflamatorias que muestren en superficie los antígenos MPO y PR3 <sup>72</sup>. Una vez los ANCA son capaces de unirse a la membrana neutrófila se produciría la activación celular que en presencia de células endoteliales, conlleva una interacción endotelio-neutrófilo con el consecuente daño microvascular <sup>73, 74</sup>. La relevancia *in vivo* de este proceso fue demostrada por Van Rossum et al. <sup>75</sup> los cuales objetivaron que sólo los neutrófilos que expresaban PR3 en su membrana eran capaces de unir IgG durante la incubación con plasma sin diluir de pacientes positivos para ANCA-PR3. Además, los neutrófilos “preparados” son capaces de adherirse y dañar a las células endoteliales atrayendo a nuevos neutrófilos al lugar de la lesión, creando un bucle autoamplificado específico <sup>76</sup>.

Como se ha mencionado previamente parece relacionado la presencia de reactivaciones de la enfermedad tras infecciones bacterianas o virales. Una posible explicación es que la infección u otro proceso inflamatorio pueden conducir a neutrófilos por encima del umbral de cebado (y tal vez de monocitos) en los pacientes con ANCA circulantes <sup>77</sup>. Este proceso a continuación, pondría en marcha la cascada de amplificación descrito anteriormente, lo que conduce finalmente a la lesión vascular. La liberación de MPO, PR3, elastasa y otras proteasas de los

neutrófilos activados también puede contribuir directamente al proceso inflamatoria local <sup>78</sup>.

**Participación de los linfocitos B (LB)**- los LB también parecen jugar un papel importante en la patogenia de la enfermedad <sup>79</sup>. Ya en los años 80, los estudios con ciclofosfamida indicaban que su principal efecto sobre el control de la enfermedad era sobre los LB <sup>80</sup>. Posteriormente, se demostró que el número de células B activadas en circulación (pero no el número de LT activados) se correlaciona con las puntuaciones de actividad de la enfermedad <sup>81</sup>. Un estudio de uso compasivo de la terapia de depleción de células B en las VAA mostró resultados alentadores <sup>82</sup>. La capacidad de agotar las células B, precisamente, con las terapias anti-CD20 puede ofrecer nuevos conocimientos sobre la fisiopatología de la vasculitis asociada a ANCA.

El papel mediante el cual la depleción de LB puede ser efectivo en las VAA no está claro, pero algunas posibilidades incluyen la disminución de la síntesis de ANCA, disminución de la contribución de las células B en la presentación de antígenos y producción de citocinas, y la inhibición del solapamiento LB/LT.

**Modelos animales**- Dos modelos murinos demostraron que la transferencia de ANCA es suficiente para inducir vasculitis necrotizante similar a la humana. El modelo más convincente es el desarrollado por Xiao et al. <sup>83</sup>, en el cual ratones deficientes en MPO eran inmunizados con mieloperoxidasa murina. La transferencia de esplenocitos de estos ratones inmunizados a otros inmunodeprimidos o salvajes producía el desarrollo de una glomerulonefritis necrotizante pauciinmune y capilaritis pulmonar hemorrágica, casi idéntica clínica e histopatológicamente a la vista en las vasculitis ANCA-MPO. Por otro lado, los ratones a los que se les inyectaba IgG aislada desde los ratones-MPO desarrollaban una glomerulonefritis focal pauciinmune demostrando el potencial patogénico de

los anticuerpos ANCA-MPO. Otros estudios han demostrado el rol patogénico de estos autoanticuerpos <sup>84</sup>. Sin embargo, cabe destacar que un modelo similar usando ratones deficientes en PR3 no desarrollaron la enfermedad <sup>85</sup>.

**Modelo humano-** la principal evidencia de la patogenicidad de los ANCA en humanos viene dado por un neonato que desarrolló un síndrome reno-pulmonar tras el paso trasplacentario de ANCA IgG desde una madre con vasculitis ANCA-MPO activa <sup>86</sup>.

### **2.2.3. EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LAS VAA**

#### **2.2.3.1. Manifestaciones clínicas**

Las entidades agrupadas bajo el término de VAA son tres: la PAM, la GP y la GEPA. Se van a caracterizar por vasculitis necrotizantes de arteriolas, capilares y vénulas que virtualmente pueden afectar a cualquier órgano con diferente intensidad. Esta heterogeneidad en la distribución y en la gravedad de la afectación son los principales escollos a la hora de realizar un diagnóstico precoz.

El inicio de la enfermedad es generalmente insidioso, precedido por un periodo de pródromos de semanas a meses de duración y que puede ser fácilmente malinterpretada como una infección viral, un síndrome postviral o una neoplasia <sup>87</sup>, <sup>88</sup>. Los pacientes van a presentar síntomas constitucionales fluctuantes preferentemente que pueden variar en intensidad e incluyen malestar, cansancio, febrícula y dolores no específicos.

Aunque la clínica de las diferentes entidades se puede superponer hay afectaciones que son más frecuentes en un subtipo que en otro. Así, la afectación del sistema ORL (nariz, oído y faringe) aparece en el 90% de los pacientes con GP, mientras que sólo un 35% de los pacientes con PAM van a estar afectados <sup>87</sup>. Sin

embargo, los órganos más frecuentemente afectados la vía aérea y el parénquima pulmonar y el riñón <sup>89, 90</sup>. En la **Tabla 4** se resumen las principales características clínicas de las VAA.

El **riñón** es el órgano más frecuentemente involucrado, su afectación es un importante predictor de mayor morbimortalidad en las VAA <sup>56</sup>. El primer signo de glomerulonefritis rápidamente progresiva es la detección de hematuria y/o proteinuria. La presencia de cilindros hemáticos en el sedimento urinario junto con un aumento de la creatinina debería hacer sospechar en la presencia de una glomerulonefritis extracapilar como la vista en las VAA <sup>91</sup>.

**Tabla 4.** Principales características clínicas de los subtipos de VAA

Características	GP	PAM	GEPA
ANCA +	80-90%	70%	50%
Serotipo	PR3>>MPO	MPO>PR3	MPO>PR3
Histología	Vasculitis leucocitoclástica Inflamación granulomatosa	Vasculitis leucocitoclástica No inflamación granulomatosa	Infiltración tisular eosinofílica. Granulomas con necrosis eosinofílica.
ORL	Perforación nasal Deformidad silla de montar Hipoacusia neurosensorial Estenosis subglótica	Ausente o leve	Pólipos nasales. Rinitis alérgica. Hipoacusia de conducción
Ojo	Pseudotumor orbitario Epi/Escleritis/ Uveítis	Ocasional (epi/escleritis, uveítis)	Ocasional (epi/escleritis, uveítis)
Pulmón	Nódulos/ infiltrados/ lesiones cavitadas Hemorragia alveolar	Hemorragia alveolar	Asma Infiltrados móviles Hemorragia alveolar
Riñón	GNF segmentaria necrotizante	GNF segmentaria necrotizante	GNF segmentaria necrotizante
Corazón	Les. Valvulares ocasionales	Raro	ICC
Neuropatía	10%	58%	78%
Eosinofilia	Leve	No	Siempre

El **aparato respiratorio** es el segundo órgano más frecuentemente afectado. Los pacientes se presentan con síntomas sugestivos de infección de vías aéreas superiores incluyendo sinusitis, sordera y ronquera. La GP se asocia a una afectación más agresiva con perforación del septo nasal, necrosis y colapso del puente, y la formación de costras o sangrado nasal grave. La afectación de las vías aéreas inferiores incluye tos, disnea de esfuerzo y hemoptisis. La radiografía de tórax puede mostrar lesiones pulmonares cavitadas. La aparición de asma en la edad adulta con elevación de neutrófilos debe hacer sospechar la presencia de una GEPA.

Hasta un 50% de los pacientes van a presentar **manifestaciones cutáneas** como urticaria o nódulos cutáneos y púrpura dolorosa hasta úlceras necróticas.

La **enfermedad cardíaca** es rara en las VAA aunque infartos valvulares pueden darse y la cardiomiopatía eosinofílica no es infrecuente en pacientes con GEPA grave.

**Otros** órganos como el aparato gastrointestinal, el sistema nervioso o la órbita suelen verse afectados con menor frecuencia.

### **2.2.3.2. Determinación de ANCA.**

La inmunofluorescencia (IIF) directa y ELISA continúan siendo los métodos más ampliamente realizados para la determinación de los ANCA. En general se considera la IIF como una técnica más sensible y la ELISA más específica por lo que la combinación de ambas técnicas se considera el enfoque más adecuado en la aproximación diagnóstica<sup>92</sup>. Si hay positividad para ambas técnicas la especificidad para VAA es del 99% y la sensibilidad para GP y para PAM es del 73% y del 67% respectivamente<sup>93</sup>. Es más, la determinación de los ANCA mediante ambas

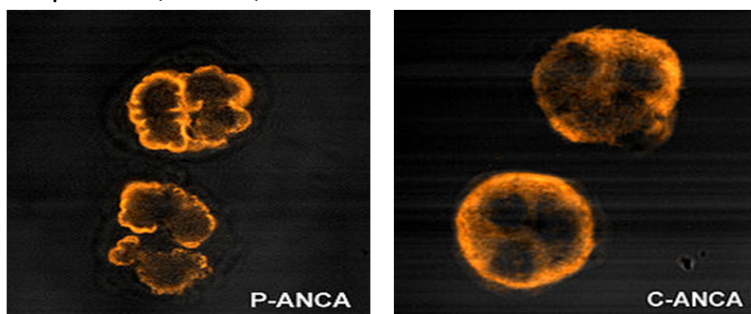
técnicas es altamente útil a la hora de excluir glomerulonefritis pauciinmune necrotizante y extracapilar en pacientes con baja probabilidad pre-test (valor predictivo negativo 99%), mientras que si existe una alta sospecha diagnóstica, su determinación apoya el diagnóstico (valor predictivo positivo 95%)<sup>94</sup>.

**Patrones de inmunofluorescencia-** la técnica se basa en la incubación del suero de pacientes en con neutrófilos fijados con etanol. Dos patrones de inmunotinción son demostrados (**Figura 5**):

1. c-ANCA o patrón citoplásmico: la tinción es difusa por todo el citoplasma del neutrófilo. Se asocia generalmente a la presencia de ANCA-PR3<sup>65</sup>, aunque los MPO pueden originar este patrón ocasionalmente.
2. p-ANCA o patrón perinuclear: se caracteriza por fluorescencia perinuclear con/sin extensión nuclear; en el escenario clínico apropiado la presencia de p-ANCA se relaciona con la presencia de ANCA-MPO.

Sin embargo, existen razones que nos obligan a interpretar los resultados de la inmunotinción con cautela ya que: pueden observarse patrones atípicos generalmente en pacientes con otras enfermedades autoinmunes<sup>23</sup>, la interpretación del patrón de inmunotinción es subjetiva, no es una técnica muy específica y los individuos con ANA son frecuentemente falsos positivos para ANCA.

**Figura 5.** Patrones en inmunotinción perinuclear (p-ANCA) y citoplásmico (c-ANCA).



**ELISA-** En la práctica clínica, es la técnica de ELISA la que va a demostrar la presencia de ANCA-MPO y PR3. Además, están disponibles ELISA para otros antígenos, pero sus indicaciones no están demostradas aún.

### **2.2.3.3. Biopsia: hallazgos y utilidad diagnóstica.**

En presencia de afectación renal, la biopsia tiene una alta rentabilidad con un diagnóstico entre el 80-98% de los pacientes según algunos estudios <sup>95</sup>. Recientemente se ha desarrollado una clasificación pronóstica basada en la histología renal con el objetivo de formalizar el valor predictivo de la biopsia renal. Así, se clasifica las glomerulonefritis en focal, extracapilar, mixta y esclerótica en función de la proporción de glomérulos normales, en semilunas o escleróticos que haya en la biopsia (**Tabla 5**). Un estudio de validación con 100 biopsias renales de pacientes con VAA demostraron que la clasificación era un predictor independiente de la tasa de filtración glomerular (TFG) a 1 y 5 años <sup>96</sup>. Mientras que el tipo focal preservaba una buena función renal y el extracapilar se asociaba a altas probabilidades de recuperación de la función renal, los tipos mixto y esclerótico se asociaban a un riesgo medio y alto de progresión a una insuficiencia renal terminal.

**Tabla 5.** Clasificación de las glomerulonefritis en las VAA. Modificado de Berden et al<sup>96</sup>

Clases	Criterios de inclusión
Focal	≥ 50% de glomérulos normales
Extracapilar	≥ 50% de los glomérulos con semilunas
Mixta	< 50% de los glomérulos normales, < 50% con semilunas, <50% escleróticos
Esclerótica	≥ 50% de los glomérulos esclerosados



Las biopsias de otros órganos, como el pulmón, son frecuentemente normales o con hallazgos inespecíficos <sup>97</sup>. Si bien, la realización de biopsias de los diferentes órganos involucrados parecen aumentar la rentabilidad diagnóstica <sup>97</sup>.

#### **2.2.4. PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS VAA**

Sin tratamiento el pronóstico de la enfermedad es fatal. El tratamiento de las VAA se compone de dos fases, una inicial o de inducción a la remisión y otra inmunosupresora de mantenimiento para prevenir recidivas. El tratamiento con ciclofosfamida presenta alta toxicidad a largo plazo, por lo tanto, tras llegar a la remisión completa los pacientes son cambiados a un régimen menos tóxico.

##### **2.2.4.1. Principios generales del tratamiento. Valoración de la gravedad de la enfermedad**

El correcto manejo de las VAA requiere de una valoración clínica estructurada que permita la clasificación de los pacientes según su gravedad y así la optimización del tratamiento. Con este fin se creó la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) un grupo colaborativo entre expertos con el objetivo de elaborar, evaluar, difundir y llevar a cabo recomendaciones que ayuden a la evaluación de los pacientes y desarrollo de ensayos clínicos con igualdad de criterios en las VAA <sup>98</sup>.

*Escalas de valoración de la actividad de la enfermedad:*

La EULAR define como remisión completa a la ausencia de actividad de la enfermedad atribuible a la actividad de la vasculitis. Debido a la naturaleza multisistémica de estas enfermedades y la ausencia de biomarcadores de confianza se han desarrollado una serie de escalas de valoración del riesgo con la intención de detectar cambios en la actividad de la enfermedad.

1. La escala de Birmingham para la valoración de la actividad de la vasculitis (BVAS) o su variante para la GP (BVAS/WG) <sup>99</sup> es la escala más ampliamente utilizada en los estudios realizados. Ha sido validada para la evaluación de la actividad de la enfermedad y su principal uso se limita a la definición de remisión y recidiva <sup>100, 101</sup>. Incluye 66 parámetros clínicos agrupados en 9 órganos o sistemas, cada ítem tiene un valor numérico dependiendo de su relevancia clínica y puntúa únicamente si es atribuible a la actividad de la enfermedad. Así, una BVAS de 0 implica ausencia de actividad clínica, radiológica o patológica <sup>99</sup>.
2. El índice extendido de la enfermedad (DEI) es una herramienta complementaria para la valoración de la actividad de la enfermedad. Se ha usado en varios ensayos clínicos y estudios abiertos y está validado como herramienta de medida en la GP <sup>102</sup>. Como proporciona información pronóstica que complementa a las BVAS y puede ser calculada a partir de ésta, su uso está recomendado <sup>103</sup>.
3. La escala de los 5 factores (FFS) evalúa la actividad de la enfermedad en el momento del diagnóstico y fue creada para la valoración inicial de la gravedad del enfermedad <sup>104</sup>. Da información pronóstica y guía sobre la intensidad del tratamiento para pacientes con PAN y GEPA <sup>104, 105</sup>, aunque también ha sido utilizada en PAM <sup>106</sup>. Valora 5 factores pronósticos: la creatinina, proteinuria, miocardiopatía, afectación GI, y afectación SNC. Una puntuación de 0 en las FFS se asocia a una mortalidad a los 5 años de 11,9%, la presencia de 3 o más factores (FFS>2) se asocia a una mortalidad del 45,95% <sup>104</sup>. No está validada para el seguimiento de la enfermedad y también se considera complementaria a la BVAS.

### *Escalas de valoración del daño de la enfermedad:*

El daño producido por la vasculitis o su tratamiento puede producir más problemas en la calidad de vida de los pacientes que la actividad de la enfermedad. El daño se define como una lesión no reversible de más de 3 meses de duración y que es poco probable que responda al tratamiento con inmunosupresores <sup>107</sup>.

La actividad de la enfermedad recurrente y persistente es con mucho, la responsable del daño de la enfermedad. En un estudio longitudinal con pacientes con GP, el 86% presentaban daños permanentes como consecuencia de la enfermedad mientras que el 42% eran causados por el tratamiento <sup>19</sup>.

La única herramienta validada para la valoración del daño asociado a las vasculitis es el índice de valoración del daño en vasculitis (VDI). Está formado por 64 ítems agrupados en 11 órganos o sistemas (**Anexo 1**). Es acumulativo por lo que no puede disminuir la calificación con el tiempo <sup>108</sup>.

Se ha visto que la acumulación de daño en las vasculitis es bimodal, con una primera fase secundaria a la enfermedad en sí misma y una fase secundaria debida al tratamiento. Una alta BVAS o BVAS/WG al inicio son predictivas de una puntuación VDI mayor <sup>109, 110</sup>. El daño precoz se asocia a mayor mortalidad, así, en un estudio retrospectivo mostró que dos años tras el diagnóstico una VDI a los 6 meses > 4 se asociaba a una odds ratio (OR) para mortalidad del 12,4 (IC del 95% 4,2-36,9) <sup>111</sup>. Los pacientes que murieron presentaban un mayor número de sistemas afectados y una mayor puntuación de la VDI cuando se medía tras dos años de evolución de la enfermedad en comparación con aquellos con vasculitis no fatales <sup>112</sup>. Por otra parte, una VDI de base > 1 era fuertemente predictiva de mortalidad tras un periodo de seguimiento de 56,5 meses en una análisis retrospectivo de 56 pacientes con GP <sup>113</sup>.

### *Escalas de valoración de la calidad de vida*

La calidad de vida puede estar alterada en los pacientes con VAA y trae consigo un impacto socio-económico <sup>114, 115</sup>. La escala más ampliamente utilizada es la SF-36 <sup>116</sup>. Ha sido usada tanto en estudios EUVAS como en el Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial <sup>117-119</sup>. Sin embargo, dada su naturaleza genérica puede fallar a la hora de detectar características propias de las vasculitis.

#### **2.2.4.2. Recomendaciones terapéuticas. Evidencia actual**

Las VAA son un grupo de enfermedades de curso impredecible y potencialmente mortal. El tratamiento suele requerir fármacos inmunosupresores potentes, a menudo con riesgo de efectos secundarios graves.

El esquema más extendido se ha basado en la terapia de inducción con pulsos de ciclofosfamida (CF) y corticoides a altas dosis seguido de una terapia de mantenimiento mediante azatioprina (AZA) o metotrexato (MTX) con corticoides a dosis bajas en la fase de mantenimiento. Este esquema es efectivo en el 80-90% de pacientes <sup>120</sup>. Sin embargo, a pesar del tratamiento inmunosupresor, hasta un 10% de pacientes presentan recaídas cada año. Por otra parte, este régimen está asociado a toxicidad temprana y tardía generalmente en pacientes mayores, y no logra evitar un mayor riesgo de mortalidad y daño a órganos vitales <sup>55</sup>. Por lo que en los últimos 20 años se ha hecho un esfuerzo por optimizar el tratamiento a través de varios ensayos clínico aleatorizados (**Tabla 6**).

El mayor estudio realizado con CF como tratamiento de inducción es el CYCLOPS que demostró que la CF intravenosa era más eficaz para alcanzar la remisión completa que por vía oral con menor tasa de efectos secundarios<sup>120</sup>.

Muchas evidencias avalan el uso de las terapias anti-LB en las VAA: 1) la existencia de infiltración por LB en los lugares de inflamación, 2) la correlación de la activación de los LB con la actividad de la enfermedad, 3) la eficacia de la ciclofosfamida (inmunosupresor de LB relativamente específico) y 4) la contribución de los ANCA en la patogenia de la enfermedad <sup>121</sup>. Dos ensayos avalan la eficacia del RTX como inductor de la remisión, el RITUXVAS y el RAVE; en ambos se demostraron similares tasas de remisión para pacientes nuevamente diagnosticados en comparación con CF <sup>122, 123</sup>. Además, el RAVE mostró superioridad en el subgrupo de pacientes con recaídas tratados con RTX. No se encontraron diferencias en la seguridad de ambos tratamientos.

**Tabla 6.** Resumen de los principales ensayos clínicos para la terapia de inducción en VAA

Ensayo	Inducción (ensayo)	Control	Mantenimiento	Resultados
CYCLOPS <sup>120</sup>	CF iv + corticoides (n=76)	CF vo + corticoide (n=73)	AZA + PL	CF iv mejor CF oral. Dosis acumulada < con CF iv.
NORAM <sup>117</sup>	MTX + corticoides (n=49)	CF vo + corticoide (n=46)	CF vo/MTX +PSL	MTX < efectivo que CF.
MEPEX <sup>124</sup>	PL+ CF vo+ cortic (n=70)	Pulsos cortic + CF vo + cort (n=67)	AZA + corticoide	No diferencias mortalidad y seguridad. >probabilidad de recuperación renal con PL
RITUXVAS <sup>122</sup>	RTX + CF iv x2D+cortic (n=33)	CF iv + corticoide (n=11)	Cort/AZA + corticoide	No diferencias seguridad y eficacia.
RAVE <sup>123</sup>	RTX+PL (n=99)	CF vo + corticoide (n=98)	AZA sin corticoide	RTX similar eficacia que control. No diferencias seguridad.

CF: ciclofosfamida; cortic: corticoide; AZA: azatioprina; PL: plasmaféresis; MTX: metotrexate; RTX: rituximab; MFM: micofenolato de mofetil; ETN: Etanercept; iv: vía intravenosa; vo: vía oral

La plasmaféresis debe ser considerada para pacientes con una Cr > 5,7 mg/dL debido a una GNF rápidamente progresiva o una hemorragia pulmonar en el contexto de una VAA nueva o una recidiva de la enfermedad. El mayor ensayo publicado hasta la fecha es el MEPEX, que reclutó pacientes con Cr > 5,7 mg/dL o que requerían diálisis <sup>124</sup>. La plasmaféresis parece tener valor para prevenir la enfermedad renal terminal o la muerte a 3 meses. Sin embargo, el seguimiento a largo plazo no pareció encontrar un beneficio estadísticamente significativo en el grupo de plasmaféresis. Un metaanálisis realizado sugiere un efecto beneficioso de esta técnica en la fase terminal renal pero sin diferencias en la mortalidad <sup>125</sup>.

Existen dudas sobre cuánto se debería alargar la fase de inducción. Un metaanálisis que analizaba el efecto de la retirada de corticoides mostró que las recidivas eran más frecuentes a dosis bajas de los mismos <sup>126</sup>. Por lo que, una vez conseguida la remisión, la enfermedad requiere una terapia de mantenimiento (Tabla 7).

**Tabla 7.** Resumen de los principales ensayos clínicos para la terapia de mantenimiento en VAA

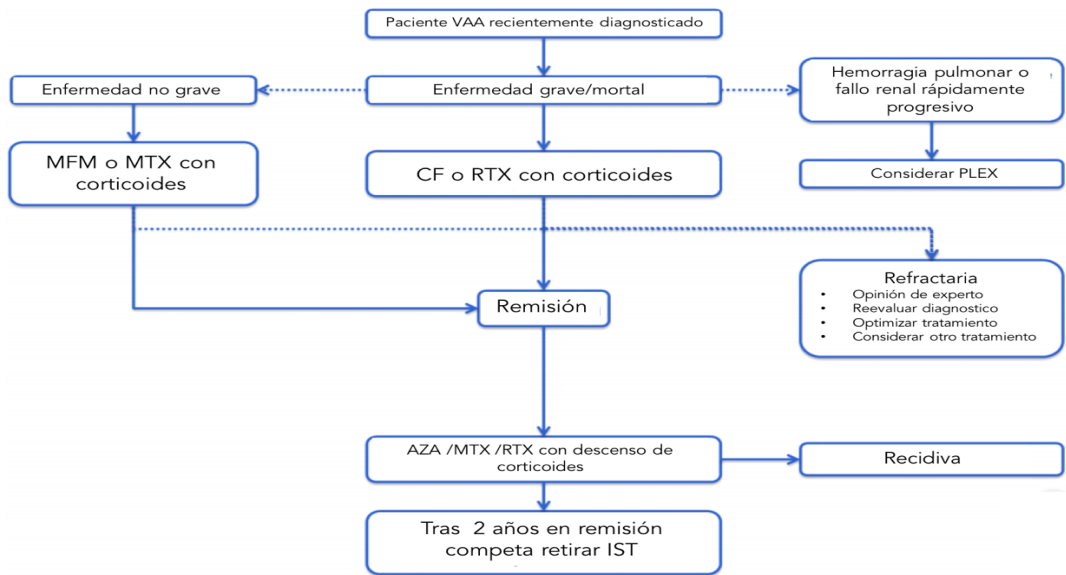
Ensayo	Inducción	Mantenimiento (ensayo)	Control	Resultados
CYCAZAREM <sup>118</sup>	CF iv + cortic	AZA+ cortic (n=76)	CF vo+ cortic (n=79)	Tasa de recidivas similar. AZA disminuye dosis acumulativa de CF.
IMPROVE <sup>188</sup>	CF iv + cortic	MFM+ Cort (n=76)	AZA+ cortic (n=80)	MFM < efectivo No diferencias seguridad.
WEGENT <sup>127</sup>	CF iv	MTX+ Cort (n=63)	AZA+ cortic (n=63)	No diferencias seguridad y eficacia.
WGET <sup>119</sup>	CF iv/MTX + cortic + ETN	ETN (n=89)	AZA (n=91)	No diferencias seguridad y eficacia.
MAINRITSAN <sup>130</sup>	CF iv + cortic	AZA (n=58)	RTX (n=57)	Tasa de recidivas menor con RTX Igual perfil de seguridad.

CF: ciclofosfamida; cortic: corticoide; AZA: azatioprina; PL: plasmaféresis; MTX: metotrexate; RTX: rituximab; MFM: micofenolato de mofetil; ETN: Etanercept; iv: vía intravenosa; vo: vía oral

Los tratamientos más frecuentemente utilizados son el MTX y la AZA. El estudio WEGENT comparó la eficacia de MTX frente a AZA sin hallar diferencias en la tasa de recidivas, 50 y 47% respectivamente, y seguridad<sup>127</sup>. El IMPROVE analizó la utilidad en la prevención de recidivas del micofenolato de mofetil (MMF) frente a AZA con una inferioridad del primero<sup>128</sup>. Recientemente, Smith et al.<sup>129</sup> han publicado un estudio retrospectivo que abarcaba dos años de tratamiento con RTX con una reducción de la tasa de recidivas. El MAINRITSAN<sup>130</sup> es el primer y único estudio aleatorizado diseñado para comparar la eficacia de RTX y AZA como tratamiento de mantenimiento en pacientes VAA, demostrando que un mayor número de pacientes se encontraban en remisión completa al mes 28 en comparación a los asignados a AZA. Actualmente, se está llevando a cabo un ensayo clínico multicéntrico, randomizado contra comparador activo para evaluar la eficacia del RTX frente a AZA tras terapia de inducción con RTX en pacientes con VAA refractaria<sup>131</sup>.

Pocas evidencias existen sobre cuál es el tratamiento óptimo de la GEPA ya que ha sido excluida de la mayoría de los ensayos clínicos. Así, mientras la EULAR recomienda como terapia de inducción el CF o RTX en GP o PAM con un grado A (nivel de evidencia 1ª y 1B respectivamente), en la GEPA el grado de recomendación es de nivel C (nivel de evidencia 3)<sup>119</sup>. De igual manera, para la terapia de mantenimiento en la GEPA, el grado de recomendación de AZA es de nivel C.

Recientemente, la EULAR ha actualizado sus recomendaciones para el manejo terapéutico del paciente recién diagnosticado de VAA (Figura 6).



**Figura 6.** Esquema de manejo terapéutico de las VAA según recomendaciones de la EULAR.

### 2.3. La afectación neurológica en las vasculitis ANCA.

Existen amplias evidencias de la afectación neurológica en las VAA (Tabla 8). Generalmente se divide la afectación neurológica según se vea involucrado el sistema nervioso periférico (SNP), generalmente en forma de neuropatía o, menos frecuentemente el sistema nervioso central (SNC) (Tabla 8).

Varios estudios han analizado la frecuencia de la aparición de manifestaciones

**Tabla 8.** Afectación neurológica más frecuente en las VAA.

#### Afectación del SNP

- Mononeuritis múltiple
- Polineuropatía sensitivo-motora
- Neuropatía sensitiva
- Neuropatía craneal o periférica
- Miositis

#### Afectación del SNC

- Ictus isquémico o AIT
- Hemorragia intracraneal (HSA, HIC)
- Meningitis/meningoencefalitis
- Mielopatía
- Crisis
- Encefalopatía/ afectación cognitiva



neurológicas en las VAA, la mayoría con carácter retrospectivo. El subtipo más frecuentemente involucrado es la GEPA, frecuentemente a expensas de la afectación del SNP (en algunas series de hasta el 86%)<sup>133</sup>

**Tabla 9.** Frecuencia de la afectación neurológica en las VAA según los diferentes estudios.

Enfermedad		Estudios y porcentaje de afectación neurológica				
		Tipo de Estudio	n	% total	% SNC	% SNP
GP	Drachman <sup>134</sup>	Retrospectivo	104	54%	-	21,2%
	Fauci <sup>135</sup>	Retrospectivo	85	22%	-	10,6%
	Nishino <sup>136</sup>	Retrospectivo 1973-1991	324	33,6%	4%	48,6%
	Hoffman <sup>19</sup>	Retrospectivo	158	23%	8%	15%
	De Groot <sup>137</sup>	Prospectivo 1991-1997	128	50%	7%	43,8%
	Zhang <sup>138</sup>	Retrospectivo 1995-2008	61	50,8%	32,3%	87,1%
PAM	Guillevin <sup>139</sup>	Prospectivo 1969-1995	85	-	11,8%	57,6%
	Zhang <sup>138</sup>	Retrospectivo 1995-2008	93	36,6%	29,4%	36,6%
GEPA	Sehgal <sup>140</sup>	Retrospectivo 1974-1992	47	62%	53%	6%
	Reid <sup>141</sup>	Retrospectivo 1982-1995	23	78%	70%	39%
	Guillevin <sup>142</sup>	Retrospectivo 1963-1995	96	-	78%	8%
	Solans <sup>143</sup>	Retrospectivo 1963-1999	32	81%	72%	6%
	Della Rose <sup>144</sup>	Retrospectivo 1989-2000	19	58%	58%	-
	Zhang <sup>138</sup>	Retrospectivo 1995-2008	25	76%	21,1%	89,5%
	Wolf <sup>145</sup>	Prospectivo 2001-2007	14	86%	14%	21%

### 2.3.1. AFECTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO (SNP)

**Epidemiología-** la afectación del SNP se presenta frecuentemente como mononeuritis múltiple (MM) o como polineuropatía (PNP), seguido de mononeuropatía craneal o periférica, neuropatía sensitiva o miositis.

La neuropatía es con mucho, más frecuente en la GEPA; diferentes series han calculado la afectación del SNP en las VAA, estando presente hasta en el 65% de los pacientes con GEPA<sup>138, 145-147</sup>, 45% de pacientes con PAM<sup>138, 146</sup> y 15-20% de los pacientes con GP<sup>138, 146</sup>. La PNP puede aparecer desde fases precoces, Wolf et al. objetivó que un 60% de los pacientes recién diagnosticados de GEPA, 13% de GP y 6% de PAM<sup>147</sup> ya presentaban afectación del SNP.

Suppiah et al.<sup>148</sup> analizaron datos en 506 pacientes con VAA (269 GPA y 237 PAM) con neuropatía en el contexto de cuatro ensayos realizados por el Grupo Europeo de Estudio de Vasculitis. La neuropatía era diagnosticada por los reumatólogos y nefrólogos. El 8% (40 pacientes) presentaron una neuropatía vasculítica activa al inicio del estudio según la definición de la escala BVAS v3.0 (déficit sensorial objetivable con distribución en guante o calcetín o déficit motor objetivable en la distribución de múltiples territorios nerviosos periféricos). La neuropatía vasculítica se asoció con mayor frecuencia a síntomas consuntivos, afectación ORL, de piel y mucosas y afectación del nervio craneal pero no mostró asociación con la afectación gastrointestinal, cardíaca, pulmonar, renal o del SNC. Toda las neuropatías inicialmente activas remitieron a los 9 meses en concierto con otras manifestaciones de la enfermedad, pero en el 65% (26 pacientes) permanecieron con déficit crónicos según la definición de la escala VDI (duración de los síntomas más de 3 meses). La prevalencia acumulada de la neuropatía fue del 19%, y el 15%

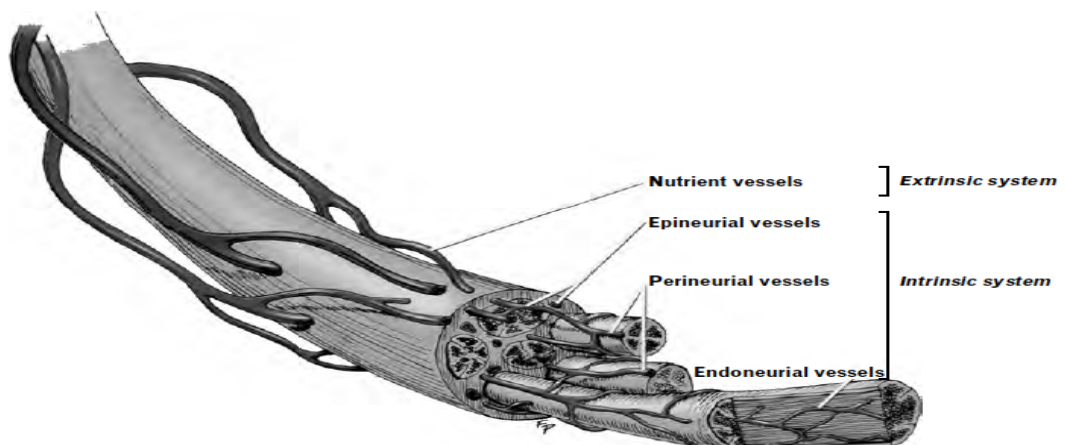
tenía un neuropatía crónica a los 5 años, lo que sugiere que los pacientes tuvieron recaídas adicionales del SNP o actividad.

Sin embargo, el diagnóstico de neuropatía en esta serie es clínico. En una cohorte alemana prospectiva el 44% de 128 pacientes con diagnóstico de GP, desarrollaron una neuropatía evaluada por un neurólogo y mediante electroneurografía (ENG) durante el seguimiento del estudio (media 19 meses) <sup>137</sup>.

**Patogenia-** el mecanismo patogénico de la neuropatía vasculítica no está completamente descrito si bien se postula que la base fundamental es la isquemia crónica de los *vasa nervorum*. Las largas fibras mielínicas sensitivas y motoras son las más frecuentemente afectadas por ser más sensibles al daño isquémico.

Los nervios periféricos tienen un rico aporte sanguíneo compuesto por dos sistemas vasculares integrados (**Figura 7**) <sup>149-150</sup>. Esta rica red vascular junto con la habilidad del nervio a soportar condiciones en ambientes anaerobios ayuda al SNP a resistir el efecto de la isquemia crónica <sup>151</sup>. Únicamente cuando se afectan los *vasa nervorum*, la isquemia produce degeneración axonal.

**Figura 7.** Diagrama esquemático de la irrigación del nervio periférico. Sistema extrínseco, formado por arterias regionales y sistema intrínseco, red anastomótica longitudinal de vasos epi/peri y endoneurales. Mendell et al <sup>151</sup>



Si bien el nervio se afecta de manera difusa en el proceso vasculítico, son las zonas límite en las secciones proximales y medias de los nervios, donde ocurre el daño axonal principalmente <sup>152</sup>.

Presumiblemente, la interacción de los ANCA, los neutrófilos activados, el sistema del complemento y las células endoteliales dan lugar a una inflamación y estrechamiento de la luz vascular de los *vasa nervorum* con el consiguiente daño hipóxico-isquémico de los nervios <sup>153</sup>. Sin embargo, el rol de los anticuerpos no está completamente dilucidado.

Los hallazgos patológicos incluyen degeneración axonal, caracterizada por disminución de la densidad de fibras nerviosas mielinizadas, degeneración walleriana y aparición de agrupaciones de regeneración axonal <sup>154-159</sup>. Preferiblemente se ven afectados los vasos epi/perineurales entre 50-300 micras de diámetro <sup>155-159</sup>.

**Clínica-** generalmente se presenta como inicio agudo-subagudo de déficit sensitivo o sensitivo-motor <sup>154-157</sup>. La mayoría de los pacientes experimentan una o más ataques agudos, si bien hasta un tercio pueden tener un curso progresivo <sup>157</sup>. La variabilidad en la expresión clínica depende fundamentalmente de la velocidad de inicio de la isquemia, la existencia de circulación colateral, y del grado de sensibilidad a la isquemia del tejido. Fujimura et al. <sup>160</sup>, encontraron que las fibras mielínicas de mayor longitud son más sensibles a la isquemia que aquellas fibras pequeñas amielínicas. Esto se hace evidente en la mononeuritis múltiple, donde los troncos nerviosos largos mielínicos como el peroneal, el cubital, y el mediano son los predominantemente afectados <sup>156</sup>.

**Diagnóstico-** en general, dependiendo del tamaño y el número de los vasos afectados se pueden distinguir 3 patrones: 1) mononeuritis múltiple (MM), debido

a la afectación de grandes vasos y, consecuentemente de todo el tronco nervioso; 2) neuropatía asimétrica sensitivo motora causada por afectación de pequeño vaso; 3) neuropatía simétrica distal sensitivo motora, causada por isquemia nerviosa difusa <sup>161</sup>. En ocasiones, la afectación puede iniciarse como una MM, pero, según progresa la enfermedad, el patrón de MM puede ir tornándose en una PNP asimétrica o simétrica. Aunque la principal consecuencia de la lesión isquémica del nervio es la degeneración axonal, el daño progresivo puede resultar en una pérdida parcheada de mielina <sup>162</sup>.

Los hallazgos electrofisiológicos más consistentes del diagnóstico son aquellos indicativos de neuropatía axonal asimétrica o no dependiente de la longitud. La amplitud de los potenciales nerviosos sensitivos disminuyen e incluso desaparecen a los 7-10 días tras el evento isquémico.

En ocasiones la neuropatía puede ser la primera manifestación de la enfermedad, incluso meses antes del diagnóstico. Por lo que es preciso un despistaje ante un paciente con una neuropatía de diagnóstico incierto.

#### *Afectación de nervios craneales.*

La afectación de nervios craneales puede aparecer de manera aislada o múltiple y puede preceder al diagnóstico de la enfermedad <sup>163, 164</sup>. Si bien la afectación es rara, parece ser más frecuente en GP en comparación con la GEPA y la PAM <sup>138</sup>. En GP se ha descrito como síntoma inicial en menos del 2% de los casos y frecuentemente formando parte de un cuadro de mononeuropatía múltiple <sup>19</sup>.

El par más frecuentemente afectado es el nervio óptico. Recientemente se ha visto que una alteración en la olfacción es un hallazgo frecuente en pacientes con GP; sin embargo, se desconoce si es secundario a la enfermedad o al tratamiento

inmunosupresor <sup>165</sup>. Este hallazgo no ha sido reproducido en el resto de las VAA. La afectación del resto de nervios craneales es más infrecuente. El resto de los nervios craneales parecen más afectados en su porción extracraneal, secundariamente a inflamación granulomatosa. Parálisis de algún par craneal están presentes en el 50% de los casos de paquimeningitis <sup>163-166</sup>.

### **2.3.2. AFECTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)**

La afectación del SNC es en comparación menos frecuente, aunque variable según diferentes estudios. Varios mecanismos patogénicos han sido postulados en la afectación del SNC: 1) secundario a una vasculitis de las arterias cerebrales de pequeño calibre, 2) la secreción de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) y la interleucina 1 (IL-1), que pueden desencadenar un estado procoagulante y proadhesivo favorable para la agregación plaquetaria <sup>167</sup>, y 3) afectación por tejido granulomatoso en el caso de la GP <sup>136, 166</sup>.

#### **2.3.2.1. Vasculitis del SNC**

Es preciso unas notas sobre la microvascularización cerebral, red compleja y variable (**Figura 7**) <sup>168, 169</sup>.

**Sistema microvascular arterial-** la sustancia blanca recibe irrigación a través de las arterias penetrantes largas (**Figura 7, ítem 1**). Estas arterias se forman cuando las arterias corticales atraviesan de manera perpendicular la corteza siguiendo el curso de las fibras mielinizadas. Tienen un trayecto de 4-5 cm para finalizar próximas a las paredes de los ventrículos laterales. Durante su trayecto dan ramas cortas perpendiculares que irrigan el espesor de la corteza cerebral y las fibras de sustancia blanca yuxtacortical (3-4 mm), y establecen múltiples anastomosis formando una rica red arteriolar en la corteza. Las arterias piales, en su trayecto

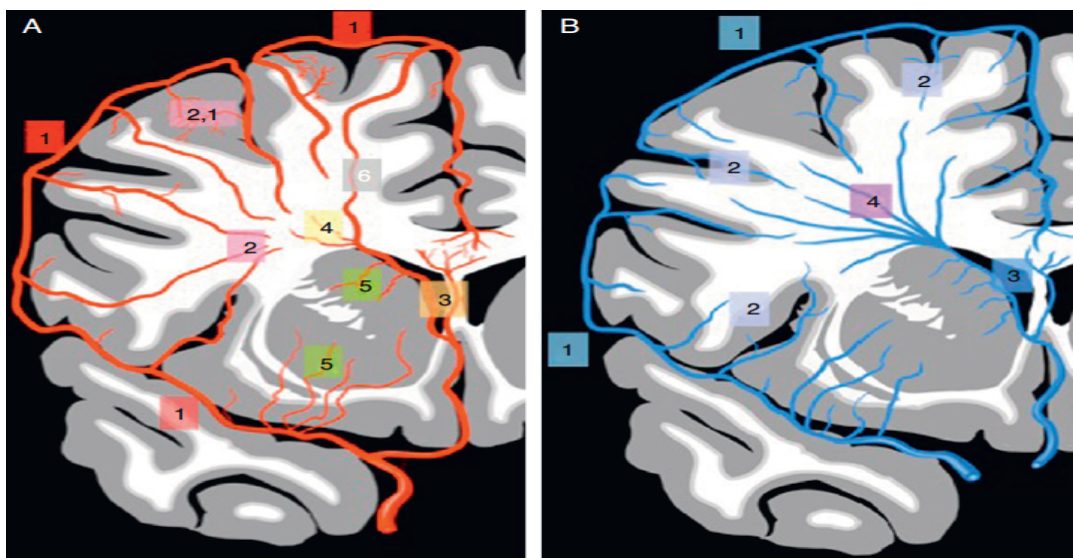
profundo en la sustancia blanca, establecen muy pocas anastomosis capilares con las arteriolas piales vecinas, constituyendo unidades metabólicas arteriolas.

La sustancia blanca periventricular está irrigada por vasos originados de las arterias profundas subependimarias (**Figura 7, ítem 3**), que tienen su origen en las arterias coroideas, dan ramas penetrantes hacia la sustancia blanca.

Existe un segundo sistema terminal de arterias corticales y subependimarias (arterias lentículo-estriadas y tálamo-perforantes) que irrigan los ganglios basales (GB).

Entre los sistemas arteriolas superficiales y profundos (arterias penetrantes piales y subependimarias) existen muy pocas anastomosis. Así pues, el parénquima situado en las áreas limítrofes entre la circulación superficial y profunda está menos vascularizado, mientras que las fibras en «U» presentan una mayor y mejor vascularización que el resto de la sustancia blanca y que los GB.

**Figura 8.** Esquema de la microcirculación cerebral. Adaptado de Medrano-Martorell et al.<sup>168</sup>



Microcirculación cerebral. A) microcirculación arterial 1: arterias corticales; 2: arteriolas piales; 2.1: ramas cortas; 3: arterias subependimarias; 4: arteriolas perforantes subependimarias; 5: arteriolas lentículo-estriadas y tálamo-perforantes; 6: arteriola transcerebral. B) Microcirculación venosa. 1: venas corticales; 2: vénulas medulares superficiales. 3: vénulas subependimarias. 4: vénulas profundas medulares

**Sistema microvascular venoso-** Las vénulas cerebrales o medulares se dividen en dos grandes grupos: vénulas medulares superficiales, vasos cortos que alcanzan unos 1 ó 2 cm por debajo de la corteza cerebral hacia la superficie cortical; y las vénulas medulares profundas, que drenan perpendicularmente a la superficie ventricular, hacia las venas subependimarias. Existe un tercer grupo de vénulas transcerebrales, más escasas, que comunican ambos sistemas.

**Regulación de la perfusión cerebral-** la autorregulación de la perfusión cerebral mantiene un flujo constante a pesar de las modificaciones en la presión arterial. Esta autorregulación se lleva a cabo a través de estímulos mecano y quimiorreguladores con posterior ajuste del tono vascular y del flujo sanguíneo <sup>170</sup>.

El endotelio es un tipo de célula altamente especializada en el cerebro <sup>171, 172</sup>; está implicado en numerosos procesos fisiológicos, incluyendo la regulación de las respuestas inflamatorias e inmunes, la trombosis, la adhesión, la angiogénesis y la permeabilidad <sup>172</sup>. El endotelio vascular sano sintetiza entre otros mediadores vasoactivos, incluyendo el óxido nítrico (ON), prostaciclina y el factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF). Existen evidencias in vitro e in vivo que sugieren un papel del ON en la homeostasis vascular, sobre el tono vascular y de ese modo sobre el flujo sanguíneo cerebral <sup>172-175</sup>. La disfunción endotelial se va a traducir en una respuesta vasomotora alterada (disminución de la vasodilatación y aumento de la contracción dependiente del endotelio), proliferación celular, activación plaquetaria, permeabilidad vascular y un fenotipo proinflamatorio y protrombótico, incluyendo interacciones endotelio-leucocito que participaran en la inflamación vascular y un aumento de la adhesión y de la agregación plaquetaria <sup>176, 177</sup>.



La disfunción endotelial y como consecuencia la alteración de la respuesta vasomotora ocasionaría un aumento de la rigidez arterial. Este factor está cada vez más reconocido como un factor de riesgo cardiovascular independiente <sup>178</sup>. Además, se han reconocido ciertos grados de disfunción endotelial en la patogénesis de enfermedades como la enfermedad de Alzheimer, la epilepsia y los accidentes cerebrovasculares <sup>179-182</sup>. La presencia de alto flujo local vascular se asocia a baja impedancia microvascular, lo que facilita la penetración de excesiva energía pulsátil en el lecho microvascular ocasionando daño tisular. Los tejidos con alto flujo vascular como el riñón y el cerebro son más sensibles a la excesiva presión u la pulsatilidad de flujo aumentada <sup>177</sup>.

Es conocido que en las VAA existe cierto grado de disfunción endotelial <sup>175, 183-185</sup> y alteraciones de la reactividad vascular tanto en vasos de gran como de pequeño calibre y estos hallazgos se encuentran presentes aún en fases crónicas de la enfermedad <sup>183, 186</sup>. Los anticuerpos ANCA han demostrado in vitro, capacidad para activar a las células endoteliales <sup>187</sup>. In vivo los niveles elevados de moléculas solubles de adhesión tipo 1, moléculas de adhesión a células vasculares (VCAM-1) y E-selectina apuntan a una activación endotelial <sup>187</sup>. Varios mecanismos se proponen para la afectación endotelial en las VAA; la síntesis de citocinas proinflamatorias que deprimen la función endotelial <sup>184</sup>, la interacción neutrófilo/ANCA cercana al vaso desencadenando daño endotelial <sup>188</sup> y la oxidación LDL promovido por el microambiente proinflamatorio que da lugar a toxicidad celular endotelial directa <sup>189</sup>.

Todos estos datos supondrían una alteración de la irrigación de la sustancia blanca cerebral que se demostraría a través de la presencia de hiperintensidades en las secuencias T2 de la resonancia magnética (RM).

**Clínica-** la VAA tiene predilección por los vasos de pequeño calibre. Se ha asociado a hemorragia intracraneal, ya sea intraparenquimatosa (HIP) o subaracnoidea (HSA)<sup>190</sup>, ictus isquémico o ataques isquémicos transitorios (AIT)<sup>191, 192</sup>, mielopatía isquémica<sup>193, 194</sup> y trombosis arterial o venosa<sup>195</sup>. Además, se han descrito casos de encefalopatía, crisis epilépticas, pérdida de visión<sup>19</sup>, alteración de la conciencia, demencia, ceguera cortical<sup>196</sup> y alteración cognitiva<sup>197</sup>.

**Diagnóstico-** es, en ocasiones, complicado; la RM puede mostrar hallazgos sugestivos de vasculitis, sin embargo, éstos no son específicos, mientras que la angiografía, dada la predominantemente afectación de vasos de pequeño calibre, suele tener una baja sensibilidad y su negatividad no excluye el diagnóstico<sup>136</sup>. Por lo tanto, el diagnóstico debe realizarse en un contexto clínico adecuado siendo en ocasiones, necesaria la biopsia que debido a la afectación parcheada de la enfermedad es, muchas veces, poco rentable.

### **2.3.2.2. Afectación meníngea.**

En forma de leptomeningitis o de paquimeningitis hipertrófica<sup>198-201</sup>. El síntoma principal es una cefalea intensa y resistente a analgesia habitual. Hasta en el 50% de los casos, debido a la inflamación local, puede verse paresia de nervios craneales, meningismo, crisis epilépticas, encefalopatía o paraplejía en el caso de afectación de médula espinal<sup>193</sup>. Debido a que la cefalea es un síntoma frecuente en pacientes con GP debido a sinusitis o afectación orbitaria, las meningitis puede resultar infradiagnosticada.

La RM es la técnica diagnóstica de elección mostrando engrosamiento de las meninges con realce tras la administración de contraste. El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) puede ser de ayuda. El análisis histológico demuestra una vasculitis de pequeño vaso y, en el caso de la GP, inflamación granulomatosa.

### 2.3.3. AFECTACIÓN OFTÁLMICA

Está cada vez más aceptado la presencia de enfermedad ocular en ausencia de clara enfermedad sistémica y que la presencia de afectación ocular limitada en las VAA puede pasar frecuentemente desapercibida <sup>202</sup>.

Si bien existen ciertas predilecciones para la afectación de las diferentes partes del ojo según las VAA, todos los componentes del ojo y la órbita pueden verse afectados (Tabla 10).

El tipo de VAA más frecuentemente afectado es la GP con una frecuencia entre 29-52% de los pacientes <sup>203, 204</sup> y puede llegar el síntoma de presentación en el 15% <sup>205</sup>. La afectación orbitaria y ocular ocurre menos frecuentemente en PAM y GEPA.

**Tabla 10.** Afectación oftálmica más frecuente en las diferentes VAA

	<b>GP</b>	<b>PAM</b>	<b>GEPA</b>
Conjuntivitis	4-16%	+	++
Epiescleritis	+	+	+
Escleritis	16-38%	+	+
Queratitis ulcerativa	+	+	++
Vasculitis retiniana	+	+	+
Enfermedad orbitaria (masa/miositis/dacrioadenitis)	+	-	+
Obstrucción nasolacrimal	7-10%	-	-
Manifestaciones neurooftalmológicas	+	-	+

#### 2.3.3.1. Inflamación orbitaria.

La afectación orbitaria es una de las manifestaciones más frecuentes en la GP, apareciendo en casi la mitad de los pacientes de GP y afectación ocular <sup>205, 206</sup>. La afectación orbitaria puede envolver a la glándula lagrimal (dacrioadenitis inflamatoria), músculos extraoculares (miositis orbitaria) y el tejido blando orbitario

(pseudotumor inflamatorio orbitario). La inflamación orbitaria está caracterizada por inicio agudo (en días) de dolor, eritema y proptosis. Además, se pueden añadir diplopía y disminución de la agudeza visual debido a compresión o inflamación del nervio óptico o su envoltura.

### **2.3.3.2. Enfermedad corneal, epiescleral y escleral.**

**Epiescleritis:** se manifiesta típicamente como ojo rojo asintomático y no constituye un riesgo potencial a la vista. La epiescleritis es frecuentemente idiopática pero en un 36% se puede ver asociada a una enfermedad sistémica.

**Escleritis:** es la inflamación de todo el grosor de la esclera. Se caracteriza por enrojecimiento ocular, dolor y fotofobia. Es una entidad grave, con complicaciones importantes en el 90% de los pacientes que en ocasiones llega a ocasionar una ceguera completa. Se asocia con enfermedad sistémica hasta en el 50% de los casos. En la GP se han reportado casos entre el 16-38% de los pacientes <sup>207</sup>.

La escleritis necrotizante tiene una asociación mucho mayor con enfermedades sistémicas y hasta en la mitad de los pacientes de GP con afectación ocular puede estar presente <sup>208</sup>. Se ha descrito una mortalidad del 54% en pacientes con escleritis necrotizante que no reciben tratamiento inmunosupresor <sup>209</sup>. Algún caso ha sido descrito en las PAM, generalmente en Japón <sup>201-211</sup>.

El inicio de una escleritis en un paciente con VAA nos puede orientar hacia la agresividad de la misma con necesidad de tratamiento agresivo.

**Queratitis:** la queratitis periférica ulcerativa se ve frecuentemente en enfermedades sistémicas, más frecuentemente en la GP <sup>212</sup>, también se ha descrito en PAM <sup>213</sup> y GEPA <sup>214</sup>. Se asocia con escleritis en un tercio de los casos y en el

60% de los casos es del tipo necrotizante. La queratitis ulcerativa requiere de tratamiento inmunosupresor sistémico.

### **2.3.3.3. Vasculitis retiniana.**

Las complicaciones del segmento posterior son infrecuentes, pero la irrigación de la retina y la coroides pueden verse afectadas en las VAA. Estos pacientes se presentan con disminución de la AV o escotoma debido a la oclusión vascular. Se han descrito casos tanto en GP como en GEPA tanto de obstrucción arterial como venosa <sup>215- 223</sup>. Ningún caso ha sido reportado en las PAM. Otras complicaciones retinianas descritas principalmente en la GP son la retinitis, 76orioretinitis, edema macular, desprendimiento exudativo de retina y hemorragia vítrea.

### **2.3.3.4. Afectación del nervio óptico**

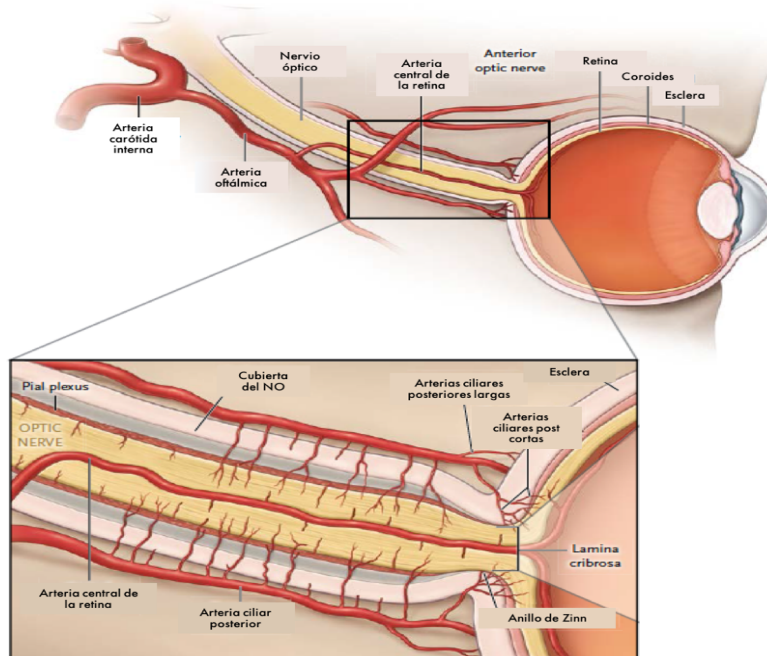
**Introducción-** El nervio óptico está formado por 1,2 millones de axones de las células ganglionares de la retina. Está recubierto por meninges y mielinizado por oligodendrocitos y astrocitos a partir de la lámina cribosa. Estas peculiaridades hacen que se considere al II nervio más como un tracto cerebral que como un nervio craneal.

Atendiendo a la irrigación del nervio óptico lo podemos dividir en dos partes, anterior (cabeza del nervio óptico) y posterior <sup>224</sup>. La vascularización del nervio óptico deriva fundamentalmente de la arteria oftálmica, rama de la arteria carótida interna (**Figura 9**).

La arteria central de la retina, entra en el nervio óptico 1cm por detrás del ojo e irriga las capas de la retina más internas. La capas retinianas más externas están irrigadas por las arterias coroideas que se originan de las arterias ciliares

posteriores. Ramas perforantes de las arterias ciliares posteriores corren a lo largo del nervio óptico desde la arteria oftálmica hasta la coroides.

**Figura 9.** Esquema de la irrigación arterial del ojo



La porción posterior del nervio óptico está irrigado por un plexo pial derivado de ramas pequeñas de las arterias ciliares posteriores y arteria oftálmica, por lo que resulta pobremente vascularizado en comparación con la porción más anterior y, por lo tanto, más susceptible a la isquemia.

La porción anterior del nervio óptico recibe su irrigación de un anillo anastomótico arterial (anillo de Zinn-Haller), formado por la anastomosis de las arterias ciliares posteriores cortas, de la arterias piales y de las arterias coroideas. Estas pequeñas arterias se encuentran frecuentemente afectadas por alteraciones locales como aterosclerosis y vasculitis <sup>225</sup>.

**Patogenia-** la neuropatía óptica puede deberse a inflamación del nervio óptico (neuritis óptica) (NO) o por insuficiencia vascular (neuropatía óptica isquémica) (NOI). Se cree que el principal mecanismo involucrado en las VAA es la vasculitis de las arterias ciliares posteriores que conlleva a una NOI<sup>226</sup>. Sin embargo, casos de NO<sup>215, 227</sup> o neuropatía por compromiso granulomatoso de la órbita en GP también han sido descritos<sup>164</sup>.

**Clínica-** generalmente se presenta con disminución de agudeza visual de grados variables incluso ceguera completa. Si el origen es por isquemia del nervio óptico, la instauración suele ser súbita, mientras que en los procesos inflamatorios es más progresivo.

Asocia defecto pupilar aferente y alteración para la visión de los colores. En el caso de origen inflamatorio suele presentar dolor a la movilización ocular. En el fondo de ojo, en las neuropatías isquémicas anteriores suelen asociarse a edema de papila, si bien este también puede presentarse hasta en un tercio de las de origen inflamatorio.

#### **2.3.3.5. Otras manifestaciones**

También se ha visto asociada a las VAA uveítis anterior, intermedia o posterior aunque menos frecuentemente. Se ha reportado entre un 0-10% en GP<sup>203-205</sup>. Generalmente se ve asociada a escleritis acarreando probablemente un peor pronóstico.

**Tabla 11.** Resumen de las series de casos publicados de pacientes VAA y afectación oftálmica.

Diagnóstico	Referencias	n	VAA	Clínica
NOI	Haynes et al (1977) <sup>203</sup>	4	GP	
	Bullen et al (1983) <sup>205</sup>	3	GP	
	Acheson et al (1993) <sup>228</sup>	1	GEPA	
	Alberts et al (1994) <sup>229</sup>	1	GEPA	
	Kattah et al (1994) <sup>230</sup>	1	GEPA	
	Howe et al (1995) <sup>231</sup>	1	GP	
	Sasaki et al (1995) <sup>232</sup>	1	GP	
	Vitali et al (1996) <sup>233</sup>	1	GEPA	
	Giorgi et al (1997) <sup>234</sup>	1	GEPA	Pérdida visual unilateral No dolorosa
	Solans et al (2001) <sup>141</sup>	2	GEPA	Ceguera súbita Escotoma central
	Paul et al (2001) <sup>235</sup>	2	GP	Edema de papila (anterior)
	Dandekar (2004) <sup>236</sup>	1	GP	
	Duran et al (2004) <sup>237</sup>	1	GP	
	Hayakawa et al (2004) <sup>238</sup>	1	GEPA	
	Blaise et al (2007) <sup>239</sup>	2	GP	
	Wolf et al (2009) <sup>145</sup>	1	GEPA	
	Lee et al (2012) <sup>240</sup>	1	GEPA	
Rothschild et al (2013) <sup>241</sup>	1	GP		
		2	PAM	
NO	Belden et al (1993) <sup>242</sup>	1	GP	
	Nishino et al (1993) <sup>136</sup>	10	GP	
	Harada et al (1997) <sup>243</sup>	1	GP	
	Niskopoulou et al (2002) <sup>227</sup>	1	GP	Pérdida visual unilateral
	Oshida et al (2004) <sup>244</sup>	1	GP	Dolor movimientos oculares
	Monteiro et al (2005) <sup>245</sup>	1	GP	
	Altaie et al (2005) <sup>246</sup>	1	PAM	
	Moubayed et al (2009) <sup>247</sup>	1	GP	
	Zhang et al (2009) <sup>138</sup>	2	VAA	



<b>Diagnóstico</b>	<b>Referencias</b>	<b>n</b>	<b>Tipo VAA</b>	<b>Clínica</b>
Ofthalmoparesia	Foster et al (1995) <sup>195</sup>	1	GP	Alteración motilidad ocular Diplopía
	Nishino et al (1993) <sup>136</sup>	16	GP	
	Weinstein et al (1983) <sup>249</sup>	1	GEPA	
	Amano et al (1993) <sup>250</sup>	1	GEPA	
	Shintani et al (1995) <sup>251</sup>	1	GEPA	
	Loke et al (1998) <sup>252</sup>	1	GP	
	Daderian et al (2000) <sup>253</sup>	1	GP	
	Tsuda et al (2005) <sup>254</sup>	1	GEPA	
	Nowalk et al (2009) <sup>255</sup>	1	GP	
	Zhang et al (2009) <sup>138</sup>	31	VAA	
	Rothschild et al (2013) <sup>241</sup>	5 2 4	GP PAM GEPA	

### 3. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

---

#### 3.1. Justificación

Las VAA son enfermedades clínicamente heterogéneas. Mientras que los órganos más frecuentemente afectados son el riñón y los pulmones, la enfermedad puede afectar a casi cualquier órgano.

Existen claras evidencias en la literatura sobre la afectación neurológica en las VAA; sin embargo, la mayor parte de lo publicado se trata de casos clínicos aislados. Por otro lado, las series encaminadas a analizar la prevalencia de las manifestaciones neurológicas de las diferentes VAA presentan algunas limitaciones:

- 1) Se trata de estudios fundamentalmente retrospectivos, los datos analizados están limitados a las pruebas realizadas en el momento de diagnóstico de la afectación neurológica.

- 2) Se valoran únicamente los casos sintomáticos, por lo que casos leves o asintomáticos pasan desapercibidos. Según algunos estudios hasta un 60% de los pacientes con GEPA presentan neuropatía en el momento del diagnóstico.
- 3) La valoración neurológica suele estar realizada por el especialista encargado del paciente e infrecuentemente, un neurólogo.
- 4) El análisis suele ser de las diferentes VAA por separado, existiendo datos limitados en el caso de la PAM.

Además, dada la baja incidencia de las mismas, no se han desarrollado protocolos para el manejo óptimo de estas manifestaciones.

### 3.2. Hipótesis de trabajo

Por lo tanto se han elaborado las siguientes hipótesis de trabajo:

- La inflamación vascular en las VAA es sistémica, por lo que diferentes sistemas tendrán que ser evaluados.
- La afectación neurológica puede cursar con síntomas sutiles, inespecíficos o de desarrollo larvado por lo que pueden pasar inadvertidos.
- La valoración exhaustiva del paciente y, mediante pruebas complementarias puede ayudar a la detección de afectación neurológica en las VAA.
- La afectación del sistema nervioso en diferentes esferas puede conllevar un importante impacto en la calidad de vida de los pacientes.

## 4. OBJETIVOS

---

Para la demostración de estas hipótesis se establecieron los siguientes objetivos:

### 4.1. Objetivos principales.

1. Valorar la existencia de afectación neurológica a pesar de la ausencia de manifestaciones clínicas en las VAA.
2. Descripción de los tipos de afectación neurológica en el contexto de las VAA.

### 4.2. Objetivos secundarios

1. Identificar patrones de afectación vasculítica cerebral a través de la RM, SPECT con glucosa, y neurosonografía.

2. Identificar patrones de afectación cognitiva a través de la valoración neuropsicológica.
3. Identificar la afectación del SNP a través de la electroneurografía.
4. Identificar la afectación oftalmológica a través de la valoración por un neurooftalmólogo y, en casos seleccionados la valoración de las fibras amielínicas cerebrales a través de la valoración del nervio óptico mediante la Tomografía de Coherencia Óptica (TCO).
5. Valorar la calidad de vida de los pacientes con VAA y evaluar la posible relación con la afectación neurológica.

## SECCIÓN D

# 5. MATERIAL Y MÉTODOS

---

## 5.1 Diseño del estudio

Estudio descriptivo de tipo transversal en pacientes con diagnóstico de vasculitis ANCA positiva.

### 5.1.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes en seguimiento por los servicios de Medicina Interna y Nefrología del Hospital Universitario La Paz (área sanitaria 5 de la Comunidad de Madrid) con el diagnóstico de vasculitis ANCA positiva y que cumplieran todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

#### 5.1.1.1. Criterios de inclusión

Pacientes con el diagnóstico de vasculitis ANCA positiva que cumplieran:

- 1) Criterios de CH de 2012 y/o del AAR para la definición de GP, GEPA y PAM como aparece recogido en las tablas 1 y 2.
- 2) La enfermedad tiene que haber sido generalizada en algún momento de la historia de la misma.
- 3) Edad  $\geq$  18 años.
- 4) Ser capaz de comprender y firmar el consentimiento informado.

#### 5.1.1.2. Criterios de exclusión

- 1) Diagnóstico dudoso de VAA.
- 2) Enfermedad localizada a un único órgano.
- 3) Ausencia de seguimiento en consultas externas del Hospital Universitario La Paz en los últimos años.

#### 5.1.2. PERÍODO DE ESTUDIO

El estudio se realizó, de manera secuencial, entre Mayo de 2012 y Mayo de 2017 (Figura 10).



**Figura 10.** Cronograma del estudio

## **Plan de trabajo:**

- **1ª Fase** (Mayo 2012-Diciembre 2013):
  - Búsqueda bibliográfica, preparación del protocolo de estudio y de la base de datos para la recogida de la información.
  - Revisión de las historias clínicas de los pacientes candidatos y selección de la muestra.
  - Valoración neurológica: recogida de datos epidemiológicos, antecedentes personales y familiares, exploración neurológica completa y evaluación neurosonológica.
  - Realización de pruebas complementarias: compuesta por valoración oftalmológica, RM, estudio neurofisiológico y SPECT.
- **2ª Fase (enero´14- diciembre´15):** recogida de datos de las diferentes pruebas realizadas y análisis estadístico de los datos recogidos
- **3ª Fase (diciembre´15- mayo´17):** redacción de la presente Tesis Doctoral. Se han publicado parte de los resultados en revistas científicas indexadas (Anexo C).

### **5.1.3. TAMAÑO MUESTRAL**

Debido a la baja prevalencia de estas enfermedades no se pudo calcular un tamaño muestral adecuado para la realización del estudio. Los pacientes que cumplían los criterios de inclusión se reclutaron de manera consecutiva.



## 5.2 Variables analizadas

Los datos se obtuvieron de la historia clínica y de la entrevista personal de cada paciente y recogidas siguiendo el cuaderno de recogida de datos (**Anexo B**).

Las variables incluidas son el resultado de la información obtenida de la anamnesis, la exploración y los resultados de las pruebas complementarias. Estas fueron recogidas en una base de datos diseñada específicamente para el estudio y se definieron de la siguiente manera:

### 5.2.1. DATOS DEMOGRÁFICOS Y COMORBILIDADES

**Antecedentes personales:** en este apartado se recogen los antecedentes de enfermedades que clásicamente pueden encontrarse asociadas a vasculitis ANCA como son otras enfermedades autoinmunes, causar confusión sobre el origen vasculítico de la alteración neurológica como los factores de riesgo cardio o cerebrovascular (FRCV) y la toma de medicación para las mismas.

- **Edad actual:** edad del paciente en el momento de la valoración.
- **Sexo:** dividido en varones y mujeres.
- **Diagnóstico:** tipo de vasculitis ANCA diagnosticada.
  - **Años de evolución:** años de evolución de la enfermedad desde el diagnóstico definitivo hasta el momento actual.
  - **Criterios de la ACR:** cumple criterios del colegio americano de reumatología.
  - **Criterios de CH:** cumple criterios del consenso de Chapel Hill del 2012.

#### – **Enfermedades concomitantes:**

- **Hipertensión arterial (HTA):** diagnóstico previo de HTA (valores > 140/90 mmHg en pacientes que no tomaban medicación previa) o tratamiento regular con fármacos antihipertensivos.
- **Diabetes mellitus (DM):** diagnóstico previo de DM (si glucosa en ayunas >126mg/dl en dos exámenes diferentes, HbA1c > 6.5% y/o glucosa > 200mg/dl tras tolerancia a glucosa oral) o tratamiento con fármacos para el control de la glucemia.
- **Hipercolesterolemia:** diagnóstico previo de hipercolesterolemia (Colesterol >200, LDL >130, HDL <35 mg/dL, TAG > 200 mg/dL) o tratamiento con fármacos hipolipemiantes.
- **Otras enfermedades autoinmunes:** diagnóstico de cualquier otra enfermedad de mecanismo patogénico autoinmune.
- **Consumo de tabaco:** clasificado en fumadores (consumo de más de tres cigarrillos al día durante el año previo a la entrevista) y no fumadores (ex fumadores de más de un año y nunca fumadores).
- **Fibrilación auricular:** antecedentes de una actividad auricular desordenada sin ondas P bien definidas en el electrocardiograma.

#### – **Tratamiento:**

- **Tratamiento con antiagregantes plaquetarios:** se consideró: ácido acetil salicílico (AAS), clopidogrel, ticlopidina y triflusal.

- **Tratamiento con anticoagulantes:** tratamiento regular con acenocumarol (Sintrom®), Heparinas de bajo peso molecular (HBPM) a dosis anticoagulantes, o anticoagulantes de nueva generación (ribaroxabán, apixabán y dabigatrán).
- **Tratamiento con antihipertensivos:** tratamiento regular con uno o más de los siguientes fármacos: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II), beta-bloqueantes (BB), calcio antagonistas (CA), diuréticos u otros antihipertensivos.
- **Tratamiento con estatinas:** tratamiento regular con estatinas; se consideró: atorvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina y rosuvastatina.
- **Tratamiento con inmunosupresores (IST):** tratamiento regular con inmunosupresores; se consideró la ciclofosfamida, el RTX, la AZA y el MFM.
- **Tratamiento con corticoides:** uso actual de corticoides.

### 5.2.2. REMISIÓN COMPLETA, MANIFESTACIONES SISTÉMICAS Y SECUELAS

Sólo se referirán en este apartado aquellas no descritas posteriormente en el **Anexo A**.

- **Remisión completa (RC):** ausencia de actividad de la enfermedad atribuible a actividad de la vasculitis con ausencia o con niveles bajos de ANCA según las recomendaciones de la EULAR <sup>98</sup>.

- **Tiempo en remisión completa:** semanas desde la última recaída. Definiendo recaída como reaparición o inicio de nueva sintomatología atribuible a la presencia de inflamación activa <sup>98</sup>.
- **Tipo de ictus:** isquémico o hemorrágico (HIC o HSA).
- **Etiología del ictus:** clasificado como aterotrombótico, cardioembólico, lacunar o indeterminado según la guía española para el diagnóstico y el tratamiento del ictus <sup>254</sup>.
- **VDI (Vasculitis Damage Index):** escala validada para la valoración del daño, entendido como secuela no respondedora a terapia inmunosupresora <sup>108</sup>. Los parámetros evaluados y sus definiciones están recogidos en el **Anexo A**.

### 5.2.3. EXPLORACIÓN SISTÉMICA Y NEUROLÓGICA

- **Exploración neurológica:** considerada normal si no había presencia de ningún dato de patología neurológica. Comprendía todos los parámetros recogidos en el cuaderno de recogida de datos (**Anexo B**).
- **Índice de masa corporal (IMC):** peso/talla <sup>2</sup>. Los valores entre 18,5-25 son considerados normales, sobrepeso entre 25-29 y valores superiores a 30 son considerados obesos.
- **MoCA (Montreal Cognitive Assessment test):** instrumento de cribado breve para detectar el funcionamiento cognitivo subóptimo. La prueba consiste en una versión simplificada de algunas pruebas neuropsicológicas clásicas. Explora 6 dominios cognitivos: función ejecutiva (FE) o visuoespacial, memoria inmediata y diferida, atención/ concentración/ memoria de trabajo, lenguaje, abstracción y orientación.

El test se considera normal si la puntuación  $\geq 26$  o alterado si puntuación  $< 26$ . Este test presenta una sensibilidad del 90% y del 100% para el diagnóstico de deterioro cognitivo ligero y la enfermedad de Alzheimer respectivamente <sup>255, 256</sup>. Además, ha demostrado su utilidad en la valoración cognitiva de multitud de patologías <sup>257</sup>. No existen datos validados en la población española.

- **Cuestionario de salud SF-36:** cuestionario que ofrece una perspectiva general del estado de salud de la persona. Contiene 36 preguntas que abordan diferentes aspectos relacionados con la vida cotidiana de la persona que rellena el cuestionario.

#### **5.2.4. ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS.**

##### **5.2.4.1. Datos de laboratorio**

- **Parámetros de inflamación:** entre los que se determinaron plaquetas, fibrinógeno, proteína C reactiva (PCR) y velocidad de sedimentación (VSG). Se puntuaron individualmente como aumentados o normales.
- **ANCA:** medición mediante la técnica Wieslab® Capture-pR3/MPO-ANCA <sup>258</sup>. Se trata de una técnica inmunológica de acoplamiento de enzimas (ELISA) para la prueba y cuantificación de anticuerpos IgG los cuales están dirigidos en contra de la mieloperoxidasa del cuerpo humano.
- **Otros autoanticuerpos** (ANA, anticardiolipina, antifosfolípido)
- **Metabolismo lipídico:** se consideraron niveles anormales de colesterol total si  $> 200$ ; LDL aumentado si  $> 100$ ; TAG aumentado si  $> 130$ .

### 5.2.4.2. Estudio neurosonológico.

El estudio ultrasonográfico de las arterias intracraneales y extracraneales mediante Doppler color, es una técnica no invasiva capaz de determinar la velocidad del flujo cerebral de las arterias craneales de gran calibre.

La valoración de los pacientes se realizó siguiendo dos protocolos:

1. **Doppler transcraneal basal:** se exploraron todas las arterias intracraneales del polígono de Willis y del territorio vertebro-basilar, comenzando por el lado derecho siguiendo el protocolo establecido previamente<sup>259, 260</sup>. La exploración se realizó mediante un equipo Doppler Sonora Viarys con una sonda ecográfica de 2 MHz. De cada arteria se recogieron la velocidad media (Vm) y la velocidad pico (VP); el índice de resistencia (IR) y el índice de pulsatilidad de Gosling (IP) fueron calculados automáticamente por el software. Al menos se tomaron dos medidas a una profundidad similar de cada arteria insonada. Si bien no existen valores normalizados, generalmente se aceptan como normales los propuestos por Ringelstein et al. (Tabla 12)<sup>261, 262</sup>.

**Tabla 12.** Características Doppler de las arterias del polígono de Willis. Adaptado de Alexandrov y Ringelstein<sup>261</sup>

Arteria	Profundidad (mm)	Velocidad (cm/seg)	Dirección	IP
ACM	45-65	55 ± 12	Acercándose	1,0
ACA	60-75	50 ± 11	Alejándose	0,9
ACP	60-70	40 ± 10	Acercándose	1,0
AV	40-80	38 ± 10	Alejándose	0,9
AB	80-100	41 ± 10	Alejándose	0,8

IP: índice de pulsatilidad; ACM: arteria cerebral media; ACA: arteria cerebral anterior; ACP: arteria cerebral posterior; AV: arteria vertebral; AB: arteria basilar.

El IR se calcula mediante la fórmula  $IR = (\text{velocidad pico sistólico} - \text{velocidad pico diastólico}) / \text{velocidad sistólica}$ . El IR se usa preferentemente en lechos vasculares con resistencias e impedancias bajas y estables como el cerebro y el riñón<sup>263-265</sup>. El valor del IR va de 0 (velocidad sistólica=velocidad diastólica) a 1 (velocidad diastólica=0) y representa la resistencia e impedancia a la entrada de las arterias mínima y máxima respectivamente. Dependiendo del lecho vascular y de las condiciones fisiológicas, el valor normal del IR es menor a 0,6<sup>266</sup>.

El IP se calcula mediante la fórmula:  $IP = (\text{velocidad sistólica} - \text{velocidad diastólica}) / \text{velocidad media}$ . El IP se usa preferentemente en territorios vasculares con alta impedancia y resistencia como la piel y el músculo<sup>264</sup>. Los valores del IP van de 0 a infinito (velocidad media=0) y representa la resistencia e impedancia a la entrada de las arterias mínima y máxima respectivamente. Dependiendo del lecho vascular, de las condiciones fisiológicas y de la arteria explorada el valor normal del IP es variable y no existe un valor estándar, si no que varía según laboratorios.

Tanto el IP como el IR son independientes del ángulo de insonación y por lo tanto son una medida subrogada simple, robusta y no invasiva de las impedancias arteriales<sup>267</sup>. Ambos parámetros aumentan con el aumento del tono vascular y la vasoconstricción y disminuyen con la vasodilatación<sup>265</sup>. Sin embargo, existe controversia sobre qué valor es más fiable para valorar la resistencia vascular, ya que el IP puede verse influenciado por el gasto cardíaco<sup>268</sup>, aunque su uso esté más extendido en los estudios.

En nuestro estudio se tomó de cada paciente la medida correspondiente a la onda mejor definida y ambos índices fueron calculados automáticamente.

**2. Dúplex carotideo:** todas las exploraciones fueron realizadas por un único investigador entrenado en la realización de ecografías carotideas, y siguiendo

siempre el mismo protocolo estandarizado. El estudio fue realizado con un ecógrafo portátil Toshiba Inc. Modelo "SSA-660<sup>a</sup>" (Xario) con un transductor linear de 7,5 MHz. El protocolo de evaluación incluyó el examen de 3 segmentos predeterminados de las arterias de ambos lados: arteria carótida común (ACC) proximal y distal, bulbo carotideo, arteria carótida interna (ACI) proximal (1cm de la bifurcación) y distal, arteria carótida externa (ACE) y arterias vertebrales (AV) en su porción medial y proximal según el protocolo propuesto por las guías del Colegio Americano de Radiología <sup>269</sup>. De cada arteria se recogió a morfología de la pared, la dirección del flujo, y las velocidades pico sistólica (VPS) y diastólica (VPD); el IP y el IR fue calculado automáticamente.

El grosor íntima-media (GIM) fue definido como la distancia entre la interfaz luz carotídea-íntima y la interfaz media-adventicia de la pared distal; se determinó en sección longitudinal en la región previa a la bifurcación de la arteria carótida común (1 cm) <sup>270, 271</sup>, también se obtuvo el GIM en bulbo carotideo y ACI en aquellos pacientes cuya anatomía permitía la medición. Los valores de normalidad del GIM según edad y sexo se resumen en la **tabla 13** <sup>272, 273</sup>. La presencia de placas de ateroma se evaluó en los 3 segmentos y fue definida como engrosamientos focales del GIM con una altura  $\geq 1,5$  mm o mayor al 50% del GIM adyacente <sup>273</sup>.

**Tabla 13.** Valores de referencia del grosor íntima media (GIM) según la academia española de neurosonología. Modificado de Irimia et al. <sup>273</sup>

	<35 años		35-45 años		45-55 años		55-65 años		>65 años	
Valor de GIM (mm)	Med	Máx	Med	Máx	Med	Máx	Med	Máx	Med	Máx
Varones [p75]	0,55	0,70	0,68	0,81	0,74	0,93	0,73	0,90	0,89	1,10
Mujeres [p75]	0,53	0,60	0,58	0,60	0,70	0,80	0,69	0,84	0,82	1,02

GIM: grosor íntima media; Med: valor medio; Máx: valor máximo. P75: percentil 75.



### 5.2.4.3. Estudio de neuroimagen.

**1. Resonancia Magnética (RM)**- el estudio se realizó en una RM de 1,5 teslas (Ts). Se realizó un protocolo básico de adquisición en el que se incluyeron cortes sagitales en T1, axiales y coronales T2, axial FLAIR, axial T2\*, axial DW y tres planos T1 tras la administración de contraste. Se realizó estudio con angio-resonancia con obtención de secuencia axial y posteriores reconstrucciones multiplanares y volumétricas. Las resonancias fueron leídas por un experto neurorradiólogo.

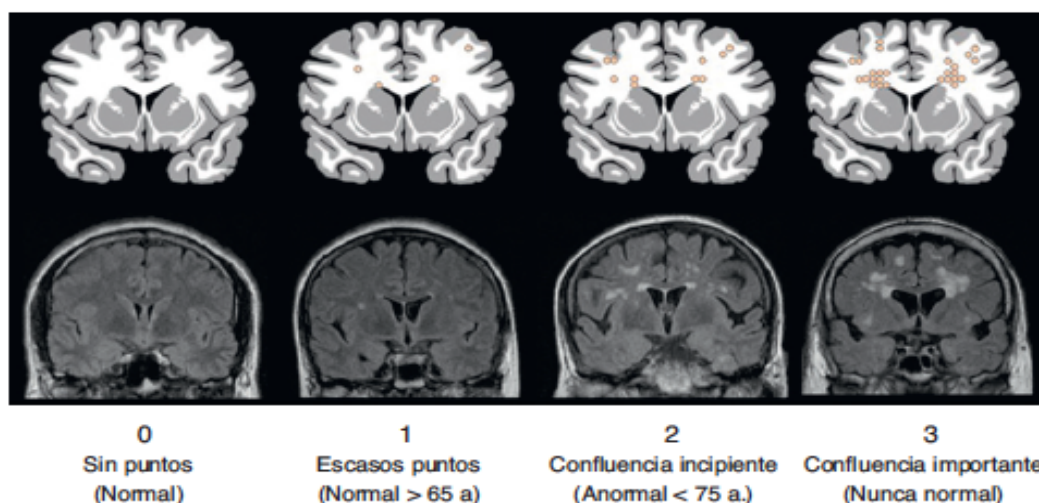
La patología cerebral vascular se estudió siguiendo las recomendaciones estipuladas por el consorcio NINDS y la CNS <sup>274</sup>. Se evaluó la presencia de infartos lobares (tamaño > 1,5 cm), infartos lacunares (tamaño < 1,5 cm) y lesiones de sustancia blanca (tamaño > 5 mm) que se distinguieron de espacios perivasculares siguiendo los criterios establecidos en el Cardiovascular Health Study (**Tabla 14**).

**Tabla 14.** Características en RM de las lesiones cerebrales hipertensas de sustancia blanca.

	Sustancia blanca		
	T1	FLAIR/densidad protónica	T2
Espacio perivascular	Disminuido	Isointenso	Aumentado
Cambio isquémico	Isointenso	Aumentado	Aumentado
Infarto	Disminuido	Aumentado	Aumentado
	Sustancia gris		
	T1	FLAIR/densidad protónica	T2
Espacio perivascular	Disminuido	Isointenso	Aumentado
Cambio isquémico	N/A	N/A	N/A
Infarto	Disminuido/Isointenso	Aumentado	Aumentado

Para el análisis de las lesiones de sustancia blanca se aplicó la escala de Fazekas et al <sup>245</sup>. Las lesiones fueron clasificadas en tres categorías: grado 1 (leve): lesiones únicas menores de 10 mm de y/o confluencia de lesiones de diámetro menor de 20 mm; grado 2 (moderado): lesiones únicas de tamaño entre 10-20 mm y áreas hiperintensas unidas mediante “puentes de conexión” de diámetro mayor a 20 mm; grado 3 (grave): lesiones únicas o confluentes de diámetro superior a 20 mm <sup>276</sup>. Los grados 1 son normales a cualquier edad, mientras que el grado 2 puede ser normal en mayores de 75 años y el grado 3 es siempre anormal <sup>277</sup>. Para el análisis semicuantitativo se aplicó la escala ARWMC (Age Related White Matter Changes) de la European Task Force para el estudio de leucoaraiosis <sup>278</sup>.

**Figura 11.** Escala ARWMC para la valoración de imágenes puntiformes de la sustancia blanca mediante TC y RM. Adaptado de Medrano-Martorell.



Las lesiones periventriculares se puntuaron de 0-3 (0: ausentes, 1: casquetes, 2: halo y 3: lesiones irregulares periventriculares que se extienden hacia sustancia blanca) en las astas frontales, occipitales y paredes de los ventrículos laterales.

También fue valorada la atrofia subcortical mediante el índice bifrontal calculado como el ancho biventricular a nivel de las astas frontales entre el total del volumen cerebral a ese nivel (rango 0,21-0,45) <sup>279</sup>.

**2. SPECT (tomografía por emisión de positrones)**- la exploración se realizó en los 30 minutos tras la administración intravenosa del trazador <sup>99m</sup>Tc-HMPAO (dosis: 720MBq) obteniéndose imágenes gammagráficas tipo SPECT con el detector focalizado en calota craneal. La lectura de las imágenes obtenidas fueron valoradas por expertos en medicina nuclear. Los hallazgos se clasificaron mediante una escala visual cualitativa en 3 categorías: I ausencia de lesiones, II hipoperfusión focal y III hipoperfusión difusa <sup>280</sup>.

#### **5.2.4.4. Valoración neuropsicológica**

Los pacientes fueron valorados por dos neuropsicólogas expertas mediante un protocolo predeterminado que incluía una batería de test que abarcaban los diferentes dominios cognitivos (**Tabla 15**).

Los resultados se convirtieron a z-scores para su mejor comparación. Se consideró que un dominio cognitivo estaba alterado si presentaba un z-score inferior a -1.5DE <sup>282</sup>. La presencia de un dominio con puntuaciones alteradas fue considerado como presencia de deterioro cognitivo.

**Tabla 15.** Ámbitos y test a aplicar en la evaluación neuropsicológica. Modificado de la Academia Americana de Neurología (AAN) <sup>282</sup>.

DOMINIO COGNITIVO		TEST		RESULTADOS
<b>Atención y velocidad de procesamiento</b>	Memoria operativa	Subtest Dígitos Directos e Inversos (WAIS III)		Tamayo et al., 2012 <sup>283</sup> Peña-Casanova et al., 2009 <sup>284</sup> Weschler., 1999 <sup>285</sup>
	Atención	Subtest Búsqueda de Símbolos (WAIS III)		Weschler., 1999 <sup>285</sup>
		Trail Making Test-A		Tamayo et al., 2012 <sup>283</sup> Peña-Casanova et al., 2009 <sup>284</sup>
<b>Funciones ejecutivas (FE)</b>	Flexibilidad	Trail Making Test -B		Tamayo et al., 2012 <sup>283</sup> Peña-Casanova et al., 2009 <sup>284</sup>
	Deducción	WCST	Categorías completas	Heaton et al., 1981 <sup>286</sup>
	Flexibilidad		Respuestas perseverativas	
			Errores perseverativos	
<b>Habilidades visuo espaciales</b>		Figura Rey (copia)		Palomo et al., 2013 <sup>287</sup> Peña-Casanova et al., 2009 <sup>288</sup>
		Cubos (WAIS-III)		Weschler, 1999 <sup>285</sup>
<b>Lenguaje</b>	Fluencia fonémica	FAS		Ponton et al., 1996 <sup>289</sup>
	Fluencia semántica	Animales		Casals-Coll et al., 2013 <sup>290</sup>
		Frutas y vegetales		Peña-Casanova et al., 2009 <sup>291</sup>
<b>Memoria y aprendizaje</b>	Memoria verbal	TAVR	I	Mitrushina et al., 2005 <sup>292</sup>
			V	
			I-V	
			VI	
	Memoria visual	F. Rey	Rec inmediato	
Rec diferido			Peña-Casanova et al., 2009 <sup>288</sup>	

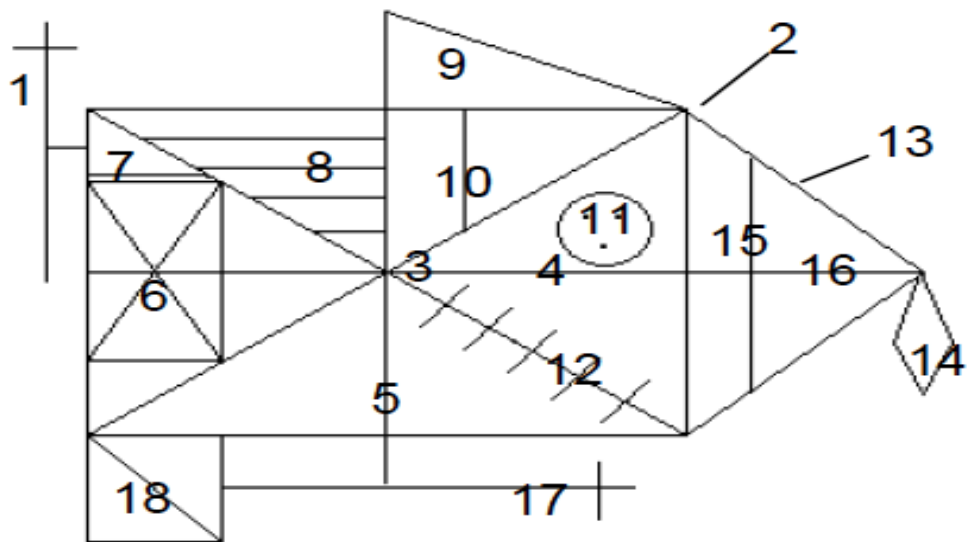
7. **Subtest de Cubos de la escala Wechsler <sup>285</sup>:** el sujeto tiene que reproducir con los cubos que se le entregan un modelo de dos colores (blanco y rojo), cuya dificultad se va incrementando. Entre las funciones implicadas se encuentra la organización perceptual, coordinación visuomotora visualización espacial y habilidad para la conceptualización abstracta y análisis y síntesis.

8. **Subtest de búsqueda de símbolos de la escala Wechsler** <sup>285</sup>: 60 ítems consistentes en grupos pareados de símbolos; el sujeto debe indicar si uno de los símbolos clave aparece en el grupo de búsqueda. Evalúa rapidez y precisión perceptiva y velocidad para procesar información visual simple.
9. **Figura de Rey**: el test fue desarrollado por Rey (1941) <sup>293</sup> y posteriormente estandarizado por Osterreith (1944) <sup>294</sup>. El test de Rey proporciona datos sobre percepción visual, capacidad visuconstructiva gráfica, memoria visual y capacidad de planificación y organizativa <sup>295, 296</sup>. Para su elaboración se le administra al paciente una hoja de papel en blanco en posición horizontal y un lápiz. Se utilizaron las instrucciones del manual de Meyers y Meyers <sup>297</sup>.

Las variables consideradas fueron las siguientes: a) copia exactitud: calidad de copia, reflejo de la capacidad visuconstructiva; b) recuerdo inmediato: exactitud del dibujo a los 3 minutos y d) recuerdo diferido: exactitud del dibujo a los 30 minutos.

La puntuación de exactitud en la copia y los recuerdos se obtuvo de la suma de elementos reproducidos correctamente. En este sistema de puntuación la figura se encuentra dividida en 18 elementos (**Figura 12**) que se puntúan con 0,5, 1 o 2, dependiendo de la exactitud, deformación y localización de cada elemento. La puntuación máxima es de 36 en cada una de las tres variables. Inmediatamente después del recuerdo diferido se administró el ensayo de reconocimiento.

Para la normalización de los datos se usaron los resultados del proyecto NEURONORMA para la figura de Rey <sup>287, 288</sup>.



**Figura 12.** Figura de Rey- Osterreith, se señalan cada uno de los 18 elementos a puntuar.

10. **Pruebas de aprendizaje verbal de Rey** <sup>298</sup>: examina el recuerdo verbal inmediato, proporciona una curva de aprendizaje y permite interpretaciones sobre las estrategias de aprendizaje utilizadas, analizando la vulnerabilidad a la interferencia proactiva y retroactiva. Valora tanto la memoria inmediata como a largo plazo y, permite comparar la eficacia del recuerdo y el aprendizaje.

Se presentan 15 palabras no relacionadas (lista A) durante 5 ensayos, y se evalúa en recuerdo inmediato después de cada ensayo. Posteriormente se presenta una lista nueva que contiene 15 palabras (lista B), que sirve como interferencia. Se solicita la evocación inmediata y tras 20 – 30 minutos.

La puntuación de cada ensayo es el número de palabras correctamente recordadas tanto en el recuerdo inmediato como en el diferido; además, se obtiene una puntuación de interferencia y otro de reconocimiento. Con estos puntajes se puede evaluar la curva de aprendizaje a lo largo de los 5 ensayos, la interferencia retroactiva (de la Lista B sobre el recuerdo de la lista A), esto

es, cuando la reproducción de la segunda lista es suficiente para “borrar” las huellas de memoria de la primera o la interferencia proactiva (de la lista A sobre la lista B) en donde el sujeto es capaz de repetir únicamente las palabras de la primera lista y la exactitud del recuerdo.

Se compararon los datos normativos con aquellos obtenidos en el estudio de Mitrushina <sup>292</sup>.

11. **Trail Making Test (TMT):** este test se encuentra incluido en la Batería Neuropsicológica de Halstead-Reitan <sup>299</sup>. Es una medida de velocidad visuomotora, rastreo visual, atención, función motora, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento y FE <sup>295, 300</sup>.

El test consta de dos partes, A y B, que se deben realizar de forma precisa y tan rápida como sea posible. En el TMT-A números del 1 al 25 se encuentran distribuidos al azar en una hoja de papel, el sujeto debe conectar con una línea en orden consecutivo creciente (de menor a mayor) lo más rápidamente posible. En el TMT-B, el examinado debe conectar dibujando una línea números (1-13) y letras (A-L) de forma alterna (es decir, 1-A-2-B- 3-C, etc.).

Se considera que la parte A evalúa habilidades motoras, visuo-espaciales de búsqueda visual y atención sostenida; mientras que la parte B implica además flexibilidad mental y atención dividida <sup>292</sup>.

La puntuación en cada parte representa la cantidad de tiempo en segundos necesario para completar la tarea, no se estableció un tiempo límite para su realización.

Para la normalización de los datos se usaron los resultados del proyecto NEURONORMA para TMT <sup>283, 284</sup>.

12. **Subtest de Dígitos de la Escala de Wechsler** <sup>285</sup>: Es una tarea de atención y memoria que consta de 2 partes: en la primera, el sujeto debe repetir una secuencia de números en el mismo orden que se le presenta y, en la segunda, en el orden inverso a su presentación.

La versión directa se considera una medida de la eficacia de la atención verbal <sup>295</sup>, más que de la memoria. La tarea de dígitos inversos implica un rastreo mental en el que intervienen procesos verbales y visuales, así como memoria de trabajo <sup>301</sup>.

La tarea consistía en repetir secuencias cada vez mayores de dígitos en orden directo y luego inverso. Se utilizó la versión española del test <sup>302</sup>. Se administró según las normas propuestas en el manual WAIS-III <sup>285</sup>, lo que implicó la administración de dos intentos para cada *span*, hubiese o no error en el primer intento. Se puntuó el último ítem realizado que equivale al *span*. El rango de puntuaciones era de 0 a 9 para los dígitos directos, y de 0 a 8 para los inversos.

Para la normalización de los datos se usaron los resultados del proyecto NEURONORMA para *span* verbal <sup>283, 284</sup>.

13. **Fluidez verbal**: las tareas de fluencia verbal proporcionan datos sobre atención, memoria a corto plazo, habilidad para iniciar y mantener la producción de palabras, flexibilidad mental, capacidad de inhibición de respuesta, velocidad de procesamiento mental y memoria semántica <sup>303</sup>.

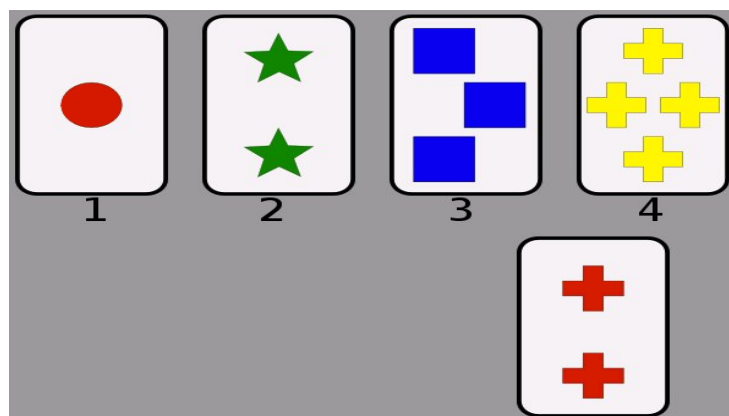
**Fluidez fonológica**: se pidió al sujeto que generase tantas palabras iniciadas por una letra específica como le fuese posible durante 60 segundos. Se realizó la tarea para las letras F, A y S. No se permitieron nombres propios ni palabras derivadas.



**Fluidez semántica:** se utilizaron 2 categorías semánticas: animales, frutas y verduras. Se concedieron 60 segundos para cada una de las categorías. Se dieron las instrucciones descritas en el manual del test de Barcelona <sup>302</sup>. Sólo se contabilizaron las respuestas correctas; las intrusiones o repeticiones no se tuvieron en cuenta, así como los dos géneros de la misma especie. Se pidió al sujeto que generase tantas palabras como le fuese posible. Para la corrección se utilizaron los datos normativos especificados en el proyecto NEURONORMA para fluencia verbal semántica <sup>290, 291</sup> y los aportados por Ponton et al. Para fluidez fonológica <sup>289</sup>.

14. **Test de calificación de tarjetas de Wisconsin (WCST)** <sup>286, 304</sup>: evalúa la capacidad para generar criterios de clasificación pero sobretudo la capacidad para cambiar de criterio de clasificación (flexibilidad) en base a cambios repentinos en las condiciones de la prueba; se considera una herramienta útil para detectar disfunción del lóbulo frontal <sup>305</sup>.

Consiste en una base de 4 cartas que tienen 4 figuras geométricas diferentes (círculo, cruz, estrella y triángulo), las cuales a su vez tienen dos propiedades, número y color. Al sujeto se le proporcionan dos grupos de 64 cartas cada



**Figura 13.** Representación de las cartas usadas en la realización del test de Wisconsin

uno, las cuales están compuestas por las combinaciones de tres clases de atributos: forma (triángulo, estrella, cruz, círculo), color (rojo, azul, verde, amarillo) y número (uno, dos, tres o cuatro elementos). Se le indica al sujeto que debe colocar cada carta de respuesta debajo de las cartas estímulo, según donde piense que debe ir de acuerdo a un criterio que el mismo sujeto tiene que generar (color, forma, número).

El sujeto debe comenzar primero por color, tras 10 respuestas consecutivas correctas, se cambia al criterio de forma y posteriormente al de número, sin indicarle el cambio de criterio. El test finaliza cuando se han completado 6 categorías correctas o cuando se han colocado las 128 cartas.

Se consideraron variables para la prueba:

- N° de categorías completas: se refiere al número de secuencia de 10 emparejamientos consecutivos correctos según la categoría que el sujeto completa con éxito durante la administración del test. Las puntuaciones pueden oscilar de un mínimo de 0 a un máximo de 6.
- Respuestas perseverativas: cuando el sujeto persiste en responder a una característica del estímulo que no es correcta, la respuesta se considera una perseveración hacia ese criterio.
- Errores perseverativos: aquellos ensayos en los que el participante ha clasificado su tarjeta atendiendo al principio de perseveración y no al principio de clasificación.

Para su corrección se usaron los datos normativos para el test aportados en el manual <sup>286</sup>.

#### **5.2.4.5. Valoración de ansiedad, depresión y calidad de vida**

**1. Inventario de depresión de Beck (BDI)** <sup>306</sup>: consta de 21 ítems en el que se incorporan componentes cognitivos, conductuales y somáticos de depresión. En cada uno de los ítems se establecen cuatro manifestaciones graduadas, de menor a mayor presencia del síntoma en concreto, siendo evaluadas en una escala de 0 a 3 puntos, oscilando la puntuación total de la prueba entre 0 y 63. Al paciente se le pide que señale la opción, en cada ítem, que describa mejor sus sentimientos durante la última semana.

Para calificarlo, se considera puntajes de 0-9 ausencia de depresión; 10-18 depresión ligera, 19-29 depresión moderada y 30-63 depresión grave <sup>307</sup>.

**1. Escala de valoración de ansiedad de Hamilton (HADS)** <sup>308</sup>: escala heteroadministrada que valora el grado de ansiedad del paciente. Consta de un total de 14 ítems que evalúan los aspectos psíquicos, físicos y conductuales de la ansiedad. Además, un ítem evalúa específicamente el ánimo deprimido. Se aplica mediante entrevista semiestructurada, en la que el entrevistador evalúa la gravedad de los síntomas utilizando 5 opciones de respuesta ordinal: 0 ausencia de síntoma; 4 síntoma muy grave o incapacitante. La puntuación total puede oscilar en un rango de 0 (ausencia de ansiedad) a 56 (máximo grado de ansiedad)

Proporciona una medida global de ansiedad, que se obtiene sumando la puntuación obtenida en cada uno de los ítems. Los puntos de corte recomendados son: 0-13: no ansiedad; 14-17: ansiedad leve; 18-24: ansiedad moderada; > 25 ansiedad grave.

**2. Cuestionario de Salud SF-36:** es una escala genérica que proporciona un perfil del estado de salud.

El cuestionario está compuesto por 36 preguntas (ítems) que valoran los estados tanto positivos como negativos de salud a través de la evaluación de 8 apartados (Tabla 16). Cada ítem se evalúa de 100 (ninguna dificultad) a 0 (extrema dificultad), por lo que a mayor puntuación mejor estado de salud. Los resultados fueron comparados con los valores normativos para la población española<sup>309</sup>.

**Tabla 16.** Categorías exploradas mediante la escala SF-36 con su significado atendiendo a la puntuación.

DIMENSIÓN	Nº	PEOR PUNTUACIÓN (0)	MEJOR PUNTUACIÓN (100)
FUNCIÓN FÍSICA	10	Muy limitado para realizar actividades físicas, incluido bañarse o ducharse, debido a la salud.	Realiza todo tipo de actividades físicas incluidas las más vigorosas sin ninguna limitación.
ROL FÍSICO	4	Problemas con el trabajo u otras actividades diarias por la salud.	No problemas en el trabajo/otras actividades diarias por la salud.
DOLOR	2	Dolor muy intenso y limitante.	No dolor ni limitaciones por él.
SALUD GENERAL	5	Evalúa como mala la propia salud y cree posible que empeore.	Evalúa la propia salud como excelente.
VITALIDAD	4	Cansado y exhausto todo el tiempo.	Dinámico y lleno de energía.
FUNCIÓN SOCIAL	2	Interferencia extrema con las actividades sociales, debido a problemas físicos o emocionales.	Actividades sociales normales sin ninguna interferencia debido a problemas físicos o emocionales.
ROL EMOCIONAL	3	Problemas de trabajo y otras actividades diarias debido a problemas emocionales.	Ningún problema con el trabajo u otras actividades diarias debido a problemas emocionales.
SALUD MENTAL	5	Sentimiento de angustia y depresión durante todo el tiempo.	Sentimiento de felicidad, tranquilidad y calma siempre.
TRANSICIÓN DE SALUD	1	Cree que su salud es mucho peor que hace un año.	Cree que su salud es mucho mejor que hace un año.

#### 5.2.4.6. Estudio electroneuro/miográfico.

El estudio fue realizado usando técnicas estandarizadas de estimulación superficial. El protocolo de evaluación incluyó la exploración de las conducciones nerviosas

sensitivas del nervio mediano, cubital y sural y de las conducciones motoras de los nervios mediano, cubital, peroneal y tibial siguiendo las guías previamente establecidas<sup>310</sup>. Los criterios mínimos para el diagnóstico electrofisiológico de PNP distal simétrica es la anormalidad de la exploración en dos nervios, uno de los cuales debe ser sural. La presencia de PNP se diagnosticó si ambas alteraciones, clínicas y electroneurográficas estaban presentes. Clínicamente, el diagnóstico de PNP se consideró ante la presencia de reflejos aquíleos disminuidos o ausentes y/o reducción de la sensibilidad vibratoria de manera distal (<6/8 en el diapasón). La presencia de disminución de fuerza o atrofia muscular no era necesaria. En los estudios de conducción nerviosa, el diagnóstico de PNP requirió la disminución o ausencia de la amplitud de los potenciales de acción sensitiva o motora una velocidad de conducción superior al 80% del límite inferior normal y signos típicos en el electromiograma con actividad espontánea en lesiones agudas y signos reinervación en fases subagudas o crónicas. Una PNP desmielinizante pura requería una velocidad de conducción inferior al 80% del límite inferior de la normalidad, una latencia distal superior al 125% del límite superior y ondas F prolongadas o ausentes. La presencia de aumentos de la latencia motora de manera aislada no es un criterio suficiente. Si las conducciones de los nervios peroneal y sural era normal, el estudio podía ser apto. El diagnóstico de MM requería debilidad del músculo inervado por el nervio afecto.

Los valores normativos para las conducciones sensitivas y motoras se recogen en las **tablas 17 y 18** respectivamente<sup>311, 312</sup>.

**Tabla 17.** Valores normales de las velocidades de conducción motora de los principales nervios evaluados.

<b>Nervio</b>		<b>Amplitud</b>	<b>VCM (m/S)</b>	<b>Ld (ms)</b>	<b>Distancia (cm)</b>
Mediano	Abductor pollicis brevis (APB)	≥ 4,0	≥ 49	≤ 4,4	7
Cubital	Abductor digiti minimi (ADM)	≥ 6,0	≥ 49	≤ 3,3	7
Radial	Extensor indicis proprius (EIP)	≥ 2,0	≥ 49	≤ 2,9	4-6
Peroneal	Extensor digitorum brevis (EDB)	≥ 2,0	≥ 44	≤ 6,5	9
Peroneal	Tibialis anterior (TA)	≥ 3,0	≥ 44	≤ 6,7	5-10
Tibial	Abductor hallucis brevis (AHB)	≥ 4,0	≥ 41	≤ 6,3	9

VCM: velocidad de conducción motora; Ld: latencia distal.

**Tabla 18.** Valores normales de las velocidades de conducción sensitiva de los principales nervios evaluados.

<b>Nervio</b>		<b>Amplitud</b>	<b>VCS</b>	<b>Ld</b>	<b>Distancia</b>
Mediano	Dedo 2	≥ 20	≥ 50	≤ 3,5	13
Cubital	Dedo 5	≥ 17	≥ 50	≤ 3,1	11
Radial	Tabaquera	≥ 15	≥ 50	≤ 2,9	10
Sural		≥ 6	≥ 40	≤ 4,4	14
Peroneo superficial	Tobillo lateral	≥ 6	≥ 40	≤ 4,4	14

VCS: velocidad de conducción sensitiva; Ld: latencia distal.

### 5. 2.4.7. Valoración oftalmológica.

Los pacientes fueron valorados por un experto en neurooftalmología dónde se les realizó una exploración oftalmológica completa que incluía:

–Agudeza visual (AV).

–Biomicroscopía del segmento anterior.

–Funduscopia con lentes de 20 y 90D.

–Exploración mediante tomografía de coherencia óptica (TCO): un neurooftalmólogo experto realizó SD-TCO Cirrus (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublín, California, EE.UU.). La TCO es una herramienta no invasiva de alta resolución que nos permite acceder directamente a la retina para medir el grosor de la capa de fibras nerviosas (CFNR) peripapilares, parámetro que se ha demostrado reproducible y útil para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de la patología del nervio óptico <sup>313</sup>. La retina comparte el mismo origen embriológico que las áreas cerebrales responsables de la cognición, tiene una barrera hemato-encefálica similar a la cerebral y contiene fibras amielínicas por lo que se considera una estructura ideal para monitorizar cambios neurodegenerativos <sup>314, 315</sup>. Además, es una herramienta útil para el diagnóstico y la monitorización de enfermedades oftalmológicas como el glaucoma y la degeneración macular. Algunos estudios han demostrado que el grosor de la CFNR y la mácula están inversamente relacionados a la gravedad de la esclerosis múltiple (EM) y de la ataxia espino-cerebelosa y que el grosor foveal está inversamente relacionado con la gravedad de la enfermedad de Parkinson, proporcionando evidencia de que la TCO es una herramienta útil como marcador de las enfermedades neurodegenerativas <sup>316-318</sup>. Ahora bien, el propio envejecimiento disminuye el espesor de la CFNR por sí mismo, especialmente en los cuadrantes superior e inferior, sin necesidad de patología asociada <sup>319</sup>.

### 5.3 Análisis de datos

Para el análisis de los datos se utilizó el programa SPSS (Statistical Package for Social Science, SPSS Inc.) versión 20.0 para Windows. Las variables cualitativas se resumen con su distribución de frecuencias y las cuantitativas en media y

desviación estándar (DE). La comparación entre dos grupos se realizó con el test  $\chi^2$  o el test exacto de Fisher para variables dicotómicas. Para la comparación de variables cuantitativas con cualitativas se utilizó el test de la U de Mann-Whitney o el test de Kruskal Wallis. Para contrastar la media de la muestra frente a un valor teórico se utilizó el test de la t de Student de una muestra para varianzas desconocidas. Se ajustaron modelo de regresión lineal para explicar los factores asociados a las variables resultado MoCA, test cognitivos, ARWMC, DTSA, Doppler, amplitud de los nervios explorados mediante ENG y subescalas de la escala SF-36. Se incluyeron las variables biológicamente relevantes. Los resultados se expresan con el parámetro del modelo (beta o slope) y su IC95%. En todos los contrastes se rechazó la hipótesis nula con  $p < 0,05$ .

#### **5.4 Aspectos éticos.**

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética para Investigación Clínica (CEIC) con el código HULP: PI-1376.

A cada paciente se le solicitó el consentimiento para la inclusión en el estudio tras informarle apropiadamente. La recogida, almacenamiento y tratamiento de la información del paciente se realizó conforme a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.





## SECCIÓN E

# 6. RESULTADOS

---

## 6.1 Estudio descriptivo de la muestra

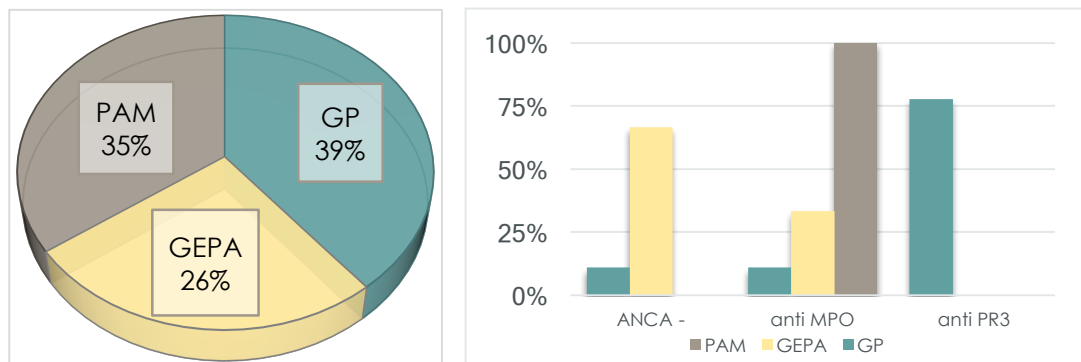
### 6.1.1 DATOS EPIDEMIOLÓGICOS.

23 pacientes fueron reclutados procedentes de los servicios de Nefrología y Medicina Interna del Hospital Universitario La Paz con diagnóstico de vasculitis ANCA positiva. 13 pacientes eran mujeres (56,5%) frente a 10 varones (43,5%). La media de edad a la evaluación fue de 58,78 años (desviación estándar (DE) 14,78). Nueve pacientes (39,1%) tenían un diagnóstico de GPA, seis (26,1%) de GEPA y ocho (34,8%) de PAM (**Figura 9**). Todos los pacientes cumplían los criterios de CH/AAR para GEPA, GP y PAM.

El 21,7% (5/23) de los pacientes eran ANCA negativos al diagnóstico correspondiendo 4/5 pacientes a GEPA seronegativas. Todos los pacientes con

diagnóstico de PAM presentaban anticuerpos MPO. En total el 47,8% eran anticuerpos anti MPO y el 30,4% anti PR3 (**Figura 9**).

**Figura 14.** a ) Distribución de las frecuencias de las VAA en la muestra y b) frecuencia de los ANCA-MPO y PR3 según el tipo de vasculitis.



La media de la duración de la enfermedad fue de 102,61 meses (DE 99,99). Todos los pacientes se encontraban en remisión completa en el momento de la valoración con una media de 311 semanas (DE 364,98). La media de recaídas fue de 0,91 (DE 1,24). Solo un paciente presentaba otra enfermedad autoinmune asociada, un síndrome antifosfolípido (SAF). Entre las comorbilidades, 17 pacientes (73,9%) tenían HTA diagnosticada, 5 presentaban DM (21,7%), 1 tenía una FA (4,3%) y 1 paciente era EPOC (4,3%) (**Tabla 19**).

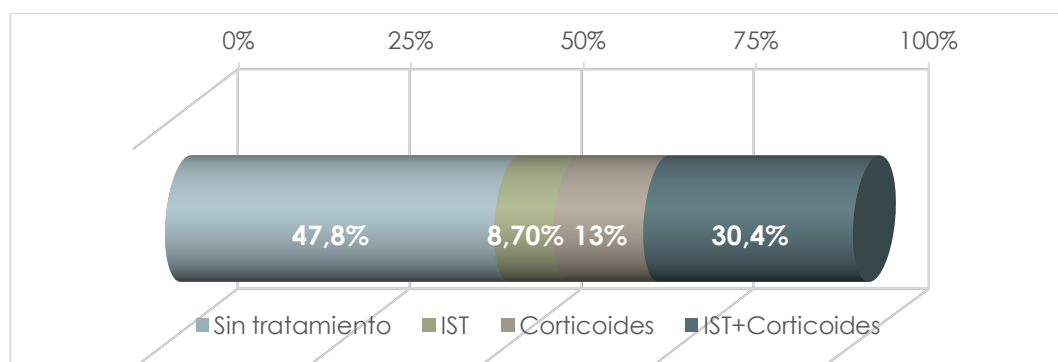
**Tabla 19.** Resumen de las características demográficas de los pacientes.

Variables	Incluidos
<b>Datos epidemiológicos</b>	
Sexo mujer, n (%)	13 (56,5)
Edad, media años (DE)	58.78 (14,78)
ANCA positivos al diagnóstico, n (%)	18 (78,3)
Biopsia diagnóstica de VAA, n (%)	20 (87)
Duración de la enfermedad, media meses (DE)	102,61 (99,99)
Tiempo en remisión completa, media semanas (DE)	311,55 (364,98)

Variables	Incluidos
<b>Enfermedades concomitantes</b>	
Otras enfermedades autoinmunes, n (%)	1 (4,3)
DM, n (%)	5 (21,7)
HTA, n (%)	17 (73,9)
FA, n (%)	1 (4,3)
Fumador activo, n (%)	1 (4,3)
EPOC, n (%)	1 (4,3)
Tratamiento anticoagulante, n (%)	5 (21,7)
Tratamiento antiagregante, n (%)	3 (13)

En el momento de la valoración 11 pacientes (47,8%) no seguían tratamiento específico de la enfermedad, un 13% se mantenía en tratamiento con corticoides a dosis bajas, un 8,7% seguía tratamiento con inmunosupresores (IST) y el 30,4% de los pacientes tomaban tanto corticoides como IST. Entre los IST utilizados se encontraban la AZA en 4 pacientes, ciclofosfamida en dos pacientes, MFM en un paciente y una asociación de MFM y tacrólimus en dos pacientes con trasplante renal (Figura 10).

**Figura 15.** Distribución del tipo de tratamiento al momento de la valoración.

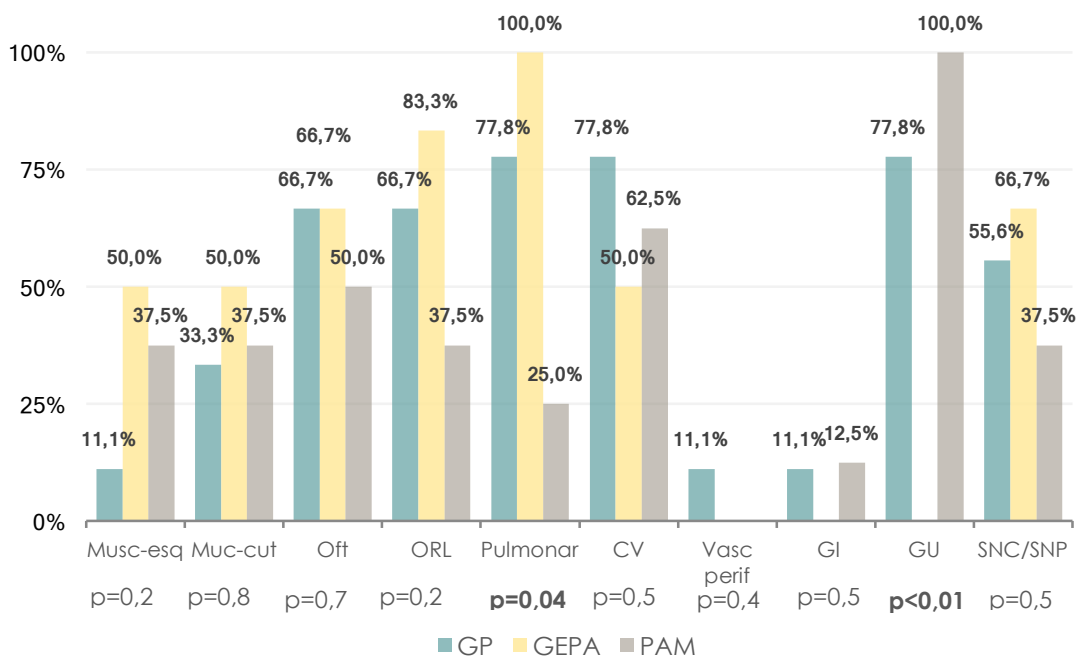


## 6.1.2 MANIFESTACIONES SISTÉMICAS.

Los datos sobre la afectación sistémica a lo largo de la enfermedad fueron recogidos mediante revisión de la historia clínica.

Las órganos más frecuentemente involucrados fueron el riñón, el aparato cardiovascular y el pulmonar, en 15 pacientes (65,2%); seguido de la afectación ORL y oftalmológica en 14 pacientes (60,9%) (**Figura 16**). Menos frecuentemente, se vieron involucrados el sistema muco-cutáneo (9 pacientes), músculo-esquelético (7 pacientes) y gastrointestinal (2 pacientes). La puntuación media en la escala VDI fue de 8,74 (DE 3,65) en el momento de la recogida de datos.

**Figura 16.** Frecuencia de la afectación por órganos de las VAA.



Musc-esq: musculoesquelética. Muc-cut: muco-cutánea; Oft: oftalmológica, ORL: otorrinolaringológico; CV: cardiovascular; Vasc perif: enfermedad vascular periférica; GI: gastrointestinal; GU: genitourinario; SNC/SNP: sistema nervioso central o periférico.

### 6.1.3 AFECTACIÓN NEUROLÓGICA.

El 56,5% de los pacientes habían presentado alguna afectación neurológica a lo largo de su enfermedad (Tabla 20). El tipo de VAA que más frecuentemente presentaban síntomas neurológicos fue la GEPA (4/6), seguido de la GP (5/9) y la PAM (4/8) ( $p=0.8$ ).

La manifestación más frecuente fue la afectación del SNP en 12 pacientes (52,2%) si bien sólo se disponía entre los antecedentes EMG del 60,4% de los pacientes. 9/12 pacientes presentaban un patrón polineuropático mientras que los otros 3 pacientes presentaban afectación en forma de MM.

**Tabla 20.** Afectación neurológica de los pacientes de nuestra serie con VAA.

<b>Afectación neurológica</b>	<b>Total</b> n=23 (%)	<b>GP</b> n=9 (%)	<b>GEPA</b> n=6 (%)	<b>PAM</b> n=8 (%)	<b>p</b>
Nervio periférico	12 (52,2)	5 (55,6)	3 (50)	4 (50)	0.09
PNP	9 (75)	4 (80)	1 (33,3)	4 (100)	-
MM	3 (25)	1 (20)	2 (66,7)	-	-
Miopatía	2 (8,7)	-	2 (33,3)	-	-
Paquimeningitis	1 (4,3)	-	-	1 (12,5)	0.4
Ictus	3 (13)	1 (11,1)	0	2 (25)	0.28
AIT	1 (33,3)	1 (100)	-	-	-
Hemorrágico	2 (66,7)	-	-	2 (100)	-
Neuritis óptica	2 (8,7)	-	1 (16,7)	1 (12,5)	0.3

PNP: polineuropatía; MM: mononeuritis múltiple; AIT: ataque isquémico transitorio; GP: granulomatosis con poliangeítis; GEPA: granulomatosis eosinofílica con poliangeítis; PAM: poliangeítis microscópica.

En tres (13%) pacientes había un antecedentes de Ictus sin diferencias entre las vasculitis ( $p=0,28$ ), de los cuales 1 paciente fue diagnosticado de AIT, otro de HSA no aneurismática y un tercero de infarto hemorrágico lobar.

La afectación craneal fue infrecuente siendo la principal manifestación la afectación del nervio óptico en dos pacientes (8,7%) en forma de neuritis óptica, en una paciente asociado a una paquimeningitis.

## 6.1.4 EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA

La exploración neurológica fue estrictamente normal en 6/23 pacientes. No se encontraron diferencias entre vasculitis ( $p=0,65$ ).

Por sistemas,

1. Nervios craneales: la valoración oftalmológica se detallará más adelante. Se encontró alteración del VIII nervio craneal con hipoacusia en 5/23 (21.7%) ( $p=0,9$ ).
2. Sistema motor: se valoraron los siguientes parámetros:
  - Balance muscular: se evaluó la fuerza según la escala Medical Research Council (MRC), puntuando la fuerza de 0 a 5 en 4 músculos (proximal y distal) de miembros superiores e inferiores (sumatorio 80)<sup>320</sup>. La media del sumatorio fuerzas fue de 79,22 (DE 2,95). El músculo más frecuentemente afectado fue el flexor dorsal del pie en 3/23 pacientes.
  - ROT: se valoraron los reflejos según la escala de 0 (ausente) a 4 (hiperreflexia<sup>321</sup>). 5/23 (21,7%) pacientes presentaban hiporreflexia aquilea bilateral. Un paciente presentaba un reflejo cutáneo plantar extensor unilateral.
4. Sensibilidad:
  1. Algésica: dos pacientes presentaban alteraciones de la sensibilidad algésica en forma de hipoestesia en hemicuerpo y en miembros inferiores respectivamente.

2. Vibratoria: 7 (30,4%) pacientes presentaban hipopalestesia en miembros superiores y 16 (69,6%) en miembros inferiores sin diferencias entre los tipos de vasculitis ( $p=0,77$  y  $p=0,49$  respectivamente).

5. Coordinación y marcha: sin hallazgos.

## 6.2. Valoración mediante pruebas complementarias.

### 6.2.1 CRIBADO DE DETERIORO COGNITIVO.

El test MoCA para cribado de deterioro cognitivo se pasó a 22 pacientes (uno fue excluido por bajo nivel de estudios) y se puntuó según protocolo. El punto de corte de la normalidad se sitúa en 26 puntos según guía; 14 pacientes (63,6%) obtuvieron puntuaciones inferiores (media 23,91 (DE 3,56);  $p=0,012$ ). No se observaron diferencias entre los diferentes tipos de vasculitis ( $p=0,63$ ) ni con el tipo de ANCA ( $p=0,97$ ).

Se diferenciaron según los dominios cognitivos y se comparó con los baremos ofrecidos por los autores ([http://www.mocatest.org/normative\\_data.asp](http://www.mocatest.org/normative_data.asp)) (Tabla 21).

Se observó que el dominio más afectado era el recuerdo diferido (media 1,77 puntos;  $p=0,000$ ), seguido de la atención valorado por la sustracción de 7 dígitos (media 2,26 puntos;  $p=0,012$ ) y la identificación de la letra A (media 0,773;  $p=0,043$ ).



**Tabla 21.** Puntuación MoCA de los pacientes VAA evaluados en comparación con los valores normativos

	<b>Rango</b>	<b>Puntuación media (n=22)</b>	<b>DE</b>	<b>Controles (normativos)</b>	<b>p</b>
<b>FE</b>					
Trazo	0-1	0,727	0,456	0,87 (0,34)	0,157
Cubo	0-1	0,682	0,477	0,71 (0,45)	0,784
Reloj	0-3	2,818	2,403	2,56 (0,65)	0,620
<b>Lenguaje</b>					
Identificación	2-3	2,95	0,21	2,88 (0,36)	0,116
Repetición	0-2	1,864	0,468	1,83 (0,37)	0,739
Fluidez	0-1	0,818	0,395	0,87 (0,34)	0,545
<b>Memoria</b>					
Recuerdo difer	0-5	1,773	1,269	3,73 (1,27)	<b>0,000</b>
<b>Atención</b>					
Span dígitos	0-2	1,682	0,568	1,82 (0,44)	0,267
Serie 7	0-3	2,364	0,902	2,89 (0,41)	0,012
Letra A	0-1	0,773	0,429	0,97 (0,18)	<b>0,043</b>
<b>Abstracción</b>					
Abstracción	0-2	1,773	0,611	1,83 (0,43)	0,665
<b>Orientación</b>					
Orientación	4-6	6,00	0,00	5,99 (2,20)	

En el análisis univariable (**tabla 22**) se objetiva una relación entre alteraciones en la puntuación MoCA y la presencia de HTA ( $p=0,01$ ; OR (IC 95%= 0,21 (0,03-1,25)). Además, a mayor puntuación en la escala VDI mayor tendencia a presentar alteraciones cognitivas según el test de cribado (10 vs. 6,5;  $p = 0,04$ ).

**Tabla 22.** Datos demográficos, factores de riesgo vascular y resultados de las pruebas complementarias según MoCA alterado (puntuación  $\leq 26$ ) o normal.

MoCA	Alterado $\leq 26$ n=14	Normal n=8	p
<b>Variables demográficas</b>			
Edad, media años (DE)	61,5 (14,59)	52,5 (14,51)	0,21
Sexo femenino, n (%)	9 (40)	4 (60)	0,66
Duración enfermedad, media meses (DE)	94,0 (98,93)	124 (110,51)	0,31
Tiempo remisión, media semanas (DE)	285,85 (358,68)	363,5 (414,7)	0,56
<b>Comorbilidades</b>			
DM, n (%)	3 (60)	2 (40)	1
HTA, n (%)	13 (81,3)	3 (18,8)	<b>0,01</b>
Fibrilación auricular, n (%)	1 (100)	0(0)	1
Tabaquismo, n (%)	1 (100)	0 (0)	1
<b>Tratamiento</b>			
Antiagregación, n (%)	3 (100)	0 (0)	0,27
Tratamiento corticoides y/o IST, n(%)	7 (58,33)	5 (41,67)	0,23
<b>Exploración y pruebas complementarias</b>			
VDI, media (DE)	10,0 (3,49)	6,5 (3,16)	<b>0,04</b>
Velocidad ACM, media (DE)	46,25 (16,05)	49,85 (7,48)	0,12
IP ACM, media (DE)	1,12 (0,23)	0,95(0,18)	0,14
IR ACM, media (DE)	0,64 (0,08)	0,6 (0,07)	0,17
Velocidad ACA, media (DE)	40,92 (8,29)	45,13 (11,69)	0,8
IP ACA, media (DE)	1,17 (0,29)	1,04 (0,15)	0,38
IR ACA, media (DE)	0,66 (0,09)	0,64 (0,06)	0,5
Velocidad ACP, media (DE)	34,14 (11,23)	33,4 (7,36)	0,88
IP ACP, media (DE)	1,17 (0,27)	0,99 (0,15)	0,09
IR ACP, media (DE)	0,67 (0,1)	0,62 (0,05)	0,07
Velocidad AV, media (DE)	33,09 (9,33)	32,63 (5,53)	0,97
IP AV, media (DE)	1,09 (0,22)	0,98 (0,18)	0,14

MoCA	Alterado $\leq 26$ n=14	Normal n=8	p
<b>Exploración y pruebas complementarias</b>			
IR AV, media (DE)	0,66 (0,79)	0,61 (0,06)	0,09
Velocidad AB, media (DE)	35,27 (8,29)	37,61 (5,99)	0,4
IP AB, media (DE)	1,21 (0,46)	0,88 (0,15)	0,11
IR AB, media (DE)	0,67 (0,15)	0,58 (0,07)	0,11
GIM derecha, media (DE)	0,69 (0,11)	0,75 (0,21)	0,56
GIM izquierda, media (DE)	0,78 (0,14)	0,73 (0,18)	0,31
Fazekas $\geq 2$ , n (%)	8 (100)	0 (0)	<b>0,02</b>
Puntuación ARWMC, media (DE)	6,31 (4,39)	1,33 (0,82)	<b>0,004</b>
Atrofia, media (DE)	0,34 (0,03)	0,29 (0,03)	<b>0,04</b>
SPECT alterado, n (%)	8 (88,9)	1 (11,1)	<b>0,05</b>
Valor ANCA, media (DE)	9,78 (23,07)	5,20 (7,90)	0,869
LDL, media (DE)	119,38 (48,95)	92,63 (26,21)	0,218
Hipertrigliceridemia, media (DE)	157,92 (75,91)	81,87 (21,40)	<b>0,005</b>
PCR, media (DE)	3,21 (5,46)	1,94 (1,87)	0,702

DM: diabetes, HTA: hipertensión arterial; IST: inmunosupresor; VDI: vasculitis damage index; VDI: vasculitis damage index; ACM: arteria cerebral media; ACA: arteria cerebral anterior; IP: índice de pulsatilidad; IR: índice de resistencia; ACP: arteria cerebral posterior; AB: arteria basilar; AV: arteria vertebral; IP: índice de pulsatilidad; IR: índice de resistencia; GIM: grosor íntima-media; ARWMC: age-related white-matter changes; LDL: lipoproteína de baja densidad; PCR: proteína C reactiva.

Al comparar los valores MoCA según los parámetros del Doppler se observa una tendencia a presentar velocidades medias menores en ACM, ACA y AB, mientras que los valores IP e IR tienden a estar incrementados en comparación con los pacientes con un test normal en todas las arterias exploradas. En cuanto a las pruebas de imagen cerebral puntuaciones  $\leq 26$  se asocian a mayor carga de lesiones de sustancia blanca (Fazekas  $\geq 2$ ) ( $p=0,02$ ; OR (IC 95%): 0,46 (0,24-0,87)), atrofia ( $p=0,01$ ) y alteraciones de la perfusión en el SPECT ( $p=0,05$ ; OR (IC 95%): 0,42 (0,17-1,06)). Además, valores elevados de TG parecen verse asociados de manera estadística con alteraciones en el test.

## ANÁLISIS MULTIVARIABLE

El análisis multivariable mediante regresión lineal para MoCA, mostró que el 90,7% de la variabilidad de la misma se explica por las variables incluidas (Tabla 23).

**Tabla 23.** Resultados del análisis multivariable mediante regresión lineal para la variable MoCA.

		Beta	IC 95%		p	R <sup>2</sup>
			Límite inferior	Límite superior		
1	Edad	-0,132	-0,973	0,709	0,568	0,821
	Sexo	-3,123	-12,021	5,774	0,270	
	Duración enfermedad	-0,014	-0,063	0,034	0,326	
	DM	2,291	-8,875	13,457	0,470	
	HTA	0,837	-13,970	15,664	0,831	
	Fumador	-5,664	-28,877	17,549	0,404	
	VDI	0,110	-1,547	1,767	0,802	
	LDL	0,000	-0,081	0,082	0,986	
	TG	-0,045	-0,169	0,079	0,258	
	ARWMC	-0,338	-1,911	1,234	0,452	
	SPECT	2,884	-3,454	9,221	0,189	
	GIM	-8,718	-50,669	33,234	0,466	
	IPACI	-3,908	-17,587	9,770	0,344	
6	Sexo	-3,031	-5,708	-0,353	<b>0,032</b>	<b>0,907</b>
	Duración enfermedad	-0,017	-0,027	-0,007	<b>0,005</b>	
	Fumador	-4,862	-9,616	-0,109	<b>0,046</b>	
	TG	-0,032	-0,043	-0,021	<b>0,000</b>	
	ARWMC	-0,592	-0,791	-0,393	<b>0,000</b>	
	SPECT	2,435	0,413	4,457	<b>0,025</b>	
	GIM	-5,479	-9,617	-1,340	<b>0,017</b>	
	IPACI	-11,970	-22,004	-1,935	<b>0,026</b>	

HTA: hipertensión arterial; DM : diabetes mellitus; VDI: vasculitis damage index; LDL: lipoproteína de baja densidad; HDL: lipoproteína de alta densidad; TAG: triglicéridos; ARWMC: Age related white matter changes; media; GIM: grosor íntima-media; IPACI: índice de pulsatilidad de arteria carótida interna.

Por cada punto incremental en el MoCA se relaciona con sexo masculino ( $p=0,032$ ), menor duración de la enfermedad (disminución 0,017 meses por incremento;  $p=0,005$ ), no fumadores ( $p=0,046$ ), menor trigliceridemia (disminución de 0,32 mg/dl de TG;  $p=0,000$ ), menor carga de lesiones en la ARWMC (disminución de 0,592 por punto de MoCA;  $p=0,000$ ), SPECT alterado ( $p=0,025$ ), GIM (disminución de 11,970 por punto de MoCA;  $p=0,026$ ) y menor IPACI (disminución de 5,479 unidades por unidad MoCA;  $p=0,017$ ).

## 6.2.2. VALORACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

La batería cognitiva se realizó en 21 pacientes; sin embargo, 3 pacientes fueron descartados del análisis estadístico por presencia de ictus previo (Tabla 24).

**Tabla 24.** Resultados según el dominio cognitivo explorado expresados en media y desviación estándar (DE) del estudio neuropsicológico largo y su correspondencia en z-score.

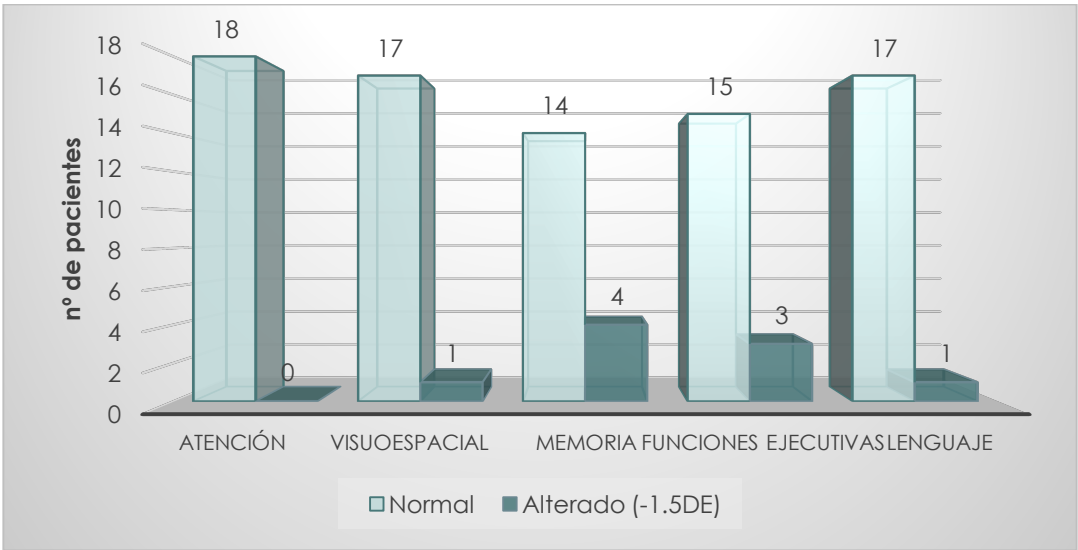
DOMINIO COGNITIVO		TEST	RESULTADOS		
			Media	DE	
<b>Atención y velocidad de procesamiento</b>	Memoria operativa	DS directo	5,94	0,772	
		DS indirecto	4,38	1,500	
	Atención	Símbolos	26,85	11,231	
		TMT-A	52,529	31,349	
<b>Funciones ejecutivas</b>	Flexibilidad	TMT-B	159,437	177,557	
	Deducción	WCST	Categoría completa	3,63	2,247
			Resp. Perseverativa	29,63	16,407
			Error perseverativo	24,50	13,481
Flexibilidad					
<b>Habilidades visoespaciales</b>		Figura Rey (copia)	32,00	8,275	
		Cubos	30,56	16,032	
<b>Lenguaje</b>	Fluencia fonémica	FAS	38,39	11,408	
	Fluencia semántica	Animales	18,56	7,318	
		Frutas y verduras	13,62	4,350	
<b>Memoria y aprendizaje</b>	Memoria verbal	TAVR	I	5,235	2,107
			V	10,50	2,915
			I-V	40,28	13,323
			VI	8,71	4,165
	Memoria visual	Rey	Recuerd inmediato	17,77	6,457
			Recuerdo diferido	14,14	7,892

DS: digit span; TMT: trail making test; WCST: test de las tarjetas de Wisconsin; TAVR: test de aprendizaje verbal de Rey; I: recuerdo en el primer intento; V: recuerdo en el 5º intento; I-V: sumatorio del recuerdo global en los 5 intentos; VI: recuerdo tras interferencia; Fig Rey: figura compleja de Rey.

El dominio más afectado fue el de la memoria (**Figura 17**), con z-scores  $< -1,5$  en 4 pacientes (22,22%), seguido por las FE en 3 pacientes (16,67%). Dentro de las FE se evaluaron dos sub-dominios <sup>280</sup> 1) la flexibilidad a través de las respuestas perseverativas en el WCST y el TMT-B [media z-score -0,59; DE 0,93], 2 pacientes (11,11%) z-scores alteradas, 2) y la deducción por las categorías correctas del WCST [mean z-score 1,10; DE 2,168] con 4 pacientes con z-score  $< -1,5$  (22,22%). Algunos autores incluyen la fluencia verbal como función ejecutiva que valora la generación; sin embargo, en este estudio incluimos la prueba en la valoración del lenguaje.

En el resto de los dominios se observaron z-scores  $< -1,5$  en 1 paciente en el lenguaje (5,55%) y 1 en las funciones visuoespaciales (5,55%). Ningún paciente mostró alteraciones reseñables en atención. En total, 7 pacientes (38,88%) presentaban alteración en al menos un dominio siendo sugestivo de deterioro cognitivo.

**Figura 17.** Número de pacientes con z-score normal/alterado para cada una de las áreas cognitivas exploradas.



## ANÁLISIS UNIVARIABLE

Se compararon los resultados en los z-scores con la alteración en las pruebas de imagen (Tabla 25).

**Tabla 25.** Z-score (media, DE) de las diferentes áreas neuropsicológicas según la el grado Fazekas en RM y la presencia de alteraciones en la perfusión en el SPECT.

	Fazekas			SPECT		
	Grado 0-1 (n=7)	Grado $\geq$ 2 (n=3)	P	Normal (n=6)	Alterado (n=4)	P
Atención	0,439 (0,912)	0,577 (0,930)	0,864	0,256 (0,808)	0,899 (0,839)	0,128
Visuoesp	0,983 (1,568)	0,835 (1,283)	0,529	0,596 (1,704)	1,240 (1,232)	0,456
Memoria	-0,065 (1,042)	-0,845 (0,884)	0,181	0,064 (1,073)	-0,817 (0,928)	0,097
FE	-0,151 (0,973)	-0,663 (1,514)	0,689	-0,585 (1,118)	-0,291 (1,339)	0,710
Lenguaje	-0,166 (0,748)	-0,387 (0,712)	0,689	-0,016 (0,725)	-0,474 (0,738)	0,456

Si bien no se encuentran alteraciones estadísticamente significativas sí parece existir una tendencia a obtener peores resultados en los pacientes con neuroimagen alterada. A mayor carga lesional en RM menor puntuación z-score en las diferentes áreas cognitivas, con diferencias mayores en memoria (-0.065 vs. -0.845;  $p=0.181$ ), FE (-0.151 vs -0.663;  $p=0.689$ ) y lenguaje (-0.166 vs. -0.387;  $p=0.689$ ). Además, la presencia de alteraciones en el SPECT parece presentar una tendencia a asociarse a menores z-score, principalmente memoria (0.064 vs. -0.817;  $p=0.097$ ), y lenguaje (-0.016 vs. -0.474;  $p=0.456$ ). La ausencia de significación estadística probablemente está relacionada con el pequeño tamaño muestral.

## ANÁLISIS MULTIVARIABLE

Se realizó un modelo de regresión lineal con los z-score de cada una de las áreas:

1. El modelo para el **z-score de atención** predice el 99,4% de la variabilidad de la misma (Tabla 26). El z-score se relaciona con varones ( $p=0,003$ ), edades mayores ( $p=0,008$ ), diabéticos ( $p=0,004$ ) y no-HTA ( $p=0,007$ ).

**Tabla 26.** Modelo de regresión lineal para el z-score en el dominio cognitivo de la atención.

		Beta	IC 95%		p	R <sup>2</sup>
			Límite inferior	Límite superior		
1	Edad	0.160	-0.188	0.508	0.108	0,989
	Sexo	-4.433	-8.954	0.088	0.051	
	Tiempo en remisión	-0.001	-0.005	0.003	0.335	
	Duración enfermedad	-0.007	-0.018	0.005	0.087	
	DM	2.609	-0.814	6.031	0.065	
	HTA	-5.182	-14.099	3.735	0.086	
	BDI	-0.070	-0.210	0.070	0.099	
	ARWMC	0.003	-0.175	0.180	0.873	
	PICA	-6.021	-15.750	3.708	0.081	
6	Edad	0.164	0.099	0.228	<b>0.008</b>	<b>0,994</b>
	Sexo	-4.460	-5.483	-3.436	<b>0.003</b>	
	Tiempo en remisión	-0.001	-0.001	0.000	<b>0.088</b>	
	Duración enfermedad	-0.007	-0.009	-0.004	<b>0.010</b>	
	DM	2.634	1.896	3.372	<b>0.004</b>	
	HTA	-5.258	-7.102	-3.414	<b>0.007</b>	
	BDI	-0.071	-0.101	-0.041	<b>0.009</b>	
	IPACI	-6.105	-8.104	-4.105	<b>0.006</b>	

ARWMC: age-related white matter scale; BDI: inventario de depresión de Beck; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; IPACI: índice de pulsatilidad de la arteria carótida interna; VDI: vasculitis damage index.



Por incremento en el z-score se asocia un menor tiempo en remisión (0,001 semanas;  $p=0,088$ ), descenso de 0,007 meses en la duración de la enfermedad ( $p=0,010$ ), de 6,105 uds de IPACI ( $p=0,006$ ) y de 0,071 puntos en la BDI ( $p=0,009$ ).

- El 92,8% de la variabilidad del **z-score de las habilidades visoespaciales** puede ser explicado por el modelo (Tabla 27).

**Tabla 27.** Modelo de regresión lineal para el z-score de las habilidades visoespaciales.

		Beta	IC 95%		p	R <sup>2</sup>
			Límite inferior	Límite superior		
1	Edad	0.152	-0.415	0.719	0.182	0,964
	Sexo	-1.877	-5.686	1.932	0.101	
	Tiempo en remisión	-0.003	-0.011	0.006	0.155	
	Duración enfermedad	-0.011	-0.043	0.021	0.145	
	VDI	0.139	-0.764	1.041	0.301	
	DM	2.212	-1.725	6.148	0.089	
	HTA	-0.350	-6.558	5.858	0.604	
	ARWMC	-0.379	-1.378	0.620	0.130	
	VmACM	-0.030	-0.151	0.092	0.198	
	IPACI	-12.202	-32.230	7.826	0.082	
3	Edad	0.160	0.052	0.268	<b>0.018</b>	<b>0,928</b>
	Sexo	-1.728	-3.043	-0.412	<b>0.025</b>	
	Tiempo en remisión	-0.003	-0.006	0.000	<b>0.047</b>	
	Duración enfermedad	-0.007	-0.016	0.001	<b>0.076</b>	
	DM	2.181	0.799	3.563	<b>0.015</b>	
	ARWMC	-0.407	-0.695	-0.118	<b>0.021</b>	
	VmACM	-0.020	-0.057	0.017	<b>0.186</b>	
	IPACI	-11.535	-16.848	-6.221	<b>0.006</b>	

ARWMC: age-related white matter scale; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; IPACI: índice de pulsatilidad de la arteria carótida interna; VDI: vasculitis damage index; VmACM: velocidad media de arteria cerebral media.

Por incremento del z-score se relaciona con sexo masculino ( $p=0,025$ ), DM ( $p=0,015$ ), aumento de 0,160 años en la edad ( $p=0,018$ ), disminución de 0,003 semanas del tiempo en remisión ( $p=0,047$ ), de 0,007 meses en la duración de la VAA ( $p=0,076$ ), de 11,535 uds del IPACI ( $p=0,006$ ), de 0,407 puntos de la ARWMC ( $p=0,021$ ) y de 0,020 cm/seg en la VmACM ( $p=0,186$ ).

3. El modelo para el **z-score de la memoria** predice el 86,6% de la variabilidad misma (Tabla 28).

**Tabla 28.** Modelo de regresión lineal para el z-score en el dominio cognitivo de la memoria.

		Beta	IC 95%		p	R <sup>2</sup>
			Límite inferior	Límite superior		
1	Edad	0.344	-0.969	1.658	0.186	0,763
	Sexo	-5.873	-25.656	13.910	0.165	
	Duración enfermedad	-0.036	-0.137	0.066	0.139	
	VDI	0.248	-1.147	1.643	0.265	
	DM	3.721	-11.096	18.539	0.193	
	HTA	-9.873	-46.987	27.242	0.183	
	BDI	0.134	-0.525	0.792	0.236	
	ARWMC	-0.027	-0.988	0.933	0.779	
	IPACI	-12.179	-48.899	24.541	0.148	
4	Edad	0.344	-0.969	1.658	<b>0.186</b>	<b>0, 866</b>
	Sexo	-5.964	-10.935	-0.992	<b>0.036</b>	
	Duración enfermedad	-0.036	-0.062	-0.011	<b>0.026</b>	
	VDI	0.263	-0.066	0.592	<b>0.075</b>	
	DM	3.782	0.049	7.515	<b>0.049</b>	
	HTA	-9.998	-19.381	-0.614	<b>0.044</b>	
	BDI	0.132	-0.035	0.300	<b>0.076</b>	
	IPACI	-12.114	-21.446	-2.783	<b>0.031</b>	

ARWMC: age-related white matter scale; BDI: inventario de depresión de Beck; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; IPACI: índice de pulsatilidad de la arteria carótida interna; VDI: vasculitis damage index;.

Por cada aumento en el z-score se objetiva una disminución en 0,036 meses de la duración de la enfermedad ( $p=0,026$ ) y del IPACI en 12,114 puntos ( $p=0,031$ ), un aumento de los puntos en la escala VDI de 0,263 ( $p=0,075$ ), un aumento de 0,132 puntos en la puntuación en la BDI ( $p=0,076$ ) y un aumento de la edad en 0,344 años ( $p=0,186$ ). Además, mayores z-score se relacionan con DM ( $p=0,049$ ), no-HTA ( $p=0,044$ ), y sexo masculino ( $p=0,036$ ).

1. El modelo para el **z-score para las FE** predice el 79,1% de la variabilidad misma (Tabla 29). Por cada aumento del z-score se objetiva una disminución 0,237 puntos en la ARWMC ( $p=0,001$ ), de 2,034 unidades del IPACI ( $p=0,024$ ) y aumento del tiempo en remisión en 0,002 semanas ( $p=0,017$ ) y HTA ( $p=0,000$ ).

**Tabla 29.** Modelo de regresión lineal para el z-score en el dominio de las FE.

	Beta	IC 95%		p	R <sup>2</sup>	
		Límite inferior	Límite superior			
1	Edad	0.041	-0.107	0.189	0.442	0,699
	Sexo	-0.710	-3.393	1.972	0.461	
	Tiempo en remisión	0.001	-0.003	0.005	0.380	
	Duración enfermedad	-0.001	-0.018	0.016	0.907	
	DM	0.451	-1.857	2.759	0.578	
	HTA	1.675	-1.685	5.036	0.211	
	BDI	-0.013	-0.149	0.123	0.786	
	ARWMC	-0.264	-0.520	-0.007	0.047	
	IPACI	-2.844	-7.575	1.887	0.152	
6	Tiempo en remisión	0.002	0.000	0.003	<b>0.017</b>	<b>0,791</b>
	HTA	2.790	1.647	3.933	<b>0.000</b>	
	ARWMC	-0.237	-0.335	-0.139	<b>0.001</b>	
	IPACI	-2.034	-3.724	-0.343	<b>0.024</b>	

ARWMC: age-related white matter scale; BDI: inventario de depresión de Beck; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; IPACI: índice de pulsatilidad de la arteria carótida interna.

2. El modelo para el **z-score del dominio del lenguaje** predice el 73,4% de la variabilidad misma (Tabla 30). Por cada aumento en el z-score se objetiva una disminución en el tiempo en remisión de 0,005 semanas ( $p=0,057$ ), de 0,202 puntos en la ARWMC ( $p=0,079$ ), de 13,357 unidades del IPACI ( $p=0,047$ ), de 0,132 puntos en el VDI ( $p=0,054$ ) y de la puntuación en la escala de depresión de Beck en 0,180 ( $p=0,055$ ). Además, mayores z-score se relacionan con sexo masculino ( $p=0,053$ ), la ausencia de HTA ( $p=0,055$ ) y diabéticos ( $p=0,069$ ).

**Tabla 30.** Modelo de regresión lineal para el z-score en el dominio cognitivo del lenguaje.

	Beta	IC 95%		p	R <sup>2</sup>	
		Límite inferior	Límite superior			
1	Edad	0.359	-1.864	2.583	0.288	0,688
	Sexo	-4.474	-27.961	19.014	0.249	
	Tiempo en remisión	-0.004	-0.034	0.026	0.349	
	VDI	-0.098	-1.585	1.389	0.556	
	DM	2.954	-22.063	27.972	0.374	
	HTA	-8.756	-73.535	56.023	0.336	
	BDI	-0.123	-1.184	0.938	0.379	
	ARWMC	-0.194	-1.036	0.647	0.209	
	IPACI	-11.227	-65.936	43.482	0.233	
2	Edad	0.462	-0.035	0.959	<b>0.057</b>	<b>0,734</b>
	Sexo	-5.470	-11.087	0.146	<b>0.053</b>	
	Tiempo en remisión	-0.005	-0.011	0.000	<b>0.057</b>	
	DM	4.218	-0.811	9.246	<b>0.069</b>	
	HTA	-12.0.87	-24.760	0.586	<b>0.055</b>	
	BDI	-0.180	-0.371	0.010	<b>0.055</b>	
	ARWMC	-0.202	-0.462	0.058	<b>0.079</b>	
	IPACI	-13.537	-26.666	-0.408	<b>0.047</b>	

ARWMC: age-related white matter scale; BDI: inventario de depresión de Beck; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; IPACI: índice de pulsatilidad de la arteria carótida interna; VDI: vasculitis damage index.

La siguiente tabla resume el signo de cada una de las variables en los diferentes modelos de regresión (**Tabla 31**).

**Tabla 31.** Resumen del signo en cada una de las variables en el análisis multivariable para los diferentes test cognitivos. El punto indica la no significación estadística.

	Atención	Visuoesp	Memoria	FE	Lenguaje
Beta (%)	99,4	92,8	86,8	79,1	73,4
Edad	↑	↑	↑	•	↑
Sexo	–	–	–	•	–
Duración enfermedad	↓	↓	↓	•	
Tiempo en RC	↓	↓		↑	↓
DM	+	+	+	•	+
HTA	–	•	–	+	–
BDI	↓		↑	•	↓
VDI		•	↑	•	•
ARWMC	•	↓	•	↓	↓
IP-ACI	↓	↓	↓	↓	↓
Vm-ACM		↓			

Visuoesp: habilidades visuoespaciales; FE: funciones ejecutivas; Tiempo en RC: tiempo en remisión completa; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; BDI: inventario de depresión de Beck; VDI: vasculitis damage index; ARWMC: Age-Related White Matter Changes; IP-ACI: índice de pulsatilidad de la arteria carótida interna, Vm-ACM: velocidad media de arteria cerebral media.

## 6.2.3. ESTUDIO NEUROSONOLÓGICO

### 6.2.3.1 Doppler TC.

Se realizó la valoración neurosonológica en 20 pacientes no encontrándose en ningún caso datos sugestivos de estenosis intracraneal.

Para la elección de los valores de referencia se realizó un análisis de correlación entre variables, encontrándose una correlación entre las mediciones del lado derecho e izquierdo y con el resto de las variables (IP, IR y Vm) ( $p < 0,05$ ), por lo que para el resto de los análisis se tomarán de referencia los valores obtenidos en ACM derecha.

Se compararon los resultados con los valores de referencia <sup>261</sup> (Tabla 32). Objetivándose una disminución de las Vm en todas las arterias exploradas de manera estadísticamente significativa. También se observó un aumento del IP significativo en ACA, AV, y AB y del IR en ACA, ACP y AV.

**Tabla 32.** Vm, IP e IR representados por su media y desviación estándar (DE) y su significación estadística en comparación con los valores de referencia propuestos.

		Media	DE	p
ACM (n=20)	Vm	47,76	12,97	<b>0,03</b>
	IP	1,06	0,22	0,3
	IR	0,62	0,07	0,3
ACA (n=17)	Vm	42,65	9,72	<b>&lt;0,01</b>
	IP	1,12	0,25	<b>0,01</b>
	IR	0,65	0,08	<b>&lt;0,01</b>
ACP (n=20)	Vm	33,85	9,65	<b>0,01</b>
	IP	1,1	0,24	0,08
	IR	0,65	0,09	<b>0,02</b>
AV (n=19)	Vm	32,89	7,77	<b>0,01</b>
	IP	1,12	0,4	<b>0,03</b>
	IR	0,64	0,07	<b>&lt;0,05</b>
AB (n=18)	Vm	36,31	7,25	<b>0,01</b>
	IP	1,07	0,39	<b>&lt;0,01</b>
	IR	0,63	0,13	0,3

ACM: arteria cerebral media; ACA: arteria cerebral anterior; ACP: arteria cerebral posterior; AV: arteria vertebral; AB: arteria basilar; Vm: velocidad media; IP: índice de pulsatilidad; IR: índice de resistencia.

Posteriormente, se valoró las diferencias entre los diferentes tipos de vasculitis (Tabla 33). Las Vm fueron menores en las PAM, con significación estadística para ACM y una tendencia a presentar mayores IP e IR en comparación con GP y GEPA.

**Tabla 33.** Vm, IP e IR obtenidos globales y según el tipo de vasculitis.

	Vm, media (DE)	p	IP, media (DE)	p	IR, media (DE)	p
ACM	47,76 (12,97)		1,06 (0,22)		0,62 (0,07)	
GP	55,5 (15,93)		0,96 (0,15)		0,59 (0,07)	
GEPA	43,96 (7,85)	<b>0,04</b>	0,98 (0,18)	0,08	0,6 (0,07)	0,14
PAM	40,62 (5,41)		1,21 (0,24)		0,67 (0,07)	
ACA	42,65 (9,72)		1,12 (0,25)		0,65 (0,08)	
GP	44,20 (6,61)		1,04 (0,22)		0,63 (0,09)	
GEPA	47,82 (12,11)	0,11	1,04 (0,28)	0,16	0,61 (0,06)	<b>0,02</b>
PAM	35,32 (7,81)		1,26 (0,22)		0,71 (0,05)	
ACP	33,85 (9,65)		1,11 (0,24)		0,65 (0,09)	
GP	36,93 (13,46)		1,03 (0,25)		0,63 (0,1)	
GEPA	35,02 (6,01)	0,38	1,04 (1,87)	0,2	0,62 (0,05)	0,17
PAM	29,49 (4,8)		1,23 (0,24)		0,69 (0,08)	
AV	32,89 (7,77)		1,11 (0,4)		0,64 (0,07)	
GP	32,09 (10,39)		0,99 (0,28)		0,62 (0,08)	
GEPA	33,26 (3,9)	0,9	1,33 (0,68)	0,48	0,64 (0,06)	0,69
PAM	33,67 (7,2)		1,1 (0,19)		0,67 (0,08)	
AB	36,31 (7,25)		1,07 (0,39)		0,63 (0,13)	
GP	35,64 (4,46)		0,92 (0,24)		0,58 (0,09)	
GEPA	39,14 (6,5)	0,81	1,15 (0,51)	0,46	0,66 (0,15)	0,52
PAM	34,73 (10,47)		1,18 (0,42)		0,67 (0,15)	

ACA: arteria cerebral anterior; AB: arteria basilar; ACM: arteria cerebral media; ACP: arteria cerebral posterior; AV: arteria vertebral; GEPA: granulomatosis eosinofílica con poliangeítis; GP: granulomatosis con poliangeítis; IP: índice de pulsatilidad; IR: índice de resistencia; PAM: poliangeítis microscópica; Vm: velocidad media.

## ANÁLISIS MULTIVARIABLE

1. El 99.9% de la variabilidad de **VmACM** está explicada por las variables incluidas en el modelo (**Tabla 34**). Mayores valores de VmACM se relacionan con HTA ( $p=0,033$ ), DM ( $p=0,020$ ), no fumadores ( $p=0,021$ ), sexo masculino ( $p=0,021$ ), menor TG (disminución de 0,142 mg/dl por cada cm/seg;  $p=0,035$ ), mayor LDL (aumento de 0,163 mg/dl;  $p=0,023$ ), mayor agresividad (aumento de 1,604 puntos en la VDI;  $p=0,023$ ), menor MoCA (descenso de 2,444 puntos;  $p=0,041$ ), menor ARWMC (descenso de 1,478;  $p=0,032$ ), menor IPACI (disminución de 108,386 unidades;  $p=0,021$ ) y SPECT normal ( $p=0,022$ ).

**Tabla 34.** Modelo de regresión lineal con la variable dependiente VmACM.

	Beta	IC 95%		p	R <sup>2</sup>
		Límite inferior	Límite superior		
1					<b>0,999</b>
Edad					
Sexo	-21,811	-31,072	-12,551	<b>0,021</b>	
Duración enfermedad	-0,084	-0,138	-0,031	<b>0,032</b>	
DM	35,453	20,981	49,924	<b>0,020</b>	
HTA	4,481	1,558	7,403	<b>0,033</b>	
Fumador	-58,771	-83,011	-34,531	<b>0,021</b>	
VDI	1,604	0,862	2,345	<b>0,023</b>	
MoCA	-2,444	-4,429	-0,459	<b>0,041</b>	
LDL	0,163	0,089	0,238	<b>0,023</b>	
TG	-0,142	-0,242	-0,042	<b>0,035</b>	
ARWMC	-1,478	-2,436	-0,521	<b>0,032</b>	
IPACI	-108,386	-153,733	-63,039	<b>0,021</b>	
SPECT	-4,202	-6,013	-2,391	<b>0,022</b>	

ARWMC: age-related White matter changes; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; IPACI: índice de pulsatilidad de la arteria carótida interna; LDL: lipoproteína de baja densidad; MoCA: Montreal cognitive assesment test; VDI: vasculitis damage index; SPECT: tomografía por emisión de positrones; TG: triglicéridos.



2. La **VmACA** se ve explicada en un 91,5% por el modelo estadístico (Tabla 35).

**Tabla 35.** Variables incluidas en el análisis multivariable mediante regresión lineal de VmACA.

		Beta	IC 95%		p	R <sup>2</sup>
			Límite inferior	Límite superior		
1	Edad	2,375	-7,522	12,271	0,202	0,832
	Sexo	11,371	-40,164	62,906	0,218	
	Duración enfermedad	0,077	-0,191	0,344	0,171	
	DM	-33,234	-182,446	115,978	0,216	
	HTA	-38,234	-255,233	178,433	0,266	
	Fumador	60,865	-136,181	257,910	0,266	
	VDI	-4,034	-16,216	8,148	0,149	
	MoCA	3,406	-21,223	28,035	0,329	
	ANCA	0,634	-3,912	5,181	0,327	
	LDL	-0,208	-0,801	0,386	0,141	
	TG	0,495	-1,716	2,705	0,215	
	ARWMC	-0,120	-13,862	14,102	0,931	
	SPECT	-25,028	-95,813	45,756	0,139	
2	Edad	2,346	0,099	4,594	<b>0,046</b>	<b>0,915</b>
	Sexo	11,471	-0,621	23,562	<b>0,055</b>	
	Duración enfermedad	0,076	0,012	0,140	<b>0,036</b>	
	DM	-32,635	-64,400	-0,870	<b>0,048</b>	
	HTA	-37,313	-79,686	5,061	<b>0,063</b>	
	Fumador	60,642	13,593	107,691	<b>0,031</b>	
	VDI	-4,021	-6,932	-1,111	<b>0,027</b>	
	MoCA	3,262	-1,075	7,599	<b>0,084</b>	
	ANCA	0,606	-1,156	1368	<b>0,076</b>	
	LDL	-0,208	-0,305	-0,065	<b>0,025</b>	
	TG	0,485	0,030	0,940	<b>0,044</b>	
	SPECT	-24,767	-40,158	-9,376	<b>0,020</b>	

ARWMC: age-related White matter changes; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; LDL: lipoproteína de baja densidad; MoCA: Montreal cognitive assesment test; VDI: vasculitis damage index; SPECT: tomografía por emisión de positrones; TG: triglicéridos.

A mayor VmACA se relaciona con mayor edad (aumento de 2,346 años por incremento;  $p=0.046$ ), sexo femenino ( $p=0,055$ ), fumadores ( $p=0,031$ ), no-DM ( $p=0,048$ ), no-HTA ( $p=0,063$ ), niveles menores de LDL (descenso de 0,208 mg/dL;  $p=0,025$ ) y mayores de TG (aumento de 0,485 mg/dL;  $p=0,044$ ), menor gravedad (descenso de 4,021 puntos en VDI;  $p=0,027$ ), mayor duración (aumento de 0,076 meses;  $p=0,036$ ), mayor ANCA (aumento de 0,606 unidades internacionales;  $p=0,076$ ), mayor puntuación en MoCA ( $p=0,084$ ) y SPECT normal ( $p=0,020$ ).

3. El modelo de regresión lineal para **VmACP** explica la variabilidad de la misma en un 79,9% (**Tabla 36**).

Aumentos de un punto de la variable se asocian a mayor edad (aumento de 2,624 años por unidad incremental;  $p=0,003$ ), no HTA ( $p=0,004$ ), no DM ( $p=0,002$ ), aumento de los TG (aumento de 0,432 años por unidad incremental;  $p=0,002$ ), y menor duración de la enfermedad (descenso de 0,054 semanas por unidad incremental;  $p=0,029$ ). Además, por cada aumento de un punto de la VmACP se asocia a aumentos de 4,285 unidades en la escala MoCA ( $p=0,004$ ), disminución de 1,501 unidades en la ARWMC ( $p=0,079$ ), y de 57,122 unidades del IPACI ( $p=0,005$ ) y SPECT normal ( $p=0,004$ ).

**Tabla 36.** Variables incluidas en el análisis multivariable de regresión lineal para VmACP.

		Beta	IC 95%		p	R <sup>2</sup>
			Límite inferior	Límite superior		
1	Edad	2,458	-9,929	14,846	0,240	0,422
	Sexo	-1,715	-80,646	77,217	0,829	
	Duración enfermedad	-0,067	-0,548	0,414	0,327	
	DM	-26,361	-173,677	120,956	0,264	
	HTA	-39,036	-226,258	148,187	0,230	
	Fumador	-4,166	-231,669	233,337	0,854	
	VDI	0,704	-13,123	14,531	0,634	
	MoCA	3,975	-19,008	26,957	0,272	
	LDL	-0,012	-0,788	0,763	0,872	
	TG	0,432	-1,583	2,448	0,224	
	ARWMC	-1,294	-18,161	15,573	0,508	
	SPECT	-17,057	-101,398	67,283	0,236	
	IPACI	-58,372	-339,686	222,942	0,231	
5	Edad	2,624	1,350	3,899	<b>0,003</b>	<b>0,799</b>
	Duración enfermedad	-0,054	-0,100	-0,008	<b>0,029</b>	
	DM	-28,281	-41,073	-15,488	<b>0,002</b>	
	HTA	-39,602	-60,288	-18,916	<b>0,004</b>	
	MoCA	4,285	2,135	6,435	<b>0,004</b>	
	TG	0,460	0,266	0,654	<b>0,002</b>	
	ARWMC	-1,501	-3,252	0,251	<b>0,079</b>	
	SPECT	-17,196	-25,987	-8,405	<b>0,004</b>	
	IPACI	-57,122	87,780	-26,463	<b>0,005</b>	

ARWMC: age-related White matter changes; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; IPACI: índice de pulsatilidad de arteria cerebral media; LDL: lipoproteína de baja densidad; MoCA: Montreal cognitive assesment test; VDI: vasculitis damage index; SPECT: tomografía por emisión de positrones; TG: triglicéridos.

4. El 99,8% de la variable **VmAV** está explicada por las variables contenidas en el modelo (Tabla 37). Así, se ve relacionada con el sexo femenino ( $p=0,018$ ), no HTA ( $p=0,012$ ), no DM ( $p=0,013$ ), fumadores ( $p=0,014$ ), aumento de 2,97 años

de edad por incremento ( $p=0,012$ ), disminución de 0,039 meses en la duración de la enfermedad ( $p=0,036$ ), descenso de 2,120 en VDI ( $p=0,019$ ), descenso de 0,078 mg/dL de LDL ( $p=0,029$ ) y aumento de 0,427 de TG ( $p=0,014$ ), aumento de 2,45 puntos en MoCA ( $p=0,027$ ), disminución de 2,564 en ARWMC ( $p=0,019$ ) y 27,267 el IPACI ( $p=0,030$ ) y SPECT normal ( $p=0,011$ ).

**Tabla 37.** Variables incluidas en el análisis multivariable mediante regresión lineal para VmAV.

	Beta	IC 95%		p	R <sup>2</sup>	
		Límite inferior	Límite superior			
1	Edad	2,969	2,248	3,689	<b>0,012</b>	<b>0,998</b>
	Sexo	12,805	8,213	17,397	<b>0,018</b>	
	Duración enfermedad	-0,039	-0,067	-0,011	<b>0,036</b>	
	DM	-33,407	-41,978	-24,837	<b>0,013</b>	
	HTA	-43,906	-54,798	-33,014	<b>0,012</b>	
	Fumador	48,110	34,874	61,345	<b>0,014</b>	
	VDI	-2,120	-2,924	-1,315	<b>0,019</b>	
	MoCA	2,445	1,108	3,782	<b>0,027</b>	
	LDL	-0,078	-0,124	-0,033	<b>0,029</b>	
	TG	0,427	0,310	0,544	<b>0,014</b>	
	ARWMC	-2,564	-3,545	-1,582	<b>0,019</b>	
	SPECT	-21,969	-26,875	-17,062	<b>0,011</b>	
	IPACI	-27,267	-43,633	-10,901	<b>0,030</b>	

ARWMC: age-related White matter changes; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; IPACI: índice de pulsatilidad de arteria cerebral media; LDL: lipoproteína de baja densidad; MoCA: Montreal cognitive assesment test; VDI: vasculitis damage index; SPECT: tomografía por emisión de positrones; TG: triglicéridos

- La variabilidad de **VmAB** está contenida en un 97,9% por el modelo estadístico (Tabla 38). Cada incremento de la VmAB se relaciona con edades mayores (aumento de 0,439 años;  $p=0,000$ ), sexo femenino ( $p=0,042$ ), no-DM ( $p=0,012$ ), fumadores ( $p=0,007$ ), mayor duración de la enfermedad (aumento de 0,027 meses;  $p=0,007$ ) y la menor gravedad de la misma (disminución de

2,864 puntos en VDI;  $p=0,000$ ) y dislipemia (aumento de 0,178 mg/dl de LDL;  $p=0,000$ ). Además, por cada cm/seg que aumente la VmAB aumenta 0,771 puntos el MoCA ( $p=0,008$ ) y se relaciona con normalidad del SPECT ( $p=0,006$ ).

**Tabla 38.** Variables incluidas en el análisis multivariable mediante regresión lineal para VmAB.

		Beta	IC 95%		p	R <sup>2</sup>
			Límite inferior	Límite superior		
1	Edad	0,342	-8,462	9,146	0,708	0,941
	Sexo	1,880	-66,616	70,377	0,786	
	Duración enfermedad	0,033	-0,217	0,282	0,344	
	DM	-3,464	-129,621	122,694	0,786	
	HTA	2,135	-145,398	148,668	0,884	
	Fumador	9,741	-108,172	127,655	0,485	
	VDI	-2,949	-8,820	2,922	0,099	
	MoCA	0,833	-14,990	16,657	0,625	
	LDL	0,177	-0,119	0,473	0,083	
	TG	-0,006	-1,396	1,385	0,967	
	ARWMC	0,196	-5,785	6,177	0,748	
	SPECT	-4,709	-71,191	61,774	0,534	
4	Edad	0,439	0,333	0,545	<b>0,000</b>	<b>0,979</b>
	Sexo	2,784	0,173	5,396	<b>0,042</b>	
	Duración enfermedad	0,027	0,012	0,041	<b>0,007</b>	
	DM	-4,562	-7,446	-1,679	<b>0,012</b>	
	Fumador	10,876	4,859	16,893	<b>0,007</b>	
	VDI	-2,864	-3,416	-2,311	<b>0,000</b>	
	MoCA	0,771	0,330	1,212	<b>0,008</b>	
	LDL	0,178	0,144	0,213	<b>0,000</b>	
	SPECT	-5,050	-7,729	-2,372	<b>0,006</b>	

ARWMC: age-related White matter changes; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; IPACI: índice de pulsatilidad de arteria cerebral media; LDL: lipoproteína de baja densidad; MoCA: Montreal cognitive assesment test; VDI: vasculitis damage index; SPECT: tomografía por emisión de positrones; TG: triglicéridos.

6. El 96,8% de la variabilidad de **IPACM** está explicada por las variables incluidas en el modelo (**Tabla 39**). Las alteraciones en el IPACM son más frecuentes en HTA y DM ( $p=0,003$  y  $0,015$  respectivamente), así como en el sexo femenino ( $p=0,023$ ). En cambio, los niveles de LDL y TAG no parecen relacionarse con el IPACM (disminución de  $0,001$  mg/dl de LDL y de  $0,007$  mg/dl de TG por unidad de aumento del IP). Se observa un aumento del IP en enfermedades de mayor duración (aumento de  $0,001$  meses por unidad de IP;  $p=0,013$ ) y mayor agresividad (aumento de  $0,013$  puntos en VDI por unidad de IP;  $p=0,088$ ), mayor probabilidad de deterioro cognitivo (disminución de  $0,059$  puntos en MoCA;  $p=0,040$ ), alteraciones de la perfusión en el SPECT ( $p=0,001$ ) y mayor IPACI (aumento de  $1,560$  ud;  $p=0,003$ ).

**Tabla 39.** Variables incluidas en el análisis multivariable mediante regresión lineal para IPACM.

	Beta	IC 95%		p	R <sup>2</sup>	
		Límite inferior	Límite superior			
1	Edad	-0,037	-0,186	0,113	0,197	0,921
	Sexo	0,171	-0,781	1,123	0,263	
	Duración enfermedad	0,001	-0,004	0,007	0,215	
	DM	0,339	-1,438	2,115	0,249	
	HTA	0,708	-1,550	2,966	0,157	
	Fumador	0,105	-2,639	2,849	0,712	
	VDI	0,007	-0,159	0,174	0,674	
	MoCA	-0,056	-0,333	0,221	0,237	
	LDL	-0,001	-0,011	0,008	0,323	
	TG	-0,006	-0,031	0,018	0,190	
	ARWMC	-0,004	-0,207	0,200	0,860	
	SPECT	0,393	-0,624	1,411	0,128	
	IPACI	1,574	-1,819	4,967	0,107	

		Beta	IC 95%		p	R <sup>2</sup>
			Límite inferior	Límite superior		
3	Edad	-0,040	-0,058	-0,022	<b>0,006</b>	<b>0,968</b>
	Sexo	0,148	0,040	0,256	<b>0,023</b>	
	Duración enfermedad	0,001	0,000	0,002	<b>0,013</b>	
	DM	0,379	0,152	0,607	<b>0,013</b>	
	HTA	0,743	0,419	1,067	<b>0,005</b>	
	VDI	0,013	-0,003	0,029	<b>0,088</b>	
	MoCA	-0,059	-0,096	-0,022	<b>0,014</b>	
	LDL	-0,001	-0,002	0,000	<b>0,058</b>	
	TG	-0,007	-0,010	-0,004	<b>0,007</b>	
	SPECT	0,411	0,266	0,577	<b>0,003</b>	
	IPACI	1,560	1,176	1,944	<b>0,001</b>	

ARWMC: age-related White matter changes; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; IPACI: índice de pulsatilidad de arteria cerebral media; LDL: lipoproteína de baja densidad; MoCA: Montreal cognitive assesment test; VDI: vasculitis damage index; SPECT: tomografía por emisión de positrones; TG: triglicéridos.

7. El modelo **IPACA** predice la variabilidad de la misma en un 80,1% (Tabla 40).

El IP de ACA se encuentra asociado a edades menores (disminución de 0,018 años por aumento de una unidad;  $p=0,023$ ), DM y valores menores de TG, enfermedades de menor duración (disminución de la duración de 0,003 meses;  $p=0,001$ ) y de mayor agresividad (aumento de 0,066 unidades de VDI por cada aumento de IP;  $p=0,014$ ).

Por cada unidad de aumento en el IP se observa además, una disminución del MoCA en 0,085 unidades ( $p=0,008$ ), y mayor probabilidad de alteraciones de la perfusión en el SPECT ( $p=0,005$ ).

**Tabla 40.** Variables incluidas en el análisis multivariable mediante regresión lineal de IPACA.

		Beta	IC 95%		p	R <sup>2</sup>
			Límite inferior	Límite superior		
1	Edad	-0,052	-0,239	0,136	0,177	0,915
	Sexo	0,141	-1,336	1,054	0,375	
	Duración enfermedad	-0,002	-0,010	0,005	0,144	
	DM	0,786	-1,444	3,016	0,140	
	HTA	0,630	-2,204	3,463	0,217	
	Fumador	-1,064	-4,507	2,380	0,159	
	VDI	0,069	-0,141	0,278	0,150	
	MoCA	-0,161	-0,509	0,187	0,107	
	LDL	0,001	-0,011	0,012	0,610	
	TG	-0,013	-0,043	0,018	0,117	
	ARWMC	-0,018	-0,273	0,238	0,544	
	SPECT	0,696	-0,580	1,973	0,091	
	IPACI	0,199	-4,059	4,457	0,659	
6	Edad	-0,018	-0,033	-0,004	<b>0,023</b>	<b>0,801</b>
	Duración enfermedad	-0,003	-0,004	-0,002	<b>0,001</b>	
	DM	0,306	0,020	0,592	<b>0,040</b>	
	Fumador	-0,777	-1,286	-0,269	<b>0,010</b>	
	VDI	0,066	0,019	0,113	<b>0,014</b>	
	MoCA	-0,085	-0,138	-0,032	<b>0,008</b>	
	TG	-0,006	-0,010	-0,003	<b>0,004</b>	
	SPECT	0,472	0,206	0,738	<b>0,005</b>	

ARWMC: age-related White matter changes; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; IPACI: índice de pulsatilidad de arteria cerebral media; LDL: lipoproteína de baja densidad; MoCA: Montreal cognitive assesment test; VDI: vasculitis damage index; SPECT: tomografía por emisión de positrones; TG: triglicéridos.

8. El modelo para **IPACP** predice en un 98,8% la variabilidad de la misma (**Tabla 41**). El IPACP está relacionado con pacientes de menor edad (disminución de 0,024 años;  $p=0,003$ ), sexo masculino ( $p=0,022$ ), no fumadores ( $p=0,000$ ), HTA ( $p=0,003$ ) y DM ( $p=0,001$ ), disminución de 0,002 meses en la duración de la



enfermedad ( $p=0,000$ ), aumento de 0,062 unidades de VDI ( $p=0,000$ ), disminución de 0,008 mg/dL de TG ( $p=0,000$ ), descenso de 0,103 puntos en MoCA ( $p=0,000$ ) y SPECT alterado ( $p=0,001$ ).

**Tabla 41.** Variables incluidas en el análisis multivariable mediante regresión lineal para IPACP.

		Beta	IC 95%		p	R <sup>2</sup>
			Límite inferior	Límite superior		
1	Edad	-0,023	-0,109	0,064	0,186	0,976
	Sexo	-0,097	-0,650	0,455	0,267	
	Duración enfermedad	-0,002	-0,005	0,002	0,106	
	DM	0,459	-0,573	1,490	0,112	
	HTA	0,364	-0,948	1,675	0,176	
	Fumador	-0,966	-2,560	0,627	0,082	
	VDI	0,062	-0,035	0,158	0,078	
	MoCA	-0,101	-0,262	0,060	0,079	
	LDL	0,000	-0,006	0,005	0,534	
	TG	-0,007	-0,021	0,007	0,098	
	ARWMC	-0,005	-0,118	0,118	0,997	
	SPECT	0,235	-0,355	0,826	0,124	
	IPACI	-0,013	-1,983	1,957	0,947	
4	Edad	-0,024	-0,034	-0,014	<b>0,003</b>	<b>0,988</b>
	Sexo	-0,100	-0,175	-0,024	<b>0,022</b>	
	Duración enfermedad	-0,002	-0,002	-0,001	<b>0,000</b>	
	DM	0,481	0,327	0,635	<b>0,001</b>	
	HTA	0,391	0,225	0,557	<b>0,003</b>	
	Fumador	-1,015	-1,190	-0,841	<b>0,000</b>	
	VDI	0,062	0,050	0,075	<b>0,000</b>	
	MoCA	-0,103	-0,127	-0,079	<b>0,000</b>	
	TG	-0,008	-0,009	-0,006	<b>0,000</b>	
SPECT	0,250	0,166	0,334	<b>0,001</b>		

ARWMC: age-related White matter changes; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; IPACI: índice de pulsatilidad de arteria cerebral media; LDL: lipoproteína de baja densidad; MoCA: Montreal cognitive assesment test; VDI: vasculitis damage index; SPECT: tomografía por emisión de positrones; TG: triglicéridos.

9. El modelo para **IPAV** predice con un 65,1% la variabilidad de la misma (Tabla 42).

**Tabla 42.** Variables incluidas en el análisis multivariable mediante regresión lineal para IPAV.

		Beta	IC 95%		p	R <sup>2</sup>
			Límite inferior	Límite superior		
1	Edad	-0,093	-0,900	0,714	0,381	0,405
	Sexo	-0,774	-5,916	4,368	0,307	
	Duración enfermedad	-0,002	-0,034	0,029	0,518	
	DM	1,498	-8,099	11,095	0,297	
	HTA	1,068	-11,129	13,265	0,466	
	Fumador	-2,792	-17,613	12,028	0,252	
	VDI	0,057	-0,843	0,958	0,567	
	MoCA	-0,263	-1,760	1,235	0,268	
	LDL	0,010	-0,041	0,061	0,241	
	TG	-0,023	-0,154	0,108	0,269	
	ARWMC	0,014	-1,085	1,112	0,901	
	SPECT	1,128	-4,367	6,622	0,233	
	IPACI	-0,002	-18,328	18,324	0,999	
5	Edad	-0,027	-0,063	0,009	<b>0,113</b>	<b>0,651</b>
	Sexo	-0,422	-0,937	0,094	<b>0,089</b>	
	Duración enfermedad	-0,002	-0,004	0,001	<b>0,115</b>	
	DM	0,589	-0,122	1,300	<b>0,086</b>	
	Fumador	-1,665	-2,747	-0,583	<b>0,011</b>	
	MoCA	-0,148	-0,283	-0,013	<b>0,037</b>	
	LDL	0,008	0,001	0,015	<b>0,026</b>	
	TG	-0,011	-0,018	-0,003	<b>0,015</b>	
	SPECT	0,754	0,149	1,360	<b>0,024</b>	

ARWMC: age-related White matter changes; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; IPACI: índice de pulsatilidad de arteria cerebral media; LDL: lipoproteína de baja densidad; MoCA: Montreal cognitive assesment test; VDI: vasculitis damage index; SPECT: tomografía por emisión de positrones; TG: triglicéridos.

La variable se asocia a personas más jóvenes (disminución de 0,027 años por cada incremento;  $p=0,113$ ), sexo masculino ( $p=0,089$ ), diabéticos ( $p=0,086$ ), no fumadores ( $p=0,011$ ), y enfermedades de menor duración (disminución de 0,002 meses por cada incremento;  $p=0,015$ ). Además, se observa que por cada punto de IP hay un aumento de 0,008 mg/dl de LDL ( $p=0,026$ ) y disminución de 0,11 mg/dl de TG ( $p=0,015$ ), disminución de 0,148 puntos en la escala MoCA ( $p=0,037$ ) y mayor probabilidad de presentar alteraciones de la perfusión en el SPECT ( $p=0,024$ ).

10. La variable **IPAB** se puede predecir a través del siguiente modelo en un 86,9% (Tabla 43).

La variabilidad de la misma está relacionada con pacientes más jóvenes (disminución de 0,231 años por cada unidad de aumento de IP;  $p=0,047$ ), sexo masculino ( $p=0,057$ ), la presencia de diabetes ( $p=0,042$ ), hipertensión ( $p=0,052$ ), mayor duración de la enfermedad (aumento en 0.002 meses por unidad incrementada del IP;  $p=0,196$ ), no fumadores ( $p=0,037$ ), menores valores de TG (descenso de 0,042 mg/dl por aumento del IP;  $p=0,037$ ) y mayores de LDL (aumento de 0,003 mg/dl por aumento del IP;  $p=0,182$ ).

Además, por cada aumento del IP se asocia a descensos de 0,509 puntos del MoCA ( $p=0,031$ ), aumento del número de lesiones en el ARWMC ( $p=0,119$ ) y alteraciones de la perfusión en el SPECT ( $p=0,037$ ).

**Tabla 43.** Variables incluidas en el análisis multivariable mediante regresión lineal para IPAB.

		Beta	IC 95%		p	R <sup>2</sup>
			Límite inferior	Límite superior		
1	Edad	-0,232	-1,185	0,721	0,199	0,740
	Sexo	-1,608	-0,024	5,807	0,222	
	Duración enfermedad	0,002	-0,025	0,029	0,496	
	DM	3,479	-10,179	17,137	0,191	
	HTA	3,574	-12,398	19,546	0,215	
	Fumador	-3,558	-16,323	9,207	0,175	
	VDI	-0,004	-0,640	0,631	0,946	
	MoCA	-0,513	-2,226	1,200	0,164	
	LDL	0,003	-0,029	0,035	0,426	
	TG	-0,042	-0,193	0,108	0,175	
	ARWMC	0,093	-0,554	0,741	0,318	
	SPECT	1,958	-5,240	9,155	0,179	
2	Edad	-0,231	-0,454	-0,007	<b>0,047</b>	<b>0,869</b>
	Sexo	-1,594	-3,301	0,112	<b>0,057</b>	
	Duración enfermedad	0,002	-0,003	0,007	<b>0,196</b>	
	DM	3,454	0,296	6,613	<b>0,042</b>	
	HTA	3,540	0,296	6,613	<b>0,052</b>	
	Fumador	-3,570	-6,607	-0,534	<b>0,037</b>	
	MoCA	-0,509	-0,902	-0,117	<b>0,031</b>	
	LDL	0,003	-0,004	0,010	<b>0,182</b>	
	TG	-0,042	-0,077	-0,006	<b>0,037</b>	
	ARWMC	0,094	-0,060	0,248	<b>0,119</b>	
	SPECT	1,943	0,294	3,592	<b>0,037</b>	

ARWMC: age-related White matter changes; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; IPACI: índice de pulsatilidad de arteria cerebral media; LDL: lipoproteína de baja densidad; MoCA: Montreal cognitive assesment test; VDI: vasculitis damage index; SPECT: tomografía por emisión de positrones; TG: triglicéridos.

11. El modelo explica la variabilidad para el **IRACM** en un 82,1% (Tabla 44). Los aumentos del IRACM se relacionan con diabéticos ( $p=0,056$ ), HTA ( $p=0,098$ ),

no fumadores ( $p=0,045$ ), enfermedades de mayor duración ( $p=0,102$ ), disminución de 0,003 mg/dl de TG ( $p=0,041$ ), de 0,031 puntos en la escala MoCA ( $p=0,031$ ), puntuaciones mayores de IPACM, SPECT alterado ( $p=0,007$ ) y mayor IP de la ACI ( $p=0,026$ ).

**Tabla 44.** Variables incluidas en el análisis multivariable para IRACM.

		Beta	IC 95%		p	R <sup>2</sup>
			Límite inferior	Límite superior		
1	Edad	-0,018	-0,258	0,222	0,517	0,523
	Sexo	0,014	-2,599	2,626	0,958	
	Duración enfermedad	0,001	-0,017	0,018	0,716	
	DM	0,136	-3,302	3,574	0,703	
	HTA	0,244	-2,551	3,039	0,467	
	Fumador	-0,054	-5,401	5,292	0,918	
	MoCA	-0,028	-0,574	0,519	0,636	
	LDL	-0,001	-0,022	0,021	0,794	
	TG	-0,003	-0,024	0,019	0,347	
	ARWMC	0,008	-0,512	0,527	0,879	
	SPECT	0,178	-1,036	1,393	0,313	
IPACI	0,744	-1,214	18,701	0,692		
4	Edad	-0,013	-0,028	0,002	<b>0,069</b>	<b>0,821</b>
	Duración enfermedad	0,000	0,000	0,001	<b>0,102</b>	
	DM	0,161	-0,007	0,329	<b>0,056</b>	
	HTA	0,198	-0,057	0,453	<b>0,098</b>	
	Fumador	-0,134	-0,263	-0,005	<b>0,045</b>	
	MoCA	-0,031	-0,057	0,000	<b>0,031</b>	
	TG	-0,003	-0,005	0,000	<b>0,041</b>	
	SPECT	0,163	0,038	0,288	<b>0,022</b>	
	IPACI	0,474	0,093	0,855	<b>0,026</b>	

ARWMC: age-related White matter changes; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; IPACI: índice de pulsatilidad de arteria cerebral media; LDL: lipoproteína de baja densidad; MoCA: Montreal cognitive assesment test; VDI: vasculitis damage index; SPECT: tomografía por emisión de positrones; TG: triglicéridos.

12. El modelo de **IRACA** predice la variabilidad en un 96,1% (Tabla 45).

**Tabla 45.** Variables incluidas en el análisis multivariable mediante regresión lineal para IRACA.

		Beta	IC 95%		p	R <sup>2</sup>
			Límite inferior	Límite superior		
1	Edad	-0,016	-0,053	0,021	0,116	0,965
	Sexo	-0,010	-0,248	0,228	0,693	
	Duración enfermedad	-0,001	-0,002	0,001	0,140	
	HTA	0,231	-0,334	0,795	0,121	
	DM	0,244	-0,200	0,688	0,091	
	Fumador	-0,182	-0,868	0,504	0,183	
	VDI	0,015	-0,027	0,057	0,137	
	MoCA	-0,045	-0,115	0,024	0,076	
	LDL	-0,001	-0,003	0,002	0,199	
	TG	-0,004	-0,010	0,002	0,082	
	ARWMC	-0,006	-0,057	0,045	0,387	
	SPECT	0,182	-0,072	0,436	0,070	
	IPACI	0,124	-0,724	0,973	0,314	
3	Edad	-0,018	-0,025	-0,010	<b>0,005</b>	<b>0,961</b>
	Duración enfermedad	0,000	-0,001	0,000	<b>0,022</b>	
	DM	0,240	0,152	0,328	<b>0,003</b>	
	HTA	0,248	0,117	0,379	<b>0,009</b>	
	Fumador	-0,187	-0,308	-0,065	<b>0,012</b>	
	VDI	0,016	0,007	0,025	<b>0,010</b>	
	MoCA	-0,041	-0,055	-0,028	<b>0,016</b>	
	LDL	-0,001	-0,001	0,000	<b>0,067</b>	
	TG	-0,004	-0,005	-0,002	<b>0,003</b>	
	SPECT	0,184	0,122	0,246	<b>0,003</b>	
	IPACI	0,194	0,003	0,354	<b>0,031</b>	

ARWMC: age-related White matter changes; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; IPACI: índice de pulsatilidad de arteria cerebral media; LDL: lipoproteína de baja densidad; MoCA: Montreal cognitive assesment test; VDI: vasculitis damage index; SPECT: tomografía por emisión de positrones; TG: triglicéridos.

Según este modelo la variable tiene una relación directa con la HTA y la DM ( $p=0,009$  y  $0,003$  respectivamente), la duración de la enfermedad y la gravedad de la misma (aumento de  $0,016$  puntos en VDI por aumento;  $p=0,010$ ) y una relación inversa con la edad (disminución de  $0,018$  años por aumento del IP;  $p=0,005$ ), el hábito tabáquico ( $p=0,012$ ) y los niveles de TG y LDL (descenso de  $0,004$  mg/dl y  $0,001$  mg/dl respectivamente). Además, incrementos de un punto del IP se asocian a disminución de  $0,041$  puntos en el MoCA ( $p=0,016$ ), aumento de  $0,194$  unidades del IPACI ( $p=0,031$ ) y mayor probabilidad de alteración en el SPECT ( $p=0,003$ ).

13. La variable **IRACP** se explica en un 100% por el modelo de regresión (**Tabla 46**).

Por cada unidad incremental del IRACP se relaciona con pacientes más jóvenes (disminución de  $0,007$  años;  $p=0,000$ ), menor duración de la enfermedad, diabéticos ( $p=0,000$ ) y HTA ( $p=0,000$ ), no fumadores ( $p=0,000$ ), mayor gravedad de la vasculitis (aumento de  $0,016$  puntos en VDI por aumento;  $p=0,000$ ), niveles menores de LDL (descenso de  $0,001$  mg/dL por punto;  $p=0,000$ ) y de TG (descenso de  $0,002$ mg/dL;  $p=0,000$ ).

Además, por cada incremento del IRACP se observa un descenso de  $0,030$  puntos en MoCA ( $p=0,000$ ), aumento en  $0,071$  uds del IPACI ( $p=0,001$ ) y alteraciones de la perfusión cerebral en el SPECT ( $p=0,000$ ).

**Tabla 46.** Variables incluidas en el análisis multivariable mediante regresión lineal para IRACP.

		Beta	IC 95%		p	R <sup>2</sup>
			Límite inferior	Límite superior		
1	Edad	-0,007	-0,013	-0,001	0,044	0,999
	Sexo	0,001	-0,037	0,040	0,748	
	Duración enfermedad	0,000	-0,001	0,000	0,040	
	DM	0,147	0,076	0,219	0,024	
	HTA	0,109	0,019	0,200	0,041	
	Fumador	-0,249	-0,360	-0,139	0,022	
	VDI	0,016	0,010	0,023	0,021	
	MoCA	-0,030	-0,041	-0,019	0,019	
	LDL	-0,001	-0,001	0,000	0,031	
	TG	-0,002	-0,003	-0,001	0,024	
	ARWMC	0,000	-0,008	0,008	0,888	
	SPECT	0,083	0,042	0,124	0,025	
	IPACI	0,072	-0,064	0,208	0,094	
3	Edad	-0,007	-0,008	-0,006	<b>0,000</b>	<b>1,000</b>
	Duración enfermedad	0,000	0,000	0,000	<b>0,000</b>	
	DM	0,149	0,141	0,158	<b>0,000</b>	
	HTA	0,111	0,098	0,124	<b>0,000</b>	
	Fumador	-0,252	-0,264	-0,241	<b>0,000</b>	
	VDI	0,016	0,016	0,017	<b>0,000</b>	
	MoCA	-0,030	-0,031	-0,029	<b>0,000</b>	
	LDL	-0,001	-0,001	-0,001	<b>0,000</b>	
	TG	-0,002	-0,002	-0,002	<b>0,000</b>	
	SPECT	0,083	0,077	0,089	<b>0,000</b>	
	IPACI	0,071	0,056	0,087	<b>0,001</b>	

ARWMC: age-related White matter changes; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; IPACI: índice de pulsatilidad de arteria cerebral media; LDL: lipoproteína de baja densidad; MoCA: Montreal cognitive assesment test; VDI: vasculitis damage index; SPECT: tomografía por emisión de positrones; TG: triglicéridos.



14. El 67,3% de la variabilidad de **IRAV** se explica por el modelo (**Tabla 47**). Por aumento del IR se asocia a diabéticos ( $p=0,092$ ) y no fumadores ( $p=0,004$ ), descenso de los TG de 0,001 mg/dl ( $p=0,051$ ), aumento del LDL de 0,001 mg/dl ( $p=0,048$ ), aumento de 0,012 puntos en la escala ARWMC ( $p=0,048$ ) y con mayor probabilidad a alteraciones de la perfusión en el SPECT ( $p=0,007$ ).

**Tabla 47.** Variables incluidas en el análisis multivariable mediante regresión lineal de IRAV.

		Beta	IC 95%		p	R <sup>2</sup>
			Límite inferior	Límite superior		
1	Edad	-0,014	-0,076	0,048	0,423	0,203
	Sexo	-0,080	-0,523	0,362	0,517	
	Duración enfermedad	0,000	-0,002	0,002	0,658	
	DM	0,264	-0,624	1,153	0,329	
	HTA	0,184	-0,771	1,140	0,494	
	Fumador	-0,606	-1,956	0,744	0,193	
	VDI	0,015	-0,069	0,099	0,525	
	MoCA	-0,024	-0,164	0,115	0,531	
	LDL	0,002	-0,003	0,006	0,259	
	TG	-0,003	-0,015	0,008	0,347	
	ARWMC	0,019	-0,065	0,102	0,438	
	SPECT	0,212	-0,273	0,697	0,201	
7	DM	0,075	-0,015	0,166	<b>0,092</b>	<b>0,673</b>
	Fumador	-0,339	-0,538	-0,141	<b>0,004</b>	
	LDL	0,001	0,000	0,003	<b>0,048</b>	
	TG	-0,001	-0,001	0,000	<b>0,051</b>	
	ARWMC	0,012	-0,000	0,024	<b>0,048</b>	
	SPECT	0,124	0,044	0,204	<b>0,007</b>	

ARWMC: age-related White matter changes; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; IPACI: índice de pulsatilidad de arteria cerebral media; LDL: lipoproteína de baja densidad; MoCA: Montreal cognitive assesment test; VDI: vasculitis damage index; SPECT: tomografía por emisión de positrones; TG: triglicéridos.

15. El modelo para el **IRAB** explica la variabilidad de la misma en un 83,8% (Tabla 48).

**Tabla 48.** Variables incluidas en el análisis multivariable mediante regresión lineal para IRAB.

		Beta	IC 95%		p	R <sup>2</sup>
			Límite inferior	Límite superior		
1	Edad	-0,094	-0,464	0,275	0,191	0,652
	Sexo	-0,671	-3,546	2,203	0,207	
	Duración enfermedad	0,001	-0,009	0,012	0,364	
	DM	1,422	-3,873	6,717	0,181	
	HTA	1,473	-4,719	7,665	0,203	
	Fumador	-1,347	-6,296	3,602	0,179	
	VDI	-0,006	-0,252	0,241	0,814	
	MoCA	-0,191	-0,855	0,473	0,170	
	LDL	0,000	-0,012	0,013	0,772	
	TG	-0,016	-0,074	0,042	0,177	
	ARWMC	0,042	-0,209	0,293	0,278	
SPECT	0,747	-2,04	3,538	0,182		
3	Edad	-0,091	-0,153	-0,030	<b>0,018</b>	<b>0,838</b>
	Sexo	-0,650	-1,120	-0,180	<b>0,022</b>	
	Duración enfermedad	0,001	0,000	0,002	<b>0,065</b>	
	DM	1,379	0,510	2,248	<b>0,015</b>	
	HTA	1,411	0,414	2,408	<b>0,020</b>	
	Fumador	-1,311	-2,121	-0,501	<b>0,014</b>	
	MoCA	-0,188	-0,296	-0,080	<b>0,012</b>	
	TG	-0,016	-0,025	-0,006	<b>0,014</b>	
	ARWMC	0,041	0,000	0,083	<b>0,051</b>	
	SPECT	0,720	0,267	1,174	<b>0,015</b>	

ARWMC: age-related White matter changes; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; IPACI: índice de pulsafilidad de arteria cerebral media; LDL: lipoproteína de baja densidad; MoCA: Montreal cognitive assesment test; VDI: vasculitis damage index; SPECT: tomografía por emisión de positrones; TG: triglicéridos.

IRAB se ve asociado a sexo masculino ( $p=0,022$ ), pacientes jóvenes (disminución de 0,091 años;  $p=0,018$ ), DM ( $p=0,015$ ), HTA ( $p=0,020$ ), no fumadores ( $p=0,014$ ), menor TG (descenso de 0,016 mg/dl;  $p=0,014$ ), menor MoCA (descenso de 0,188 puntos;  $p=0,012$ ), mayor duración de la enfermedad (0,065 meses;  $p=0,065$ ), aumento de 0,041 puntos en ARWMC ( $p=0,051$ ) y SPECT alterado ( $p=0,015$ ).

En la siguiente tabla se muestra un resumen de los resultados de los diferentes modelos estadísticos (Tabla 49).

**Tabla 49.** Resumen del signo de cada una de las variables en el análisis multivariable del estudio neurosonológico. El punto indica la no significación estadística.

	Vm					IP					IR				
	ACM	ACA	ACP	AV	AB	ACM	ACA	ACP	AV	AB	ACM	ACA	ACP	AV	AB
Beta (%)	99	91	79	99	97	96	80	98	65	86	82	96	100	67	83
Edad	•	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	•	↓
Sexo	-	+	•	+	+	+	•	-	-	-	•	•	•	•	-
Duración	↓	↑	↓	↓	↑	↑	↓	↓	↓	↑	↑	↑	↑	•	↑
HTA	+	-	-	-	•	+	•	+	•	+	+	+	+	•	+
DM	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Fumador	-	+	•	+	+	•	-	-	-	-	-	-	-	-	-
VDI	↑	↓	•	↓	↓	↑	↑	↑	•	•	•	↑	↑	•	•
MoCA	↓	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	•	↓
TG	↓	↑	↑	↑	•	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
LDL	↑	↓	•	↓	↑	↓	•	•	↑	↑	•	↓	↓	↑	•
ANCA		↑													
ARWMC	↓	•	↓	↓	•	•	•	•	•	↑	•	•	•	↑	↑
SPECT	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
IPACI	↓		↓	↓		↑	•	•	•	•	↑	↑	↑	•	

ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; ARWMC: Age-Related White Matter Changes; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; IPACI: índice de pulsatilidad de la arteria carótida interna; LDL: proteína de baja densidad, SPECT: tomografía por emisión de positrones; TG: triglicéridos; VDI: vasculitis damage index.

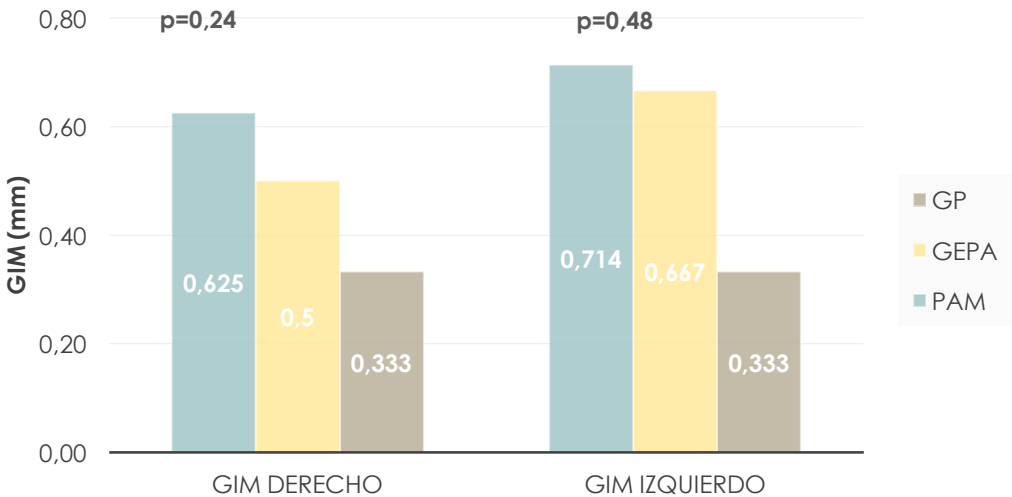
Se puede observar con gran homogeneidad que incrementos en la Vm se asocian a edades mayores, sexo femenino, ausencia de HTA o DM, menor VDI, mayor MoCA, menor ARWMC, SPECT normal y mayor IPACI.

En cambio, aumentos del IP o IR se relacionan con edades menores, sexo masculino, presencia de HTA o DM, menor TG o LDL, no fumadores, mayor VDI, menor MoCA, mayor ARWMC e IPACI o alteraciones de la perfusión en el SPECT.

**6.2.3.2 Dúplex carotideo.**

El estudio carotideo de los troncos supraaórticos se realizó en 23 pacientes presentando 7 (30,4%) placas de ateroma que no condicionaban estenosis. Los valores del GIM derecho e izquierdo fueron de 0,71 (DE 0,15) y 0,77 (DE 0,15) respectivamente. Al ajustarlos por edad y sexo el 47,8% y el 54,5% de los pacientes presentaban un GIM derecho e izquierdo respectivamente aumentado. Al analizar por separado los subtipos de vasculitis, las PAM parecen presentar una tendencia aun GIM aumentado (p=0,24 y 0,48 respectivamente) (Figura 18).

**Figura 18.** Distribución del GIM derecho e izquierdo según el tipo de vasculitis.



Posteriormente, se compararon los resultados obtenidos del GIM con los valores de referencia <sup>206</sup>, observándose valores aumentados tanto en hombres como en mujeres de manera estadísticamente significativa (Tabla 50).

**Tabla 50.** Valores del grosor íntima media (GIM) de arteria carótida común (ACC) e interna (ACI) en comparación con los valores de referencia.

	GIM-ACC				GIM-ACI		
	Mujer, media (DE)	P	Hombre media (DE)	P	PFV media (DE)	DFV, media (DE)	IP, media (DE)
D	0,69 (0,11)	<b>0,001</b>	0,75 (0,19)	<b>0,003</b>	60,15 (13,87)	24,04 (5,71)	1,00 (0,26)
I	0,70 (0,10)	<b>0,000</b>	0,84 (0,17)	<b>0,001</b>	60,74 (12,67)	23,75 (6,45)	1,01 (0,23)
Ref	0,64		0,68				

ACC: arteria carótida común; ACI: arteria carótida interna; D: derecha; I: izquierda; Ref: referencia; DE: desviación estándar; PFV: velocidad pico; DFV: velocidad diastólica; IP: índice de pulsatilidad.

## ANÁLISIS UNIVARIABLE

En el análisis univariable ninguna variable resultó estadísticamente significativa (Tabla 51).

**Tabla 51.** Comparación de las variables demográficas, factores de riesgo cardiovascular y resultados en pruebas complementarias según GIM aumentado/normal.

GIM izquierdo	Aumentado (n=12)	Normal (n=10)	p
<b>Variables demográficas</b>			
Duración enfermedad, media meses (DE)	71,17 (74,88)	140,8 (121,03)	0,12
Tiempo remisión, media semanas (DE)	202,18 (172,05)	463,4 (477,21)	0,13
<b>Comorbilidades</b>			
DM, n (%)	1 (20)	4 (80)	0,14
HTA, n (%)	9 (56,3)	7 (43,8)	1
Fibrilación auricular, n (%)	1 (100)	0(0)	0,48

<b>GIM izquierdo</b>	<b>Aumentado (n=12)</b>	<b>Normal (n=10)</b>	<b>p</b>
<b>Tratamiento</b>			
Antiagregación, n (%)	2 (100)	0	0,48
Tratamiento corticoideo/IST, n(%)	6 (54,5)	5 (45,5)	1
<b>Exploración y pruebas complementarias</b>			
IMC, media (DE)	26,65 (5,1)	24,75 (4,62)	0,95
MoCA alterado, n (%)	8 (61,5)	5 (38,5)	0,67
Valor MoCA	23,33 (4,31)	25,11 (2,32)	0,37
VDI, media (DE)	7,5 (2,15)	9,7 (4,76)	0,26
Velocidad ACM, media (DE)	47,58 (16,64)	49,44 (7,36)	0,18
IP ACM, media (DE)	1,06 (0,25)	1,01(0,16)	0,77
IR ACM, media (DE)	0,61 (0,08)	0,62 (0,07)	0,96
Velocidad ACA, media (DE)	40,03 (7,28)	43,32 (11,45)	0,25
IP ACA, media (DE)	1,13 (0,3)	1,09 (0,17)	0,79
IR ACA, media (DE)	0,65 (0,09)	0,65 (0,07)	0,86
Velocidad ACP, media (DE)	35,74 (12,06)	31,52 (5,68)	0,51
IP ACP, media (DE)	1,09 (0,23)	1,06 (0,23)	0,9
IR ACP, media (DE)	0,64 (0,08)	0,64 (0,09)	0,9
Velocidad AV, media (DE)	33,28 (8,87)	32,36 (6,5)	0,65
IP AV, media (DE)	1,11 (0,39)	1,19 (0,56)	0,67
IR AV, media (DE)	0,68 (0,14)	0,53 (0,31)	0,83
Velocidad AB, media (DE)	37,52 (7,84)	34,8 (6,63)	0,35
IP AB, media (DE)	1,17 (0,45)	0,94 (0,26)	0,21
IR AB, media (DE)	0,65 (0,14)	0,6 (0,12)	0,37
Puntuación ARWMC, media (DE)	4,50 (4,70)	4,17 (3,19)	0,84
Lesiones periventriculares, media (DE)	1,25 (0,87)	1,43 (0,98)	0,68
SPECT, n (%)	6 (66,7)	3 (33,3)	1
LDL mg/dl, media (DE)	112,50 (37,93)	103,44 (50,91)	0,52
Hipertrigliceridemia mg/dl, media (DE)	131,92 (76,32)	125,22 (67,87)	0,69

<b>GIM izquierdo</b>	<b>Aumentado (n=12)</b>	<b>Normal (n=10)</b>	<b>p</b>
<b>Exploración y pruebas complementarias</b>			
PCR, media (DE)	2,67 (4,07)	3,08 (5,08)	0,91
ANCA, media (DE)	4,97 (8,61)	11,89 (26,65)	0,94

AB: arteria basilar; ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; ACA: arteria cerebral anterior; ACM: arteria cerebral media; ACP: arteria cerebral posterior; ARWMC: Age related white matter changes; AV: arteria vertebral; DM: diabetes; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; IP: índice de pulsatilidad; IR: índice de resistencia; IST: inmunosupresor; LDL: lipoproteína de baja densidad; PCR: proteína C reactiva; SPECT: tomografía por emisión de positrones.

Sin embargo, parece observarse una tendencia a presentar valores normales a mayor tiempo en remisión completa ( $p=0,13$ ), mayor duración de la enfermedad ( $p=0,12$ ), mayores valores de MoCA ( $p=0,37$ ) y mayores velocidades medias de ACM ( $p=0,18$ ).

## **ANÁLISIS MULTIVARIABLE**

1. El análisis multivariable con **GIM izquierda**, predice el 90,7% de la variabilidad de la misma (**Tabla 52**). El GIM es mayor en el sexo masculino ( $p=0,002$ ), no diabéticos ( $p=0,014$ ), no hipertensos ( $p=0,004$ ), hipertrigliceridemia (aumento de 0,002 mg/dl de los TG por aumento del GIM;  $p=0,008$ ) y ANCA positivos en el momento de medición ( $p=0,006$ ).

Además, por cada punto que aumente el GIM se observa una enfermedad de menor duración (descenso de 0,001 meses de duración por incremento;  $p=0,002$ ), un aumento de 0,034 lesiones en la escala ARWMC ( $p=0,011$ ), de 0.235 del IP-ACM ( $p=0,059$ ), descenso de 0,018 de la PCR ( $p=0,005$ ), y existen mayores probabilidad de presentar alteraciones de la perfusión en el SPECT ( $p=0,008$ ).

**Tabla 52.** Variables incluidas en el análisis multivariable mediante regresión lineal para GIM izquierdo.

		Beta	IC 95%		p	R <sup>2</sup>
			Límite inferior	Límite superior		
1	Edad	0,002	-0,146	0,151	0,871	0,698
	Sexo	-0,238	-1,553	1,078	0,262	
	Duración enfermedad	-0,001	-0,005	0,003	0,208	
	DM	-0,161	-1,582	1,261	0,387	
	HTA	-0,626	-3,767	2,514	0,239	
	Fumador	-0,049	-3,532	3,435	0,889	
	ANCA	0,305	-2,387	2,996	0,387	
	LDL	0,000	-0,012	0,013	0,810	
	TG	0,002	-0,013	0,017	0,347	
	PCR	-0,015	-0,200	0,169	0,481	
	IP-ACM	0,181	-3,663	4,024	0,657	
	SPECT	0,204	-1,189	1,597	0,314	
ARWMC	0,027	-0,368	0,422	0,540		
4	Sexo	-0,256	-0,352	-0,161	<b>0,002</b>	<b>0,907</b>
	Duración enfermedad	-0,001	-0,001	-0,001	<b>0,004</b>	
	DM	-0,156	-0,260	-0,052	<b>0,014</b>	
	HTA	-0,656	-0,956	-0,356	<b>0,004</b>	
	ANCA	0,347	0,166	0,529	<b>0,006</b>	
	TG	0,002	0,001	0,003	<b>0,008</b>	
	PCR	-0,018	-0,027	-0,009	<b>0,005</b>	
	IP-ACM	0,235	-0,014	0,485	<b>0,059</b>	
	SPECT	0,218	0,096	0,340	<b>0,008</b>	
	ARWMC	0,034	0,013	0,055	<b>0,011</b>	

ARWMC: Age related white matter changes; DM: diabetes, HTA: hipertensión arterial; IPACM: índice de pulsatilidad de arteria cerebral media; LDL: lipoproteína de baja densidad; PCR: proteína C reactiva; SPECT: tomografía computerizada por emisión de fotones; TG: triglicéridos;.

2. El modelo de **IPACI** predice en un 87,5% la variabilidad (Tabla 53).



**Tabla 53.** Modelo de análisis multivariable mediante regresión lineal para índice de pulsatilidad de la arteria carótida interna (IPACI).

		Beta	IC 95%		p	R <sup>2</sup>
			Límite inferior	Límite superior		
1	Edad	-0,043	-0,196	0,109	0,172	0,937
	Sexo	-0,564	-1,432	0,304	0,077	
	Duración enfermedad	-0,001	-0,006	0,003	0,173	
	DM	0,213	-2,044	2,471	0,442	
	HTA	0,155	-4,162	4,472	0,727	
	Fumador	-1,849	-10,096	6,399	0,215	
	VDI	0,035	-0,103	0,173	0,190	
	ANCA	-0,012	-0,200	0,175	0,553	
	LDL	0,004	-0,013	0,021	0,194	
	TG	-0,006	-0,035	0,023	0,244	
	PCR	0,045	-0,271	0,361	0,324	
	VmACM	-0,013	-0,090	0,064	0,279	
	IPACM	0,941	-0,783	2,664	0,091	
	ARWMC	0,085	-0,173	0,343	0,150	
4	Edad	-0,036	-0,057	-0,015	<b>0,009</b>	<b>0,875</b>
	Sexo	-0,499	-0,707	-0,291	<b>0,003</b>	
	Duración enfermedad	-0,002	-0,003	0,000	<b>0,021</b>	
	Fumador	-1,221	-1,808	-0,633	<b>0,004</b>	
	VDI	0,034	-0,006	0,074	<b>0,078</b>	
	PCR	0,017	-0,002	0,036	<b>0,070</b>	
	LDL	0,003	0,001	0,005	<b>0,024</b>	
	TG	-0,004	-0,007	-0,002	<b>0,012</b>	
	VmACM	-0,011	-0,021	-0,001	<b>0,038</b>	
	IP-ACM	0,827	0,356	1,298	<b>0,008</b>	
	ARWCM	0,081	0,031	0,131	<b>0,011</b>	

DM: diabetes, HTA: hipertensión arterial; VDI: vasculitis damage index; PCR: proteína C reactiva; LDL: lipoproteína de baja densidad; TG: triglicéridos; VmACM: velocidad media de arteria cerebral media; IPACM: índice de pulsatilidad de arteria cerebral media.

Así, valores mayores del IPACI se encuentran en relación con sexo masculino ( $p=0,003$ ), menor edad (descenso de 0,036 años por incremento del IP;  $p=0,009$ ), no fumadores ( $p=0,004$ ), enfermedades de menor duración (disminución de 0,002 meses por cada punto del IP;  $p=0,021$ ) y mayor gravedad (aumento de 0,034 puntos de la VDI por incremento del IP;  $p=0,078$ ).

Además, se observa relación con los niveles de PCR (aumento de 0,017 unidades por aumento de IP;  $p=0,070$ ), LDL (aumento de 0,003 mg/dl por Ud;  $p=0,024$ ) y niveles TG (disminución de 0,004 mg/dl por punto de IP;  $p=0,012$ ). Por cada punto que aumente el IP se observa un aumento de 0,081 lesiones en la escala ARWMC ( $p=0,011$ ), de 0,827 del IPACM ( $p=0,008$ ) y un descenso de 0,011cm/seg de la VmACM ( $p=0,001$ ).

## **6.2.4 ESTUDIO DE NEUROIMAGEN.**

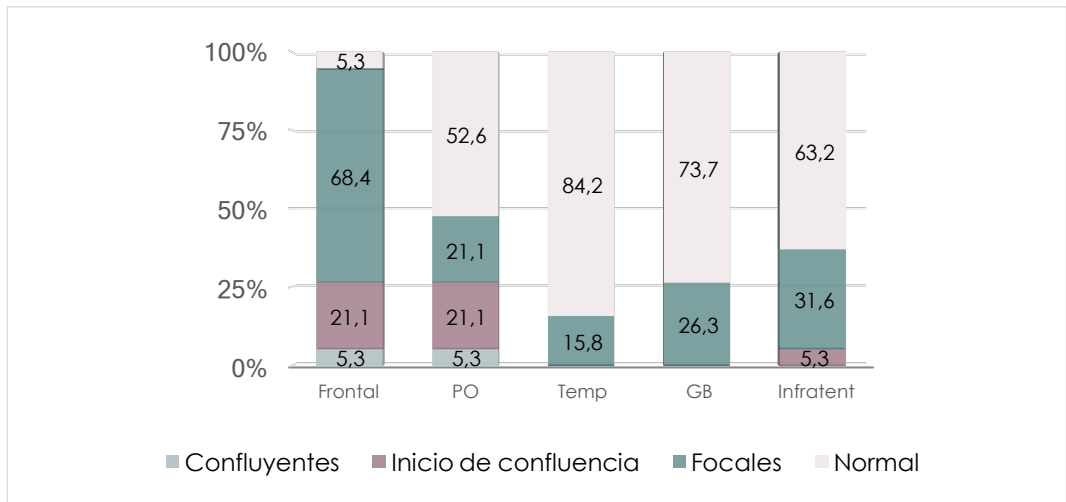
### **6.2.4.1 RM.**

Se realizó prueba de imagen mediante RM en 21 pacientes de los que resultó completamente normal en 4 (19%). En 2 pacientes se demostró la presencia de infartos territoriales que habían cursado de manera asintomática, uno de los cuáles contaba entre sus antecedentes un AIT. Ambos Ictus se localizaban en territorio posterior (ACP izquierda y PICA derecha).

Para la valoración de lesiones de sustancia blanca sólo 19 RM eran válidas. El 88,9% de los pacientes presentaba lesiones de sustancia blanca; al contabilizarlas mediante la escala ARWMC la puntuación media era de 4,74 (DE 4,32). Presentaban una localización preferentemente frontal (18/19); sólo un 5,3% no

presentaban lesiones a ese nivel frente al resto de localizaciones (**Figura 19**). No hubo diferencias entre los diferentes tipos de vasculitis ( $p=0,53$ ).

**Figura 19.** Frecuencia de las lesiones de sustancia blanca según la gravedad y los territorios cerebrales de acuerdo a la clasificación de la ARWMC.



PO: parietooccipitales; Temp: temporales; GB: ganglios basales; Infratent: infratentoriales.

La Angio RM no demostró en ningún caso signos directos o indirectos sugestivos de vasculitis. Tras la administración de contraste un paciente presentaba captación meníngea de gadolinio en el contexto de su antecedente de paquimeningitis.

## ANÁLISIS UNIVARIABLE

En el análisis comparativo (**Tabla 54**) se observa que la presencia de grados mayores en la escala de Fazekas se asocia de manera estadísticamente significativa con mayor edad ( $p=0,02$ ), pero no con otros factores demográficos. Además, se encontró relación con menores puntuaciones en el test de MoCA ( $p=0,02$ ), menores velocidades medias intracraneales en DTC siendo estadísticamente significativo en ACM ( $p=0,04$ ) y ACP ( $p=0,03$ ) y presentando una tendencia en AV, niveles aumentados de IPACP ( $p=0,04$ ) e IPAB ( $p=0,01$ ) con tendencia en el resto de arterias e IRACP ( $p=0,04$ ) en comparación con los pacientes con menor carga lesional en la RM.

**Tabla 54.** Análisis univariable incluyendo variables demográficas, comorbilidades y resultados en las pruebas complementarias según Fazekas normal/alterado.

<b>FAZEKAS</b>	<b>Grado 2 (n=7)</b>	<b>Grado 0-1 (n=12)</b>	<b>P</b>
<b>Variables demográficas</b>			
Edad, media años DE	71,14 (10,62)	55,08 (12,32)	<b>0,02</b>
Sexo femenino, n (%)	5 (41,7)	7 (58,3)	0,66
Duración enfermedad, media meses (DE)	85,29 (64,88)	86,33 (105,24)	0,55
Tiempo remisión, media semanas (DE)	280,5 (170,52)	261,82 (394,06)	0,29
<b>Comorbilidades</b>			
DM, n (%)	2 (50)	2 (50)	0,6
HTA, n (%)	7 (46,7)	8 (53,3)	0,25
Fibrilación auricular, n (%)	1 (100)	0(0)	0,37
Tabaquismo, n (%)	0 (0)	1 (100)	1
<b>Tratamiento</b>			
Antiagregación, n (%)	2 (66,7)	1 (33,3)	0,52
Tratamiento corticoides y/o IST, n(%)	7 (70)	3 (30)	0,37
<b>Exploración y pruebas complementarias</b>			
IMC, media (DE)	26,4 (4,9)	26,12 (5,9)	0,73
Valor MoCA, media (DE)	21,29 (2,93)	24,92 (3,34)	0,02
VDI, media (DE)	8,29 (2,29)	8,92 (3,34)	0,49
Velocidad ACM, media (DE)	38,36 (6,25)	49,8 (14,28)	<b>0,03</b>
IP ACM, media (DE)	1,17 (0,15)	1,04 (0,25)	0,34
IR ACM, media (DE)	0,67 (0,04)	0,61 (0,09)	0,26
Velocidad ACA, media (DE)	42,47 (6,61)	42,43 (11,33)	0,67
IP ACA, media (DE)	1,24 (0,18)	1,05 (0,29)	0,17
IR ACA, media (DE)	0,69 (0,05)	0,64 (0,09)	0,39
Velocidad ACP, media (DE)	27,88 (4,2)	37,83 (10,49)	<b>0,04</b>
IP ACP, media (DE)	1,32 (0,19)	1,02 (0,24)	<b>0,04</b>
IR ACP, media (DE)	0,71 (0,06)	0,62 (0,09)	<b>0,04</b>

<b>FAZEKAS</b>	<b>Grado ≥ 2 (n=7)</b>	<b>Grado 0-1 (n=12)</b>	<b>P</b>
<b>Exploración y pruebas complementarias</b>			
Velocidad AV, media (DE)	28,52 (11,48)	34,14 (5,6)	0,3
IP AV, media (DE)	1,2 (0,26)	1,02 (0,18)	0,13
IR AV, media (DE)	0,71 (0,09)	0,63 (0,06)	0,16
Velocidad AB, media (DE)	39,67 (12,31)	35,28 (7,0)	0,39
IP AB, media (DE)	1,69 (0,27)	0,98 (0,29)	<b>0,014</b>
IP AB, media (DE)	1,69 (0,27)	0,98 (0,29)	<b>0,014</b>
GIM derecha, media (DE)	0,74 (0,12)	0,72 (0,17)	0,55
Atrofia, media (DE)	0,35 (0,04)	0,31 (0,03)	<b>0,03</b>
SPECT alterado, n (%)	5 (55,6)	4 (44,4)	0,13
LDL mg/dl, n (%)	100,67 (37,51)	117,08 (50,29)	0,57
Hipertrigliceridemia, n (%)	124,17 (30,71)	134,33 (83,93)	0,57
PCR, media (DE)	1,59 (1,71)	3,79 (5,81)	0,71
ANCA, media (DE)	3,57 (6,27)	5,72 (9,49)	0,76

ACA: arteria cerebral anterior; ACP: arteria cerebral posterior; AV: arteria vertebral; AB: arteria basilar; IP: índice de pulsatilidad; IR: índice de resistencia; GIM: índice íntima-media; ARWMC: Age related white matter changes; SPECT: tomografía computerizada por emisión de fotones.

## **ANÁLISIS MULTIVARIABLE**

Al realizar el modelo de regresión lineal, el 72,5% de la variabilidad de **ARWMC** se puede explicar por las variables introducidas. Por cada punto que aumente en la escala ARWMC hay un descenso de la puntuación en la escala MoCA de 0,539 ( $p=0,038$ ), un descenso de 0,027 mg/dl de los LDL ( $p=0,077$ ) y un aumento del IPACM de 5,760 ( $p=0,069$ ) y de la atrofia cerebral ( $p=0,009$ ).

**Tabla 55.** Variables incluidas en el análisis multivariable mediante regresión lineal para ARWMC.

		Beta	IC 95%		p	R <sup>2</sup>
			Límite inferior	Límite superior		
1	Edad	-0,304	-6,708	6,100	0,654	0,124
	Sexo	-3,456	-63,507	56,596	0,598	
	Duración enfermedad	0,004	-0,190	0,198	0,835	
	DM	4640	-81,389	90,669	0,618	
	HTA	6,293	-113,651	126,236	0,626	
	Fumador	0,112	-102,728	102,952	0,991	
	MoCA	-1,082	-12,496	10,332	0,441	
	LDL	-0,038	-0,685	0,609	0,594	
	TG	-0049	-1,043	0,944	0,642	
	Atrofia	72,954	-746,149	892,057	0,461	
	VmACM	-0036	-1,171	1,098	0,755	
	IPACM	9,178	-122,189	140,544	0,538	
9	MoCA	-0,539	-1,039	-0,038	<b>0,038</b>	<b>0,725</b>
	LDL	-0,027	-0,058	0,004	<b>0,077</b>	
	Atrofia	61,808	19,669	103,946	<b>0,009</b>	
	IPACM	5,760	-0,543	12,063	<b>0,069</b>	

HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; IPACM: índice de pulsatilidad de arteria cerebral media; LDL: lipoproteína de baja densidad; MoCA: Montreal Cognitive assesment; TG: triglicéridos; VmACM: velocidad media arteria cerebral media;.

#### 6.2.4.2 SPECT.

Se realizó SPECT en 17 pacientes de los cuales 8 (47,1%) fueron normales, 7 (41,2%) hipoperfusión focal y 2 (11,8%) con hipoperfusión difusa. En la afectación focal el lóbulo parietal estaba involucrado en todos (5/7 manera bilateral y 2/7 hemisferio izquierdo), en 2 pacientes estaba involucrado el lóbulo frontal y en 1 el temporal.

Ningún caso el defecto focal presentaba lesión estructural en RM asociada. No existieron diferencias entre las diferentes vasculitis ( $p=0,96$ ).

## ANÁLISIS UNIVARIABLE

En el análisis univariable (**Tabla 56**) se observa que alteraciones en el SPECT se relacionan de manera significativa con la presencia de HTA ( $p=0,03$ ; OR (IC95%) = 3,25 (1,44-7,35)), y menores velocidades medias de ACM y AV ( $p=0,004$ ), observándose una tendencia para el resto de las arterias. Además, parece existir una tendencia hacia niveles mayores de IP e IR en todas las arterias, mayor GIM y mayor puntuación en la escala ARWMC, si bien no existe significación estadística.

**Tabla 56.** Análisis univariable incluyendo variables demográficas, comorbilidades y resultados en las pruebas complementarias según SPECT normal/alterado.

SPECT	Alterado (n=9)	Normal (n=8)	P
<b>Variables demográficas</b>			
Edad, media años DE	66,33 (12,86)	54,25 (14,77)	0,12
Sexo femenino, n (%)	4 (40)	6 (60)	0,34
Duración enfermedad, media meses (DE)	75,33 (68,1)	106,38 (118,99)	0,66
Tiempo remisión, media semanas (DE)	268,78 (193,03)	334,29 (464,08)	0,67
<b>Comorbilidades</b>			
DM, n (%)	2 (50)	2 (50)	1
HTA, n (%)	9 (69,2)	4 (30,8)	<b>0,03</b>
Tabaquismo, n (%)	1 (100)	0 (0)	1
<b>Tratamiento</b>			
Antiagregación, n (%)	2 (100)	0 (0)	0,471
Tratamiento corticoideo /IST, n (%)	4 (44,4)	5 (55,6)	0,64

SPECT	Alterado (n=9)	Normal (n=8)	p
<b>Exploración y pruebas complementarias</b>			
IMC, media (DE)	27,7 (6,1)	23,76 (3,08)	0,07
Valor MoCA, media (DE)	23 (3,24)	24,75 (4,17)	0,21
VDI, media (DE)	9,33 (2,96)	7,63 (3,02)	0,33
Velocidad ACM, media (DE)	40,61 (5,02)	46,07 (5,45)	<b>0,04</b>
IP ACM, media (DE)	1,15 (0,23)	0,96 (0,19)	0,17
IR ACM, media (DE)	0,63 (0,09)	0,6 (0,07)	0,46
Velocidad ACA, media (DE)	37,27 (7,92)	44,84 (10,96)	0,25
IP ACA, media (DE)	1,23 (0,31)	0,99 (0,18)	0,2
IR ACA, media (DE)	0,67 (0,09)	0,63 (0,07)	0,3
Velocidad ACP, media (DE)	32,13 (6,25)	33,96 (7,67)	0,52
IP ACP, media (DE)	1,1 (0,28)	1,03 (0,21)	0,49
IR ACP, media (DE)	0,64 (0,11)	0,63 (0,07)	0,49
Velocidad AV, media (DE)	27,81 (6,65)	35,51 (5,22)	<b>0,04</b>
IP AV, media (DE)	1,11 (0,27)	1,01 (0,17)	0,61
IR, media (DE)	0,69 (0,09)	0,62 (0,05)	0,27
Velocidad AB, media (DE)	32,8 (9,64)	38,09 (6,6)	0,25
IP AB, media (DE)	1,17 (0,59)	1,05 (0,25)	0,9
IR AB, media (DE)	0,65 (0,2)	0,64 (0,08)	0,99
GIM derecha, media (DE)	0,76 (0,18)	0,72 (0,13)	0,74
Escala ARWMC, media (DE)	6,11 (4,65)	2,63 (3,11)	0,08
LDL, media (DE)	112,62 (54,81)	103,75 (41,71)	0,92
Hipertrigliceridemia, media (DE)	143,25 (43,21)	115,62 (96,32)	<b>0,02</b>
PCR, media (DE)	4,34 (6,53)	2,06 (2,16)	0,60
ANCA, media (DE)	5,51 (9,61)	5,50 (8,05)	0,91

AB: arteria basilar; ACA: arteria cerebral anterior; ACM: arteria cerebral media; ACP: arteria cerebral posterior; ARWMC: Age related white matter changes; AV: arteria vertebral; DM: diabetes; GIM: índice íntima-media; HTA: hipertensión arterial; IP: índice pulsatilidad; IR: índice de resistencia; IST: inmunosupresor; SPECT: tomografía computerizada por emisión de fotonos; VDI: vasculitis damage index.



## 6.2.5. ESTUDIO NEUROFISIOLÓGICO.

Se realizaron 18 estudios electroneurográficos, siendo normales cinco pacientes (27,8%), 2 presentaban un patrón compatible con MM (11,1%) y 11 pacientes (61,1%) con PNP. En cuatro pacientes (22,22%) la PNP fue de nuevo diagnóstico.

Para los nervios motores (**Tabla 57**), la VCM fue de 55,48 cm/seg (DE 4,57) para el mediano, con una amplitud de 11,13 (DE 3,33) y una latencia 3,21 (DE 0,24). La VCM peroneal fue de 44,55 cm/seg (DE 6,18), con una amplitud de 4,87 (DE 3,26) y una latencia de 4,83 (DE 1,49)

**Tabla 57.** Valores de los potenciales de acción motora en la muestra.

	VCM		Amplitud PME		Latencia distal	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE
Mediano (n=12)	55,48	4,57	11,13	3,33	3,21	0,24
Cubital (n=4)	56,62	7,55	9,90	4,49	2,36	0,21
Peroneal (n=17)	44,55	6,18	4,87	3,26	4,83	1,49
Tibial (n=4)	45,80	5,67	7,07	3,33	4,60	1,02

VCM: velocidad de conducción motora; PME potenciales motores.

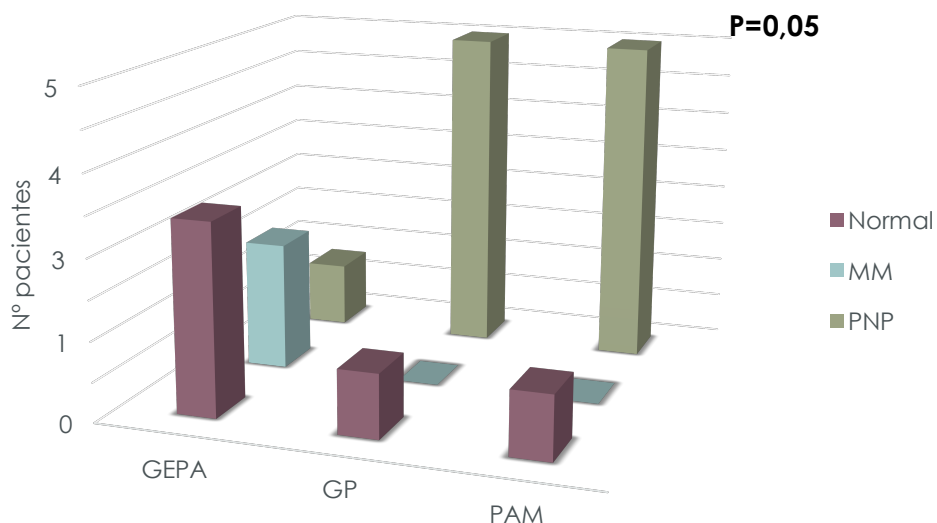
Para los nervios sensitivos (**Tabla 58**), la VCS de mediano fue de 49,56 cm/seg (DE 6,66), con una amplitud de 9,00 (DE 2,68) y una latencia 2,83 (DE 0,42). La VCS del cubital fue de 50,50 cm/seg (DE 4,50), con una amplitud de 8,52 (DE 10,88) y una latencia de 2,24 (DE 0,30). La VCS del sural fue de 36,13 (DE 19,43), con una amplitud de 4,15 (DE 2,90) y una latencia de 2,19 (DE 0,47).

**Tabla 58.** Valores de los potenciales de conducción sensitiva (PSE) en la muestra.

	VCS		Amplitud PSE		Latencia	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE
Mediano (n=16)	49,56	6,66	9,00	2,68	2,83	0,42
Cubital (n=17)	50,50	4,50	8,52	10,88	2,24	0,30
Sural (n=16)	36,13	19,43	4,15	2,90	2,19	0,47
Peroneal superficial (n=13)	29,91	21,30	5,77	5,99	2,22	0,47

VCS: velocidad de conducción sensitiva.

En el 50% de las GEPA, no había presencia de datos de afectación del SNP; 2 pacientes (33,3%) presentaban un patrón de MM y uno (16,7%) de PNP. Sólo un paciente de los diagnosticados con GP no tenía datos de afectación, los otros 5 (83,3%) presentaban datos compatibles con PNP. En la PAM, 1 (16,7%) no presentaban afectación y 5 (83,3%) tenían hallazgos de PNP ( $p=0,05$ ). No presentaban relación con el tipo de ANCA al diagnóstico ( $p=0,188$ ) (Figura 20).

**Figura 20.** Afectación del SNP según el tipo de VAA

De los 13 con afectación en el EMG, 4 pacientes (30,8%) presentaban una afectación sensitiva, el resto la afectación tenían un patrón sensitivo-motor (69,2%). La afectación de las fibras fue preferentemente axonal en 12 pacientes (92,3%), un paciente presentaba una afectación de características mixtas.

## ANÁLISIS UNIVARIABLE

Al realizar el análisis univariable (**Tabla 59**) comparando pacientes con/sin afectación ENG se objetivó que la presencia de PNP/MM era más frecuente en enfermedades de menor duración (media 70,38 meses; DE 70,77 vs. 215,00, DE 131,12);  $p=0,018$ ) y en pacientes que han permanecido en remisión completa durante un periodo más prolongado (media 179,69 semanas; DE 166,41 vs. 713,20; DE 578,87;  $p=0,023$ ). No parece haber relación con otros factores como la edad, la presencia de DM o el tratamiento de la vasculitis.

Además, la presencia de afectación del SNP se relacionó con mayores IP e IR de manera estadísticamente significativa para IPACM ( $p=0,004$ ), IRACM ( $p=0,008$ ), IPACP ( $p=0,036$ ) e IRAV ( $p=0,020$ ), con una tendencia para el resto. No diferencias significativas se encontraron entre las Vm.

**Tabla 59.** Análisis univariable incluyendo variables demográficas, comorbilidades y resultados en las pruebas complementarias según la afectación del sistema nervioso periférico (SNP).

Afectación SNP	Sí (n=13)	No (n=5)	P
<b>Variables demográficas</b>			
Edad, media años DE	63,69 (8,58)	57,40 (14,61)	0,374
Sexo femenino, n (%)	6 (66,7)	3 (33,3)	1
Duración enfermedad, media meses (DE)	70,38 (70,77)	215,00 (131,12)	<b>0,018</b>
Tiempo remisión, media semanas (DE)	179,69 (166,41)	713,20 (578,87)	<b>0,023</b>

Afectación SNP	Sí (n=13)	No (n=5)	P
<b>Comorbilidades y tratamiento</b>			
DM, n (%)	5 (100)	0	0,249
Tratamiento corticoides y/o IST, n (%)	9 (81,8)	2 (18,2)	0,64
<b>Exploración y pruebas complementarias</b>			
IMC, media (DE)	26,94 (6,30)	25,34 (2,70)	0,622
VDI, media (DE)	9,46 (3,21)	8,20 (1,92)	0,484
Velocidad ACM, media (DE)	47,90 (16,27)	45,58 (8,21)	0,712
IP ACM, media (DE)	1,22 (0,16)	0,91 (0,12)	<b>0,004</b>
IR ACM, media (DE)	0,69 (0,05)	0,59 (0,05)	<b>0,008</b>
Velocidad ACA, media (DE)	42,21 (11,00)	42,83 (12,67)	0,643
IP ACA, media (DE)	1,23 (0,25)	1,05 (0,28)	0,216
IR ACA, media (DE)	0,69 (0,06)	0,64 (0,09)	0,207
Velocidad ACP, media (DE)	33,54 (11,34)	32,94 (8,59)	0,776
IP ACP, media (DE)	1,24 (0,24)	0,94 (0,21)	<b>0,036</b>
IR ACP, media (DE)	0,69 (0,07)	0,60 (0,08)	0,053
Velocidad AV, media (DE)	31,51 (9,27)	34,94 (5,28)	0,243
IP AV, media (DE)	1,11 (0,27)	1,01 (0,17)	0,163
IR, media (DE)	0,71 (0,09)	0,59 (0,06)	<b>0,020</b>
Velocidad AB, media (DE)	34,67 (9,62)	38,44 (4,22)	0,463
IP AB, media (DE)	1,21 (0,44)	0,98 (0,36)	0,317
IR AB, media (DE)	0,68 (0,14)	0,59 (0,12)	0,257
Escala ARWMC, media (DE)	4,64 (3,64)	4,00 (4,00)	1,0
SPECT alterado, n (%)	6 (85,7)	1 (14,3)	0,266

AB: arteria basilar; ACA: arteria cerebral anterior; ACM: arteria cerebral media; ACP: arteria cerebral posterior; ARWMC: Age related white matter changes; AV: arteria vertebral; DM: diabetes, HTA: hipertensión arterial; IP: índice de pulsatilidad; IR: índice de resistencia; IST: inmunosupresor; SPECT: tomografía por emisión de positrones; VDI: vasculitis damage index;.

## ANÁLISIS MULTIVARIABLE

Se realizó el análisis multivariable con las amplitudes de los potenciales motores y sensitivos de todos los nervios explorados:

1. El modelo de regresión lineal para la variable **amplitud del PSE del nervio sural** predice en un 94,8% la variabilidad de la misma (Tabla 60).

**Tabla 60.** Modelo de regresión lineal para amplitud del potencial sensitivo del nervio sural.

		Beta	IC 95%		p	R <sup>2</sup>
			Límite inferior	Límite superior		
1	Edad	0,412	-5,701	6,524	0,549	0,830
	Sexo	1,357	-22,570	25,285	0,602	
	Duración enfermedad	0,020	-0,738	0,778	0,793	
	DM	0,324	-32,478	33,126	0,921	
	Tiempo en remisión	0,000	-0,39	0,140	0,993	
	VDI	-0,032	-7,399	7,335	0,965	
	PCR	0,546	-5,478	6,570	0,455	
	VmACM	0,023	-0,410	0,456	0,624	
	IPACM	-5,450	-57,456	46,556	0,410	
Fazekas	-5,450	-32,639	31,425	0,850		
5	Edad	0,394	0,290	0,497	<b>0,000</b>	<b>0,947</b>
	Sexo	1,493	0,503	2,482	<b>0,012</b>	
	Duración enfermedad	0,018	0,011	0,026	<b>0,002</b>	
	PCR	0,475	0,330	0,621	<b>0,000</b>	
	IPACM	-5,578	-9,328	-1,827	<b>0,012</b>	
	Fazekas	-0,764	-9,328	-1,827	<b>0,012</b>	

DM: diabetes mellitus; VDI: vasculitis damage index; PCR: proteína C reactiva; VmACM: velocidad media de la arteria cerebral media; IPACM: índice de pulsatilidad de arteria cerebral media.

Se puede observar que, por cada unidad incremental de la amplitud se relaciona con sexo femenino ( $p=0,002$ ), aumento de la edad de 0,394 años

( $p=0,000$ ), una mayor duración de la enfermedad de 0,018 meses ( $p=0,002$ ), de 0,475 unidades de PCR ( $p=0,000$ ), menor IPACM en 5,578 unidades ( $p=0,012$ ) y mayor carga lesional en Fazekas ( $p=0,012$ ).

- El modelo para **amplitud del PSE del nervio cubital**, predice la variabilidad de la misma en un 87,7% (**Tabla 61**). Por cada punto incremental en la amplitud se asocia a un aumento de 6,98 del nº de recaídas ( $p=0,000$ ), una disminución de VmACM de 0,171 cm/seg ( $p=0,098$ ), y del IPACM de 21,614 unidades ( $p=0,008$ ). Además, valores mayores se asocian al sexo femenino ( $p=0,045$ ).

**Tabla 61.** Modelo de regresión lineal para la amplitud del PSE del nervio cubital.

	Beta	IC 95%		p	R <sup>2</sup>	
		Límite inferior	Límite superior			
1	Edad	0,761	-11,208	12,729	0,568	0,613
	Sexo	11,560	-106,595	129,716	0,431	
	Duración enfermedad	0,090	-1,331	1,511	0,569	
	Tiempo en remisión	-0,020	-0,380	0,341	0,616	
	DM	-4,203	-82,966	74,560	0,621	
	VDI	0,486	-34,223	35,195	0,888	
	Afectación renal	-0,404	-161,022	160,213	0,980	
	VmACM	-0,247	-2,957	2,463	0,454	
	IPACM	-14,344	-272,976	244,288	0,609	
	Fazekas	-5,537	-99,500	88,425	0,591	
	Nº recaídas	7,140	-38,207	52,486	0,295	
8	Sexo	6,034	0,188	11,880	<b>0,045</b>	<b>0,877</b>
	VmACM	-0,171	-0,382	0,040	<b>0,098</b>	
	IPACM	-21,614	-35,874	-7,354	<b>0,008</b>	
	Nº recaídas	<b>6,982</b>	<b>4,682</b>	<b>9,283</b>	<b>0,000</b>	

DM: diabetes mellitus; IPACM: índice de pulsatilidad de arteria cerebral media; PCR: proteína C reactiva; VDI: vasculitis damage index; VmACM: velocidad media de la arteria cerebral media.

3. El modelo de regresión para la **amplitud del potencial sensitivo del nervio mediano** predice con 93% la variabilidad de la misma (Tabla 62).

**Tabla 62.** Modelo de regresión lineal para la amplitud del PSE del nervio mediano.

		Beta	IC 95%		p	R <sup>2</sup>
			Límite inferior	Límite superior		
1	Edad	0,498	-0,137	1,133	0,064	0,975
	Sexo	5,746	-2,037	13,529	0,068	
	Duración enfermedad	0,077	-0,018	0,182	0,062	
	DM	-2,140	-6,810	2,531	0,108	
	Tiempo en RC	-0,023	-0,043	-0,003	0,044	
	Afectación renal	-1,133	-7,787	5,522	0,276	
	VmACM	-0,175	-0,370	0,019	0,055	
	IPACM	-7,822	-25,503	9,859	0,112	
	Fazekas	-4,653	-9,831	0,525	0,056	
	N° recaídas	3,672	-1,698	9,043	0,073	
2	Edad	0,514	0,156	0,872	<b>0,025</b>	<b>0,930</b>
	Sexo	5,186	1,162	9,210	<b>0,031</b>	
	Duración enfermedad	0,081	0,029	0,133	<b>0,022</b>	
	DM	-1,915	-4,470	0,641	<b>0,084</b>	
	Tiempo en RC	-0,023	-0,034	-0,011	<b>0,013</b>	
	VmACM	-0,178	-0,289	-0,068	<b>0,020</b>	
	IPACM	-6,535	-15,651	2,582	<b>0,091</b>	
	Fazekas	-4,864	-7,732	-1,997	<b>0,018</b>	
	N° recaídas	3,661	0,598	6,725	<b>0,036</b>	

DM: diabetes mellitus; IPACM: índice de pulsatilidad de arteria cerebral media; PCR: proteína C reactiva; VDI: vasculitis damage index; VmACM: velocidad media de la arteria cerebral media.

Por cada aumento en la amplitud del mediano se observa un aumento de la edad en 0,514 años ( $p=0,025$ ), de la duración de la enfermedad en 0,081 meses ( $p=0,022$ ), una disminución del tiempo en remisión completa en 0,023 meses ( $p=0,013$ ), de la VmACM en 0,178 cm/seg ( $p=0,020$ ) y del IPACM en

6,535 unidades ( $p=0,091$ ) y del número de lesiones en la RM según la escala de Fazekas en 4,864 ud ( $p=0,018$ ). Mayores amplitudes se relacionan con el sexo femenino ( $p=0,031$ ) y no diabéticos ( $p=0,084$ ).

4. El modelo de regresión para la **amplitud del potencial motor del nervio mediano** predice con 76,8% la variabilidad de la misma (Tabla 63). Por cada aumento en la amplitud del mediano se observa una disminución del tiempo en remisión completa en 0,006 meses ( $p=0,021$ ) y del número de lesiones en la RM según la escala de Fazekas en 3,784 unidades ( $p=0,018$ ). Mayores amplitudes se relacionan con afectación renal ( $p=0,044$ ).

**Tabla 63.** Modelo de regresión lineal para el PME del nervio mediano a nivel distal (muñeca).

	Beta	IC 95%		p	R <sup>2</sup>	
		Límite inferior	Límite superior			
1	Edad	-0,362	-5,432	4,707	0,531	0,722
	Sexo	-4,528	-89,128	80,072	0,620	
	Tiempo en RC	-0,003	-0,091	0,084	0,706	
	DM	0,569	-64,951	66,088	0,930	
	Afectación renal	5,389	-53,300	64,077	0,451	
	VmACM	-0,296	-7,894	7,302	0,707	
	IPACM	-6,417	-173,741	160,907	0,711	
	Fazekas	-1,255	-35,472	32,962	0,722	
6	Tiempo en RC	-0,006	-0,010	-0,001	<b>0,021</b>	<b>0,768</b>
	Afectación renal	3,378	0,123	6,632	<b>0,044</b>	
	Fazekas	-3,784	-5,775	-1,792	<b>0,004</b>	

DM: diabetes mellitus; IPACM: índice de pulsatilidad de arteria cerebral media; PCR: proteína C reactiva; VDI: vasculitis damage index; VmACM: velocidad media de la arteria cerebral media.

5. El modelo de regresión para la **amplitud del nervio peroneal común** predice con 85% la variabilidad de la misma (Tabla 64). Por cada aumento de un mcV



en la amplitud del peroneal se observa una disminución de la edad en 0,264 años ( $p=0,056$ ), del tiempo en remisión completa de 0,028 semanas ( $p=0,044$ ), de la escala VDI en 1,180 puntos ( $p=0,046$ ) de la VmACM en 0,133 cm/seg ( $p=0,061$ ) y del IPACM en 79,528 unidades ( $p=0,040$ ).

**Tabla 64.** Modelo de regresión lineal para PME del nervio peroneal común a nivel distal (tobillo)

		Beta	IC 95%		p	R <sup>2</sup>
			Límite inferior	Límite superior		
1	Edad	-0,306	-0,933	0,321	0,102	0,932
	Sexo	17,664	-12,387	47,715	0,085	
	Duración enfermedad	0,031	-0,096	0,157	0,200	
	Tiempo en RC	-0,028	-0,080	0,024	0,092	
	DM	-8,621	-21,781	4,538	0,076	
	VDI	-1,017	-3,531	1,497	0,122	
	Afectación renal	4,750	-7,672	17,171	0,129	
	VmACM	-0,124	-0,461	0,254	0,169	
	IPACM	-79,007	-218,615	60,602	0,088	
	N° recaídas	-1,179	-9,280	6,922	0,316	
2	Edad	-0,264	-0,543	0,016	<b>0,056</b>	<b>0,850</b>
	Sexo	18,378	3,456	33,302	<b>0,034</b>	
	Duración enfermedad	0,034	-0,029	0,096	<b>0,148</b>	
	Tiempo en RC	-0,028	-0,054	-0,002	<b>0,044</b>	
	VDI	-1,180	-2,313	-0,047	<b>0,046</b>	
	DM	-9,313	-25,489	-3,137	<b>0,023</b>	
	Afectación renal	4,726	-1,525	10,978	<b>0,083</b>	
	VmACM	-0,133	-0,281	0,015	<b>0,061</b>	
	IPACM	-79,528	-149,774	-9,281	<b>0,040</b>	

Tiempo en RC: tiempo en remisión completa; DM: diabetes mellitus; VDI: vasculitis damage index; VmACM: velocidad media de la arteria cerebral media; IPACM: índice de pulsatilidad de arteria cerebral media.

Además, parece existir una tendencia a una mayor duración de la enfermedad en 0,034 meses ( $p=0,148$ ). Mayores amplitudes se relacionan con el sexo femenino ( $p=0,034$ ) y no diabéticos ( $p=0,023$ ).

En la siguiente tabla se muestra el resumen de los resultados del análisis multivariable (**Tabla 65**). Se puede observar con gran homogeneidad, que las amplitudes de los diferentes nervios se relacionan con sexo femenino, duraciones mayores de la enfermedad y menor tiempo en remisión completa, VmACM e IPACM menores y menor carga lesional en RM.

**Tabla 65.** Resumen del signo en cada una de las variables en el análisis multivariable para los diferentes nervios explorados mediante ENG. El punto indica la no significación estadística.

	Amplitud PSE			Amplitud PME	
	Mediano	Cubital	Sural	Mediano	Peroneo
Beta (%)	93,0	87,7	94,7	76,8	85
Edad	↑	•	↑	•	↓
Sexo	+	+	+	•	+
Duración enfermedad	↑	•	↑		↑
Tiempo en remisión	↓	•	•	↓	↓
DM	–	•	•	•	–
VDI		•	•		↓
Afectación renal	•	•		+	+
PCR			↑		
VmACM	↓	↓	•	•	↓
IPACM	↓	↓	↓	•	↓
Fazekas	↓		↓	↓	
Nº recaídas	↑	↑			•

DM: diabetes mellitus; IPACM: índice de pulsatilidad de la arteria cerebral media; PCR: proteína C reactiva; VDI: vasculitis damage index; VmACM: velocidad media arteria cerebral media;.

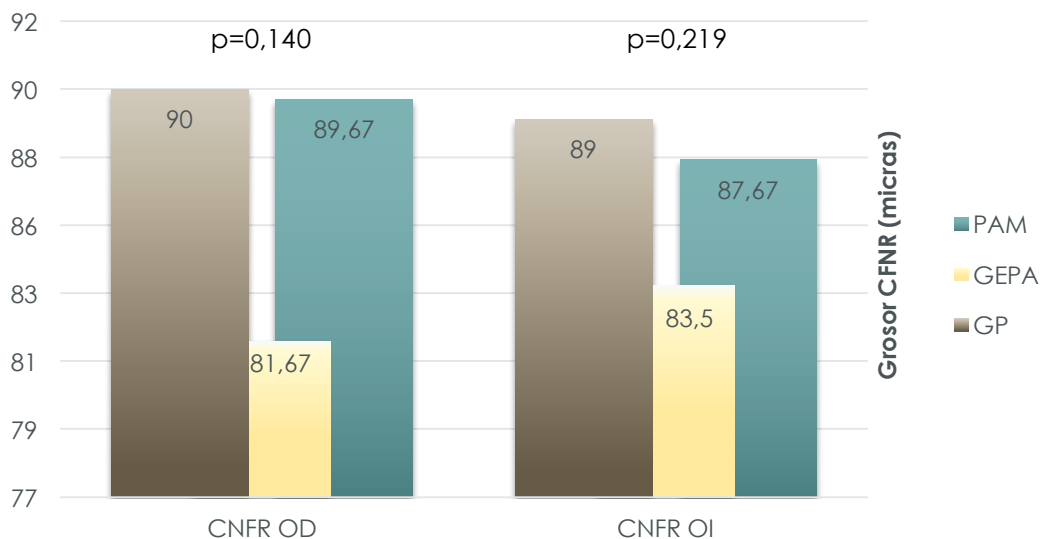
## 6.2.6 VALORACIÓN OFTALMOLÓGICA

Entre los antecedentes oftalmológicos recogidos se encontraron 2 pacientes (8,7%) con diagnóstico de neuropatía óptica, una PAM de etiología compresiva secundaria a paquimeningitis, el segundo fue una GEPA con NO. Un paciente (4,34%) con GP presentaba antecedentes de uveítis de repetición. 14 pacientes (60,9%) tenía antecedentes de cataratas o las presentaba en el momento actual.

La valoración oftalmológica se realizó en 14 pacientes. La media de AV 0,81 (DS 0,24). En 3 pacientes (21,4%) se encontraron datos de queratitis punteada superficial, un paciente (7,1%) presentaba edema corneal. El resto de la exploración oftalmológica fue normal.

Se realizó TCO en 8 pacientes con una media de CNFR 86,29 (DE 5,851) y 85,75 (DE 4,097) en ojo derecho y ojo izquierdo respectivamente (**Figura 21**). No se encontraron diferencias entre las CNFR según el tipo de vasculitis.

**Figura 21.** Espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina (CNFR) según el tipo de VAA.



## 6.2.7. VALORACIÓN DE LA ANSIEDAD, DEPRESIÓN Y CALIDAD DE VIDA

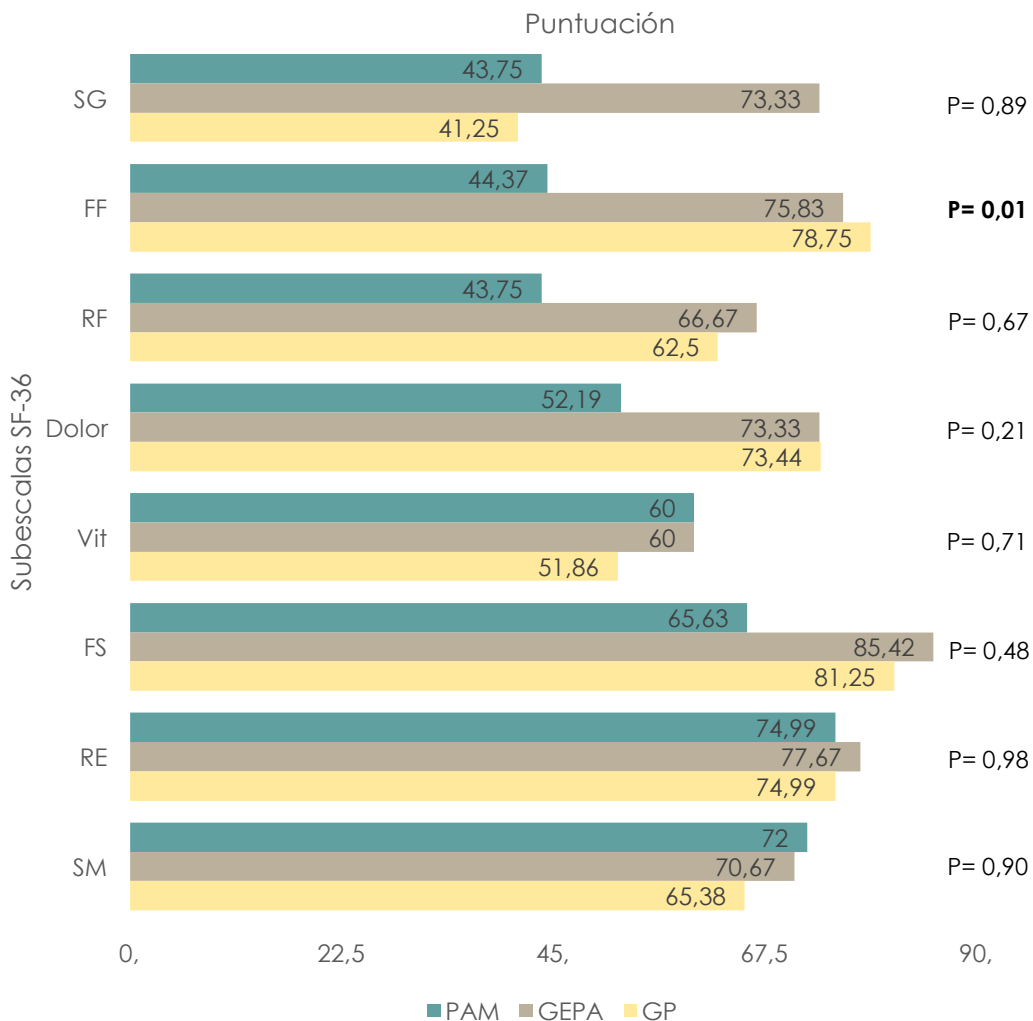
Se pasaron los cuestionarios de depresión de Beck y el HSDR para la evaluación de la depresión y ansiedad respectivamente. Para la calidad de vida se pasó el cuestionario autorrellenable SF-36 y los resultados se compararon con los valores normativos para la población española <sup>309</sup> (Tabla 66). Las categorías más afectadas fueron las que valoraban la esfera física, salud general (media 43,41, DE 21,73;  $p=0,000$ ), función física (65,45, DE 26,27;  $p=0,002$ ), rol físico (media 56,82, DE 43,76;  $p=0,010$ ) y la dolor (media 65,68, DE 26,29;  $p=0,029$ ).

**Tabla 66.** Puntuación (media, DE) de las subescalas de la SF-36 en comparación con los valores normativos.

	<b>Salud general</b>	<b>Función física</b>	<b>Rol físico</b>	<b>Dolor</b>	<b>Vitalidad</b>	<b>Función social</b>	<b>RE</b>	<b>SM</b>
Media	43,41	65,45	56,82	65,68	67,05	76,70	75,75	69,23
DE	21,73	26,27	43,76	26,69	26,26	35,19	34,41	22,46
p	<b>0,000</b>	<b>0,002</b>	<b>0,010</b>	<b>0,029</b>	0,093	0,056	0,094	0,405

Posteriormente, se analizó según los diferentes subtipos de VAA, objetivándose peores valoraciones en la calidad de vida en la PAM. La afectación fue significativamente peor en las PAM en las subescalas de salud general (media 43,75 puntos, DE 24,02), función física (media 44,37 puntos, DE 26,78), rol físico (media 43,75 puntos, DE 47,72) y dolor (media 52,19 puntos, DE 27,72) (Figura 22).

**Figura 22.** Puntuación en las diferentes subescalas de la SF-36 según el tipo de VAA.



FF: función física; FS: función social; RE: rol emocional; RF: rol físico; SG: salud general; SM: salud mental; Vit: vitalidad.

### ANÁLISIS UNIVARIABLE

En el análisis univariable destaca la influencia del antecedente de afectación del SNC sobre la calidad de vida (**Tabla 67**). Los pacientes con antecedentes neurológicos presentan peores puntuaciones en salud general (48,61 vs 20,0;  $p=0,014$ ), FF (72,22 vs 35,00;  $p=0,019$ ), dolor (71,39 vs 40,00;  $p=0,033$ ), vitalidad (48,61 vs 23,75;  $p=0,003$ ) y FS (82,63 vs 50,00;  $p=0,042$ ); el resto de variables

tienden a presentar puntuaciones menores sin llegar a la significación estadística. Además, se pueden observar puntuaciones menores en mujeres estadísticamente significativas para las subescalas de FF (80,00 vs 55,38;  $p=0,030$ ), RF (80,56 vs 40,38;  $p=0,043$ ) y dolor (79,72 vs 55,96;  $p=0,043$ ), para el resto de los ítems no se observan claras diferencias.

En el caso de la afectación de la perfusión cerebral mediante SPECT, si bien las relaciones no son estadísticamente significativas, sí que parece existir una tendencia a presentar valores menores en aquellos casos con SPECT alterado para los ítems de FF (85,94 vs 68,06;  $p=0,481$ ), RE (87,49 vs 66,66;  $p=0,370$ ) y SM (76,88 vs 66,22;  $p=0,423$ ).

**Tabla 67.** Análisis univariable de las subescalas de la SF-36.

	(Media, DE)	SG	FF	RF	D	V	FS	RE	SM
<b>Sexo</b>	<b>Hombre</b> (n=9)	43,89 (24,08)	80,00 (11,99)	80,56 (34,86)	79,72 (22,34)	65,56 (26,74)	86,11 (22,05)	85,18 (29,41)	71,00 (27,68)
	<b>Mujer</b> (n=13)	43,08 (20,97)	55,38 (29,94)	40,38 (42,74)	55,96 (25,77)	51,15 (25,26)	70,19 (29,99)	69,22 (37,18)	68,00 (19,18)
	<b>p</b>	1,00	<b>0,030</b>	<b>0,043</b>	<b>0,043</b>	0,235	0,186	0,357	0,556
<b>Tratamiento</b>	<b>No</b> (n=11)	45,45 (21,61)	75,45 (13,13)	68,18 (37,23)	66,59 (24,81)	60,45 (26,41)	85,23 (20,78)	72,71 (32,74)	67,63 (23,00)
	<b>Sí</b> (n=11)	41,36 (22,70)	55,45 (32,52)	45,45 (48,50)	64,77 (29,65)	53,64 (29,93)	68,18 (31,80)	78,78 (37,34)	70,82 (22,89)
	<b>p</b>	0,478	0,193	0,270	0,898	0,478	0,193	0,652	0,652
<b>Alt. pulmonar</b>	<b>No</b> (n=8)	51,87 (18,69)	58,75 (28,75)	56,25 (47,72)	60,63 (26,78)	66,88 (23,44)	78,13 (30,44)	87,49 (24,81)	79,50 (14,88)
	<b>Sí</b> (n=14)	38,57 (22,48)	69,28 (25,02)	57,14 (43,22)	68,57 (27,20)	51,43 (26,92)	75,89 (27,06)	69,04 (38,05)	63,36 (24,36)
	<b>p</b>	0,145	0,330	0,868	0,525	0,188	0,764	0,365	0,110

		SG	FF	RF	D	V	FS	RE	SM
Alt. renal	No (n=8)	44,38 (25,97)	77,50 (13,63)	68,75 (37,20)	74,69 (25,62)	57,50 (26,19)	89,06 (12,39)	74,98 (34,52)	71,00 (19,91)
	Sí (n=14)	42,86 (19,97)	58,57 (29,58)	50,00 (47,03)	60,54 (26,82)	56,79 (27,29)	69,64 (31,67)	76,18 (35,64)	68,21 (24,46)
	p	0,868	0,127	0,525	0,238	0,868	0,188	1,00	1,00
Alt. SNP	No (n=5)	39,00 (26,08)	71,00 (15,17)	55,00 (51,23)	61,50 (27,87)	53,00 (32,13)	82,50 (16,77)	73,32 (36,53)	69,60 (31,32)
	Sí (n=12)	42,92 (21,79)	57,92 (31,51)	52,08 (47,02)	66,46 (28,29)	59,58 (22,31)	72,92 (31,91)	80,55 (36,13)	70,91 (18,04)
	p	0,959	0,574	1,00	0,721	0,646	0,879	0,721	0,879
Alt. SNC	No (n=18)	48,61 (20,42)	72,22 (20,01)	62,50 (43,93)	71,39 (24,72)	48,61 (20,42)	82,63 (23,93)	79,62 (30,56)	73,72 (19,98)
	Sí (n=4)	20,00 (7,07)	35,00 (32,40)	31,25 (37,50)	40,00 (21,21)	23,75 (11,09)	50,00 (30,62)	58,33 (50,00)	49,00 (24,52)
	p	<b>0,014</b>	<b>0,019</b>	0,166	<b>0,033</b>	<b>0,003</b>	<b>0,042</b>	0,434	0,118
MoCA	≥26 (n=8)	51,25 (18,66)	77,50 (15,12)	62,50 (40,09)	72,50 (19,96)	55,00 (18,66)	84,38 (17,36)	79,16 (30,55)	70,86 (21,22)
	<26 (n=13)	38,46 (23,57)	56,53 (29,32)	50,00 (46,77)	59,81 (30,11)	56,54 (26,88)	70,19 (32,09)	71,78 (38,13)	67,98 (24,39)
	p	0,210	0,104	0,595	0,414	0,916	0,456	0,804	0,750
Fazekas	<2 (n=12)	39,17 (24,29)	65,00 (25,41)	56,25 (44,11)	66,67 (30,64)	52,92 (29,73)	72,92 (28,12)	77,77 (35,78)	68,92 (25,79)
	≥2 (n=7)	48,57 (22,12)	56,43 (29,39)	57,14 (47,25)	60,00 (24,66)	66,43 (20,96)	78,57 (31,22)	80,94 (32,55)	73,71 (15,80)
	p	0,384	0,482	1,00	0,592	0,261	0,592	0,902	0,773
SPECT	normal (n=8)	49,38 (26,65)	72,50 (16,04)	65,63 (42,13)	65,32 (26,24)	60,63 (28,59)	85,94 (15,58)	87,49 (24,81)	76,88 (20,27)
	Alt (n=9)	40,00 (21,36)	61,11 (28,48)	61,11 (43,50)	64,72 (32,09)	60,00 (28,50)	68,06 (37,03)	66,66 (40,84)	66,22 (26,24)
	p	0,481	0,541	0,815	1,000	1,000	0,481	0,370	0,423

Alt alterado; D: dolor; FF: función física; FS: función social; MoCA: Montreal cognitive assesment test; RE: rol emocional; RF: rol físico; SG: salud general; SM: salud mental; SNC: sistema nervioso central; SNP: sistema nervioso periférico; SPECT: tomografía por emisión de positrones; V: vitalidad.

La presencia de un test de MoCA alterado se relaciona con peores puntuaciones en salud general (51,25 vs. 38,45;  $p=0,210$ ), FF (77,50 vs. 56,53;  $p=0,104$ ) y dolor (72,50 vs. 59,81;  $p=0,414$ ). No parecen existir diferencias para el resto de variables.

## ANÁLISIS MULTIVARIABLE

1. El modelo de regresión para la **subescala salud general de la SF-36** predice en un 67,4% la variabilidad de la misma (Tabla 68).

**Tabla 68.** Modelo de regresión lineal para la subescala salud general de la SF-36

	Beta	IC 95%		p	R <sup>2</sup>	
		Límite inferior	Límite superior			
1	Edad	1,291	-28,807	31,389	0,682	-0,489
	Sexo	-27,653	-1035,935	980,629	0,787	
	Tiempo en remisión	-0,038	-0,785	0,708	0,633	
	Afectación renal	-11,547	-605,423	646,273	0,944	
	Afectación pulmonar	-34,986	-1424,809	1354,838	0,803	
	VDI	-4,903	-105,689	95,882	0,648	
	Afectación SNP	4,425	-637,423	646,273	0,944	
	MoCA $\geq 26$	33,702	-1220,931	1288,334	0,791	
	VmACM	-0,278	-11,630	11,075	0,808	
	IP ACM	-44,796	-2517,002	2427,410	0,856	
	Fazekas $\geq 2$	-57,442	-1415,846	1300,962	0,686	
8	Edad	1,314	0,062	2,567	<b>0,042</b>	<b>0,674</b>
	VDI	-7,571	-12,470	-2,671	<b>0,007</b>	
	Fazekas $\geq 2$	-18,904	-40,695	2,885	<b>0,081</b>	

GIM: grosor íntima-media; IPACM: índice de pulsatilidad de arteria cerebral media; MoCA: Montreal cognitive assesment test; SNC: sistema nervioso central; SNP: sistema nervioso periférico, VDI: vasculitis damage index.

A valores mayores en la subescala, aumenta la edad en 1,314 años ( $p=0,042$ ), disminuye en 7,571 puntos la VDI ( $p=0,007$ ), y Fazekas normal ( $p=0,081$ ).



2. El modelo de regresión para la **subescala función física de la SF-36** predice el 93,2% de la misma (Tabla 69).

**Tabla 69.** Modelo de regresión lineal para la subescala función física de la SF-36.

	Beta	IC 95%		p	R <sup>2</sup>	
		Límite inferior	Límite superior			
1	Edad	-0,317	4,258	3,625	0,763	0,855
	Sexo	-45,761	-117,121	25,599	0,110	
	Duración enfermedad	-0,203	-0,672	0,265	0,203	
	Tiempo en remisión	0,014	-0,104	0,131	0,667	
	Afectación pulmonar	-17,554	-114,222	79,115	0,516	
	Afectación renal	-31,102	-114,405	52,200	0,249	
	Afectación SNP	-35,588	-101,280	30,103	0,145	
	Afectación SNC	-36,282	-98,405	25,841	0,129	
	VDI	1,032	-11,506	13,570	0,757	
	Fazekas <sub>≥2</sub>	3,185	-63,335	69,705	0,856	
	MoCA <sub>≥26</sub>	-36,085	-87,377	15,207	0,328	
GIM	-177,104	-425,037	70,830	0,092		
5	Sexo	-41,173	-59,374	-22,972	<b>0,001</b>	<b>0,932</b>
	Duración enfermedad	-0,143	-0,262	-0,024	<b>0,026</b>	
	Afectación pulmonar	-12,999	-29,105	3,107	<b>0,096</b>	
	Afectación renal	-29,226	-46,646	-11,805	<b>0,006</b>	
	Afectación SNP	-33,660	-53,530	-13,790	<b>0,006</b>	
	Afectación SNC	-37,676	-50,906	-24,446	<b>0,000</b>	
	MoCA <sub>≥26</sub>	-34,729	-48,183	-21,275	<b>0,001</b>	
	GIM	-179,166	-262,106	-96,225	<b>0,002</b>	

GIM: grosor íntima-media; MoCA: Montreal cognitive assesment test; SNC: sistema nervioso central; SNP: sistema nervioso periférico, VDI: vasculitis damage index.

Incrementos de un punto en la subescala se relacionan con sexo masculino (p=0,001), disminución duración de la enfermedad en 0,143 meses (p=0,026), 34,729 puntos del MoCA (p=0,001) y de 179,176 mm en el GIM carotideo

( $p=0,002$ ), ausencia de afectación pulmonar ( $p=0,096$ ), renal ( $p=0,006$ ), SNP ( $p=0,006$ ) o del SNC ( $p=0,000$ ).

3. El modelo de regresión lineal para **rol funcional** explica un 90,3% (Tabla 70).

**Tabla 70.** Modelo de regresión lineal para la subescala rol físico de la SF-36.

	Beta	IC 95%		p	R <sup>2</sup>	
		Límite inferior	Límite superior			
1	Edad	-3,138	-10,071	3,794	0,191	0,830
	Sexo	-138,183	-256,243	-20,124	0,037	
	Duración enfermedad	-0,369	-1,199	0,462	0,196	
	Tiempo en remisión	-0,062	-0,262	0,137	0,310	
	Afectación pulmonar	-49,849	-197,961	98,264	0,285	
	Afectación renal	-29,470	-165,193	106,254	0,449	
	Afectación SNP	-118,511	-235,102	-1,920	0,145	
	Afectación SNC	-46,578	-157,815	64,658	0,213	
	VDI	1,832	-19,603	23,266	0,748	
	Fazekas $\geq$ 2	17,051	-95,652	129,755	0,582	
	MoCA $\geq$ 26	0,988	-16,425	18,401	0,830	
GIM	-213,659	-668,702	241,384	0,181		
4	Edad	-2,543	-5,074	-0,012	<b>0,049</b>	<b>0,903</b>
	Sexo	-135,736	-185,585	-85,888	<b>0,001</b>	
	Duración enfermedad	-0,341	-0,704	0,022	<b>0,060</b>	
	Tiempo en remisión	-0,063	-0,138	0,012	<b>0,084</b>	
	Afectación pulmonar	-54,064	-103,326	-4,801	<b>0,037</b>	
	Afectación renal	-36,357	-73,674	0,959	<b>0,054</b>	
	Afectación SNP	-111,502	-155,729	-67,276	<b>0,001</b>	
	Afectación SNC	-40,381	-80,371	-0,391	<b>0,049</b>	
GIM	-230,992	-384,516	-77,469	<b>0,012</b>		

GIM: grosor íntima-media; MoCA: Montreal cognitive assesment test; SNC: sistema nervioso central; SNP: sistema nervioso periférico, VDI: vasculitis damage index.

A mayor puntuación relación con sexo masculino ( $p=0,001$ ), descenso en 2,543 años de edad ( $p=0,049$ ), de 0,341 meses de la duración de VAA ( $p=0,060$ ), de 0,063 semana del tiempo en remisión completa ( $p=0,084$ ). Además, se relaciona con ausencia de afectación pulmonar ( $p=0,037$ ), renal ( $p=0,054$ ), SNP ( $p=0,001$ ), SNC ( $p=0,049$ ) y menor GIM ( $p=0,012$ ).

4. Las variables contenidas en el modelo de regresión para la **subescala dolor de la SF-36** predice la variabilidad en un 91,5% (Tabla 71).

**Tabla 71.** Modelo de regresión lineal para la subescala dolor de la SF-36

	Beta	IC 95%		p	R <sup>2</sup>	
		Límite inferior	Límite superior			
1	Edad	-0,564	-5,497	4,369	0,384	0,977
	Sexo	-76,102	-303,574	151,370	0,147	
	Duración enfermedad	-0,393	-1,572	0,785	0,147	
	Tiempo en remisión	-0,068	-0,222	0,085	0,112	
	Afectación pulmonar	66,595	-8,817	231,007	0,122	
	Afectación renal	-39,577	-207,653	128,500	0,205	
	Afectación SNP	-67,911	-186,518	50,697	0,087	
	Afectación SNC	-53,987	-140,924	32,950	0,080	
	VDI	-10,105	-38,745	18,535	0,748	
	Fazekas $\geq$ 2	-26,304	-163,460	110,852	0,248	
	MoCA $\geq$ 26	44,208	-140,183	228,600	0,202	
GIM	-298,001	-1218,323	622,321	0,152		
6	Sexo	-13,726	-35,103	7,652	<b>0,167</b>	0,915
	Tiempo en remisión	-0,080	-0,110	-0,049	<b>0,001</b>	
	Afectación pulmonar	68,878	-39,065	98,691	<b>0,001</b>	
	Afectación SNP	-36,244	-54,024	-18,464	<b>0,002</b>	
	VDI	-6,082	-11,785	-0,378	<b>0,040</b>	
	GIM	-59,020	-128,142	10,101	<b>0,082</b>	

Valores mayores en la subescala se relacionan con sexo masculino ( $p=0,167$ ), menor tiempo en remisión (disminución en 0,080 semanas;  $p=0,001$ ), ausencia de afectación pulmonar ( $p=0,001$ ), del SNP ( $p=0,002$ ), SNC ( $p=0,001$ ), menor VDI ( $p=0,040$ ) y disminución de 59,020 mm en el GIM ( $p=0,082$ ).

5. El modelo de regresión lineal para la **subescala vitalidad**, predice en un 82,4% la variabilidad de la misma (Tabla 72).

**Tabla 72.** Modelo de regresión lineal para la subescala vitalidad de la SF-36

	Beta	IC 95%		p	R <sup>2</sup>	
		Límite inferior	Límite superior			
1	Edad	0,671	-17,787	19,129	0,724	0,514
	Sexo	-123,188	-741,542	495,166	0,240	
	Tiempo en remisión	-0,054	-0,512	0,404	0,373	
	Afectación renal	-24,364	-388,510	339,783	0,551	
	Afectación pulmonar	-146,774	-999,117	705,570	0,273	
	VDI	2,453	-59,356	64,263	0,703	
	Afectación SNP	-1,421	-395,051	392,208	0,971	
	MoCA $\geq 26$	112,671	-656,764	882,106	0,314	
	VmACM	-0,059	-7,021	6,903	0,932	
	IP ACM	-171,765	-1687,906	1344,377	0,387	
Fazekas $\geq 2$	-126,497	-959,572	706,578	0,304		
6	Sexo	-116,913	-164,269	-69,556	<b>0,001</b>	<b>0,824</b>
	Tiempo en remisión	-0,032	-0,065	0,001	<b>0,057</b>	
	Afectación pulmonar	-120,699	-176,979	-64,419	<b>0,002</b>	
	MoCA $\geq 26$	90,787	30,290	151,284	<b>0,010</b>	
	IP ACM	-151,790	-246,343	-57,237	<b>0,008</b>	
Fazekas $\geq 2$	-96,752	-157,426	-36,078	<b>0,008</b>		

GIM: grosor íntima-media; IPACM: índice de pulsatilidad de arteria cerebral media; MoCA: Montreal cognitive assesment test; SNC: sistema nervioso central; SNP: sistema nervioso periférico, VDI: vasculitis damage index.

Los incrementos de la subescala se relacionan con MoCA normal ( $p= 0,010$ ), disminución de 151,790 uds del IPACM ( $p= 0,008$ ), disminución del tiempo en remisión en 0,032 semanas ( $p= 0,002$ ), sexo masculino ( $p=0,001$ ), ausencia de afectación pulmonar ( $p=0,002$ ) y Fazekas normal ( $p=0,008$ ).

6. El 74,4% de la variabilidad de la **subescala función social** se puede explicar por las variables contenidas en el modelo de regresión (**Tabla 73**).

**Tabla 73.** Modelo de regresión lineal para la subescala función social de la SF-36

	Beta	IC 95%		p	R <sup>2</sup>	
		Límite inferior	Límite superior			
1	Edad	0,701	-9,087	10,489	0,787	0,410
	Sexo	-120,949	-300,491	58,592	0,101	
	Tiempo en remisión	-0,026	-0,214	0,162	0,611	
	Afectación pulmonar	-123,781	-391,313	143,751	0,185	
	Afectación renal	-26,577	-173,469	10,315	0,518	
	Afectación SNP	-57,223	-177,845	63,400	0,178	
	Afectación SNC	-0,704	-139,265	137,858	0,985	
	MoCA $\geq 26$	22,286	-112,656	157,228	0,551	
	Fazekas $\geq 2$	-50,793	-277,358	175,773	0,437	
	VmACM	2,115	-3,427	7,657	0,242	
	GIM	-190,902	-758,049	376,246	0,285	
7	Sexo	-90,205	-128,062	-53,700	<b>0,000</b>	<b>0,744</b>
	Afectación pulmonar	-71,308	-115,376	-27,240	<b>0,006</b>	
	Afectación SNP	-43,931	-68,722	-19,140	<b>0,004</b>	
	VmACM	1,826	0,401	3,251	<b>0,018</b>	
	GIM	-99,640	-196,936	-2,344	<b>0,046</b>	

GIM: grosor íntima-media; MoCA: Montreal cognitive assesment test; SNC: sistema nervioso central; SNP: sistema nervioso periférico, VmACM: velocidad media arteria cerebral media.

Puntuaciones mayores se relacionan con sexo masculino ( $p=0,000$ ), no afectación pulmonar ( $p=0,006$ ) o del SNP ( $p=0,004$ ), aumento de 1,826 cm/seg de la VmACM ( $p=0,004$ ) y disminución de 99,640 mm del GIM ( $p=0,046$ ).

7. El modelo diseñado para la **subescala rol emocional** es capaz de predecir el 89,4% de la variabilidad de la misma (Tabla 74).

**Tabla 74.** Modelo de regresión lineal para la subescala rol emocional de la SF-36

		Beta	IC 95%		p	R <sup>2</sup>
			Límite inferior	Límite superior		
1	Edad	-1,662	-12,563	9,239	0,303	0,963
	Sexo	-267,043	-623,805	89,719	0,067	
	Duración enfermedad	-0,527	-1,491	0,437	0,091	
	Afectación pulmonar	-126,642	-301,343	48,058	0,069	
	Afectación renal	-84,996	-239,903	69,911	0,091	
	Afectación SNP	-126,642	-301,343	48,058	0,069	
	Afectación SNC	68,024	-83,977	220,025	0,111	
	MoCA $\geq 26$	39,398	-151,795	230,590	0,232	
	Fazekas $\geq 2$	-65,226	-286,546	156,094	0,166	
	VmACM	3,931	0,063	7,800	0,049	
	GIM	-391,451	-979,584	196,683	0,075	
6	Sexo	-203,445	-280,836	-126,054	<b>0,004</b>	<b>0,894</b>
	Duración enfermedad	-0,386	-0,673	-0,099	<b>0,023</b>	
	Afectación pulmonar	-183,899	-259,978	-107,820	<b>0,005</b>	
	Afectación renal	-69,537	-122,438	-16,635	<b>0,025</b>	
	Afectación SNP	-100,714	-153,831	-47,598	<b>0,009</b>	
	Afectación SNC	65,916	29,717	102,114	<b>0,010</b>	
	Fazekas $\geq 2$	-34,770	-72,334	2,794	<b>0,060</b>	
	VmACM	3,519	2,233	4,805	<b>0,003</b>	
	GIM	-339,843	-557,851	-121,834	<b>0,016</b>	

GIM: grosor íntima-media; MoCA: Montreal cognitive assesment test; SNC: sistema nervioso central; SNP: sistema nervioso periférico, VmACM: velocidad media arteria cerebral media

Incrementos puntuales se relaciona con sexo masculino ( $p=0,004$ ), enfermedades de menor duración ( $p=0,023$ ), ausencia de afectación pulmonar ( $p=0,005$ ), renal ( $p=0,025$ ), SNP ( $p=0,009$ ) o SNC ( $p=0,010$ ), Fazekas normal

( $p=0,060$ ), aumento de 3,519 cm/seg de VmACM ( $p=0,129$ ) y descenso de 339,843 mm del GIM ( $p=0,016$ ).

8. El 51,5% de la variabilidad de **salud mental** puede ser predicha por el modelo (Tabla 75). Por incremento se relaciona con un aumento de 1,471 años de edad ( $p=0,014$ ), descenso de 0,025 semanas el tiempo en remisión ( $p=0,092$ ), ausencia de afectación del SNP ( $p=0,074$ ) y MoCA normal ( $p=0,132$ ).

**Tabla 75.** Modelo de regresión lineal para la subescala salud mental de la SF-36

	Beta	IC 95%		p	R <sup>2</sup>	
		Límite inferior	Límite superior			
1	Edad	2,232	-14,570	19,034	0,340	0,010
	Sexo	14,985	-338,678	368,649	0,686	
	Seropositividad	57,586	-88,487	1003,659	0,581	
	Nº recaídas	-9,644	-138,186	118,899	0,515	
	Duración enfermedad	0,098	-2,849	3,046	0,744	
	Tiempo en remisión	-0,069	-0,679	0,541	0,387	
	Afectación renal	-33,206	-652,920	586,508	0,619	
	VDI	6,752	-98,943	112,448	0,566	
	Afectación SNP	-49,719	-797,541	698,103	0,553	
	MoCA dic	-23,825	-299,806	252,155	0,471	
	VmACM	1,424	-18,415	21,263	0,529	
	IP ACM	-46,843	-1377,530	1283,844	0,732	
9	Edad	1,471	0,385	2,559	<b>0,014</b>	<b>0,515</b>
	Tiempo en remisión	-0,025	-0,055	0,005	<b>0,092</b>	
	Afectación SNP	-22,776	-0,060	0,003	<b>0,074</b>	
	MoCA dic	-15,544	-36,746	5,658	<b>0,132</b>	

VDI: vasculitis damage index; SNP: sistema nervioso periférico; VmACM: velocidad media de la arteria cerebral media; IPACM: índice de pulsatilidad de arteria cerebral media.

La siguiente tabla muestra un resumen de los resultados obtenidos en el análisis

multivariable de la escala SF-36. El análisis multivariable muestra con gran homogeneidad, que puntuación mayores en las subescalas se relacionan con el sexo masculino, la presencia de afectación pulmonar, del SNP o del SNC, menor VDI, MoCA y Fazekas normal y menor GIM.

**Tabla 76.** Resumen del signo en cada una de las variables en el análisis multivariable para los diferentes subescalas de la SF-36. El punto indica la no significación estadística.

	FF	RF	Dolor	SG	V	FS	RE	SM
Beta (%)	93.2	90.3	91.5	67.4	82.4	89.4	58.3	51.5
Edad	•	↓	•	↑	•	•	•	↑
Sexo	–	–	–		–	–	–	•
Seropositividad								•
Duración enfermedad	↓	↓	•				↓	•
Tiempo remisión	•	↓	•	•	↓	•		↓
Nº recaídas								•
Afectación renal	–	–	•	•	•	•	–	•
Afectación pulmonar	–	–	+	•	–	–	–	
Afectación SNP	–	–	–	•	•	–	–	–
Afectación del SNC	–	–	–			•	–	
VDI	•	•	↓	↓	•			•
MoCA dic	–	•	•	•	+	•	–	–
VmACM				•	•	↑	↑	•
IPACM				•	↓			•
Fazekas	•	•	•	–	–	•	–	
GIM	↓	↓	↓			↓	↓	

SNP: sistema nerviosos periférico; SNC: sistema nervioso central; ; VDI: vasculitis damage index; MoCA: Montreal cognitive assesment test; VmACM: velocidad arteria cerebral media; ; IPACM: índice de pulsatilidad de la arteria cerebral media; GIM: grosor íntima media.

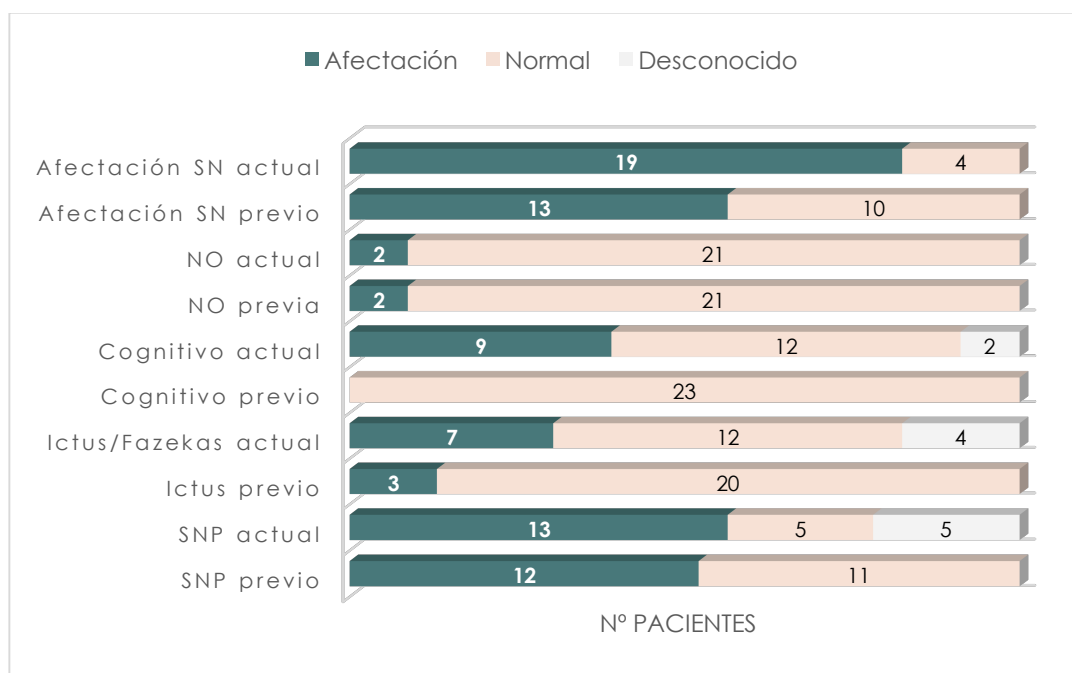


## 6.2.8. VALORACIÓN DE LA AFECTACIÓN NEUROLÓGICA FINAL

Tras los estudios realizados se realizó una nueva valoración de la presencia de afectación neurológica. Se definió afectación neurológica como la presencia de alteraciones en la RM (ictus y/o Fazekas $\geq$ 2), alteración cognitiva (presencia de 2 áreas cognitivas afectadas en el estudio neuropsicológico) o del ENG (PNP ó MM).

Al final del estudio 19 de los 23 pacientes presentaban algún tipo de afectación neurológica (82,61%) en comparación con los 13 pacientes (56,5%) que la presentaban previo a realizar la valoración completa (**Figura 23**).

**Figura 23.** Afectación neurológica de los pacientes VAA pre y post la inclusión en el estudio.



NO: neuritis óptica; SN: sistema nervioso; SNP: sistema nervioso periférico.

El trastorno más frecuentemente diagnosticado fue la afectación del SNP, siendo de nuevo diagnóstico en 4 pacientes. La afectación de pequeño vaso cerebral también se observó de nuevo diagnóstico en 4 pacientes.

En cuanto a la afectación cognitiva, 9 pacientes presentaban alteración en un dominio cognitivo, frente a ningún paciente con diagnóstico establecido de deterioro cognitivo previo a la valoración neuropsicológica completa.



# 7. DISCUSIÓN

---

La presente tesis se planteó y diseñó con el objetivo de valorar si, en los enfermos con VAA, la afectación neurológica es mayor a la reportada previamente.

Si bien la afectación neurológica en las VAA es indudable y viene reflejada en diferentes series, estos estudios se basan en la recogida de datos de manera retrospectiva y basadas en manifestaciones neurológicas evidentes; por lo tanto, parecía necesario un estudio que analizara con mayor profundidad la posible afectación subclínica en estos pacientes.

Este estudio aporta evidencias sobre el posible infradiagnóstico de la afectación neurológica en pacientes VAA, con importantes consecuencias sobre el paciente, ya sea a modo de afectación cognitiva, aumento del riesgo cardiovascular o como deterioro de la calidad de vida.

## 7.1. Afectación microvascularización cerebral y VAA.

### 7.1.1. LESIONES DE SUSTANCIA BLANCA

Hasta el 88,9% de nuestros pacientes presentaron lesiones de sustancia blanca en la RM.

La naturaleza de las lesiones de sustancia blanca no está aclarada completamente. Patológicamente las lesiones de sustancia blanca se asocian a pérdida parcial de mielina, axones y células oligodendrogiales, leve gliosis astrocitaria reactiva, macrófagos distribuidos de manera dispersa así como estenosis resultante de fibrosis hialina de las arteriolas y los vasos de pequeño calibre<sup>322-331</sup>. Actualmente, la teoría más aceptada es que las lesiones de sustancia blanca representan una isquemia incompleta preferentemente debida a arterioesclerosis de los vasos de pequeño calibre<sup>332</sup> por lo que comúnmente se considera un marcador de la enfermedad de pequeño vaso<sup>333</sup>.

Otro mecanismo que se postula es la disfunción de la barrera hematoencefálica (BHE). LA existencia de alteraciones estructurales en la pared vascular se acompañaría de rotura de la BHE con la consiguiente filtración de LCR y paso de macromoléculas que condicionaría una activación astrocitaria secundaria con gliosis y desmielinización focal del parénquima<sup>331</sup>. De acuerdo con la localización de las lesiones se dividen en dos tipos, las periventriculares (PVH) causadas por interrupción de la cubierta endimaria y aumento del espacio extracelular subependimario y las profundas asociadas principalmente a isquemia incompleta arterioesclerótica<sup>334, 335</sup>.

Los FRCV, especialmente la HTA, causan hialinosis de la media con engrosamiento de la pared de los vasos, adelgazamiento de la luz de las arterias perforantes y arteriolas<sup>336</sup>. Los vasos perforantes como se ha explicado anteriormente tienen un pobre sistema anastomótico, lo que hace que la sustancia blanca sea vulnerable a la isquemia cerebral.

Por último, otros mecanismo que se creen implicados son la disfunción de la reactividad vasomotora y la autorregulación<sup>337-341</sup> y la disfunción endotelial<sup>342, 343</sup>.

Estudios previos demostraron que la presencia de valores aumentados de IP-ACM se correlacionaban con la presencia de enfermedad de pequeño vaso incluyendo las hiperintensidades periventriculares, hiperintensidades de sustancia blanca profunda, infartos lacunares e hiperintensidades pontinas<sup>344, 345</sup>. Es más, niveles más altos del IP-ACM era capaz de predecir un nivel de carga lesional. Nuestra serie está en consonancia con estos hallazgos, así una carga lesional mayor se relaciona con mayor edad si bien en el análisis multivariable esta relación se invertía (por cada punto en la ARWMC disminución en 0.177 años de edad) lo que podría reflejar que la edad es un factor de confusión importante. Además, en el modelo de regresión lineal se observó que la mayor carga lesional se asociaba en nuestra muestra con el sexo masculino, la presencia de HTA y la duración de la enfermedad. Sin embargo no parece relación directa con la dislipemia.

Estas lesiones, aunque de significado incierto, han demostrado relacionarse con deterioro cognitivo leve<sup>279, 346</sup>. En nuestros pacientes se observó una relación estadísticamente significativa con menores puntuaciones en el test de MoCA.

## 7.2.2. DOPPLER TC

El Doppler TC es una técnica no invasiva ampliamente utilizada para el estudio de la hemodinámica cerebral. Esta técnica proporciona dos medidas hemodinámicas importantes. la velocidad media del flujo sanguíneo y el índice de pulsatilidad <sup>347</sup>. La velocidad media es una medida relativa de la integridad de la perfusión cerebral <sup>348</sup>.

En nuestra muestra se observa velocidades medias disminuidas con un aumento del IP en todas las arterias intracraneales. Estudios previos han demostrado una disminución de la Vm con la edad mayor <sup>339</sup>, la presencia de deterioro cognitivo leve <sup>349</sup>, demencia tipo Alzheimer y demencia vascular <sup>350</sup>. En nuestro estudio se objetiva con una gran consistencia para las arterias exploradas que velocidades mayores se asocian a normalidad en la perfusión mediante SPECT, menor número de lesiones de sustancia blanca, mayores puntuaciones en el test de MoCA y mayor edad (Tabla 77).

Por otra parte, el IP representa la resistencia a la entrada de las arterias mínima y máxima respectivamente considerándose como una medida subrogada simple, robusta y no invasiva de las impedancias arteriales <sup>264</sup>; aumenta con el aumento del tono vascular y la vasoconstricción y disminuye con la vasodilatación <sup>268</sup>. Un aumento de la resistencia distal al punto de insonación produce un aumento de la pulsatilidad sanguínea <sup>261</sup>. Estudios previos han demostrado que el aumento del IP se asocia a una mayor edad <sup>351, 352</sup>, HTA <sup>353</sup> y la presencia de demencia vascular y tipo Alzheimer <sup>354</sup>. Además, en estudios recientes se ha demostrado que la presencia de bajas Vm con altos IP se asocian a enfermedad vascular difusa intracraneal independientemente de la presencia de otros factores de riesgo de ictus <sup>355</sup>. En nuestra muestra se observan valores mayores de IP que se asocian a menor edad, presencia de HTA, menor puntuación en MoCA y alteraciones de la

perfusión en el SPECT. Estos datos se reproducen en todas las arterias exploradas y para el índice de resistencia.

Por otra parte, algunos estudios apuntan a que valores elevados de IP correlacionan bien con manifestaciones de la enfermedad de pequeño vaso, incluyendo las hiperintensidades periventriculares, hiperintensidades de sustancia blanca profunda, infartos lacunares e hiperintensidades pontinas.

En conjunto, la presencia de IP aumentado con Vm disminuidas, la presencia de lesiones de sustancia blanca en la RM, las alteraciones en la perfusión del SPECT sin presencia de lesión en la RM apuntan a la existencia de una afectación de los vasos de pequeño calibre intracraneales. Si bien no se puede concluir que estos hallazgos sean debidos a la vasculitis sí que permiten establecer la hipótesis de que una inflamación crónica de los vasos intracraneales provocaría afectación endotelial con alteración de la reactividad vascular e incremento de la resistencia periférica que se demostraría a través de la elevado IP y las Vm disminuidas en comparación con los valores normativos por edad. Estas alteraciones provocarían hipoxia cerebral con el consiguiente aparición de lesiones de sustancia blanca y alteraciones en la perfusión en el SPECT.

## 7.2. Afectación de la vascularización extracraneal y VAA.

La aterosclerosis es una enfermedad de la pared arterial lentamente progresiva que se encuentra detrás de la mayoría de los eventos cardiovasculares <sup>356</sup>. Si bien la patogénesis de la aterosclerosis es compleja y no está completamente dilucidada; se considera una enfermedad inflamatoria crónica de la íntima arterial <sup>357</sup>. Por un lado, la inflamación local en las paredes de los vasos está implicada en los cambios



precoces a la formación de las lesiones ateroscleróticas ya sea a través del aumento de la permeabilidad endotelial a lipoproteínas y otros constituyentes plasmáticos y la desregulación de leucocitos y de moléculas de adhesión endotelial que inducirían la posterior migración leucocitaria al interior de la pared vascular facilitada por mediadores como las lipoproteínas oxidadas de baja densidad (ox-LDL). Por otra parte, la inflamación sistémica juega también un rol importante en el inicio o predisposición de la aterogénesis, como se evidencia de la correlación entre los niveles de PCR y el riesgo de enfermedad cardiovascular en sujetos sanos<sup>358, 359</sup> o los niveles aumentados de moléculas de adhesión y/o citoquinas como el TNF y la IL6<sup>360, 361</sup>.

El GIM se ha postulado como un marcador subrogado de aterosclerosis<sup>362</sup>. La medición mediante ultrasonidos del grosor íntima media se correlaciona bien con la histología<sup>363</sup>, los factores de riesgo cardiovascular y la presencia de aterosclerosis avanzada, incluyendo enfermedad coronaria<sup>364-367</sup>. Una característica importante del GIM es su capacidad para predecir futuros eventos vasculares de riesgo, especialmente cardiovasculares (infarto de miocardio, angina o intervención coronaria) y cerebrovasculares (ictus o AIT)<sup>364-367</sup>.

Es bien conocido que en enfermedades autoinmunes como la AR o el lupus (LES) están asociadas a mayor morbimortalidad debido a enfermedades cardiovasculares independientemente de los FRCV clásicos<sup>368-370</sup> probablemente secundario a una aterosclerosis precoz acelerada por inflamación sistémica crónica añadida a los factores de riesgo clásicos<sup>371, 372</sup>.

Varios estudios han objetivado que la enfermedad cardiovascular es una causa importante de mortalidad a largo plazo en las VAA<sup>373-375</sup>. Estudios previos apuntan a que en las VAA existe una aterosclerosis subclínica independientemente de los factores de riesgo cardiovascular y esto se podía demostrar con la presencia de

placas carotideas <sup>376</sup> además de valores aumentados de GIM incluso en pacientes en fase inactiva de la enfermedad <sup>377</sup>.

En nuestra serie el 30,4% de los pacientes presentaban placas de ateroma en el bulbo carotideo y GIM aumentado de manera significativa al comparar con la media española. Estos hallazgos están en concordancia con estudios previos que objetivaron un GIM aumentado en las VAA<sup>374, 376, 377</sup>. Al realizar el análisis univariable no se observa relación del GIM aumentado con los FRCV clásicos aunque sí parece existir una tendencia a valores mayores en pacientes con menor tiempo en remisión completa y menor duración de la enfermedad si bien este efecto desaparece en el análisis multivariable. En estudios previos se ha descrito este efecto y se hipotetiza que aquellas enfermedades más graves pudieran recibir tratamiento inmunosupresor más agresivo lo que favorecería un control más estricto de grados bajos de inflamación y activación endotelial de manera crónica.

El análisis multivariable muestra una asociación en cuanto al sexo masculino y el aumento del GIM con los aumentos del TG, pero no se encuentra relación con la presencia de HT o DM. Además, se observa relación directa del GIM con la presencia de mayor carga de lesiones de sustancia blanca, alteraciones de la perfusión en el SPECT y niveles mayores del IP en ACM. Estudios previos han demostrado que niveles aumentados de GIM se relacionan con mayor carga lesional, infartos cerebrales y la ampliación de surcos y ventrículos <sup>362, 378</sup>.

Está actualmente aceptado que la aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria <sup>356</sup>. En las fases iniciales del proceso aterosclerótico, las lipoproteínas son retenidas y modificadas en la pared vascular, generando una respuesta inflamatoria en las células próximas. Como parte de esta respuesta vascular, las células endoteliales expresan moléculas de adhesión leucocitaria. Estas moléculas se ven

aumentadas en las vasculitis sistémicas<sup>379, 380</sup>. Por otra parte, se ha demostrado que los ANCA pueden activar a estas células en modelos in vitro<sup>381</sup>. Las quimiocinas guían el reclutamiento de las células inmunes que penetran en la pared vascular por los puntos en los que las moléculas de adhesión leucocitaria son expresadas. Cabe destacar que niveles elevados de estas quimiocinas se encuentran en las vasculitis sistémicas<sup>381</sup>. Por otra parte, la inflamación sistémica juega también un rol importante en el inicio o predisposición de la aterogénesis, como se evidencia de la correlación entre los niveles de PCR y el riesgo de enfermedad cardiovascular en sujetos sanos<sup>359, 360</sup> o los niveles aumentados de moléculas de adhesión y/o citoquinas como el TNF y la IL6<sup>360, 361, 382</sup>. En las VAA se postula que la presencia de los ANCA puede activar directamente neutrófilos cebados mediante TNF $\alpha$ , que conlleva un estrés respiratorio con la generación de especies reactivas de oxígeno con el subsecuente daño endotelial. Los complejos inmunes contribuyen a la patogénesis mediante la fijación de del complemento y la unión a los receptores de neutrófilos con su posterior activación<sup>2, 173</sup>.

Por otra parte el análisis multivariable del IP de la ACI demuestran una relación directa con el aumento de la carga de lesiones de sustancia blanca en la RM, menor velocidad en la ACM medida mediante DTC y mayor IP de la misma. Estos hallazgos estarían en concordancia en nuestro estudio sobre la presencia de una enfermedad microvascular cerebral. Como se ha comentado previamente en las VAA se ha demostrado la presencia de una alteración de la reactividad vascular en probable relación con una disfunción endotelial<sup>182, 183</sup>. Estos estudios se realizaron principalmente en vasos de gran calibre, demostrando que la disfunción endotelial es necesariamente un proceso sistémico y sugiriendo que está mediado por factores circulantes en las VAA<sup>173, 182, 183</sup>. Por otra parte, algunos autores han postulado el uso del IP-ACI como marcador de microangiopatía cerebral en pacientes con DM<sup>350, 351</sup>.

Cabe destacar, que el análisis multivariable del GIM como del IP-ACI no hallan relación de las variables con los FRCV clásicos, apuntando hacia la existencia de otros factores de riesgo alternativos. Nuestra hipótesis es que la inflamación crónica, causante de disfunción endotelial, provoca una aterosclerosis precoz con rigidez arterial en vasos de gran y pequeño calibre demostrado por la asociación del IP-ACI con parámetros de microangiopatía cerebral (Vm-ACM disminuida e IP-ACM aumentada).

### 7.3. Afectación cognitiva y VAA.

La función cognitiva se rige por múltiples redes neuronales, que incluyen la sustancia gris cortical (corteza cerebral, hipocampo), la sustancia gris subcortical (ganglios basales, tálamo, sistema límbico), y la sustancia blanca de asociación hemisférica y los tractos comisurales <sup>383</sup>. Estas redes son conjuntos neuronales organizados dentro y entre los hemisferios cerebrales y dedicados a dominios tales como la atención, la memoria, el lenguaje, las habilidades visoespaciales, y la función ejecutiva <sup>384</sup>. El daño de estas redes van a producir síndromes neuroconductuales; sin embargo, el perfil cognitivo va a estar determinado por la naturaleza del daño y el número de redes implicadas.

El papel de la afectación cognitiva en las enfermedades autoinmunes no está claramente dilucidado. Ampliamente estudiado en el lupus <sup>385-388</sup>, también se ha descrito en otras enfermedades como el síndrome de Sjögren <sup>389</sup> o la enfermedad de Behçet <sup>390</sup>. Diversos estudios estiman la afectación cognitiva en el lupus en torno al 25%, generalmente de intensidad leve o moderada <sup>391</sup> y con un perfil cognitivo

que incluye afectación de la memoria, de la atención, la fluencia verbal, la velocidad psicomotora y las FE <sup>386</sup>.

En el caso de las VAA escasos estudios han sido realizados y se han reportado principalmente como casos aislados de deterioro cognitivo rápidamente progresivo en el contexto de un empeoramiento sistémico <sup>392</sup>. Más recientemente, Mattioli et al.<sup>197</sup> evaluaron las funciones cognitivas en una muestra de 43 pacientes VAA seropositivos encontrando una afectación neuropsicológica subclínica en el 30% de los mismos. El perfil cognitivo que describieron se caracterizó por una afectación del razonamiento abstracto, la atención, la memoria no verbal y la memoria inmediata.

En nuestra serie 14/22 pacientes (63,6%) presentaban una alteración en el test de screening cognitivo; siendo los dominios más afectados la atención y la recuerdo diferido. Al realizar el estudio neuropsicológico completo un 38,88 % de los pacientes presentaban alteración en, por lo menos, un dominio cognitivo. Las áreas más frecuentemente afectadas fueron la memoria, la función ejecutiva y el lenguaje. Hallazgos compatibles con lo hallado en estudios previos <sup>391, 197</sup>.

Cabe destacar que los dominios cognitivos de la velocidad psicomotora, la atención, la memoria, el aprendizaje, la función ejecutiva y la fluidez verbal se rigen por la sustancia blanca frontal y la materia gris cortical del neo córtex y el hipocampo <sup>386</sup>.

La enfermedad microvascular se deriva de mecanismos ateroscleróticos. La enfermedad microvascular cerebral afecta principalmente a las arterias penetrantes en áreas subcorticales ausentes de colateralización distal y, por tanto, más susceptibles a la isquemia. La isquemia microvascular afecta más frecuentemente a vasos susceptibles que irrigan regiones cerebrales que median déficits

neuropsicológicos característicos. En los pacientes con lesiones de sustancia blanca se ha descrito con mayor prevalencia alteraciones cognitivas<sup>279, 326</sup> con un perfil que dista de parecerse al visto en la enfermedad de Alzheimer<sup>393</sup>. En los pacientes con deterioro cognitivo vascular, el perfil ejecutivo es el más afectado incluyendo alteración de la planificación y de la secuenciación, velocidad de procesamiento, realización de órdenes desestructuradas y atención así como alteración en la fluidez verbal fonémica y semántica<sup>394-396</sup>.

Recientemente, el estudio GREFEX<sup>397</sup>, evaluó la disfunción ejecutiva en pacientes tras un infarto cerebral, encontrando que el 55,7% de los pacientes presentaban un síndrome disejecutivo en comparación con los controles sanos con una afectación prominente de la iniciación y la generación. Nuestros pacientes presentaban mayormente afectación de la deducción y la flexibilidad.

En nuestra serie se puede observar una mayor carga lesional en las regiones frontales, donde sólo el 5,3% de los pacientes no presentaban alteraciones en RM, mientras que el 68,4% de los pacientes presentaban lesiones focales y 26,4% presentaban lesiones con inicio de confluencia o confluentes. En el resto de los hemisferios la proporción de lesiones era menor.

Los resultados del análisis multivariable presentan gran homogeneidad mostrando una relación entre la peor puntuación en los test cognitivos con mayor tiempo en remisión completa, el sexo femenino, mayor número de lesiones de sustancia blanca en la RM y valores mayores del IP en la ACI. La relación con los factores de riesgo clásicos, HTA y DM, y con los test de depresión no es tan concluyente.

Mittenberg et al. hipotetizaron que el deterioro cognitivo vascular podría relacionarse con una "desconexión" propiciada por la presencia de lesiones de sustancia blanca, que afectarían sobre todo al lóbulo frontal<sup>398</sup>. Esta hipótesis se

ha corroborado recientemente al observar que el número de lesiones en la sustancia blanca aumenta con la edad y es muy superior en el lóbulo frontal respecto al parietal, temporal u occipital<sup>399</sup>. Algunos estudios abogan por la mayor influencia sobre el rendimiento cognitivo de las lesiones periventriculares en contraposición a las lesiones subcorticales<sup>279</sup> principalmente por afectación de fibras axonales largas de asociación, que conectan la corteza cerebral con estructuras subcorticales y no a las fibras en U, que comunican áreas corticales adyacentes. Mientras otros resaltan que la presencia de infartos lacunares y lesiones de sustancia blanca podrían interrumpir los circuitos subcorticales frontales, produciendo un funcionamiento del lóbulo prefrontal alterado.

Por último, destacar la relación del menor rendimiento cognitivo con valores elevados del IPACI. La rigidez aórtica está considerado como un factor de riesgo para la presencia de alteraciones estructurales y funcionales cerebrales<sup>177</sup>. Como se ha destacado previamente, los órganos como el cerebro y el riñón son muy susceptibles a la presión y la pulsatilidad elevada<sup>177</sup>. El elevado flujo local está asociado a baja impedancia microvascular, que facilita la penetración de excesiva energía pulsátil dentro del lecho microvascular. La rigidez aórtica se asocia con remodelación de la microcirculación con el objetivo de limitar la exposición capilar a la pulsatilidad excesiva, sin embargo deteriora la reactividad<sup>400</sup>, contribuyendo potencialmente a episodios repetidos de isquemia microvascular y daño tisular. Estas microisquemias son las que se han definido previamente como lesiones de sustancia blanca en riesgo de favorecer deterioro cognitivo. Estudios previos han encontrado que presiones y pulsatilidad elevadas se relacionaban con aumento de las lesiones de sustancia blanca y con alteración en los test cognitivos en múltiples los dominios<sup>400</sup>.

## 7.4. Afectación del SNP y VAA.

El 72,2% de los pacientes de nuestra muestra presentaba datos clínicos y electroneurográficos de afectación del SNP, afectando al 50% de los pacientes con GEPA y 83,3% de los pacientes con GP y PAM. Estos datos se encuentran en concordancia con lo descrito previamente, excepto por una mayor frecuencia de afectación en GP. De todos los pacientes afectados 4 (22,2%) fueron de nuevo diagnóstico. Estos pacientes presentaban signos de afectación del SNP si bien no tenían clara sintomatología acompañante. La afectación subclínica se ha descrito en estudios previos <sup>154, 401, 402</sup>.

En nuestro estudio, el patrón de afectación más frecuente fue la PNP distal (61,1%). Si bien clásicamente, se dice que el patrón típico de las VAA es la MM, todos los autores resaltan la progresión de este patrón a polineuropatía con variable simetría con el tiempo <sup>403</sup>. De Groot et al, evaluaron neurológicamente a pacientes con GP encontrando más frecuentemente afectación PNP (55,4%) frente a MM (44,6%) <sup>137</sup>.

Existen escasos estudios sobre el pronóstico en la neuropatía vasculítica. En general, con tratamiento de la enfermedad de base, la recuperación funcional es buena <sup>404</sup>. En el análisis de Suppiah et al <sup>148</sup> 35% no presentaban daño a los 6 meses, el 65% restante presentaban datos de neuropatía crónica. En nuestro estudio se observa tanto en el análisis univariable como en el multivariable que la mayor afectación del SNP se relaciona con enfermedades de menor duración y con menor tiempo en remisión completa, este hallazgo apunta a la posible recuperación del nervio de manera lenta y de manera parcial a lo largo del tiempo debido a la lesión axonal del nervio <sup>405</sup>.



En nuestro estudio quisimos evaluar la posible relación de una vasculitis periférica con datos de vasculopatía cerebral, encontrando que los pacientes con menores amplitudes presentan mayores IP en el Doppler con mayor carga de lesiones de sustancia blanca en la RM, sugestivas de microangiopatía cerebral, esto podría estar en concordancia con lo descrito previamente, la afectación vascular es sistémica afectando tanto a los vasa nervorum como a la vasculatura cerebral. Además, llama la atención que hasta un 85% de los pacientes con afectación del SNP a los que se les realizó un SPECT presentaban alteraciones de la perfusión cerebral, todo ello indicativo de un cierto grado de isquemia cerebral.

## 7.5. Afectación ocular y VAA.

Si bien la afectación ocular es un hecho no infrecuente en los pacientes con VAA, en nuestra serie se presenta con una baja frecuencia.

## 7.6. Calidad de Vida y VAA.

Estudios previos han demostrado baja calidad de vida en pacientes diagnosticados de VAA <sup>406</sup>, generalmente relacionados con la actividad de la enfermedad <sup>407</sup> y factores biopsicosociales como la fatiga <sup>408</sup>, las alteraciones del sueño o el dolor <sup>409</sup> y, en algún estudio la presencia de afectación del sistema nervioso <sup>406, 410</sup>.

En nuestra serie se observa una tendencia a presentar peores puntuaciones en pacientes con PAM, principalmente en las subescalas de la esfera física (función física, rol físico y dolor) y el sexo femenino. No existe una clara relación en el análisis univariable entre peor calidad de vida y la presencia de necesidad de tratamiento

modificador de la enfermedad (IST y/o corticoides), la afectación pulmonar, renal o del SNP. Sin embargo, sí que parece existe asociación estadísticamente significativa con la presencia de afectación del SNC en casi todas las subescalas del SF-36.

Sin embargo, en el análisis multivariable, mejores puntuaciones en la escala de calidad de vida se relacionan con la ausencia de afectación renal, pulmonar, del SNP y del SNC. Hay datos controvertidos sobre la relación de la calidad de vida con la gravedad de enfermedad, mientras un ensayo clínico con 180 pacientes reportaron una relación entre la calidad de vida y el daño orgánico permanente <sup>411</sup>, otros no han sido capaces de hallar tal relación <sup>406, 412</sup> Algunos estudios han hallado que la afectación del SN parece estar relacionada con peor calidad de vida <sup>409</sup>. Además, parece relacionarse con menor duración de la enfermedad y menor tiempo en remisión completa.

En cuanto a la relación de la calidad de vida y las pruebas de función vascular, hallamos que puntuaciones peores se relacionan con mayor probabilidad de presentar un Fazekas alterado y mayor GIM.

La fatiga está considerada como el síntoma más incapacitante para los pacientes con VAA, siendo una de las principales causas de mala calidad de vida <sup>413</sup>. Las lesiones de sustancia blanca y, más específicamente la conectividad neuronal juegan un papel crucial en el procesamiento central de la fatiga <sup>414</sup>. La fatiga es un síntoma de las enfermedades que afectan a los ganglios basales <sup>415</sup> o las conexiones entre el tálamo con la corteza prefrontal. Sin embargo, no existen alteraciones específicas de RM que se correlacionen con la fatiga central. En pacientes con VAA se han realizado dos estudios que valoraban la presencia de alteraciones de sustancia blanca con la fatiga sin encontrar clara asociación con

áreas específicas <sup>416</sup>. Basu et al <sup>409</sup>, hallaron áreas con mayor integridad estructural mediante FA en los pacientes que no presentaban fatiga, estas áreas se localizaban preferentemente en cíngulo y fórnix. Ambas estructuras son tractos mayores de sustancia blanca importantes en comunicar áreas subcorticales con estructuras corticales <sup>417</sup>. Concretamente, el cíngulo no sólo se relaciona con el giro cingulado, sino que también conecta el hipocampo, tálamo y corteza frontal <sup>418</sup> jugando un papel crucial en multitud de procesos incluyendo el funcionamiento emocional, memoria y FE <sup>419</sup>.

Estudios en otras enfermedades autoinmunes sí que han encontrado relación entre la presencia de lesiones de sustancia blanca y la gravedad de la fatiga <sup>420, 421</sup>. En el análisis multivariable realizado se observa que los pacientes con puntuaciones mayores en el SF-36 se relacionan con velocidades medias mayores en la ACM, la presencia de escasas lesiones en la RM y el GIM disminuido. Todos estos parámetros indicarían la ausencia de enfermedad microvascular en pacientes con mejor calidad de vida.

## 8. CONCLUSIONES

---

**Hipótesis 1:** La afectación del sistema nervioso en el contexto de las VAA parece ser más frecuente que lo descrito previamente.

Series previas estimaban la afectación neurológica en torno a un 50% para la GP y PAM y hasta el 86% en la GEPA. Sin embargo, como se ha indicado previamente estos estudios eran de carácter retrospectivo en su mayoría, basándose en lo registrado en la historia clínica.

**Conclusión 1:** en nuestra serie, el porcentaje de afectación neurológica basándose en lo recogido en la historia clínica es del 56,5%, siendo en su mayoría afectación del sistema nervioso periférico. Al terminar las pruebas diagnósticas el porcentaje asciende a un 82,61% del total. Lo que demuestra que la afectación neurológica puede pasar desapercibida hasta fases avanzadas sintomáticas si no se realizan las pruebas diagnósticas necesarias.

**Hipótesis 2:** la vasculitis si bien tiene preferencia por la vasculatura periférica, afecta al SNC de manera frecuente con importantes consecuencias.

**Conclusión 2:** en nuestra serie, se objetivaron datos de alteración de la perfusión cerebral dada la elevada resistencia periférica presente en el Doppler, la aparición de lesiones de sustancia blanca en la RM y las alteraciones de la perfusión en el SPECT, lo que estaría en relación con una posible microangiopatía.

Por otra parte, en nuestra serie la afectación vascular crónica parece estar relacionada con una mayor afectación cognitiva a la esperada para edad y nivel cultural.

**Conclusión 3:** la afectación del sistema nervioso tanto central como periférico conlleva un importante impacto en la calidad de vida de los pacientes con VAA según se refleja en la escala SF-36.

### 9. REFERENCIAS

---

1. Watts RA, Scott DG. Recent developments in the classification and assesment of vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009; 23 (3): 429.
2. Zeek PM. Periarteritis nodosa: a critical review. *Am J Clin Path* 1952; 22(8): 777-790.
3. Jennette JC. What we can expect from the revised Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitis? *Presse Med.* 2013; 42 (4 Pt2):550-5.
4. Davies DJ, Moran JE, Niall JF, Ryan GB. Segmental necrotizing glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 285:606
5. van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobato S et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1985; 1(8426): 425-429.
6. Falk RJ, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med.*1988; 318 (25): 1651-1657.

7. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33 (8): 1101-1107.
8. Masi AT, Hunder GG, Lie JT et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990; 33 (8): 1094-1100.
9. Rao JK, Allen NB, Pincus T. Limitations of the 1990 American College of Rheumatology classification criteria in the diagnosis of vasculitis. *Ann Intern Med* 1998;129 (5):345-52.
10. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum*. 1994; 37 (2):187-192.
11. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 Revised international Chapel Hill Consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65 (1): 1-11.
12. Watts RA, Cott DGI. ANCA vasculitis: to lump or to split? Why we should study PAM and GPA separately. *Rheum* 2012; 51 (12): 2115-7.
13. Watts RA, Scott DG, Jayne DR et al. Renal vasculitis in Japan and the UK-are there differences in epidemiology and clinical phenotype? *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 (12): 3928-31.
14. Koldingsnes W, Nossent H. Epidemiology of Wegener's granulomatosis in Northern Norway. *Arthritis Rheum* 2000; 43 (11): 2481-2487.
15. Watts RA, Mooney J, Skinner J, Scott DGI, MacGregor AJ. The contrasting epidemiology of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis) and microscopic polyangiitis. *Rheumatology* 2012; 51 (5): 926-31.
16. Gibson A, Stamp LK, Chapman PT, O'Donnell JL. The epidemiology of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis in southern hemisphere region. *Rheumatology* 2006; 45 (5): 624-628.

17. Chen M, Yu F, Zhang Y, Zhao MH. Clinical and pathological characteristics of Chinese patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody associated systemic vasculitides: a study of 426 patients from a single centre. *Postgrad Med J* 2005; 81 (961); 723-727.
18. Chen M, Yu F, Zhang Y, et al. Characteristics of Chinese patients with Wegener's granulomatosis with anti-myeloperoxidase autoantibodies. *Kidney Int* 2005; 68 (5): 2225-9.
19. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY et al. Wegener granulomatosis an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992; 116 (6): 488-98.
20. Stone JH. Wegener 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 (8): 2299-309.
21. Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, Aymé S. Prevalence of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg- Strauss syndrome in a French urban multi ethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum* 2004;51(1):92-9.
22. Bosch X, Guilabert A, Font J. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Lancet* 2006; 368 (9533):404-18.
23. Finkelstein JD, Lee AS, Hummel AM et al. ANCA are detectable in nearly all patients with active severe Wegener's granulomatosis. *Am J Med* 2007; 120 (7): 643. e9-14.
24. Stone JH, Talor M, Sttebing J, et al. Test characteristics of immunofluorescence and ELISA tests in 856 consecutive patients with possible ANCA-associated conditions. *Arthritis Care res.* 2000 13 (6): 424-34.
25. Hagen EC, Daha MR, Hermans J et al. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. EC/BCR Project for ANCA assay Standardization. *Kidney Int* 1998; 53 (3): 743-53.



26. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 2005; 52 (9): 2926-35.
27. Sable-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *AnnInternMed* 2005; 143 (9): 632-8.
28. Sinico DA, Di Toma L, Maggiore U et al. Renal involvement in Churg-Strauss syndrome. *Am J Kidney Dis* 2006; 47 (5): 770-779.
29. Kalleberg CGM. Churg-Strauss syndrome: Just one disease entity? *Arthritis Rheum* 2005; 52 (9): 2589-2593.
30. Kalleberg CGM. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (S1): 59-63.
31. Witko-Sarsat V, Lesavre P, Lopez S et al. A large subset of neutrophils expressing membrane proteinase 3 is a risk factor for vasculitis and rheumatoid arthritis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10 (6):1224-33.
32. Rarok AA, Stegeman CA, Limburg PC, Kalleberg CG. Neutrophil membrane expression of proteinase 3 (PR3) is related to relapse in PR3-ANCA- associated vasculitis. *J AM Soc Nephrol* 2002;13 (9): 2232-38.
33. Schreiber A, Busjahn A, Luft FC, Kettritz R. Membrane expression of proteinase 3 is genetically determined. *J Am Soc Nephrol* 2003;14 (1): 68-75.
34. Schreiber A, Luft FC, Kettritz R. Membrane proteinase 3 expression and ANCA-induced neutrophil activation. *Kidney Int* 2004; 65 (6): 2172-83.
35. Gencik M, Meller S, Borgmann S, Fricke H. Proteinase 3 gene polymorphism and Wegener's granulomatosis. *Kidney Int* 2000; 58 (6): 2473-77.
36. Pieters K, Petterson A, Kullberg U, Hallmark T. The -564A/G polymorphism in the promoter region of the proteinase 3 gene associated with Wegener's does not increase the promoter activity. *Clin Expr immune* 2004; 138 (2): 266-70.
37. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2012; 367 (3): 214-23.

38. Borgmann S, Habits M. Genetic impact of pathogenesis and prognosis of ANCA-associated vasculitides. *Clin Expr Rheumatol* 2004; 22 (6 suppl 36): 79–86.
39. Segelmark, Elzouki AN, Wieslander J, Eriksson S. The PiZ gene of alpha 1-antitrypsin as a determinant of outcome in PR3-ANCApositive vasculitis. *Kidney Int* 1995; 48 (3): 844–50.
40. Pinching AJ, Rees AJ, Pussell BA, et al. Relapses in Wegener's granulomatosis: the role of infection. *Br Med J* 1980 ; 281 (6244): 836 – 8.
41. Stegeman CA, Tervaert JW, Sluiter WJ, et al. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Ann InternMed* 1994 ;120 (1): 12 – 7 .
42. Stegeman CA, Cohen Tervaert JW, de Jong PE, et al. Trimethoprim sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 1996 ; 335 (1): 16 – 20 .
43. Salama AD, Pusey CD. Shining a LAMP on pauci-immune focal segmental glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2009;76 (1):15.
44. Kaushik S, Cuervo AM. Chaperone-mediated autophagy: a unique way to enter the lysosome world. *Trends Cell Biol* 2012; 22 (8):407-17.
45. Kain R, Tadema H, McKinney EF et al. High prevalence of autoantibodies to hLAMP-2 in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2012;23 (3): 556-566.
46. Kain R, Exner M, Brandes R et al. Molecular mimicry in pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *Nature Med* 2008;14:1088-96.
47. Roth AJ, Brown MC, Smith RN et al. Anti-LAMP-2antibodies are not prevalent in patients with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23 (3): 545-55.
48. Bautz DJ, Preston GA, Lionaki S, et al. Antibodies with dual reactivity to plasminogen and complementary PR3 in PR3-ANCA vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19 (12): 2421-9.

49. Berden AE, Nolan SL, Morris HL, et al. Anti-plasminogen antibodies compromise fibrinolysis and associate with renal histology in ANCA-associated vasculitis. *Am Soc Nephrol*. 2010; 21 (12): 2169-79.
50. Nuyts GD, Van Vlem E, De Vos A, et al. Wegener granulomatosis is associated to exposure to silicon compounds: a case-control study. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 (7): 1162-65.
51. Gregorini G, Feriloi A, Dinato f et al. Association between silica exposure and necrotizing crescentic glomerulonephritis with p-ANCA and anti-MPO antibodies: a hospital base case-control study. *Adv Expr Med Biol* 1993; 336: 435-40.
52. Hogan SL, Satterly KK, Dooley MA, Nachman PH, Jennette JC, Falk RJ. Silica exposure in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12 (1): 134-42.
53. Lane SE, Watts RA, Bentham G, Innes NJ, Scott DG. Are environmental factors important in primary systemic vasculitis? A case-control study. *Arthritis Rheum* 2003; 48 (3): 814-23.
54. Pelclová D, Bartunková J, Fenclová Z, Lebedová J, Hladiková M, Benaková H. Asbestos exposure and antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) positivity. *Arch Environ Health* 2003; 58 (10): 662-68.
55. Duna GF, Cotch MF, Galperin C, Hoffman DB, Hoffman GS. Wegener's granulomatosis: role of environmental exposures. *Clin Expr Rheumatol* 1998; 16 (6): 669-74.
56. Furuta S, Jayne DRW. Antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: recent developments. *Kidney Int* 2013; 84 (2): 244-9.
57. Slot MC, Links TP, Stegeman CA, Tervaert JW. Occurrence of antineutrophil cytoplasmic antibodies and associated vasculitis in patients with hyperthyroidism treated with antithyroid drugs: a long-term follow-up study. *Arthritis Rheum* 2005; 53 (1):108-13.

58. ten Holder SM, Joy MS, Falk RJ. Cutaneous and systemic manifestations of drug-induced vasculitis. *Ann Pharmacotherapy* 2002; 36 (1): 130–47.
59. Audrain MA, Sesboüé R, Baranger TA, et al. Analysis of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA): frequency and specificity in a sample of 191 homozygous (PiZZ) alpha1-antitrypsin-deficient subjects. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16 (1):39-44.
60. Elzouki AN, Segelmark M, Wieslander J, Eriksson S. Strong link between the alpha 1-antitrypsin Piz allele and Wegener's granulomatosis. *Journal Internal Medicine.* 1994; 236 (5):543-8.
61. Johnson RJ. The mystery of the antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Am J Kidney Dis.* 1995; 26 (1):57-61.
62. Pendergraft WF 3rd, Preston GA, Shah RR, et al. Autoimmunity is triggered by cPR-3 (105-201), a protein complementary to human autoantigen proteinase-3. *Nat Med* 2004 ; 10 (1): 72–9 .
63. Lúdvíksson BR, Sneller MC, Chua KS, et al. Active Wegener's granulomatosis is associated with HLA-DR+ CD4+ T cells exhibiting an unbalanced Th1-type T cell cytokine pattern: reversal with IL-10. *J Immunology.* 1998;160 (7): 3602-9.
64. Muller Kobold AC, Kallenberg CG, Tervaert JW. Monocyte activation in patients with Wegener's granulomatosis. *Ann Rheum Dis.* 1999; 58 (4): 237-45.
65. Marinaki S, Kälsch AI, Grimminger P, et al. Persistent T-cell activation and clinical correlations in patients with ANCA-associated systemic vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21(7):1825-32.
66. Weidner S, Carl M, Riess R, Rupprecht HD. Histologic analysis of renal leukocyte infiltration in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: importance of monocyte and neutrophil infiltration in tissue damage. *Arthritis Rheum* 2004; 50 (11): 3651–57.

67. Brouwer E, Cohen-Tervaert J, Weening J. Immunohistology of renal biopsies in Wegener's granulomatosis (WG); Clues to its pathogenesis. *Kidney Int* 1991; 39: 1055.
68. Day CJ, Hewins P, Savage CO. New developments in the pathogenesis of ANCA-associated vasculitis. *Clin Expr Rheumatol* 2003; 21 (6 suppl 32): 35–48.
69. Steiner K, Moosig F, Csernok E, et al. Increased expression of CTLA-4 (CD152) by T and B lymphocytes in Wegener's granulomatosis. *Clin Expr Immunology* 2001; 126 (1): 143–50.
70. Falk RJ, Terrell R, Charles LA, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87 (11) :4115-19.
71. Harper L, Cockwell P, Adu D, Savage CO. Neutrophil priming and apoptosis in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis. *Kidney Int.* 2001;59 (5): 1729–1738.
72. Rarok AA, Limburg PC, Kalleberg CG. Neutrophil activating potential of antineutrophil cytoplasm autoantibodies. *J Leukoc Biol* 2003; 74 (1): 3-15.
73. Heeringa P, Huugen D, Cohen Tervaert JW. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and leukocyte-endothelial interactions: a sticky connection? *Trend Immunol* 2005; 26 (11): 561-4.
74. Little MA, Smyth CL, Yadav R, et al. Antineutrophil cytoplasm antibodies directed against myeloperoxidase augment leukocyte-microvascular interactions in vivo. *Blood.* 2005;106(6): 2050-8.
75. Van Rossum AP, van der Geld YM, Limburg PC, Kalleberg CGM. Human antineutrophil cytoplasm autoantibodies to proteinase 3 (PR3-ANCA) bind to neutrophils. *Kidney Int* 2005; 68 (2): 537-41.
76. Pendergraft WF 3rd, Rudolph EH, Falk RJ, et al. Proteinase 3 side steps caspases and cleaves p21(Waf1/Cip1/Sdi1) to induce endothelial cell apoptosis. *Kidney Int.* 2004;65 (1):75-84.

77. Nowack R, Schwalbe K, Flores-Suarez LF, Yard B, van der Woude FJ. Up regulation of CD14 and CD18 on monocytes In vitro by antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(9):1639-46.
78. Arimura Y, Minoshima S, Kamiya Y, et al. Serum myeloperoxidase and serum cytokines in anti-myeloperoxidase antibody-associated glomerulonephritis. *Clin Nephrol.* 1993; 40 (5): 256-64.
79. Pallan L, Savage CO, Harper L. ANCA-associated vasculitis: from bench research to novel treatments. *Nat Rev Nephrol.* 2009; 5 (5): 278-86.
80. Cupps TR, Edgar LC, Fauci AS. Suppression of human B lymphocyte function by cyclophosphamide. *J Immunol.* 1982; 128 (6):2453-7.
81. Popa ER, Stegeman CA, Bos NA, Kallenberg CG, Tervaert JW. Differential B and T-cell activation in Wegener's granulomatosis. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 103 (5 Pt 1):885-94.
82. 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): 262-8.
83. Xiao H, Heeringa P, Hu P et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *J Clin Invest* 2002; 110 (7): 1411-1418.
84. Little MA; Smith CL, Yadav R et al. Antineutrophil cytoplasm antibodies directed against myeloperoxidase augment leukocyte-microvascular interactions in vivo. *Blood* 2005; 106 (6): 2050-8.
85. Pfister H, Ollert M, Fröhlich LF, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies against the murine homolog of proteinase 3 (Wegener autoantigen) are pathogenic in vivo. *Blood* 2004; 104 (5): 1411-8.
86. Bansal PJ, Tobin MC. Neonatal microscopic polyangiitis secondary to transfer of maternal myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody resulting in

neonatal pulmonary hemorrhage and renal involvement. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004; 93 (4): 398–401.

87. Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 1997; 337: 1512-23.

88. Erwig LP, Savage COS. ANCA-associated vasculitides: advances in pathophysiology and treatment. *Neth J Med* 2010; 68 (2): 62-7.

89. Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum* 2000; 43 (5): 1021-32.

90. Stone JH. Limited versus severe Wegener's granulomatosis: baseline data on patients in the Wegener's granulomatosis Etanercept trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48 (8): 2299-309.

91. Morgan MD, Harper L, Williams J, Savage C. Anti-neutrophil cytoplasm associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 (5): 1224-34.

92. Vassilopoulos D, Niles JL, Villa-Forte A, et al. Prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with various pulmonary diseases or multiorgan dysfunction. *Arthritis Rheum* 2003; 49 (2): 151–5.

93. Hagen EC, Daha MR, Hermans J, et al. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. EC/BCR project for ANCA assay standardization. *Kidney Int* 1998; 53 (3): 743–53.

94. Jennette JC, Wilkman AS, Falk RJ. Diagnostic predictive value of ANCA serology. *Kidney Int* 1998; 53 (3): 796–98.

95. Berden A, Göçeroglu A, Jayne D, et al. Diagnosis and management of ANCA associated vasculitis. *BMJ* 2012; 344: e26.

96. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21 (10): 1628–36.

97. Rasmussen N, Petersen J, Jensen H, Andersen V. Histopathological findings in biopsies from patients with Wegener's granulomatosis. *APMIS Suppl* 1990;19:15-6.
98. Hellmich B, Flossman O, Gross WL, et al. EULAR recommendations for conducting studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2007;66 (5): 605-17.
99. Mahr AD, Neogi T, Lavalley MP, et al. Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial Research Group. Assessment of the item selection and weighting in the Birmingham vasculitis activity score for Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 2008; 59 (6): 884-91.
100. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM* 1994; 87 (11): 671-8.
101. Luqmani R. Evaluation of vasculitis disease activity in Europe. *Eur J Intern Med* 2001; 12 (5): 401-2.
102. de Groot K, Gross W, Herlyn K, Reinhold-Keller E. Development and validation of a disease extent index for Wegener's granulomatosis. *Clin Nephrol* 2001; 55 (1): 31-8.
103. Eisenberger U, Fakhouri F, Vanhille P, et al. ANCA-negative pauci-immune renal vasculitis: histology and outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (7): 1392-9.
104. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome: a prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore)* 1996; 75 (1): 17-28.
105. Gayraud M, Guillevin L, le Toumelin P, et al. French Vasculitis Study Group. Long-term follow-up of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: analysis of four prospective trials including 278 patients. *Arthritis Rheum* 2001; 44 (3): 666-75.



106. Guillevin L, Cohen P Mahr A, et al. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis with poor prognosis factors; a prospective trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in sixty five patients. *Arthritis Rheum* 2003; 49 (1): 93–100.
107. Flossman O, Bacon P, de Groot K, et al. Development of comprehensive disease assessment in systemic vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66 (3): 283-292.
108. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, et al. Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum* 1997; 40 (2): 371–80.
109. Cruz BA, Ramanoelina J, Mahr A, et al. Prognosis and outcome of 26 patients with systemic necrotizing vasculitis admitted to the intensive care unit. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42 (10): 1183–8.
110. Brijker F, Magee CC, Tervaert JW, O'Neill S, Walshe JJ. Outcome analysis of patients with vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Clin Nephrol* 1999; 52 (6): 344–51.
111. Exley AR, Carruthers DM, Luqmani RA, et al. Damage occurs early in systemic vasculitis and is an index of outcome. *QJM* 1997; 90 (6): 391–9.
112. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, Kitas GD, Carruthers DM, Moots R. Examination of disease severity in systemic vasculitis from the novel perspective of damage using the vasculitis damage index (VDI). *Br J Rheumatol* 1998; 37 (1): 57–63.
113. Koldingsnes W, Nossent H. Predictors of survival and organ damage in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41 (5): 572–81.
114. Koutantji M, Harrold E, Lane SE, Pearce S, Watts RA, Scott DG. Investigation of quality of life, mood, pain, disability, and disease status in primary systemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 2003; 49 (6): 826–37.

115. Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, et al. Effect of Wegener's granulomatosis on work disability, need for medical care, and quality of life in patients younger than 40 years at diagnosis. *Arthritis Rheum* 2002; 47 (3): 320–5
116. McHorney CA, Ware JE Jr, Rogers W, Raczek AE, Lu JF. The validity and relative precision of MOS short- and long-form health status scales and Dartmouth COOP charts. Results from the Medical Outcomes Study. *Med Care* 1992; 30 (Supp 5): MS253–65.
117. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005; 52 (8): 2461–9.
118. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. European Vasculitis Study Group: A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med*. 2003; 349 (1): 36-44.
119. Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) research group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 2005; 352 (4): 351–361.
120. de Groot K, Adu D, Savage CO; EUVAS (European Vasculitis Study Group). The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (10): 2018-27.
121. Alba MA, Flores-Suárez LF. Rituximab as maintenance therapy for ANCA associated vasculitis: how, when and why? *Reumatol Clin*. 2016; 12 (1): 39-46.
122. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363 (3): 211–20.
123. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363 (3): 221–32.

124. Jayne DRW, Gaskin G, Rasmussen N, et al. Randomized trial of plasma Exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 (7): 2180–8.
125. Walsh M, Catapano F, Szpirt W et al. Plasma exchange for renal vasculitis and idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2011; 57 (4): 566–74.
126. Walsh M, Merkel PA, Mahr A et al. Effects of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62 (8): 1166–73.
127. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA associated vasculitis. *N. Engl. J. Med* 2008; 359 (26): 2790–803.
128. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304 (21): 2381–8.
129. Smith RM, Jones RB, Guerry MJ et al. Rituximab for remission maintenance in relapsing ANCA-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012; 64 (11): 3760–9.
130. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al; French Vasculitis Study Group. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2014; 371 (19): 1771-80.
131. Gopaluni S, Smith RM, Lewin M, et al; RITAZAREM Investigators. Rituximab versus azathioprine as therapy for maintenance of remission for anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis (RITAZAREM): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2017; 18 (1): 112.
132. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75 (9): 1583-94.

133. Tyvaert L, Devos P, Deloizy M, Belhadia A, Stekelorum T. Peripheral and central neurological manifestations in a case of Churg–Strauss-syndrome. *Rev Neurol (Paris)* 2004; 160 (1): 89–92.
134. Drachman DA. Neurological complications of Wegener's granulomatosis. *Arch Neurol* 1963; 8 (2):145-155.
135. Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience of 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 1983; 98 (1): 76-85.
136. Nishino H, Rubino FA, Parisi JE. The spectrum of neurologic involvement in Wegener's granulomatosis. *Neurology* 1993;43 (7): 1334–7
137. de Groot K, Schmidt DK, Arlt AC, Gross WL, Reinhold-Keller E. Standardized neurologic evaluations of 128 patients with Wegener granulomatosis. *Arch Neurol* 2001; 58 (8): 1215-21.
138. Zhang W, Zhou G, Shi Q, Zhang X, Zeng XF, Zhang FC. Clinical analysis of nervous system involvement in ANCA-associated systemic vasculitides. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27(1 Suppl 52):S65–9.
139. Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, et al. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum.* 1999; 42(3): 421-30.
140. Sehgal M, Swanson JW, DeRemee RA, Colby TV. Neurologic manifestations of Churg-Strauss syndrome. *Mayo Clin. Proc.* 1995;70 (4): 337–341.
141. Reid AJC, Harrison BDW, Watts RA, Watkin SW, McCain BG, Scott DGI. Churg-Strauss syndrome in a district hospital. *QJM* 1998; 91 (3): 219-29.
142. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore).* 1999; 78 (1): 26-37.

143. Solans R, Bosch JA, Pérez-Bocanegra C, et al. Churg–Strauss syndrome: outcome and long-term follow-up of 32 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40 (7): 763-71.
144. Della Rossa A, Baldini C, Tavoni A, et al. Churg–Strauss syndrome: clinical and serological features of 19 patients from a single Italian centre. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41 (11): 1286-94.
145. Wolf J, Bergner R, Mutallib S, Buggle F, Grau AJ. Neurologic complications of Churg-Strauss syndrome-a prospective monocentric study. *Eur J Neurol.* 2010; 17(4): 582-8.
146. Cattaneo L, Chierici E, Pavone L, et al. Peripheral neuropathy in Wegener’s granulomatosis, Churg–Strauss syndrome and microscopic polyangiitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78 (10): 1119–23.
147. Wolf J, Schmitt V, Palm F, Grau AJ, Bergner R. Peripheral neuropathy as initial manifestation of primary systemic vasculitides. *J Neurol*; 2013; 260 (4): 1061-70.
148. Suppiah R, Hadden RD, Batra R, et al. Peripheral neuropathy in ANCA-associated vasculitis: outcomes from the European Vasculitis Study Group trials. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50 (12): 2214–22.
149. Lundborg G. Structure and function of the intraneural microvessels as related to trauma, oedema formation, and nerve function. *J Bone Joint Surg Am* 1975; 57 (7): 938–48.
150. Kissel JT, Collins MP, Mendell JR. Vasculitic neuropathy. In: Mendell JR, Kissel JT, Cornblath DR, editors. *Diagnosis and management of peripheral nerve disorders*. New York: Oxford University Press; 2001. pp. 202– 232
151. Low PA, Lagerlund TD, McManis PG. Nerve blood flow and oxygen delivery in normal, diabetic, and ischemic neuropathy. *Int Rev Neurobiol* 1989; 31: 355–438.
152. Morozumi S, Koike H, Tomita M, et al. Spatial distribution of nerve fiber pathology and vasculitis in microscopic polyangiitis-associated neuropathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2011; 70 (5): 340–8.

153. Pagnoux C, Guillevin L. Peripheral neuropathy in systemic vasculitides. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17 (1): 41–8.
154. Said G, Lacroix-Ciaudo C, Fujimura H, Blas C, Faux N. The peripheral neuropathy of necrotizing arteritis: a clinic pathological study. *Ann Neurol* 1988; 23 (5): 461–5.
155. Hawke SH, Davies L, Pamphlett R, Guo YP, Pollard JD, McLeod JG. Vasculitic neuropathy. A clinical and pathological study. *Brain* 1991;114 (Pt 5): 2175–90.
156. Davies L, Spies JM, Pollard JD, McLeod JG. Vasculitis confined to peripheral nerves. *Brain* 1996; 119 (Pt 5): 1441–8.
157. Midroni G, Bilbao JM. Biopsy diagnosis of peripheral neuropathy. Boston: Butterworth-Heinemann; 1995. p. 241–62.
158. Collins MP, Mendell JR, Periquet MI, et al. Superficial peroneal nerve/peroneus brevis muscle biopsy in vasculitic neuropathy. *Neurology* 2000; 55 (5): 636–43.
159. Sugiura M, Koike H, Iijima M, et al. Clinico pathologic features of nonsystemic vasculitic neuropathy and microscopic polyangiitis-associated neuropathy: a comparative study. *J Neurol Sci* 2006; 241 (1-2) :31–7.
160. Fujimura H, Lacroix C, Said G. Vulnerability of nerve fibres to ischemia: a quantitative light and electron microscope study. *Brain* 1991;114 (Pt 4): 1929–42.
161. Fathallah E, Fuller GN. Vasculitic neuropathy. *Br J Hosp Med*. 1996; 55 (10): 643–7.
162. Chalk CH, Dyck PJ, Conn DL. Vasculitic neuropathy. In: Dyck PJ, Thomas PK, eds. *Peripheral Neuropathy*. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1993:1424- 1436.
163. Newman NJ, Slamovits TL, Friedland S, Wilson B. Neuro-ophthalmic manifestations of meningocerebral inflammation from the limited forms of Wegener's granulomatosis. *Am J Ophthalmology* 1995; 120 (5): 613–21

164. Nowack R, Wachtler P, Kunz J, Rasmussen N. Cranial nerve palsy in Wegener's granulomatosis: lessons from clinical cases. *J Neurol* 2009; 256 (3) : 299–304.
165. Laudien M, Lamprecht P, Heddereich J, Holle J, Ambrosch P. Olfactory dysfunction in Wegener's granulomatosis. *Rhinology* 2009; 47 (3): 254–9.
166. Foster WP, Greene JS, Millman B. Wegener's granulomatosis presenting as ophthalmoplegia and optic neuropathy. *Otolaryngology Head Neck Surg* 1995; 112 (6): 758–62.
167. Weidner S, Hafezi-Rachti S, Rupprecht HD. Thromboembolic events as a complication of antineutrophil cytoplasmic antibody- associated vasculitis. *Arth & Rheum* 2006; 55 (1); 146-9.
168. Medrano Martorell S, Cuadrado-Blázquez M, García-Figueroa D, González-Ortiz S, Capellades-Font J. Imágenes puntiformes hiperintensas en la sustancia blanca: una aproximación diagnóstica. *Radiología*. 2012;54 (4): 321-35.
169. Mouriño-Donato J, Alvarez-Sabin J. Lesiones de sustancia blanca cerebral: significado clínico y mecanismos fisiopatológicos. *Hipertensión* 2004; 21: 38-42
170. Pretnar-Oblak J. Cerebral Endothelial Function Determined by Cerebrovascular Reactivity to L-Arginine. *BioMed Res Int*, 2014; doi:10.1155/2014/601515.
171. Aldasoro M, Martinez C, Vila JM, Medina P, Lluch S. Influence of endothelial nitric oxide on adrenergic contractile responses of human cerebral arteries. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996;16 (4): 623–8.
172. Toda N. Mediation by nitric oxide of neurally-induced human cerebral artery relaxation. *Experientia* 1993;49 (1): 51–3
173. White RP, Deane C, Vallance P, Markus HS. Nitric oxide synthase inhibition in humans reduces cerebral blood flow but not the hyperemic response to hypercapnia. *Stroke* 1998; 29 (2): 467–72.

174. Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990; 323 (1): 27–36.
175. Vanhoutte PM, Shimokawa H, Tang EHC, Feletou M. Endothelial dysfunction and vascular disease. *Acta Physiol* 2009; 196 (2): 193–222.
176. Raza K, Thambyrajah J, Townend JN, et al. Suppression of inflammation in primary systemic vasculitis restores vascular endothelial function: lessons for atherosclerotic disease. *Circulation*. 2000; 102 (13): 1470-2.
177. Mitchell GF, van Buchem MA, Sigurdsson S, et al. Arterial stiffness, pressure and flow pulsatility and brain structure and function: the Age, Gene/Environment Susceptibility – Reykjavik Study. *Brain*. 2011; 134 (11): 3398-407.
178. Lok J, Gupta P, Guo S, et al. Cell–cell signalling in the neurovascular unit. *Neurochem Res*. 2007; 32 (12): 2032–45.
179. Iadecola C. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer’s disease. *Nat Rev Neurosci*. 2004; 5 (5): 347–60.
180. Hawkins BT, Davis TP. The blood–brain barrier/neurovascular unit in health and disease. *Pharmacol Rev*. 2005; 57 (2): 173–85.
181. Oby E, Janigro D. The blood–brain barrier and epilepsy. *Epilepsia*. 2006; 47: pp. 1761–1774.
182. Filer AD, Gardner-Medwin JM, Thambyrajah J, et al. Diffuse endothelial dysfunction is common to ANCA associated systemic vasculitis and polyarteritis nodosa. *Ann Rheum Dis* 2003;62 (2):162–7.
183. Booth AD, Jayne DR, Kharbanda RK, et al. Infliximab improves endothelial dysfunction in systemic vasculitis: a model of vascular inflammation. *Circulation* 2004; 109 (14): 1718–23.
184. Booth AD, Wallace S, McEniery CM, et al. Inflammation and arterial stiffness in systemic vasculitis: a model of vascular inflammation. *Arthritis Rheum* 2004; 50 (2): 581–8.



185. Wang P, Ba Z, Caudry I. Administration of tumor necrosis factor alpha in vivo depresses endothelium-dependent relaxation. *Am J Physiol.* 1994; 266 (6 Pt 2):H2535–41.
186. Muller Kobold AC, van Wijk RT, Fransenn CF, et al. In vitro up-regulation of E-selectin and induction of interleukin-6 in endothelial cells by autoantibodies in Wegener's granulomatosis and microscopic polyangeitis. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17: 433-30
187. Stegeman CA, Tervaert JW, Huitema MG, de Jong PE, Kallenberg CG. Serum levels of soluble adhesion molecules intercellular adhesion molecule 1, vascular cell adhesion molecule 1, and E-selectin in patients with Wegener's granulomatosis. Relationship to disease activity and relevance during follow up. *Arthritis Rheum* 1994; 37 (8): 1228–35.
188. Savage COS, Pottinger BE, Gaskin G, Pusey CD, Pearson JD. Autoantibodies developing to myeloperoxidase and proteinase 3 in systemic vasculitis stimulate neutrophil cytotoxicity toward cultured endothelial cells. *Am J Pathol.* 1992; 141 (2): 335–42.
189. Morel DW, Hessler JR, Chisolm GM. Low-density lipoprotein cytotoxicity induced by free-radical peroxidation of lipid. *J Lipid Res.* 1983; 24 (8): 1070 –6.
190. Cruz DN, Segal AS. A patient with Wegener's granulomatosis presenting with a subarachnoid haemorrhage: case report and review of CNS disease associated with Wegener's granulomatosis. *Am J Nephrol.* 1997; 17 (2): 181–6.
191. Sivakumar MR, Chandrakantan A. A rare case of stroke in Wegener's granulomatosis. *Cerebrovascular Dis.* 2002; 13 (2): 143–4.
192. Tang CW, Wang PN, Lin KP, Huang DF, Wang SJ, Chen WT. Microscopic polyangiitis presenting with capsular warning syndrome and subsequent stroke. *J NeurolSci* 2009 15; 277 (1–2): 174–5.
193. Reinhold-Keller E, de Groot K, Holl-Ulrich K, et al. Severe CNS manifestations as the clinical hallmark in generalized Wegener's granulomatosis consistently

negative for antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). A report of 3 cases and a review of the literature. *Clin Expr Rheumatol* 2001;19 (5): 541–9.

194. Ozkul A, Tatoglu C, Kiylioglu N, Akyol A, Tataroglu C. Microscopic polyangiitis presenting with medullary infarct. *J Neurol Sci* 2011; 300 (1-2): 173-5.

195. Mickle JP, McLennan JE, Lidden CW. Cortical vein thrombosis in Wegener's granulomatosis. Case report. *J Neurosurg.* 1977; 46 (2): 248–51.

196. Payton CD, Jones JM. Cortical blindness complicating Wegener's granulomatosis. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1985; 290 (6469): 676

197. Mattioli F, Capra R, Rovaris M, et al. Frequency and patterns of subclinical cognitive impairment in patients with ANCA-associated small vessel vasculitides. *J Neurol Sci* 2002; 195 (2): 161–6.

198. Jiinnah HA, Dixon A, Brat DJ, Hellmann DB. Chronic meningitis with cranial neuropathies in Wegener's granulomatosis. Case report and review of the literature. *Arthritis Rheum* 1997; 40 (3): 573-7.

199. Specks U, Moder KG, McDonald TJ. Meningeal involvement in Wegener granulomatosis. *Mayo ClinProc* 2000; 75: 856-9.

200. Kono H, Inokuma S, Nakayama H, Yamazaki J. Pachymeningitis in microscopic polyangiitis (MPA): a case report and a review of central nervous system involvement in MPA. *Clin Expr Rheumatol* 2000;18 (3): 397–400.

201. Lio M, Fukuda S, Maguchi S, Kawanami M, Inuyama Y. Churg-Strauss syndrome with pachymeningitis refractory to steroid therapy alone--a case report. *Auris Nasus Larynx.* 2001; 28 Suppl:S121-5.

202. Schmidt J, Pulido JS, Matteson E. Ocular manifestations of systemic disease: antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Current Opinion in Ophthalmology* 2011,22 (6): 489–95.

203. Haynes BF, Fishman ML, Fauci AS, Wolff SM. The ocular manifestations of Wegener's granulomatosis. Fifteen years' experience and review of the literature. *Am J Med* 1977;63 (1):131–41.

204. Straatsma BR. Ocular manifestations of Wegener's granulomatosis. *Am J Ophthalmol* 1957; 44 (6): 789–99.
205. Bullen CL, Liesegang TJ, McDonald TJ, DeRemee RA. Ocular complications of Wegener's granulomatosis. *Ophthalmology* 1983; 90 (3): 279–90.
206. Perry SR, Rootman J, White VA. The clinical and pathologic constellation of Wegener granulomatosis of the orbit. *Ophthalmology* 1997; 104 (4): 683–94.
207. Thorne JE, Jabs DA. Ocular manifestations of vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27 (4): 761–9.
208. Harper SL, Letko E, Samson CM, et al. Wegener's granulomatosis: the relationship between ocular and systemic disease. *J Rheumatol* 2001; 28 (5): 1025–32.
209. Foster CS, Forstot SL, Wilson LA. Mortality rate in rheumatoid arthritis patients developing necrotizing escleritis or peripheral ulcerative keratitis. Effects of systemic immunosuppression. *Ophthalmology* 1984; 91(10): 1253–6.
210. Hara A, Ohta S, Takata M, et al. Microscopic polyangiitis with ocular manifestations as the initial presenting sign. *Am J Med Sci* 2007;334 (4): 308–10.
211. Mihara M, Hayasaka S, Watanabe K, et al. Ocular manifestations in patients with microscopic polyangiitis. *Eur J Ophthalmology* 2005; 15 (1): 138–42.
212. Ladas JB, Mondino BJ. Systemic disorders associated with peripheral corneal ulceration. *Curr Opin Ophthalmology* 2000; 11 (6): 468–71.
213. Darlington JK, Mannis MJ, Segal WA, Feiz V, Klug DE. Peripheral non ulcerative keratitis as a presenting sign of microscopic polyangiitis. *Cornea* 2001; 20 (5): 522–4.
214. Bawazeer AM, Jackson WB. Marginal infiltrative ulcerative keratitis secondary to Churg-Strauss syndrome: a case report. *Cornea* 2000; 19 (3): 402–4.
215. Greenberger MH. Central retinal artery closure in Wegener's granulomatosis. *Am J Ophthalmol* 1967; 63 (3): 515–6.

216. Wang M, Khurana RN, Sadda SR. Central retinal vein occlusion in Wegener's granulomatosis without retinal vasculitis. *Br J Ophthalmology* 2006;90:1435–6.
217. Venkatesh P, Chawla R, Tewari HK. Hemiretinal vein occlusion in Wegener's granulomatosis. *Eur J Ophthalmology* 2003; 13 (8): 722–5.
218. De Salvo G, Li Calzi C, Anastasi M, Lodato G. Branch retinal vein occlusion followed by central retinal artery occlusion in Churg-Strauss syndrome: unusual ocular manifestations in allergic granulomatous angiitis. *Eur J Ophthalmology* 2009;19 (2): 314–7.
219. Dagi LR, Currie J. Branch retinal artery occlusion in the Churg-Strauss syndrome. *J Clin Neuroophthalmol* 1985; 5 (4): 229–3.
220. Iida T, Spaide RF, Kantor J. Retinal and choroidal arterial occlusion in Wegener's granulomatosis. *Am J Ophthalmol* 2002; 133 (1): 151–2.
221. Partal A, Moshfeghi DM, Alcorn D. Churg-Strauss syndrome in a child: retina and optic nerve findings. *Br J Ophthalmol* 2004; 88 (7): 971–2.
222. Atili A, Richter C, Bahn E, Rustenbeck HH, Schittkowski M. Ocular manifestations of Churg-Strauss syndrome: review article and case report. *Ophthalmologe*. 2013; 110 (11): 1051-7.
223. Lozano-López V, Rodríguez-Lozano B, Losada-Castillo MJ, Delgado-Frías E, Dopazo-Luque D, Serrano-García M. Central retinal artery occlusion in Wegener's granulomatosis: a diagnostic dilemma. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2011; 1(2): 71-5.
224. Hayreh SS. Ischemic optic neuropathies — where are we now? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmology* 2013; 251 (8): 1873-84.
225. Biousse V, Newman NJ. Ischemic Optic Neuropathies. *N Engl J Med*. 2015; 372 (25): 2428-36.
226. Holle J, Gross WL. Neurological involvement in Wegener's granulomatosis. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23 (1): 7-11.

227. Niskopoulou M, Du Toit N. Optic neuritis as a feature of Wegener's granulomatosis. *Eye* 2002; 16 (3): 320–1.
228. Acheson JF, Cockerell OC, Bentley CR, Sanders MD. Churg–Strauss vasculitis presenting with severe visual loss due to bilateral sequential optic neuropathy. *Br J Ophthalmol* 1993; 77 (2): 118–9.
229. Alberts AR, Lasonde R, Ackerman KR, Chartash EK, Susin M, Furie RA. Reversible monocular blindness complicating Churg–Strauss syndrome. *J Rheumatol*. 1994; 21 (2): 363–5.
230. Kattah JC, Chrousos GA, Katz PA, Mc Casland B, Kolsky MP. Anterior ischemic optic neuropathy in Churg–Strauss syndrome. *Neurology* 1994; 44 (11): 2200–2.
231. Howe L, D'Cruz D, Chopdar A, Hughes G. Anterior ischaemic optic neuropathy in Wegener's granulomatosis. *Eur J Ophthalmology*. 1995; 5 (4): 277-9.
232. Sasaki R, Taniguchi A, Narita Y, Naito Y, Kuzuhara S. A case of optic neuropathy, recurrent transverse myelopathy and hypertrophic pachymeningitis associated with perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (p-ANCA). *Rinsho Shinkeigaku (Jpn J Clin Neurol)* 1995;35 (5): 513–5.
233. Vitali C, Genovesi-Ebert F, Romani A, Jeracitano G, Nardi M. Ophthalmological and neuro-ophthalmological involvement in Churg–Strauss syndrome: a case report. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmology* 1996; 234 (6):404–8.
234. Giorgi D, Laganà B, Giorgi A, et al. Ischemic optic neuritis in Churg–Strauss syndrome. *Recent Prog Med*. 1997;88 (6): 273-5.
235. Paul B, McElvanney AM, Agarwal S, Bruckner FE, Ayliffe W. Two rare causes of posterior ischaemic optic neuropathy: eosinophilic fasciitis and Wegener's granulomatosis. *Br J Ophthalmol* 2002; 86 (9): 1066-8.

236. Dandekar SS, Narendran NN, Edmunds B, Graham EM. Ocular involvement in systemic vasculitis associated with perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Arch Ophthalmol* 2004; 122 (5): 786–7.
237. Duran E, Merkel PA, Sweet S, Swan N, Babikian VL. ANCA-associated small vessel vasculitis presenting with ischemic optic neuropathy. *Neurology* 2004; 13; 62 (1): 152-3.
238. Hayakawa K, Akatsuka I, Matsukura S, Kawai K, Ohkuma H, Shimamura K. Case of anterior ischemic optic neuropathy accompanied by Churg-Strauss syndrome. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 2004;108 (10): 612-7.
239. Blaise P, Robe-Collignon N, Andris C, Rakic JM. Wegener's granulomatosis and posterior ischemic optic neuropathy: atypical associated conditions. *Eur J Intern Med*. 2007;18 (4): 326--7
240. Lee JE, Lee SU, Kim SY, Jang TW, Lee SJ. Anterior Ischemic Optic Neuropathy in a Patient with Churg-Strauss Syndrome. *Korean Journal of Ophthalmology: KJO*. 2012; 26 (6): 469-72.
241. Rothschild PR, Pagnoux C, Seror R, Brézin AP, Delair E, Guillevin L. Ophthalmologic manifestations of systemic necrotizing vasculitides at diagnosis: a retrospective study of 1286 patients and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2013; 42 (5): 507-14.
242. Belden CJ, Hamed LM, Mancuso AA. Bilateral isolated retro bulbar optic neuropathy in limited Wegener's granulomatosis. *J Clin Neuroophthalmol*. 1993; 13: 119–23.
243. Harada T, Ohashi T, Harada C, et al. A case of bilateral optic neuropathy and recurrent transverse myelopathy associated with perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (p-ANCA). *J Neuroophthalmol* 1997; 17 (4): 254–256.
244. Oshida E, Matsumoto Y, Suzuki T, Chikuda M, Sakurai Y. Retro bulbar optic neuritis in a case of nephritis related to anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA). *Rinsho Ganka (Jpn J Clin Ophthalmol)* 2004; 58: 1499–1503.

245. Monteiro ML, Borges WI, do Val Ferreira Ramos C, Lucato LT, Leite CC. Bilateral optic neuritis in Wegener granulomatosis. *J Neuroophthalmol.* 2005; 25 (1):25-8.
246. Altaie R, Ditizio F, Fahy GT. Microscopic polyangitis presenting with sub-acute reversible optic neuropathy. *Eye* 2005; 19 (3): 363–5.
247. Moubayed SP, Black DO. Optic neuritis as an initial presentation of Wegener's granulomatosis. *Can J Ophthalmol.* 2009; 44 (6): e59.
248. Weinstein JM, Chui H, Lane S, Corbett J, Towfighi J. Churg– Strauss syndrome (allergic granulomatous angiitis). Neuro- ophthalmologic manifestations. *Arch Ophthalmol* 1983; 101 (8): 1217–20.
249. Amano A, Miyagi K, Sakata M, et al. Allergic granulomatosis and angiitis associated with intestinal perforation and eye movement disorder. *Ryumachi.* 1993; 33 (3): 255-9.
250. Shintani S, Tsuruoka S, Yamada M. Churg-Strauss syndrome associated with third nerve palsy and mononeuritis multiplex of the legs. *Clin Neurol Neurosurg.* 1995; 97 (2): 172–4.
251. Loke YK, Tan MH. An unusual case of Wegener's granulomatosis. *Med J Malaysia* 1998; 53 (1):107–9.
252. Daderian AD, Chayasirisobhon S. An unusual case of multiple cranial nerve palsies in Wegener's granulomatosis. *J Natl Med Assoc;* 2000: 92 (9): 455–7.
253. Tsuda H, Ishikawa H, Majima T, Sawada U, Mizutani T. Isolated oculomotor nerve palsy in Churg- Strauss syndrome. *Intern Med;* 2005: 44 (6): 638–40.
254. Díez-Tejedor, en nombre del Comité de redacción ad hoc del grupo de estudio de enfermedades cerebrovasculares de la SEN. Guía para el tratamiento y prevención del ictus. *Neurología* 2006; Vol 17 (Suppl 3)
255. Rossetti HC, Lacritz LH, Cullum CM, Weiner MF. Normative data for the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in a population-based sample. *Neurology* 2011; 77 (13): 1272-5.

256. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005; 53 (4): 695–9.
257. Pasi M, Salvadori E, Poggesi A, et al. White matter microstructural damage in small vessel disease is associated with Montreal Cognitive Assessment but not with Mini Mental State Examination Performances: vascular mild cognitive impairment Tuscany study. *Stroke* 2015; 46 (1): 262-4.
258. Wiik A, Rasmussen N, Wieslander J. Methods to detect autoantibodies to neutrophilic granulocytes, in Van Venrooij WJ, Maini RN (eds): *Manual of biological markers of disease*. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers; 1993, A9: 1-14.
259. Sloan MA, Alexandrov AV, Tegeler CH, et al; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment: transcranial Doppler ultrasonography: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2004; 11; 62 (9):1468-81.
260. Alexandrov AV, Sloan MA, Wong LKS, et al. Practice standards for transcranial Doppler ultrasound: Part I test performance. *J Neuroimaging.* 2007; 17 (1): 11-8.
261. Ringelstein EB, Kahlscheuer B, Niggemeyer E, Otis SM. Transcranial Doppler sonography: anatomical landmarks and normal velocity values. *Ultrasound Med Biol* 1990;16 (8): 745–61.
262. Nicoletto HA, Burkman MH. Transcranial Doppler Series Part II: interpretation. *Am J Electroneurodiagnostic Technol* 2009; 42: 244-259.
263. Halpern EJ, Merton DA, Forsberg F. Effect of distal resistance on Doppler US flow patterns. *Radiology.* 1998; 206 (3): 761–7.
264. Arnolds BJ, von Reutern GM. Transcranial Doppler sonography. Examination technique and normal reference values. *Ultras Med Biol.* 1986; 12 (2): 115–23.



265. Hatab MR, Giller CA, Clarke GD. Evaluation of cerebral arterial flow with transcranial Doppler ultrasound: theoretical development and phantom studies. *Ultras Med Biol.* 1997; 23 (7): 1025–31.
266. Steinmeier R, Laumer R, Bondar I, Priem R, Fahlbusch R. Cerebral hemodynamic in subarachnoid haemorrhage evaluated by transcranial Doppler sonography. Part 2. Pulsatility indices: normal reference values and characteristics in subarachnoid haemorrhage. *Neurosurgery* 1993; 33 (1): 10-8.
267. Bude RO, Rubin JM. Relationship between the resistivity index and vascular compliance and resistance. *Radiology.* 1999; 211 (2): 411–7.
268. Michel E, Zernikow B. Gosling's pulsatility index revisited. *Ultrasound Med Biol* 1998; 24 (4): 597-9.
269. Tahmasebpour HR, Buckley AR, Cooperberg PL, Fix CH. Sonographic examination of the carotid arteries. *Radiographics.* 2005; 25 (6): 1561-75.
270. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim intima-media thickness consensus. *Cerebrovascular Dis* 2004; 18 (4): 346–349.
271. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis.* 2012; 34 (4): 290-6 1
272. Junyent M, Gilabert R, Nuñez I, et al. Carotid ultrasound in the assessment of preclinical atherosclerosis. Distribution of intima-media thickness values and plaque frequency in a Spanish community cohort. *Med Clin (Barc)* 2005; 125 (20): 770-4.
273. Sociedad Española de Neurosonología SONES. Irimia P, Segura T, Serena J, Moltó JM. *Neurosonología, 2011. Aplicaciones diagnósticas para la práctica clínica.* Madrid. Panamericana pp 99

274. Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke*. 2006; 37 (9): 2220-41.
275. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR Signal Abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 149 (2): 351-6.
276. Pantoni L, Basile AM, Pracucci G, et al, on behalf of the LADIS Study Group. Impact of age-related cerebral white matter changes on the transition to disability-The LADIS Study: rationale, design and methodology. *Neuroepidemiology* 2005; 24 (1-2): 51-62.
277. Barkhof F, Smithuis R, Multiple Sclerosis Radiology Assistant Website [publicado 1 Febrer 2007; consultado 15 Ener 2011]. Disponible en: <http://www.radiologyassistant.nl/en/4556dea65db62>,
278. Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, et al; European Task Force on Age-Related White Matter Changes. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke*. 2001; 32 (6): 1318-22.
279. de Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, et al. Cerebral white matter lesions and cognitive function: the Rotterdam scan study. *Ann Neurol* 2000; 47 (2): 145-71.
280. Rubbert A, Marienhagen J, Pirner K et al. Single photon emission computed tomography analysis of cerebral flow in the evaluation of central nervous involvement in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1993; 36 (9): 1253-62.
281. Godefroy O, Gibbons L, Diouf M, et al. Validation of an integrated method for determining cognitive ability. Implications for routine assessments and clinical trials. *Cortex*. 2014; 54: 51-62.

282. American Academy of Neurology. Assessment: Neuropsychological testing of adults. Considerations for neurologists. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 2001; 16; 255-69.
283. Tamayo F, Casals-Coll M, Sánchez-Benavides G, et al. [Spanish normative studies in a young adult population (NEURONORMA young adults Project): norms for the verbal span, visuospatial span, Letter-Number Sequencing, Trail Making Test and Symbol Digit Modalities Test. *Neurologia*. 2012; 27 (6): 319-29.
284. Peña-Casanova J, Quiñones-Ubeda S, Quintana-Aparicio M, et al; NEURONORMA Study Team. Spanish Multicentre Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for verbal span, visuospatial span, letter and number sequencing, trail making test, and symbol digit modalities test. *Arch Clin Neuropsychology*. 2009; 24 (4): 321-41
285. Wechsler, D. (1999). WAIS-III. Escala de inteligencia de Wechsler para adultos-III. Madrid, TEA(Edición original, 1997).
286. Heaton KR (1981) A manual for the Wisconsin card sorting test. P.E.A., Odessa, Fl
287. Palomo R, Casals-Coll M, Sánchez-Benavides G, et al. Spanish normative studies in young adults (NEURONORMA young adults project): norms for the Rey-Osterrieth Complex Figure (copy and memory) and Free and Cued Selective Reminding Test. *Neurologia*. 2013;28(4):226-35
288. Peña-Casanova J, Gramunt-Fombuena N, Quiñones-Ubeda S, et al; NEURONORMA Study Team. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for the Rey-Osterrieth complex figure (copy and memory), and free and cued selective reminding test. *Arch Clin Neuropsychol*. 2009; 24 (4): 371-93.
289. Ponton MO, Satz P, Herrera L, et al. Normative data stratified by age and education for the Neuropsychological Screening Battery for Hispanics (NeSBHIS): Initial report. *Journal of the International Neuropsychological Society* 1996; 2 (2): 96-104.

290. Casals-Coll M, Sánchez-Benavides G, Quintana M, et al. Spanish normative studies in young adults (NEURONORMA young adults project): norms for verbal fluency tests. *Neurologia*. 2013; 28 (1): 33-40.
291. Peña-Casanova J, Quiñones-Ubeda S, Gramunt-Fombuena N, et al; NEURONORMA Study Team. Spanish Multicentre Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for verbal fluency tests. *Arch Clin Neuropsychology*. 2009; 24 (4): 395-411.
292. Mitrushina MN, Boone KB, Razani J, D'Elia LF. (2005). *Handbook of normative data for neuropsychological assesment* (2nd ed.). New York: Oxford University Press.
293. Rey A. L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique. *Archives de Psychologie*, 1941; 28, 286-340.
294. Osterrieth PA. Le test de copie d'une figure complexe: Contribution a l'étude de la perception et de la mémoire. *Archives de Psychologie*, 1994; 30, 286-356.
295. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. *Neuropsychological assessment*. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2004.
296. Meyers JE, Meyers KR. Rey complex figure test under four different administration procedures. *Clinical Neuropsychologist*. 1995; 9 (1): 63-7.
297. Meyers JE, Meyers KR. Rey complex figure test and recognition trial. *Professional manual*. Odessa: Psychological Assessment Resources, Inc; 1995.
298. Schmidt, M. (1996). *Rey Auditory-Verbal Learning Test*. Los Angeles: Western Psychological Services.
299. Reitan RM, Wolfson D. (1985). *The Halstead-Reitan neuropsychological test battery: Therapy and clinical interpretation*. Tucson, AZ: Neuropsychological Press.
300. Crowe SF. The differential contribution of mental tracking, cognitive flexibility, visual search, and motor speed to performance on parts A and B of the Trail Making Test. *J Clin Psychol*. 1998; 54 (5): 585-91.

301. Larrabee GJ, Kane RL. Reversed digit repetition involves visual and verbal processes. *Int J Neurosci*. 1986; 30 (1-2): 11—5.
302. Peña-Casanova J. Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica. En: *Test Barcelona-Revisado*. Barcelona: Masson; 2005.
303. Ruff RM, Light RH, Parker SB, Levin HS. The psychological construct of word fluency. *Brain Lang*. 1997;57 (3): 394—405.
304. Grant DA, Berg EA. A behavioral analysis of degree of impairment and ease of shifting to new responses in a Weigl-type cards or ting problem. *Journal of Experimental Psychology*; 1948; 39: 404–411.
305. Milner, B. Effects of different brain lesions on card sorting test. *Archives of Neurology*. 1963; 9: 100-110.
306. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 1961; 4 (6): 561–71
307. Beck AT, Steer RA, Garbin MGJ. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory Twenty-five years of evaluation. *Clin. Psych. Review* 1988; 8: 77–100.
308. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychiat* 1959;32:50-5.
309. Alonso J, Regidor E, Barrio G, Prieto L, Rodríguez C, de la Fuente L. Population reference values of the Spanish version of the Health Questionnaire SF-36. *Med Clin (Barc)*. 1998 10;111(11):410-6.
310. England JD, Gronseth GS, Franklin G, et al. American Academy of Neurology; American Association of Electrodiagnostic Medicine; American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*. 2005; 25; 64(2): 199-207.

311. Preson D. *Electromyography and Neuromuscular Disorders: Clinical–Electrophysiologic Correlations*. Third Edition.
312. *Manual de electromiografía clínica*. 2ª edición. Gutierrez-Rivas E. Ergon 2007. Barcelona
313. Kallenbach K, Frederiksen J. Optical coherence tomography in optic neuritis and multiple sclerosis: a review. *Eur J Neurol*. 2007;14 (8): 841-9.
314. Frohman EM, Fujimoto JG, Frohman TC, Calabresi PA, Cutter G, Balcer LJ. Optical coherence tomography: a window into the mechanisms of multiple sclerosis. *Nat Clin Pract Neurol* 2008; 4 (12): 664–75.
315. van Koolwijk LME, Despret DDG, Van Duijn CMV, et al. Association of cognitive functioning with retinal nerve fiber layer thickness. *Invest Ophthalmology Vis Sci* 2009; 50 (10): 4576–80.
316. Pula JH, Towle VL, Staszak VM, Cao D, Bernard JT, Gomez CM. Retinal nerve fibre layer and macular thinning in spinocerebellar ataxia and cerebellar multisystem atrophy. *Neuro-Ophthalmology* 2011; 35 (3): 108–14.
317. Altintas O , Iseri P, Ozkan B, Caglar Y. Correlation between retinal morphological and functional findings and clinical severity in Parkinson’s disease. *Doc Ophthalmol* 2007; 116 (2): 137–46
318. Gordon-Lipkin E, Chodkowski B, Reich DS, et al. Retinal nerve fiber layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 69 (16): 1603–9.
319. Sung KR, Wollstein G, Bilonick RA, et al. Effects of age on optical coherence tomography measurements of healthy retinal nerve fiber layer, macula, and optic nerve head. *Ophthalmology*. 2009; 116 (6): 1119-24
320. Medical Research Council. *Aids to the examination of the peripheral nervous system*, Memorandum n.º45. London: Her Majesty’s Stationery Office; 1981.

321. Campbell WW. De Jong's the neurologic examination: incorporating the fundamentals of neuroanatomy and neurophysiology. 6th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
322. Scarpelli M, Salvolini U, Diamanti L, Montironi R, Chiaromoni L, Maricotti M. MRI and pathological examination of post-mortem brains: the problem of white matter high signal areas. *Neuroradiology*. 1994; 36 (5): 393–98.
323. Brun A, Englund E. A white matter disorder in dementia of the Alzheimer type: a pathoanatomical study. *Ann Neurol*. 1986;19 (3):253–62.
324. Muñoz DG. The pathological basis of multi-infarct dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1991;5: 77–90.
325. Scheltens P, Barkhof F, Leys D, Wolters E, Ravid R, Kamphorst W. Histopathologic correlates of white matter changes on MRI in Alzheimer's disease and normal aging. *Neurology*. 1995; 45 (5): 883–8.
326. Van Swieten JC, Van den Hout JHW, van Ketel BA, Hijdra A, Wokke JHJ, van Gijn J. Periventricular lesions in the white matter on magnetic resonance imaging in the elderly: a morphometric correlation with arteriolosclerosis and dilated perivascular spaces. *Brain*. 1991;114 (pt 2): 761–74.
327. Janota I, Mirsen T, Hachinski VC, Lee DH, Merskey H. Neuropathologic correlates of leukoaraiosis. *Arch Neurol*. 1989;46:1124 –1128.
328. Fazekas F, Kleiner R, Offenbacher H, Payer F, Schmidt R, Kleinert G, Radner H, Lechner H. The morphologic correlate of incidental punctate white matter hyperintensities on MR images. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1991;12 (5): 915–21.
329. Muñoz DG, Hastak SM, Harper B, Lee D, Hachinski VC. Pathologic correlates of increased signals of the centrum ovale on magnetic resonance imaging. *Arch Neurol*. 1993;50 (5): 492– 7.
330. Erkinjuntti T, Benavente O, Eliasziw M, et al. Diffuse vacuolization (spongiosis) and arteriosclerosis in the frontal white matter occurs in vascular dementia. *Arch Neurol*. 1996; 53 (4): 325–32.

331. Awad IA, Johnsson PC, Spetzler RF, Hodak JA. Incidental subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging in the elderly, II: postmortem pathological correlations. *Stroke*. 1986;17 (6):1090–7.
332. Pantoni L. Pathophysiology of age-related cerebral white matter changes. *Cerebrovascular Diseases* 2002; 13 (2): 7–10.
333. Heliopoulos I, Artemis D, Vadikolias K, Tripsianis G, Piperidou C, Tsvigoulis G. Association of ultrasonographic parameters with subclinical white-matter hyperintensities in hypertensive patients. *Cardiovasc Psychiatry Neurol* 2012; 6:165-72.
334. Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, et al. Pathologic correlates of incidental MRI White matter signal hyperintensities. *Neurology*. 1993; 43 (9): 1683-9.
335. Simpson JE, Ince PG, Higham CE, et al. Microglial activation in white matter lesions and non lesional White matter of ageing brains. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 2007; 33 (6): 670–83.
336. Pantoni L, Garcia JH. The significance of cerebral white matter abnormalities 100 years after Binswanger's report: a review. *Stroke* 1995; 26 (7): 1293–301.
337. Fu JH, Lu CZ, Hong Z, Dong Q, Ding D, Wong KS. Relationship between cerebral vasomotor reactivity and white matter lesions in elderly subjects without large artery occlusive disease. *Journal of Neuroimaging* 2006; 16 (2): 120–125.
338. Isaka Y, Okamoto M, Ashida K, Imaizumi M. Decreased cerebrovascular dilatory capacity in subjects with asymptomatic periventricular hyperintensities. *Stroke* 1994; 25 (2): 375–381.
339. Bakker SLM, de Leeuw F-E, de Groot JC, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Cerebral vasomotor reactivity and cerebral white matter lesions in the elderly. *Neurology* 1999; 52 (3): 578–83.
340. Ohtani R, Tomimoto H, Kawasaki T et al. Cerebral vasomotor reactivity to postural change is impaired in patients with cerebrovascular white matter lesions. *Journal of Neurology* 2003; 250 (4): 412–7.



341. Kozera GM, Dubaniewicz M, Zdrojewski T et al. Cerebral vasomotor reactivity and extent of white matter lesions in middle-aged men with arterial hypertension: a pilot study. *American Journal of Hypertension* 2010; 23 (11): 1198–203.
342. Jickling G, Salam A, Mohammad A et al. Circulating endothelial progenitor cells and age-related white matter changes. *Stroke* 2009; 40 (10): 3191–3196.
343. Hassan A, Hunt BJ, O’Sullivan M et al. Markers of endothelial dysfunction in lacunar infarction and ischaemic leukoaraiosis. *Brain* 2003; 126 (2): 424–432.
344. Halpern EJ, Merton DA, Forsberg F. Effect of distal resistance on Doppler US flow patterns. *Radiology*. 1998; 206 (3): 761–7.
345. Kidwell CS, El-Saden S, Livshits Z, Martin NA, Glenn TC, Saber JL. Transcranial doppler pulsatility indices as a measure of diffuse small-vessel disease. *J Neuroimaging* 2001;11 (3): 229–35.
346. van Swieten JC, Staal S, Kappelle LJ, Derix MM, van Gijn J. Are white matter lesions directly associated with cognitive impairment in patients with lacunar infarcts? *J Neurol* 1996; 243 (2): 196–200.
347. Wagshul ME, Eide PK, Madsen JR. The pulsating brain: a review of experimental and clinical studies of intracranial pulsatility. *Fluids Barriers CNS* 2011;18; 8 (1): 5.
348. Baumgartner RW. Transcranial insonation. *Front Neurol Neurosci* 2006; 21: 105–116.
349. Sun ZW, Zhu YX, Liu HY, et al. Decreased cerebral blood flow velocity in apolipoprotein E epsilon4 allele carriers with mild cognitive impairment. *Eur. J. Neurol* 2007; 14 (2): 150–5.
350. Sabayan B, Jansen S, Oleksik AM, et al. Cerebrovascular hemodynamics in Alzheimer’s disease and vascular dementia: A meta-analysis of transcranial Doppler studies. *Ageing Res Rev* 2012; 11 (2): 271– 7.

351. Titianova EB, Velcheva IV, Mateev PS. Effects of aging and hematocrit on cerebral blood flow velocity in patients with unilateral cerebral infarctions: a Doppler ultrasound evaluation. *Angiology* 1993; 44 (2): 100–6.
352. Ackerstaff RG, Keunen RW, van Pelt W, Montauban van Swijndregt AD, Stijnen T. Influence of biological factors on changes in mean cerebral blood flow velocity in normal ageing: a transcranial Doppler study. *Neurol Res* 1990;12 (3): 187–91.
353. Cho SJ, Sohn YH, Kim GW, Kim JS. Blood flow velocity changes in the middle cerebral artery as an index of the chronicity of hypertension. *J NeurolSci* 1997; 150 (1): 77–80
354. Foerstl H, Biedert S, Hewer W. Multiinfarct and Alzheimer- type dementia investigated by transcranial Doppler sonography. *Biol Psychiatry* 1989; 26 (6): 590–4.
355. Sharma VK, Tsivgoulis G, Lao AY, Malkoff MD, Alexandrov AV. Noninvasive detection of diffuse intracranial disease. *Stroke* 2007; 38 (12): 3175-81.
356. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135-43.
357. Ross R. Mechanisms of disease: atherosclerosis, an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999; 340 (2): 115-26.
358. Mazer SP, Rabbani LE. Evidence for C-reactive protein's (CRP) role in vascular disease: atherothrombosis, immuno-regulation and CRP. *J. Thromb. Thrombolysis* 2004; 17 (2): 95–105.
359. Koenig W, Sund M, Frolich M, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999; 99 (2): 237–242.

360. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001; 285 (19): 2481–2485.
361. Blake GJ, Ridker PM. C-reactive protein, subclinical atherosclerosis, and risk of cardiovascular events. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002; 22 (10): 1512–3.
362. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2007 30;115 (4): 459-67.
363. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation.* 1986; 74 (6): 1399 –406.
364. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation.* 1997; 96(5): 1432–7.
365. O’Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 1999; 340 (1): 14 –22
366. Rosvall M, Janzon L, Berglund G, Engstrom G, Hedblad B. Incidence of stroke is related to carotid IMT even in the absence of plaque. *Atherosclerosis.* 2005; 179 (2): 325–31.
367. Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, Markus HS, Sitzer M. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke.* 2006; 37 (1): 87–92
368. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37 (4): 481-94.

369. Tervaert JW. Translational mini-review series on immunology of vascular disease: accelerated atherosclerosis in vasculitis. *Clin Exp Immunol* 2009;156 (3): 377–85.
370. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001; 44 (10): 2331–7
371. Dessein PH, Joffe BI, Singh S. Biomarkers of endothelial dysfunction, cardiovascular risk factors and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2005; 7 (3): R634-43.
372. Roman MJ, Shanker BA, Davis A, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349 (25): 2399–406.
373. Wilde B, Van Passen, Witzke O, Tervaert JW, New pathophysiological insights and treatment of ANCA associated Vasculitis. *Kidney international*. 2011;79 (6): 599-612.
374. Zaenker M, Aries PM, Herlyn K, Lamprecht P, Bacon PA, Gross WL. Accelerated atherosclerosis in Wegener’s granulomatosis (WG): A sonographic case–control study on intima media thickness. *Arthritis Rheum*. 2002;46:S35.
375. McLaren JS, Salisbury EM, Jayne DR, Luqmani RA. Cardiovascular disease incidence and risk factors in ANCA-associated primary systemic vasculitis (AASV). *Kidney Blood pressure Res*. 2003;26:282.
376. Chironi G, Pagnoux C, Simon A, Pasquinelli-Balice M, Del-Pino M, Garipey J, Guillevin L. Increased prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with small vessel vasculitis. *Heart* 2007;93: 96-9.
377. de Leeuw K, Snaders JS, Stegeman C, Smit A, Kalleberg CG, Bijl M. Accelerated atherosclerosis in patients with Wegener’s granulomatosis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (5): 753–9.

378. Ali YS, Rembold KE, Weaver B, Wills MB, Tatar S, Ayers CR, et al. Prediction of major adverse cardiovascular events by age-normalized carotid intimal medial thickness. *Atherosclerosis* 2006;187:186-90.
379. Tervaert JW, Kallenberg CG. Cell adhesion molecules in vasculitis. *Current Opinion In Rheumatology* 1997;9 :16–25.
380. Muller Kobold AC, van Wijk RT, Franssen CF, Molema G, Kallenberg CG, Tervaert JW. In vitro up-regulation of E-selectin and induction of interleukin-6 in endothelial cells by autoantibodies in Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Clinical and Experimental Rheumatology* 1999;17 (4): 433–40.
381. Eardley KS, Smith SW, Cockwell P. Chemokines in vasculitis. *Frontiers In Bioscience* 2009;1:26–35.
382. Libby P. Pathophysiology of vasculitis. In: Creager MA, Beckman JA, Loscalzo J, eds. *Vascular Medicine: A companion to Braunwald's Heart Disease*. 2nd ed. 2012.p126–132.
383. Filley CM. *The behavioral neurology of white matter*. New York: Oxford University Press; 2001.
384. Mesulam MM. Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Ann Neurol* 1990;28 (5): 597–613.
385. Ginsburg KS, Wright EA, Larson MG, et al. A controlled study of the prevalence of cognitive dysfunction in randomly selected patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1992; 35 (7): 776–82.
386. Kozora E, Thompson LL, West SG, Kotzin BL. Analysis of cognitive and psychological deficits in systemic lupus erythematosus patients without overt central nervous system disease. *Arthritis Rheum* 1996; 39 (12): 2035–45.
387. Carlomagno S, Migliaresi S, Ambrosone L, Sannino M, Sanges G, Di Iorio G. Cognitive impairment in systemic lupus erythematosus: a follow-up study. *J Neurol* 2000; 247(4): 273–9.

388. Kozora E, Hanly JG, Lapteva L, Filley CM. Cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus: past, present, and future. *Arthritis Rheum* 2008; 58 (11): 3286-98.
389. Malinow KL, Molina R, Gordon B, Selnes OA, Provost TT, Alexander EL. Neuropsychiatric dysfunction in primary Sjogren's syndrome. *Annals of Internal Medicine* 1985; 103(3): 344-50.
390. Cavaco S, da Silva AM, Pinto P, et al. Cognitive functioning in Behçet's disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1173:217-26.
391. Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69 (12): 2074-82
392. Capra R, Gregorini G, Mattioli F, Santostefano M, Galluzzi S. Rapid onset dementia in patients with microscopic polyangiitis. [abstract] *J Neurol* 1998;245:397
393. Looi JCL, Sachdev PS. Differentiation of vascular dementia from AD on neuropsychological tests. *Neurology*, 1999; 53 (4): 670-8.
394. Garrett KD, Browndyke JN, Whelihan W, et al. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment-no dementia: Comparisons to patients at risk for cerebrovascular disease and vascular dementia. *Arch Clin Neuropsychol.* 2004;19 (6): 745-57.
395. Prins ND, van Dijk EJ, den Heijer T, et al. Cerebral small-vessel disease and decline in information processing speed, executive function and memory. *Brain.* 2005 ;128 (Pt 9):2034-41.
396. Nyenhuis DL, Gorelick PB, Geenen EJ, et al. The pattern of neuropsychological deficits in vascular cognitive impairment-no dementia (vascular CIND). *Clin Neuropsychol.* 2004;18 (1): 41- 9.

397. Roussel M, Martinaud O, Hénon H, et al; GREFEX Study Group. The Behavioral and Cognitive Executive Disorders of Stroke: The GREFEX Study. *PLoS One*. 2016; 29;11(1):e0147602.
398. Mittenberg W, Seidenberg M, O'Leary DS, Digiulio DV. Changes in cerebral functioning associated with normal aging. *J Clin Exp Neuropsychol* 1989; 11 (6): 918-32.
399. de Leeuw FE, de Groot JC, Achten E, et al. Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70 (1): 9-14
400. Mitchell GF, Vita JA, Larson MG, et al. Cross-sectional relations of peripheral microvascular function, cardiovascular disease risk factors, and aortic stiffness: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2005; 13; 112 (24): 3722-8.
401. Claussen GC, Thomas TD, Goyne C, Vazquez LG, Oh SJ. Diagnostic value of nerve and muscle biopsy in suspected vasculitis cases. *J Clin Neuromusc Dis* 2000; 1 (3): 117-23.
402. Bouche P, Leger JM, Travers MA, Cathals HP, Castaigne P. Peripheral neuropathy in systemic vasculitis: clinical and electrophysiologic study of 22 cases. *Neurology* 1986; 36(12):1598-602.
403. Hattori N, Ichimura M, Nagamatsu M, et al. Clinico-pathological features of Churg-Strauss syndrome-associated neuropathy. *Brain* 1999; 122 (Pt 3): 427-439.
404. Moore PM, Fauci AS. Neurologic manifestations of systemic vasculitis. *Am J of Med* 1987; 71 (4): 517-24.
405. Rutgers A, Kallenberg CGM. Vasculitis Syndrome: peripheral neuropathy in AAV-when vasculitis hits a nerve. *Nat Rev Rheumatol*. 2011; 8 (3): 127-8.
406. Koutantji M, Harrold E, Lane SE, Pearce S, Watts RA, Scott DG.. Investigation of quality of life, mood, pain, disability, and disease status in primary systemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 2003;49 (6): 826-37.

407. Tomasson G, Boers M, Walsh M, et al. Assessment of health-related quality of life as an outcome measure in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64 (2): 273–9.
408. Basu N, Jones GT, Fluck N, et al. Fatigue: a principal contributor to impaired quality of life in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49 (7): 1383–90.
409. Basu N, McClean A, Harper L, et al. The characterization and determinants of quality of life in ANCA associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73 (1): 207-11.
410. Walsh M, Mukhtyar C, Mahr A, Herlyn K, Luqmani R, Merkel PA, et al. Health-related quality of life in patients with newly diagnosed antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Care and Research (Hoboken)* 2011; 63(7):1055–61.
411. Seo P, Min YI, Holbrook JT, Hoffman GS, Merkel PA, Spiera R, et al. Damage caused by Wegener's granulomatosis and its treatment: prospective data from the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET). *Arthritis & Rheumatism* 2005; 52 (7): 2168–78
412. Raza K, Wilson A, Carruthers DM, Reay C, Amft N, Bacon PA. Impaired SF-36 in patients with primary systemic necrotizing vasculitis. *Arthritis rheum* 1999; 42: 1464.
413. Herlyn K, Hellmich B, Seo P, Merkel PA for the Vasculitis Clinical Research Consortium. Patient-reported out- come assessment in vasculitis provides important data and a unique perspective. *Arthritis Care Res* 2010; 62 (11): 1639-45.
414. Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue in neurological disorders. *Lancet* 2004; 363 (9413): 978-88.
415. Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue and basal ganglia. *J Neurol Sci* 2000; 179 (S 1-2): 34–42.



416. Basu N, Murray AD, Jonse GT, Reid DM, Macfarlane GJ, Waiter GD. Fatigue-related brain white matter changes in granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology* 2013; 52 (8): 1429-34.
417. Schermuly I, Fellgiebel A, Wagner S et al. Association between cingulum bundle structure and cognitive performance: an observational study in major depression. *Eur Psychiatry* 2010;25:355-60.
418. Nestor PG, Kubicki M, Spencer KM et al. Attentional networks and cingulum bundle in chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2007;90:308- 15.
419. Nezamzadeh M, Wedeen VJ, Wang R et al. In-vivo investigation of the human cingulum bundle using the optimization of MR diffusion spectrum imaging. *Eur J Radiol* 2010;75:e29-36
420. Tedeschi G, Dinacci D, Lavorgna L, et al. Correlation between fatigue and brain atrophy and lesion load in multiple sclerosis patients independent of disability. *J Neurol Sci.* 2007; 15;263(1-2):15-9.
421. Harboe E, Greve O, Beyer M, et al. Fatigue is associated with cerebral white matter hyperintensities in patients with systemic lupus erythematosus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79:199–201.

## 10. ANEXOS

---



# ANEXO A. Formulario de la escala de valoración de daño en vasculitis (VDI)

## Índice de daño en vasculitis (VDI)

Se puntúa el daño orgánico *desde el inicio de la vasculitis*.

Los comorbilidades presentes antes del inicio de la vasculitis **no deben ser puntuadas**

Para valoración de la actividad de la enfermedad use la BVAS.

Un paciente nuevo debe tener una puntuación de 0 a menos que: la duración de la vasculitis sea de más de tres meses y el daño haya empeorado desde el inicio de la vasculitis

	No	Sí		No	Sí
<b>1. Musculoesquelético</b>			Nombre Nº de ensayo Fecha: Centro:	<b>5. Enfermedad vascular periférica</b>	
No	<input type="checkbox"/>			No	<input type="checkbox"/>
Atrofia muscular o debilidad		<input type="radio"/>		Ausencia de pulso en una extremidad	<input type="radio"/>
Artritis erosiva /deformante		<input type="radio"/>		2º episodio de ausencia de pulso en una EE	<input type="radio"/>
Osteoporosis/ colapso vertebral		<input type="radio"/>		Estenosis de gran vaso	<input type="radio"/>
Necrosis avascular		<input type="radio"/>		Claudicación de > 3 meses	<input type="radio"/>
Osteomielitis		<input type="radio"/>		Pérdida de tejido menor	<input type="radio"/>
<b>2. Piel/ mucosas</b>				Pérdida de tejido mayor	<input type="radio"/>
No	<input type="checkbox"/>			2º episodio de pérdida de tejido mayor	<input type="radio"/>
Alopecia		<input type="radio"/>		Trombosis venos complicada	<input type="radio"/>
Ulceras cutáneas		<input type="radio"/>	<b>6. Afectación gastrointestinal</b>		
Ulceras orales		<input type="radio"/>	No	<input type="checkbox"/>	
<b>3. Afectación oftalmológica</b>			Infarto intestinal /resección	<input type="radio"/>	
No	<input type="checkbox"/>		Insuficiencia mesentérica/ pancreatitis	<input type="radio"/>	
Cataratas		<input type="radio"/>	Peritonitis crónica	<input type="radio"/>	
Cambios retinianos		<input type="radio"/>	Estenosis esofágica	<input type="radio"/>	
Atrofia óptica		<input type="radio"/>	<b>7. Afectación renal</b>		
Disminución de AV/ diplopía		<input type="radio"/>	No	<input type="checkbox"/>	
Ceguera de un ojo		<input type="radio"/>	TFG <50%	<input type="radio"/>	
Ceguera del segundo ojo		<input type="radio"/>	Proteinuria > 0.5g/24h	<input type="radio"/>	
Destrucción de la pared orbitaria		<input type="radio"/>	Estadio final de la enfermedad renal	<input type="radio"/>	
<b>4. ORL</b>			<b>8. Neuropsiquiátrico</b>		
No	<input type="checkbox"/>		No	<input type="checkbox"/>	
Pérdida auditiva		<input type="radio"/>	Alteración cognitiva	<input type="radio"/>	
Obstrucción nasal/ rinorrea crónica/ costras		<input type="radio"/>	Psicosis mayor	<input type="radio"/>	
Colapso del puente/ perforación del septo		<input type="radio"/>	Crisis epiléptica	<input type="radio"/>	
Sinusitis crónica/ alteración radiológica		<input type="radio"/>	Ictus	<input type="radio"/>	
Estenosis subglótica (no cirugía)		<input type="radio"/>	2º ictus	<input type="radio"/>	
Estenosis subglótica (con cirugía)		<input type="radio"/>	Neuropatía craneal	<input type="radio"/>	
<b>4. Afectación pulmonar</b>			Neuropatía periférica	<input type="radio"/>	
No	<input type="checkbox"/>		Mielitis transversa	<input type="radio"/>	
Hipertensión pulmonar		<input type="radio"/>	<b>9. Otros</b>		
Fibrosis pulmonar		<input type="radio"/>	No	<input type="checkbox"/>	
Infarto pulmonar		<input type="radio"/>	Fallo gonadal	<input type="radio"/>	
Fibrosis pleural		<input type="radio"/>	Fallo de médula ósea	<input type="radio"/>	
Asma crónica		<input type="radio"/>	Diabetes	<input type="radio"/>	
Disnea crónica		<input type="radio"/>	Cistitis química	<input type="radio"/>	
Alteración de la función pulmonar		<input type="radio"/>	Neoplasia	<input type="radio"/>	
<b>4. Afectación cardiológica</b>			Otras	<input type="radio"/>	
No	<input type="checkbox"/>		Puntuación total en la VDI. La VDI puede aumentar o mantenerse estable a lo largo del tiempo. Recuerde puntuar ítems previamente puntuados <input type="radio"/>		
Angina/ angioplastia		<input type="radio"/>			
Infarto miocárdico		<input type="radio"/>			
2º infarto miocárdico		<input type="radio"/>			
Cardiomiopatía		<input type="radio"/>			
Enfermedad valvular		<input type="radio"/>			
Pericarditis > 3 meses		<input type="radio"/>			
Presión diastólica > 95 mmHg o tratamiento anti HTA		<input type="radio"/>			

VDI modificada de Exley AR, Bacon PA, Luqmani et al. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 371-380

## **1. Afectación musculoesquelética**

- a. Atrofia muscular significativa o debilidad: demostrada en el examen clínico (no atribuible a ictus).
- b. Artritis erosiva o deformante: deformidades a la exploración confirmada mediante radiografía (exclusión de necrosis avascular).
- c. Osteoporosis con fracturas o colapso vertebral: mediante historia, confirmado mediante radiografía (exclusión de necrosis avascular).
- d. Necrosis avascular: demostrado mediante las técnicas radiológicas apropiadas; en cualquier momento desde el inicio de la vasculitis.
- e. Osteomielitis: documentada clínicamente y confirmada mediante radiografías y/o cultivo.

## **2. Afectación de piel y mucosas**

- a. Alopecia: pérdida de pelo crónica con/sin cicatriz, documentada clínicamente.
- b. Úlceras cutáneas: llaga abierta en la superficie de la piel, excepto los que causadas por trombosis venosa.
- c. Ulceración oral: cultivos recurrentes o úlceras bucales persistentes que requieren la terapia.

## **3. Afectación oftalmológica:**

- a. Catarata: opacidad del cristalino (catarata) en uno de los ojos, documentada mediante oftalmoscopio.
- b. Cambios retiniano: Cualquier cambio significativo, documentado mediante examen oftalmoscópico: puede dar lugar a defectos de los campos o ceguera legal.
- c. Atrofia óptica: documentada por examen oftalmoscópico.
- d. Déficit visual/diplopía: restricción de los movimientos oculares (no debido a parálisis de nervios craneales), disminución de la agudeza visual, visión doble o visión de túnel.
- e. Ceguera: Pérdida completa de la visión en 1 ojo.
- f. Ceguera en segundo ojo: Por lo menos 3 meses después del primer evento.
- g. Destrucción de la pared orbital: diagnosticado mediante radiografía simple o escáner.

## **4. Afectación ORL**

- a. Hipoacusia: Cualquier pérdida de audición debido a la afectación del oído medio o a daños en el nervio auditorio/coclear, confirmado preferentemente mediante audiometría.
- b. Obstrucción nasal/secreción crónica/costras: Dificultades para respirar a través de la nariz y/o secreción purulenta y/o formación de costras que lo general requieren el lavado nasal.

- c. Deformación del puente nasal/perforación del septo: deformidad en silla de montar y/o perforación del tabique nasal.
  - d. Sinusitis crónica/evidencia radiológica de destrucción ósea: secreción nasal purulenta crónica con dolor en senos y/o evidencia radiológica de sinusitis con/sin destrucción ósea.
  - e. Estenosis subglótica sin cirugía: Ronquera y/o estridor persistente confirmado preferiblemente por endoscopia y/o radiografías.
  - f. Estenosis subglótica con cirugía: Confirmado por el cirujano ORL.
- 5. Afectación pulmonar**
- a. Hipertensión pulmonar: crecimiento del ventrículo derecho a tono P2 aumentado (confirmado mediante ecocardiograma si necesario)
  - b. Fibrosis pulmonar/cavidades: acordes con signos y radiografías (confirmación mediante otros test si necesario); esto puede incluir a pacientes que requieran resección pulmonar.
  - c. Fibrosis pleural: demostrado mediante radiografías.
  - d. Infarto pulmonar: diagnosticado mediante radiografía o escáner de ventilación/perfusión.
  - e. Asma crónica: obstrucción de vía aérea reversible significativa.
  - f. Disnea crónica significativa: dificultades respiratorias significativas y/o falta de aliento sin signos evidentes en radiografías o pruebas de función pulmonar.
  - g. Pruebas de función pulmonar alteradas: volumen espiratorio forzado en 1 segundo o capacidad vital forzada  $\leq 70\%$ , o coeficiente de transferencia de monóxido de carbono (KCO)  $\leq 70\%$ .
- i. Afectación cardiovascular:**
- a. Angina/ bypass coronario: en la historia clínica, confirmado al menos por cambios electrocardiográficos.
  - b. Infarto de miocardio: en la historia clínica, confirmado al menos por cambios electrocardiográficos o elevación de enzimas cardíacas
  - c. Segundo infarto de miocardio: al menos tres meses después del previo.
  - d. Cardiomiopatía: disfunción ventricular crónica, documentada clínicamente o con el test apropiado.
  - e. Enfermedad valvular: Significativo soplo diastólico o sistólico, confirmado por test cardiológicos si necesario.
  - f. Pericarditis: inflamación del pericardio sintomática o constricción durante al menos 3 meses o pericardiectomía.
  - g. Hipertensión: Con una presión arterial diastólica  $> 95$  mm Hg o que requiere tratamiento antihipertensivo.
- 7. Enfermedad vascular periférica**

- a. Ausencia de pulso periférico: en una extremidad, detectado clínicamente.
  - b. Segundo episodio de ausencia de pulso periférico: en una extremidad, detectado clínicamente, tres meses después del episodio previo.
  - c. Estenosis de gran vaso: carótidas o renales, documentado mediante doppler o angiografía.
  - d. Claudicación: dolor de esfuerzo en vasos de gran calibre durante al menos 3 meses.
  - e. Trombosis venosa complicada: con tumefacción, ulceración o evidencia clínica de estasis venosa.
  - f. Pérdida menor de tejido: como la pérdida de pulpejos de los dedos.
  - g. Pérdida mayor de tejido: Tales como la pérdida de dígitos (s) o miembro (s), incluyendo la resección quirúrgica.
  - h. Segundo episodio de pérdida de tejido mayor: Por lo menos 3 meses después del primer evento.
- 8. Afectación gastrointestinal:**
- a. Infarto gastrointestinal: Infarto o resección de intestino por debajo del duodeno o de vesícula, bazo o hígado.
  - b. Insuficiencia mesentérica/pancreatitis: dolor abdominal típico confirmado mediante angiografía o cambios enzimáticos.
  - c. Peritonitis crónica: dolor abdominal típico e irritación peritoneal en examen clínico.
  - d. Estenosis esofágica o cirugía del tracto gastrointestinal (GI) superior: Documentado endoscópica o radiológicamente.
- 9. Renal:**
- a. TFG estimada o medida <50%
  - b. Proteinuria > 0.5mg/24h
  - c. Estadio final de IR: fallo de riñón nativo durante más de tres meses con necesidad de diálisis o trasplante renal.
- 10. Afectación neuropsiquiátrica**
- a. Deterioro cognitivo: déficit de memoria, dificultad en el cálculo, déficit de concentración, alteración del lenguaje hablado o escrito, deterioro del nivel de rendimiento, documentado en el examen clínico (por ejemplo, la puntuación de test mental abreviado) o en las pruebas neurocognitivas.
  - b. Psicosis mayor: capacidad alterada para el funcionamiento normal por razones psiquiátricas. Alteración grave de la percepción de la realidad caracterizada por: delusiones, alucinaciones (visuales, auditivas), incoherencia, pensamiento de contenido empobrecido, pensamiento ilógico, bizarro, desorganizado o comportamiento catatónico.
  - c. Crisis: descarga eléctrica paroxística que ocurren en el cerebro y producir cambios físicos característicos incluyendo tónico y/o clónicos, y ciertos trastornos del

comportamiento. Sólo los ataques que requieren terapia durante más de 3 meses puntúan.

- d. Ictus: con hallazgos clínicos de paresia, debilidad...
- e. Segundo episodio de ictus: al menos 3 meses después del primero.
- f. Neuropatía craneal. Excluyendo neuropatía óptica o hipoacusia neurosensorial.
- g. Neuropatía periférica.
- h. Mielitis transversa: debilidad en MMII o disminución de sensibilidad con pérdida del control esfinteriano.

**11. Otros:**

- a. Insuficiencia gonadal prematura: El inicio de la menopausia antes de los 40 años.
- b. Insuficiencia de médula ósea: leucopenia (glóbulos blancos < 4000/ microlitro ) o trombocitopenia (plaquetas < 140) o anemia (hemoglobina < 10), preferentemente confirmada por aspiración de médula .
- c. Diabetes mellitus: que requiere tratamiento.
- d. Cistitis crónica química: hematuria persistente disminución de vejiga. No incluye la cistitis hemorrágica aguda.
- e. Neoplasia: documentada mediante histología. Se excluyen las displasias.
- f. Otros: cualquier hallazgo que el paciente o doctor consideren una cicatriz importante que ha aparecido desde el inicio de la vasculitis.





# ANEXO B. Cuaderno de recogida de datos

## CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

Iniciales:

### ANTECEDENTES PERSONALES:

Edad/sexo:      Edad actual:      Edad al diagnóstico.      Años evolución:      Sexo: H/M

Diagnóstico:      Tipo de vasculitis:      Criterios ACR: si/no.      Criterios CH: si/no

ANCA: si/no.      Tipo de ANCA:

Enfermedades concomitantes:      HTA: si/no.      DM: si/no.      DL: si/no.      FA: si/no.

Otras enfermedades autoinmunes: si/no

Hábitos tóxicos:      Fumador: fumador/ex-fumador/no fumador.      Alcohol: si/no.

Antecedentes familiares:      Enfermedades autoinmunes: si/no.      Enfermedades CV: si/no.

### Tratamientos:

AntiHTA: si/no.      ACOs: si/no.      AAS: si/no      AntiDL: si/no.

Inmunosupresores: si/no.      Años de tt.....

Inmunosupresores pasados:

Corticoides: si/no.      Años de tt.....

### CLÍNICA:

Remisión completa: si/no.      Nº recaídas:.....      Última recaída:....

1. Afectación músculo esquelético: si/no.

Atrofia muscular/ debilidad: si/no.      Artritis deformante/erosiva: si/no.

Osteoporosis/colapso vertebral: si/no.      Necrosis avascular: si/no.

Osteomielitis: si/no.

2. Afectación piel /mucosas: si/no.

Úlceras cutáneas: si/no.      Úlceras orales: si/no.      Alopecia: si/no.

3. Afectación ocular: si/no.

Cataratas: si/no.      Cambios retinianos: si/no.

Disminución de AV: si/no.      AV:.....      Ceguera en un ojo: si/no.

Alteración del NO: no/atrofia temporal/ atrofia global/ edema de papila.

Destrucción de pared orbitaria: si/no.

4. Afectación ORL: si/no.

Perdida auditiva: si/no.      Bloqueo nasal/ rinconera crónica: si/no.      Colapso/perforación septo: si/no

Simusitis crónica: si/no.      Estenosis subglótica (no cirugía): si/no.      Estenosis (cirugía): si/no

5. Afectación pulmonar: si/no.

HTP: si/no.      Fibrosis pulmonar: si/no.      Infarto pulmonar: si/no.

Fibrosis pleural: si/no.      Asma crónica: si/no.      Disnea crónica: si/no.

Función pulmonar alterada: si/no.      Antecedentes de hemorragia pulmonar: si/no.

6. Afectación CV: si/no.

Angina/angioplastia o bypass: si/no.      IAM: si/no.

Cardiomiopatía: si/no.      Enfermedad válvula: si/no.

Pericarditis>3 meses o pericardiectomía: si/no.      HTA: si/no.

7. Enfermedad vascular periférica: si/no.

Ausencia de pulsos en una EE.: si/no. Estenosis de gran vaso: si/no.  
 Claudicación: si/no. Trombosis venosa complicada: si/no.  
 Pérdida de tejido menor: si/no. Pérdida de tejido mayor: si/no.

8. Afectación GI: si/no.

Infarto intestinal/resección: si/no. Insuficiencia mesentérica/pancreática: si/no  
 Peritonitis crónica: si/no. Estenosis esofágica: si/no.

9. Afectación renal: si/no.

GNF: si/no. Proteinuria (>0,5g/24h): si/no. CICr:.....  
 CICr <50%: si/no. IR terminal (diálisis): si/no.

10. Afectación neurológica: si/no.

Déficit cognitivo: si/no. Psicosis: si/no.  
 Crisis epilépticas: si/no. FAES: si/no  
 Ictus: si/no. Tipo de ictus: isquémico/hemorragico. Teritorio afectado:.....  
 Etiología: cardioembólico/aterotrombótico/ lacunar/ indeterminado.  
 Lesión nervios craneales: si/no. Mielitis transversa: si/no.  
 Neuropatía periférica: si/no. Tipo: PNP/MM. Años de evolución:

11. Otras:

Fallo gonadal: si/no. DM: si/no. Cistitis química: si/no.  
 Fallo médula ósea (leucopenia< 4000, trombocitopenia< 140000, anemia <10): si/no.  
 Puntuación vasculitis damage index (VDI):.....

**EXPLORACIÓN:**

IMC: FFCSS: MOCA: .../35. Lenguaje: normal/afasia

2. PPCC:

IIne: Déficit campimétrico: si/no. DPAR: si/no.  
 III, IV, VIne: Restricción de la mirada: si/no. Nistagmo: si/no.  
 Vne: Neuralgia: si/no. VIIne: PFP: si/no. VIIIne: Hipoacusia: si/no. Vértigo: si/no.  
 IXne: Paresia: si/no. XIIne: Paresia: si/no. XIIIne: Paresia: si/no.

3. S.motor: Tono: normal/espástico/hipotonía. Trofismo: normal.

BM:

MMII	MMSS	Derecha	Izquierda	Derecha	Izquierda
Psoas	Deltoides				
Cuadriceps	Bicipital				
Gemelos	Tricipital				
Flexor dorsal	Ext muñeca				

TOTAL:...../80

Hoffmann: +/-

Babinski: +/-



4. S. Sensitivo: Hipoestesia: MM/ PNP/ hemicuerpo. Modalidad: térmica/ algesica/vibratoria/posicional

5. Coordinación: Dismetría: si/no. Dedo-nariz: si/no. Talón/ rodilla: si/no. Romberg: +/-.

6. Marcha: normal/ parapareética. Puntillas: si/no. Talones: si/no. Tándem: +/-.

7. Sg meningeos: si/no.

**PRUEBAS DIAGNOSTICAS**

❖ Laboratorio:

Plaquetas: Fibrinógeno: PCR <0.8: si/no  
 Colesterol total (mg/dl): HDL: LDL: Triglicéridos:

ANCA al diagnóstico: si/no.  
 Antifosfolípido: +/-  
 Eosinofilia: si/no

ANCA actual: si/no  
 ANA: si/no  
 Vitamina D:

Tipo: MPO/PR3  
 Otros autoAc: si/no  
 PTH:

Estación:

❖ Biopsia: si/no.  
 Hallazgos: .....

Pulmón/riñón/piel/nervio.

Diagnostica: si/no.

❖ ENG previo: si/no Fecha:...../...../.....

VCS	Latencia (ms)	Amplitud (mcseg)	VCS	Distancia (cm)
Mediano (2°d)	(-3.7)	(-20)	(-53)	(13)
Cubital (5°d)	(-3.1)	(-10)	(-53)	(11)
Radial	(-2.7)	(-20)	(-48)	(10)
Sural	(-4.4)	(-6)	(-41)	(14)
Peroneo superficial	(-4.4)	(-6)	(-40)	(14)

VCM	Latencia	Amplitud	VCM
Mediano (muñeca/codo)	(-4.4)	(-4)	(-49)
Cubital	(-3.3)	(-6)	(-49)
Peroneo (tobillo/Cab Perone)	(-6.5)	(-2)	(-44)
Tibial anterior.	(-5.8)	(-4)	(-41)

PNP/MM. Sensitiva/motora/mixta Axonal/desmielinizante/mixta Grado leve/moderado/grave  
 EMG: Actividad reposo: normal/denervación Actividad esfuerzo máximo: ausente/simple/ mixto/ interferencial

❖ ENG actual. Fecha:...../...../.....

VCS	Latencia (ms)	Amplitud (mcseg)	VCS	Distancia (cm)
Mediano (2°d)	(-3.7)	(-20)	(-53)	(13)
Cubital (5°d)	(-3.1)	(-10)	(-53)	(11)
Radial	(-2.7)	(-20)	(-48)	(10)
Sural	(-4.4)	(-6)	(-41)	(14)
Peroneo superficial	(-4.4)	(-6)	(-40)	(14)

VCM	Latencia	Amplitud	VCM
Mediano (muñeca/codo)	(-4.4)	(-4)	(-49)
Cubital	(-3.3)	(-6)	(-49)
Peroneo (tobillo/Cab Perone)	(-6.5)	(-2)	(-44)
Tibial anterior.	(-5.8)	(-4)	(-41)

PNP/MM Sensitiva/motora/mixta. Axonal/desmielinizante/mixta. Grado leve/moderado/grave  
 EMG: Actividad reposo: normal/ denervación Actividad esfuerzo máximo: ausente/simple/ mixto/ interferencial

❖ Potenciales evocados: PESS: normal/alterados PEV: normal/alterado.

❖ EEG: Actividad normal/lentificado/ epileptiforme. Focal/generalizado

❖ RMN: Lesiones isquémicas lobulares/lacunares/inespecifica Puntuación ARWMC:.....  
 Lesiones periventriculares: si/no Lesiones sustancia blanca: si/no Lesiones GGBB: si/no  
 Captación de Gd: si/no. Brillo de arteria: si/no. Sg de vasculopatía: si/no.

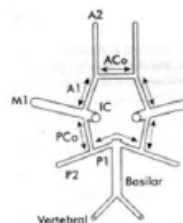
❖ SPECT: Déficit de difusión: si/no. Focal/generalizado Localización: .....

❖ Doppler TC: Aumento del IP: si/no. Focal/generalizado Estenosis IC: si/no.

❖ Duplex TSA:  
 IMT ACC: D..... I.....  
 IMT bulbo: D..... I.....  
 IMT ACI: D..... I.....  
 Placas ACI: si/no. D/I Estenosis: no/ >50%/75-90%/oclusión.  
 Placa 1: D/I Estenosis: no/ >50%/75-90%/oclusión.  
 Placa 2: D/I Estenosis: no/ >50%/75-90%/oclusión.  
 Placa 3: D/I Estenosis: no/ >50%/75-90%/oclusión.

❖ Pruebas neuropsicológicas:  
 Alteración funciones ejecutivas: si/no.  
 Alteración memoria reciente: si/no.  
 Alteración memoria diferida: si/no.  
 Alteración del pensamiento abstracto: si/no.  
 Alteración de razonamiento no verbal: si/no.

PRONÓSTICO: Puntuación escala SF36.....





# ANEXO C. Producción científica.

**Cerebrovascular  
Diseases**

**Original Paper**

Cerebrovasc Dis 2016;41:313–321  
DOI: 10.1159/000443750

Received: October 20, 2015  
Accepted: December 30, 2015  
Published online: February 18, 2016

---

## **Brain Microvasculature Involvement in ANCA Positive Vasculitis**

Inés González-Suárez<sup>a</sup> Javier Arpa<sup>a</sup> Juan José Ríos-Blanco<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Neurology Department, Hospital of Clínico San Carlos, C/Professor Martín Lagos, and <sup>b</sup>Internal Medicine Department, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain



