

Viernes, 26 de junio de 2026



Tratamiento, pronóstico y complicaciones del SHAD asociado a ETC

Pablo Martínez Calabuig
Servicio de Reumatología y metabolismo
óseo, HGUV

- No tengo conflictos de interés para esta ponencia
- Se comentan indicaciones/dosis/pautas fuera de las supervisadas en Ficha Técnica AEMPS*
- Se han utilizado herramientas de IA para editar las diapositivas.



La hemorragia es un punto de llegada y, para tratarla hay que saber bien por qué camino se ha llegado

Lesión final común: disrupción de la membrana basal alveolo-capilar. Lo que cambia entre enfermedades es **qué la rompe**.

Capilaritis

Infiltración neutrofílica que necrosa el septo. Neutrófilos liberan NETs, radicales y proteasas. Patrón de ANCA y LES.

Hemorragia blanda

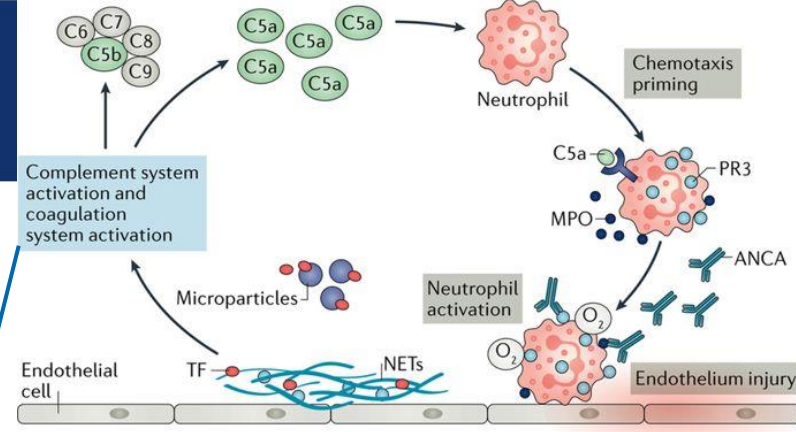
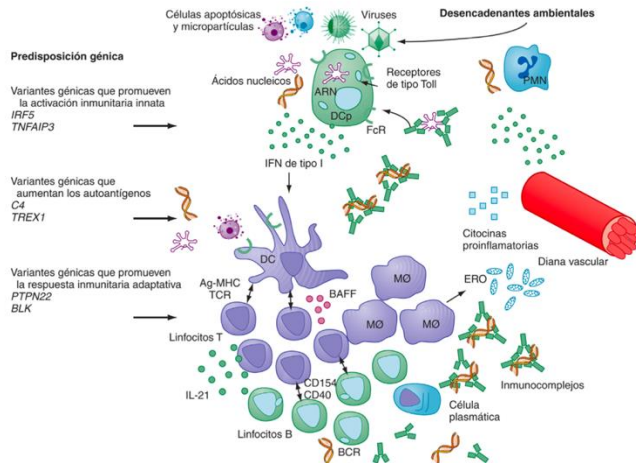
Sin inflamación vascular: apoptosis/daño epitelial con fuga de hematíes. Típica de LES y SAF.

Daño alveolar difuso

Membranas hialinas; solapa con SDRA. Peor pronóstico y peor respuesta.

Los tres patrones se solapan: una misma enfermedad puede mostrar más de uno.

Introducción



Nature Reviews | Nephrology

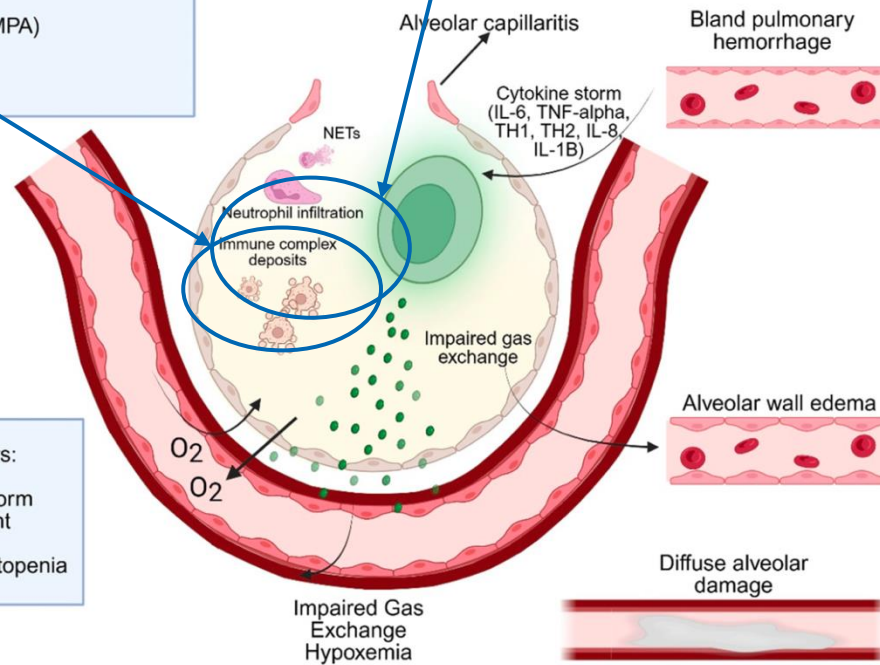
Triggering diseases:

SLE
AAV (GPA/MPA)
APS
RA
SSc

Amplifying factors:

1. Cytokine storm
2. Complement activation
3. Thrombocytopenia

DAH Pathophysiology



Dutta N, et al. Diffuse alveolar hemorrhage in rheumatic diseases: Clinical features, diagnosis, and management. *Rheumatol Immunol Res.* 2026 Mar 30;7(1):1-13. doi: 10.1515/rir-2026-0008.



Los primeros 60 minutos: cuatro tareas en paralelo

CONFIRMAR

LBA progresivamente hemorrágico. TCAR con ocupación alveolar. DLCO elevada si es medible.

DESCARTAR INFECCIÓN

Microbiología del LBA: cultivos, virus, hongos. No inmunosuprimas a ciegas si es viable estudiarlo.

SOPORTE

O₂ / VM protectora · UCI. Corrige coagulopatía; valora reversión de anticoagulación.

FILIAR ETIOLOGÍA

Serología urgente: ANA, anti-dsDNA, C3/C4, ANCA, anti-MBG, anti-MDA5, antifosfolípido.



Si hay compromiso vital, no esperes a la serología. Pulsos de metilprednisolona 500–1000 mg/día × 3. El agente específico se ajusta después.



SOPORTE VENTILATORIO

El ventilador compra tiempo; la inmunosupresión para la hemorragia

PEEP alta

Además de reclutar y oxigenar, produce un efecto de tamponamiento que comprime el lecho capilar y limita el sangrado.

Decúbito prono

Validado en SDRA; mejora la relación V/Q y favorece el drenaje de las secreciones hemáticas.

ECMO

Puente en la insuficiencia respiratoria refractaria, asumiendo el dilema de la anticoagulación.



TRATAMIENTO

Inducción

Regla común: corticoide a dosis altas ya + segundo agente según anticuerpos + profilaxis y vigilancia de infección en todos.

Glucocorticoides

Pulsos de metilprednisolona → prednisona 1 mg/kg.

Rituximab

Anti-CD20. Gana terreno frente a ciclofosfamida; preferido en jóvenes y recidivas.

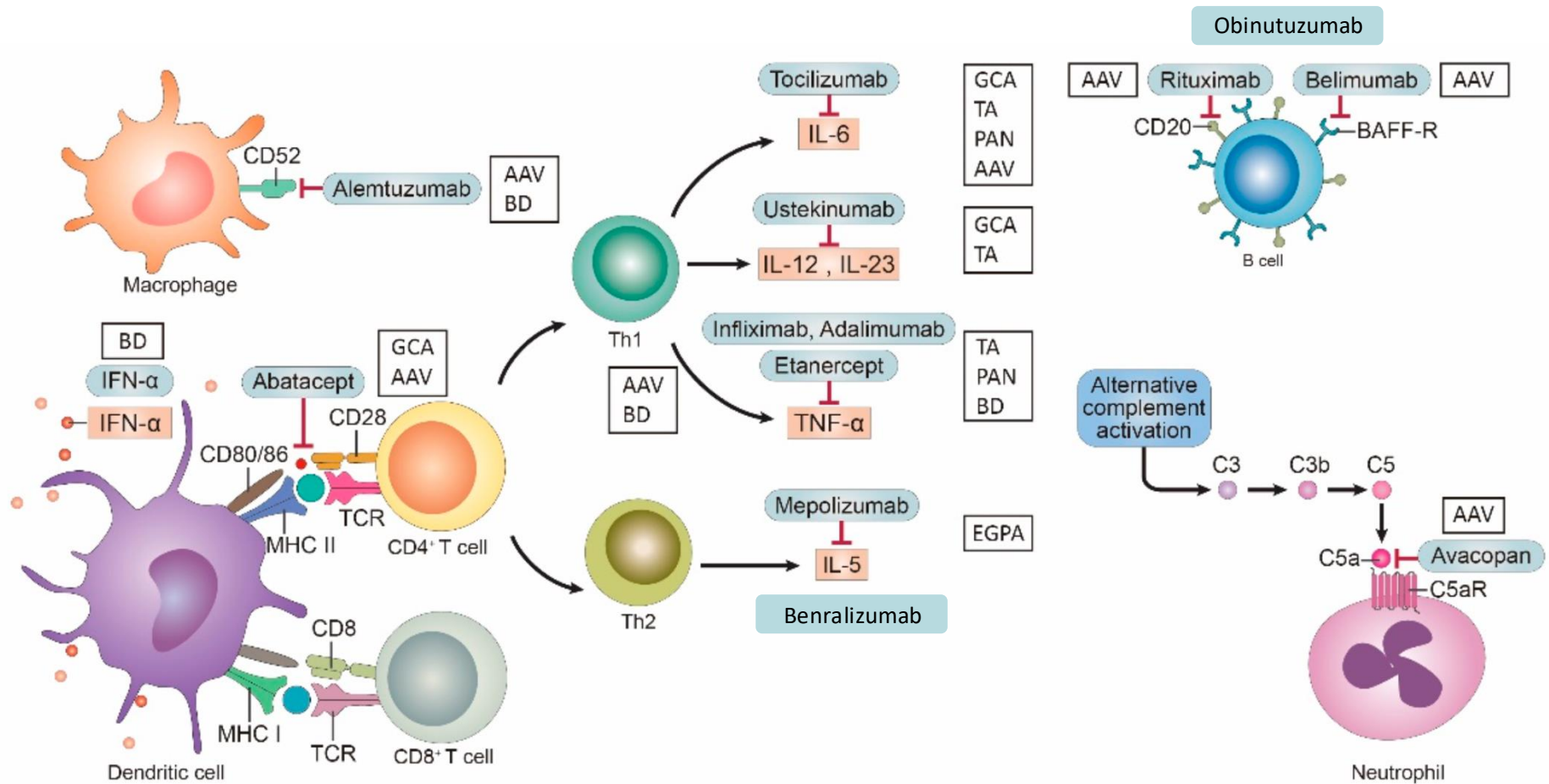
Ciclofosfamida

Alquilante en pulsos IV. Clásico en capilaritis grave.

Recambio plasmático

Retira autoanticuerpos. Ya no sistemático; individualizado.

Tratamiento: inducción



Inducción: Vasculitis

Recommendation

EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update

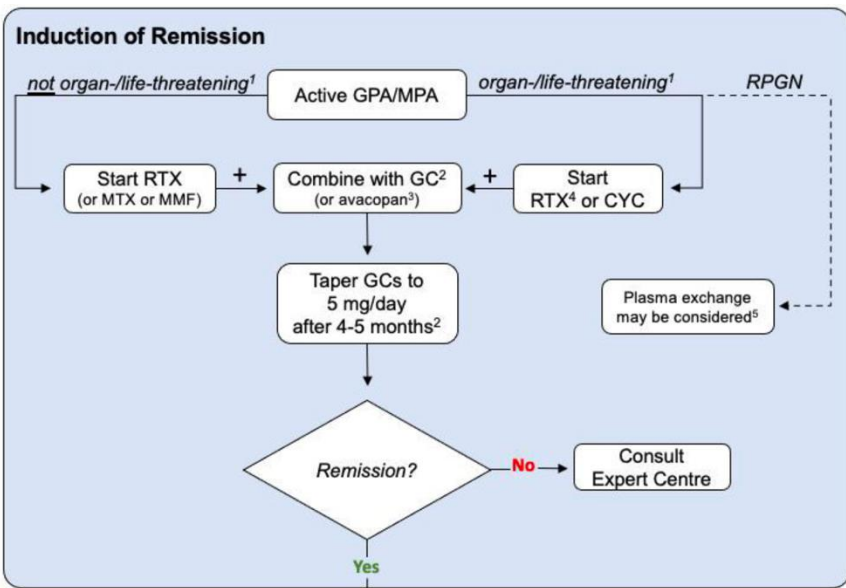
Bernhard Hellmich¹,² Beatriz Sanchez-Alamo,³ Jan H Schirmer,³ Alvise Berti^{4,5}, Daniel Blockmans,⁶ Maria C Cid⁷, Julia U Holle,⁸ Nicole Hollinger,¹ Omer Karadag,⁹ Andreas Kronbichler,^{10,11} Mark A Little,¹² Raashid A Luqmani,¹³ Alfred Mahr,¹⁴ Peter A Merkel¹⁵, Aladdin J Mohammad¹⁶, Sara Monti^{17,18}, Chetan B Mukhtyar¹⁹, Jacek Musial²⁰, Fiona Price-Kuehne,¹¹ Mårten Segelmark,²¹ Y K Onno Teng²², Benjamin Terrier²³, Gunnar Tomasson^{24,25}, Augusto Vaglio²⁶, Dimitrios Vassilopoulos²⁷, Peter Verhoeven,²⁸ David Jayne¹¹

AMERICAN COLLEGE
of RHEUMATOLOGY
Empowering Rheumatology Professionals

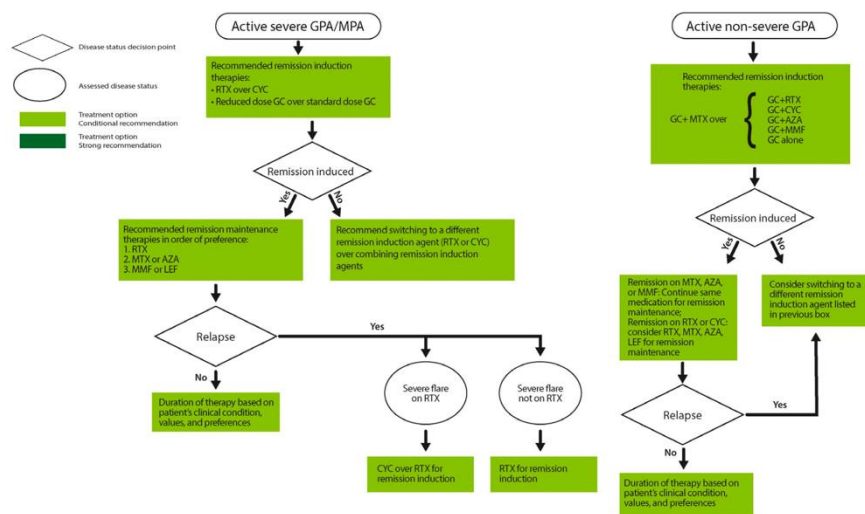
Arthritis Care & Research
Vol. 73, No. 8, August 2021, pp 1088–1105
DOI 10.1002/acr.24634
© 2021, American College of Rheumatology

2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis

Sharon A. Chung,¹ Carol A. Langford,² Mehrdad Maz³, Andy Abril,⁴ Mark Gorelik,⁵ Gordon Guyatt,⁶ Amy M. Archer,⁷ Doyt L. Conn,⁸ Kathy A. Full,⁹ Peter C. Grayson,¹⁰ Maria F. Ibarra,¹¹ Lisa F. Imundo,⁵ Susan Kim,¹ Peter A. Merkel,¹² Rennie L. Rhee,¹² Philip Seo,¹³ John H. Stone,¹⁴ Sangeeta Sule,¹⁵ Robert P. Sundel,¹⁶ Omar I. Vitobaldi,¹⁷ Ann Warner,¹⁸ Kevin Byram,¹⁹ Anisha B. Dua,⁷ Nedaa Husainat,²⁰ Karen E. James,²¹ Mohamad A. Kalot,²² Yih Chang Lin,²³ Jason M. Springer,³ Marat Turgunbaev,²⁴ Alexandra Villa-Forte,² Amy S. Turner,²⁴ and Reem A. Mustafa²⁵



Key recommendations for the treatment of granulomatosis with polyangiitis (GPA) and microscopic polyangiitis (MPA)



AZA = azathioprine, CYC = cyclophosphamide, GC = glucocorticoids, LEF = leflunomide, MMF = mycophenolate mofetil, MTX = methotrexate, RTX = rituximab

Chung SA, et al. 2021 ACR/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(8):1088–1105. doi:10.1002/acr.24634

Hellmich B, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(1):30–47. doi:10.1136/ard-2022-223764

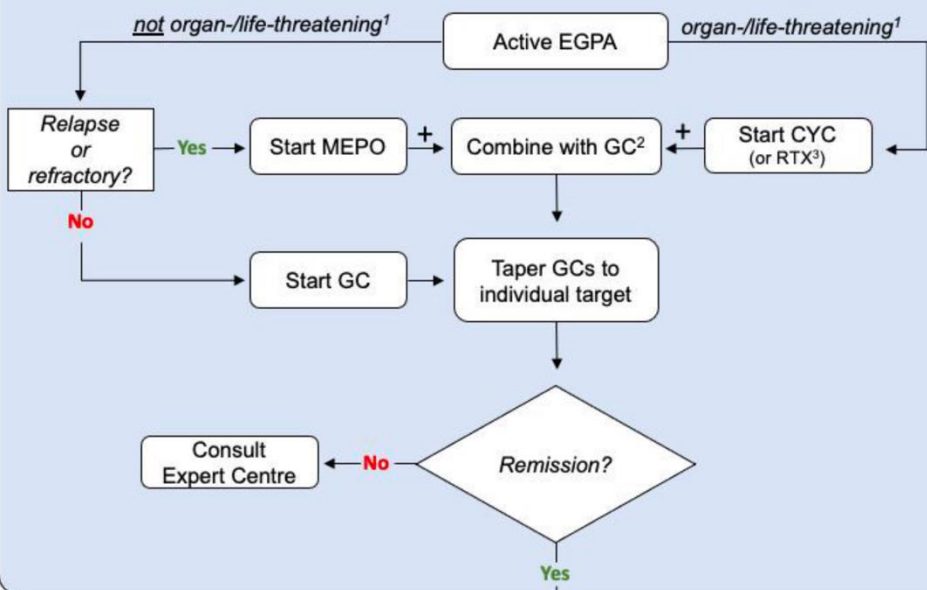
Inducción: Vasculitis

Recommendation

EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update

Bernhard Hellmich¹,² Beatriz Sanchez-Alamo,³ Jan H Schirmer,³ Alvise Berti^{4,5}, Daniel Blockmans,⁶ Maria C Cid⁷, Julia U Holle,⁸ Nicole Hollinger,¹ Omer Karadag,⁹ Andreas Kronbichler,^{10,11} Mark A Little,¹² Raashid A Luqmani,¹³ Alfred Mahr,¹⁴ Peter A Merkel¹⁵, Aladdin J Mohammad¹⁶, Sara Monti^{17,18}, Chetan B Mukhtyar¹⁹, Jacek Musial²⁰, Fiona Price-Kuehne,¹¹ Mårten Segelmark,²¹ Y K Onno Teng²², Benjamin Terrier²³, Gunnar Tomasson^{24,25}, Augusto Vaglio²⁶, Dimitrios Vassilopoulos²⁷, Peter Verhoeven,²⁸ David Jayne¹¹

Induction of Remission



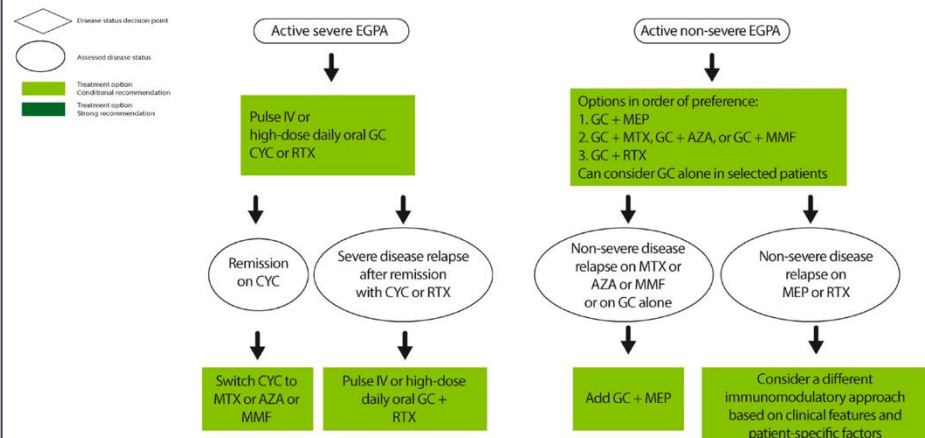
AMERICAN COLLEGE
of RHEUMATOLOGY
Empowering Rheumatology Professionals

Arthritis Care & Research
Vol. 73, No. 8, August 2021, pp 1088–1105
DOI 10.1002/acr.24634
© 2021, American College of Rheumatology

2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis

Sharon A. Chung,¹ Carol A. Langford,² Mehrdad Maz,³ Andy Abril,⁴ Mark Gorelik,⁵ Gordon Guyatt,⁶ Amy M. Archer,⁷ Doyt L. Conn,⁸ Kathy A. Full,⁹ Peter C. Grayson,¹⁰ Maria F. Ibarra,¹¹ Lisa F. Imundo,¹ Susan Kim,¹ Peter A. Merkel,¹² Rennie L. Rhee,¹² Philip Seo,¹³ John H. Stone,¹⁴ Sangeeta Sule,¹⁵ Robert P. Sundel,¹⁶ Omar I. Vitobaldi,¹⁷ Ann Warner,¹⁸ Kevin Byram,¹⁹ Anisha B. Dua,⁷ Nedaa Husainat,²⁰ Karen E. James,²¹ Mohamad A. Kalot,²² Yih Chang Lin,²³ Jason M. Springer,³ Marat Turgunbaev,²⁴ Alexandra Villa-Forte,² Amy S. Turner,²⁴ and Reem A. Mustafa²⁵

Key recommendations for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA)

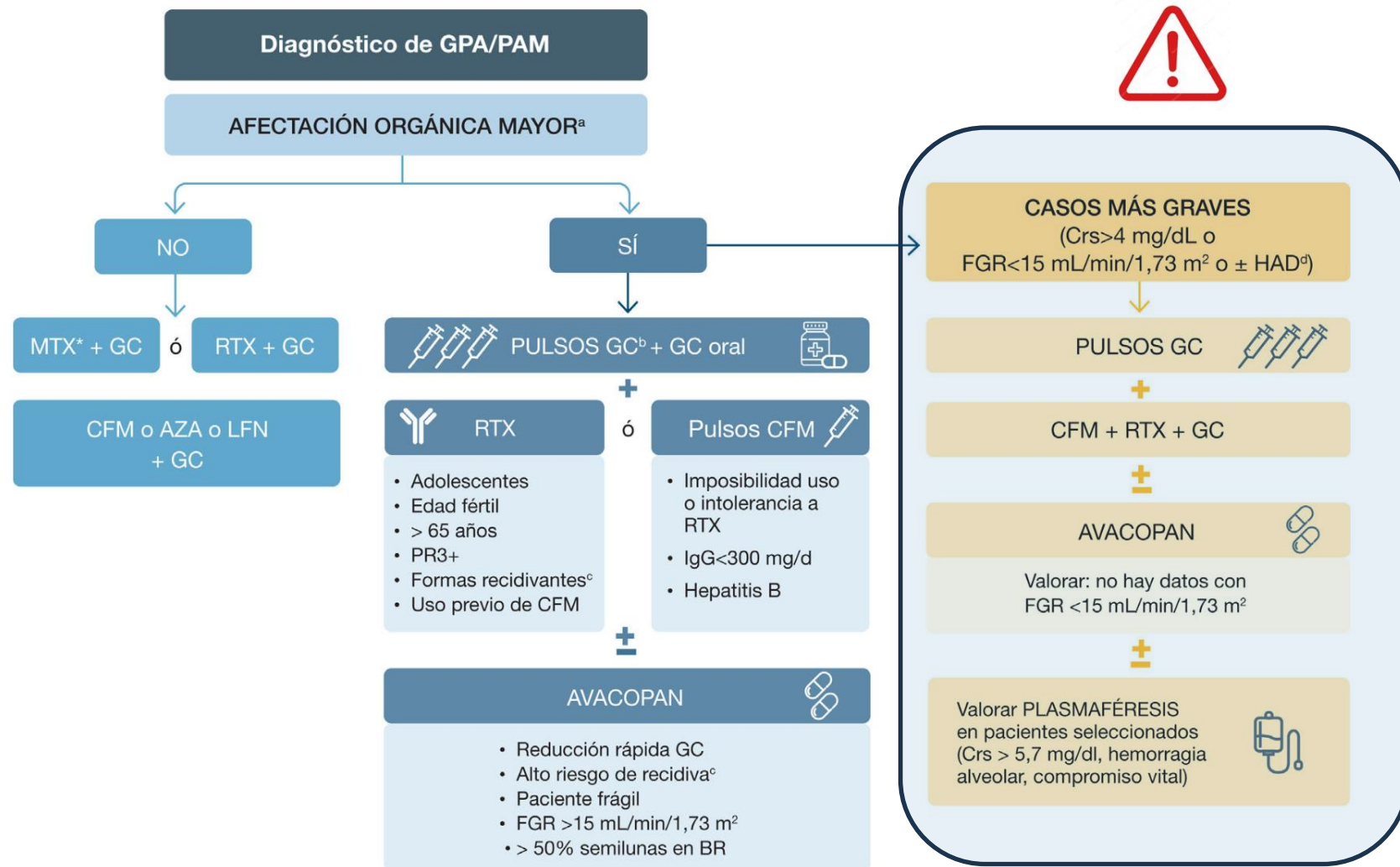


AZA = azathioprine, CYC = cyclophosphamide, GC = glucocorticoids, IV = intravenous, MEP = mepolizumab, MMF = mycophenolate mofetil, MTX = methotrexate, RTX = rituximab

Chung SA, et al. 2021 ACR/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(8):1088–1105. doi:10.1002/acr.24634

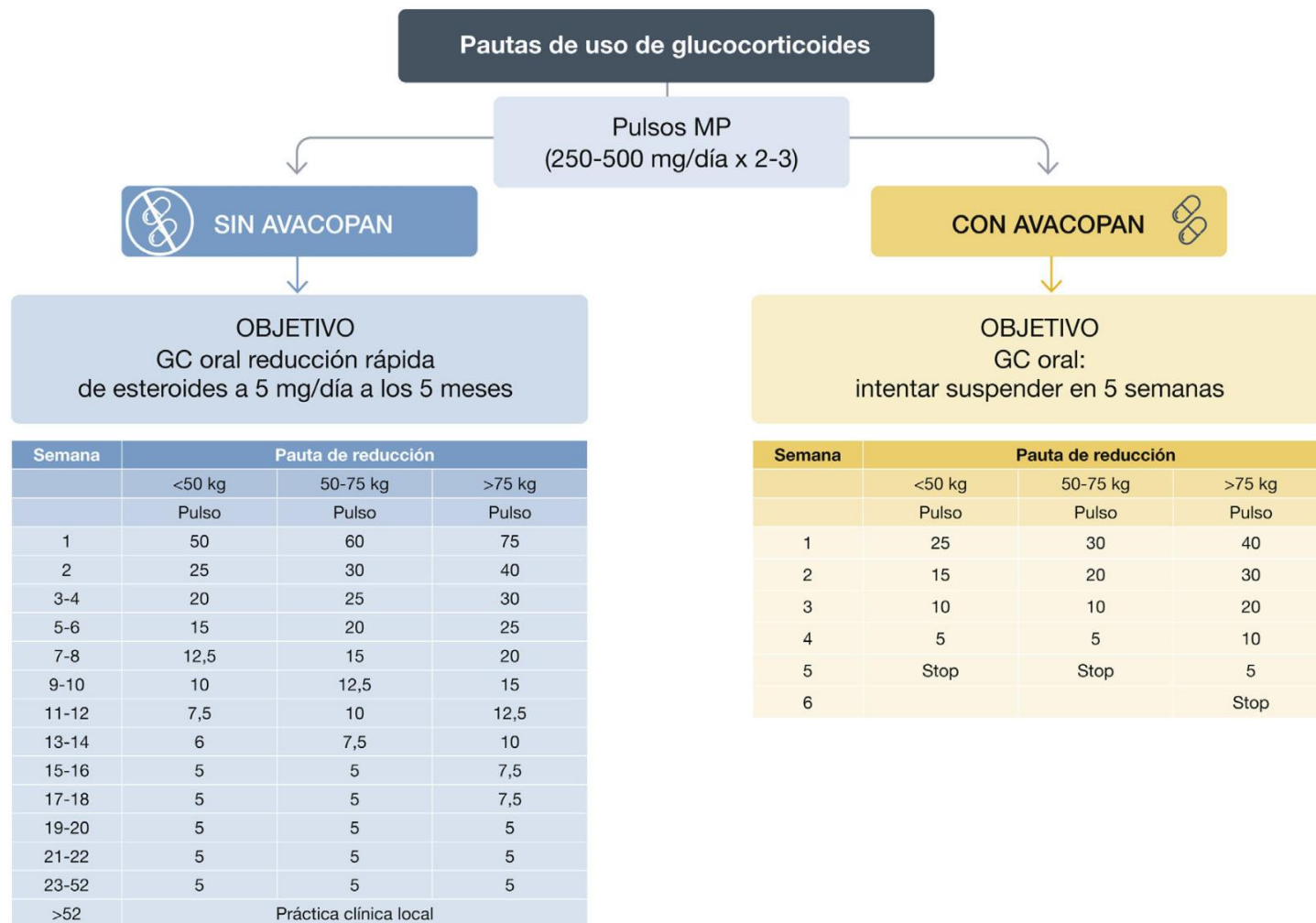
Hellmich B, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(1):30–47. doi:10.1136/ard-2022-223764

Inducción: Vasculitis

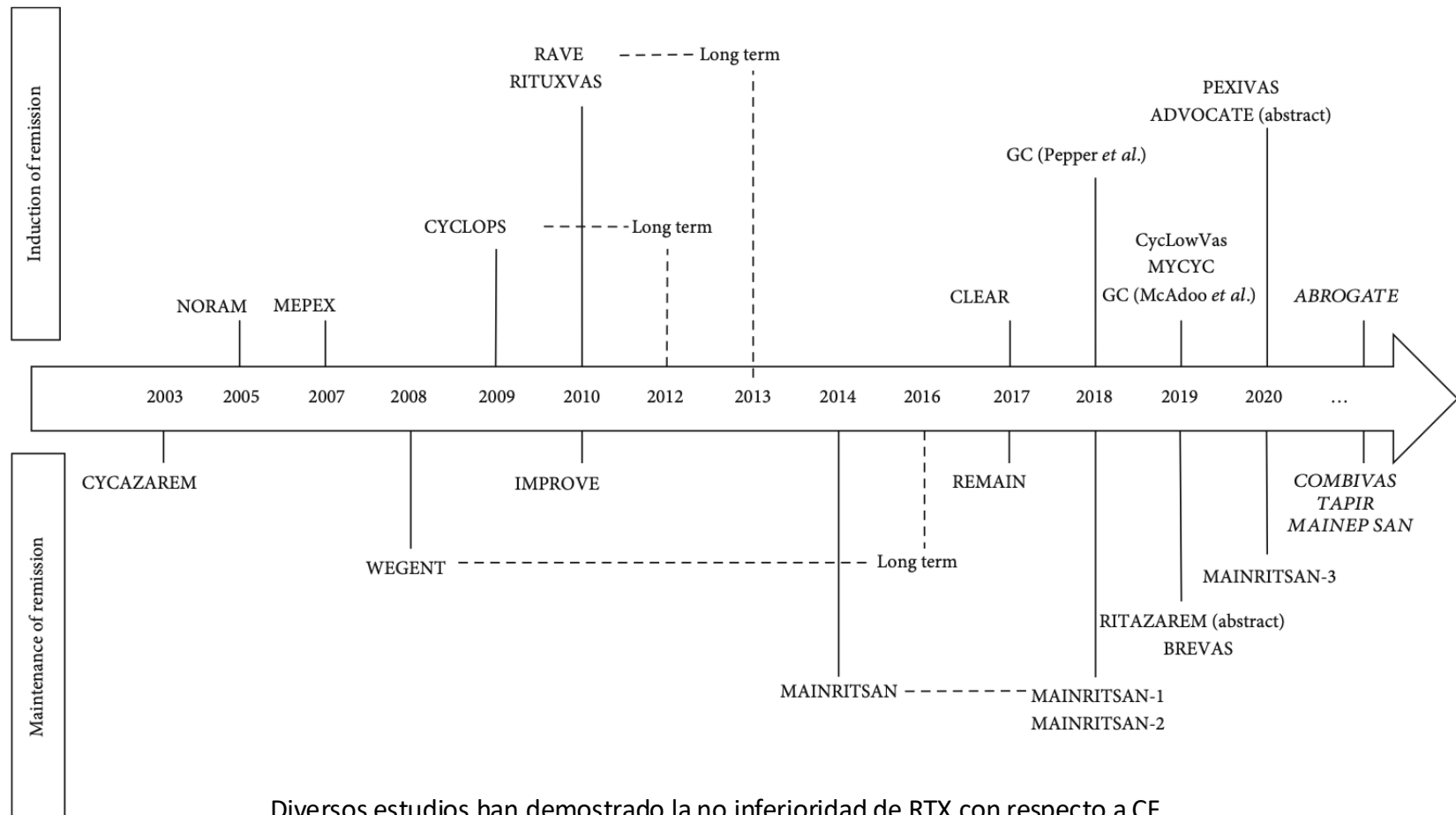


Enrique Morales, et al. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo, *Nefrología*, Volume 45, Issue 1, 2025, Pages 15-58, ISSN 0211-6995, <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2024.07.004>.

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



Inducción: Vasculitis



Diversos estudios han demostrado la no inferioridad de RTX con respecto a CF y la menor tasa de recidivas y de efectos secundarios

Inducción: Vasculitis



VASCULITIS ANCA

HAD en el 27% de la vasculitis ANCA grave. Más en PR3, jóvenes y enfermedad recidivante. Inducción: rituximab o ciclofosfamida + glucocorticoides.

PEXIVAS

El recambio plasmático no redujo muerte ni ERT en el global → ya no es sistemático.

Pauta reducida de corticoide: no inferior y con menos infecciones.

Subgrupo con HAD: tendencia favorable al PLEX (HR 0,52; IC 0,21–1,24), no significativa.

RAVE / RITUXVAS

Rituximab no inferior a ciclofosfamida en inducción.

Superior en enfermedad recidivante (67% vs 42% de remisión).

Evita la toxicidad acumulada de la ciclofosfamida → preferido en jóvenes y mujeres en edad fértil.

Lectura práctica: PLEX no obligatorio, pero razonable en la HAD grave o ventilada.

E.M. Wilfong, P. Seo / *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 27 (2013) 95–106

Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363:211–20

Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363:221–32

Plasmaféresis

- Los primeros estudios de PLEX en glomerulonefritis rápidamente progresiva debida predominantemente a AAV han tenido resultados mixtos.
- El ensayo clínico PEXIVAS1 (n:704), MEPEX2 (n=137) y 2 meta-análisis (n=3873, n=10604) concluyen que la PLEX no mejoró el resultado compuesto de ERT o muerte.
- Sin embargo sugieren beneficio sustancial de PLEX en pacientes con enfermedad renal grave con respecto a la reducción de la necesidad de diálisis a los 12 meses.

Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt WM, Puéchal X, Fujimoto S, et al. Plasma exchange and glucocorticoids in severe ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med 2020;382:622–31.

Jayne DR et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. J Am Nephrol 2007;18:2180–8.

Walters GD, Willis NS, Craig JC. Interventions for renal vasculitis in adults: a systematic review. BMC Nephrol 2010;11:12-12.

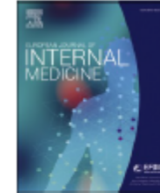
Linan Zeng et al. Plasma exchange and glucocorticoid dosing for patients with ANCA-associated vasculitis: a clinical practice guideline. BMJ. 2022 Feb 25;376:e064597



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

European Journal of Internal Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejim



Original article

Intravenous immunoglobulin therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis

Fabricio Benavides-Villanueva^a, Javier Loricera^a, Vanesa Calvo-Río^a, Cristina Corrales-Selaya^a, Santos Castañeda^{b,1}, Ricardo Blanco^{a,1,*}

^a Rheumatology Division, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Valdecilla s/n, ES- 39008, Santander, Spain

^b Rheumatology, Hospital Universitario La Princesa and IIS-Princesa, Madrid, Spain.

28 pts. (15 GPA, 10 PAM y 3 GEPA)

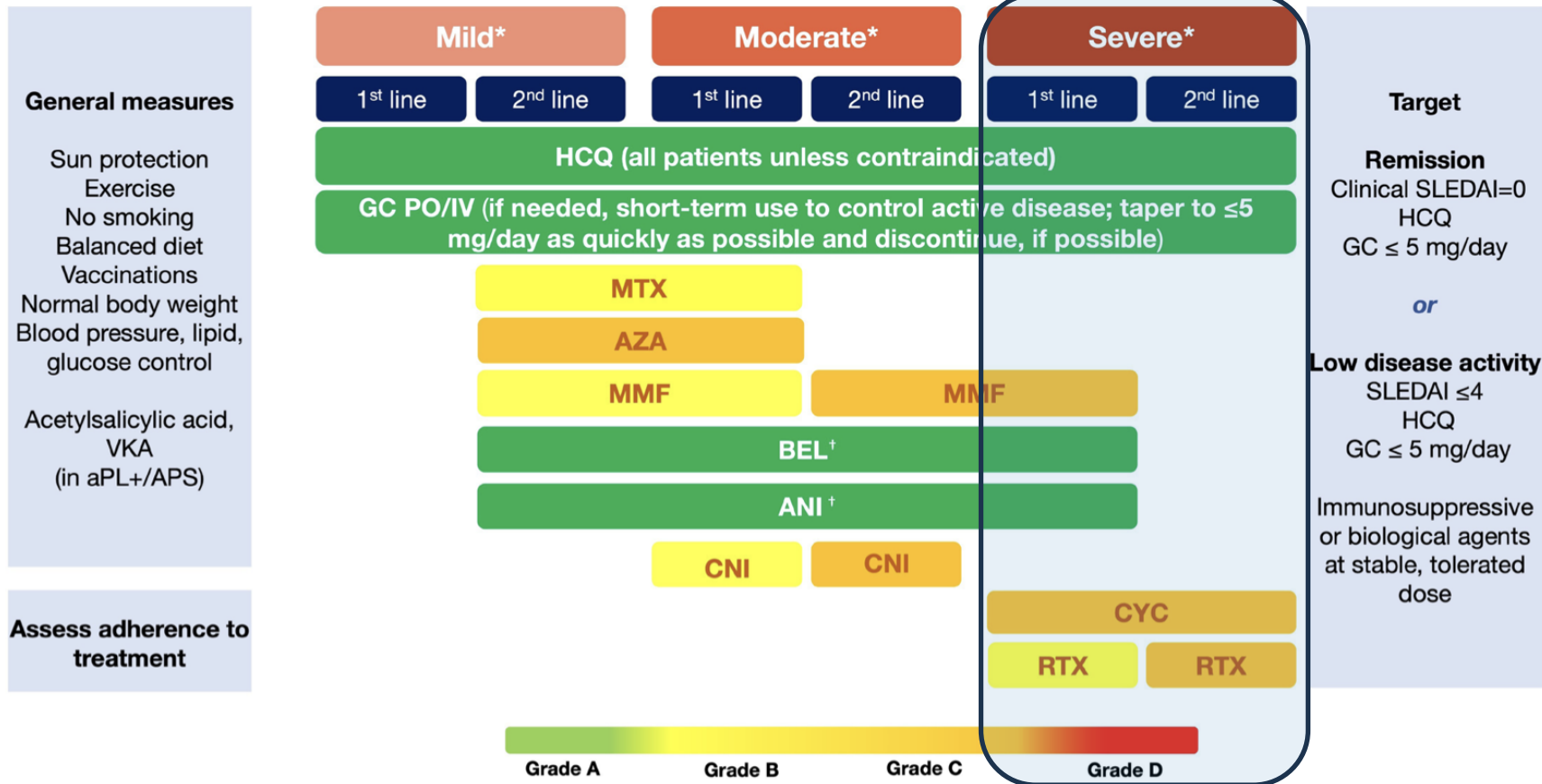
Enero 2000-Diciembre 2022

Las razones para usar IVIG:

- recaída/enfermedad refractaria (n=25)
- infección activa o sospechada (n=3)
- ambas (n=5).

Inducción: LES

Treatment of Non-Renal Systemic Lupus Erythematosus





Resumen de tratamiento

TRONCO COMÚN soporte + descartar infección + PULSOS de metilprednisolona 500–1000 mg ×3, sin esperar a la serología → filiar por serología / inmunofluorescencia

LES

IF granular · C3↓ C4↓

2.º agente RTX o CFM

PLEX solo rescate

Clave la VM marca el pronóstico

Vasculitis ANCA

IF pauci-inmune

2.º agente RTX o CFM + GC reducido

PLEX guiado por el riñón

Clave RTX > en recidiva

Anti-MDA5

IF firma de IFN-I

2.º agente iJAK ± anticalcineurínico

PLEX no

Clave apaga el interferón

SAF catastrófico

IF motor trombótico

2.º agente GC + anticoagulación

PLEX sí (± IGIV / RTX)

Clave anticoagula pese al sangrado

Anti-MBG

IF lineal

2.º agente ciclofosfamida

PLEX obligado de entrada

Clave urgencia renal

El corticoide es el tronco; lo que cambia la rama es el segundo motor — complemento (LES) · neutrófilo-ANCA · interferón (MDA5) · trombosis (SAF) · anti-MB (Goodpasture).

Walsh M, et al. (PEXIVAS). *N Engl J Med.* 2020;382(7):622-631. — y subanálisis de HAD: Fussner LA, et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2024;209(9):1141-1151. Stone JH, et al. (RAVE). *N Engl J Med.* 2010;363(3):221-232. Jones RB, et al. (RITUXVAS). *N Engl J Med.* 2010;363(3):211-220. Chung SA, et al. ACR/Vasculitis Foundation 2021. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(8):1366-1383. Dutta N, et al. *Rheumatol Immunol Res.* 2026;7(1):1-13. Al-Adhoubi NK, Bystrom J. *Lupus.* 2020;29(4):355-363.



HORIZONTE TERAPÉUTICO

Dianas emergentes: evidencia de vida real

EJE VASCULITIS ANCA / EGPA

Avacopan

Inh. receptor C5a

ADVOCATE post hoc 12 HAD: resolución, gran ahorro de GC

Chalkia 2024 8 HAD hipóxica (4 VM): resolución completa

Vida real 2026 61% remisión a 12 m; casi todos sin GC a 3 m

Ahorrador de corticoide · vigilar hepatotoxicidad

Mepolizumab

Anti-IL-5

Contexto EGPA-HAD

RoI mantenimiento tras rescate (RTX + pulsos)

Aviso dosis baja insuficiente en alto riesgo → 300 mg

Mantenimiento, no rescate agudo

Benralizumab

Anti-receptor IL-5

Contexto EGPA-HAD

Señal desenmascara EGPA (HAD + miocarditis) al bajar GC

MANDARA no inferior a mepolizumab (remisión, no HAD)

Vigilar al retirar el corticoide

EJE LES

Belimumab

Anti-BAFF

Contexto LES

Evidencia sin series en HAD; extrapolación de LES grave

Racional depleción de la línea B / BAFF

Sin datos en HAD

Anifrolumab

Anti-receptor IFN-I

Contexto LES

Evidencia sin datos en HAD, casos aislados

Racional bloquea el IFN-I, motor de la NETosis lúpica

Diana mecánica atractiva

La evidencia sólida sigue en ANCA (ensayo + vida real); en EGPA los anti-IL5 son mantenimiento; en LES, belimumab y anfrolumab aún son extrapolación.

Jayne DRW, et al. (ADVOCATE). *N Engl J Med.* 2021;384(7):599-609. Chalkia A, et al. Avacopan en HAD hipóxica por VAA. *Nephrol Dial Transplant.* 2024. Patel N, et al. Cohorte retrospectiva de avacopan (sistema sanitario de EE.UU.), presentada en RWCS 2026 — 61% de remisión sostenida a 12 meses. Datos de congreso, aún no revisados por pares. Cohorte japonesa de avacopan (hepatotoxicidad, transaminasas ↑ en 38,1%). *BMC Rheumatol.* 2025. doi:10.1186/s41927-025-00456-4. Shiroshita A, et al. Mepolizumab en EGPA-HAD refractaria. *Respir Med Case Rep.* 2018;26:112-114. Mepolizumab, recaída con HAD a dosis baja. *Respirol Case Rep.* 2025. (confirmar autor/volumen) Wechsler ME, et al. (MANDARA). *N Engl J Med.* 2024;390(10):911-921. Drick N, et al. EGPA con HAD "desenmascarada" bajo benralizumab. *BMC Pulm Med.* 2026. Belimumab/anifrolumab: sin serie específica en HAD. Caso indirecto de belimumab en LES desenmascarado por SHH/SAM con HAD: *Reumatismo.* 2023



CUANDO NO MEJORA

48–72 h sin respuesta: reevaluar y escalar

Pregunta 1

¿Se me ha colado una infección?

Repite microbiología / LBA. La sobreinmunosupresión es la primera causa de mala evolución tardía.

Pregunta 2

¿Es daño alveolar difuso (DAD)?

Solapa con SDRA y responde peor; replantea expectativas y soporte.

Si descartas ambas, escala:

+1 Rituximab si no se usó

+2 Recambio plasmático

+3 rFVIIa intrapulmonar

+4 Inmunoglobulinas IV

+5 ECMO (puente)



PRONÓSTICO

La ventilación mecánica marca el desenlace

11–40 %

mortalidad de la vasculitis en UCI

~50 %

mortalidad del anti-MDA5 a 6 meses

35 → 40 %

mortalidad actual de la HAD en LES

Factores de mal pronóstico (metaanálisis HAD-LES)

Ventilación mecánica (OR 6,11) — el más potente — · infección concurrente (OR 2,77) · edad mayor · mayor duración de la enfermedad.

La infección es la primera causa de muerte — el eje inmunosupresión ↔ infección



COMPLICACIONES

La infección es la que más mata



Infección oportunista

Por sobreinmunosupresión. La complicación que más comorbilidad tiene en la fase tardía (CMV, Pneumocystis, hongos).



SDRA y fibrosis residual

Daño alveolar difuso que solapa con SDRA; secuela fibrótica



Toxicidad del tratamiento

Ciclofosfamida (cistitis, toxicidad gonadal, neoplasias), corticoides y complicaciones de la UCI.



Recurrencia: el dilema vuelve. Ante un nuevo infiltrado en el seguimiento, ¿recurrencia o infección? La respuesta cambia el tratamiento por completo, igual que al inicio.



SÍNTESIS PRONÓSTICA

El trinomio de la supervivencia

1

Rapidez del diagnóstico

Sospecha por la tríada
LBA precoz + score de Picard
no esperar a la serología

+

2

Control de la infección

Microbiología agresiva del LBA
profilaxis y vigilancia
el eje inmunosupresión ↔ infección

+

3

Intensidad de la inmunosupresión

Pulsos sin demora
+ 2.º agente por mecanismo
ni de menos ni de más (PEXIVAS)

Las tres, a la vez, deciden el desenlace — el dilema del inicio convertido en fórmula de supervivencia.



PARA LLEVARSE A CASA

- 1 La hemorragia es un punto de llegada: trátala por su mecanismo (IF → fármaco).
- 2 Inmunosuprime y descarta infección a la vez; pulsos sin esperar a la serología.
- 3 Individualiza el 2.º agente: el rituximab gana terreno (recidivas, PR3, edad fértil).
- 4 El PLEX ya no es sistemático (PEXIVAS): guiado por el riñón; obligado en anti-MBG.
- 5 Avacopan ya con datos de vida real; en LES, beli/anifro siguen siendo extrapolación.
- 6 Pronóstico: rapidez del Dx + control de infección + intensidad de inmunosupresión.

Muchas gracias



¿Preguntas?