



Tratamiento de mantenimiento en las vasculitis asociadas a anticuerpos contra citoplasma de neutrófilos (ANCA)

Janet Dábague Guzmán*, Jorge Pedroza Granados y Javier Zúñiga Varga

Centro Médico A B C, Ciudad de México D.F., México

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 29 de septiembre de 2011
Aceptado el 5 de octubre de 2011

Palabras clave:

Vasculitis
Terapia de mantenimiento
Drogas inmunosupresoras

Keywords:

Vasculitis
Maintenance therapy
Immunosuppressive drugs

R E S U M E N

Las vasculitis asociadas a ANCA son enfermedades raras y complejas con compromiso sistémico. El desarrollo de grupos colaborativos en Europa y los Estados Unidos de América ha facilitado la realización de estudios clínicos aleatorizados para garantizar la seguridad en el tratamiento de mantenimiento de estas enfermedades. Aunque la ciclofosfamida continúa vigente para la fase de inducción, sus efectos adversos a largo plazo han propiciado el estudio de otras drogas inmunosupresoras en la fase de mantenimiento. Aquí revisamos estos estudios con especial atención a los que se refieren a la combinación de medicamentos inmunosupresores y a la duración del tratamiento.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Maintenance treatment of anti-neutrophil cytoplasm associated antibodies (ANCA)

A B S T R A C T

ANCA-associated vasculitides are rare and complex systemic diseases. Collaborative studies in both Europe and the United States of America have been particularly important in the development of randomized clinical trials that have studied the safety of maintenance therapy for these diseases. Although cyclophosphamide continues to be the main drug utilized during induction therapy, its long-term side effects have given rise to the study of other immunosuppressive drugs for the maintenance phase. We herein review these studies with particular attention to combination therapy and the duration of treatment.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Las vasculitis primarias son un grupo de enfermedades raras y complejas, cuya característica común es la inflamación de los vasos sanguíneos. No existen criterios actuales de clasificación para la poliangítis con granulomatosis (Wegener) (PAG), poliangítis microscópica (PAM), síndrome de Churg-Strauss (SCS), poliarteritis nodosa, arteritis de células gigantes y arteritis de Takayasu, sin embargo, la característica de vasculitis necrosante y anticuerpos contra citoplasma de neutrófilos (ANCA) circulantes identifica a la PAG, la PAM y el SCS, aunque la incidencia de este es menor. El tratamiento de estas vasculitis es complejo, las drogas usadas individualmente, la dosis, vía de administración y duración de la terapia ha originado mucho debate. Los resultados de estudios controlados

y el juicio clínico de los expertos ha llevado a establecer las bases para las decisiones terapéuticas. La PAG y la PAM cursan con evolución clínica y respuesta al tratamiento muy similares, por ello, nos enfocaremos en la terapia de mantenimiento de estas vasculitis asociadas a la presencia de ANCA (VAA).

Estadificación de la enfermedad

Una vez que el diagnóstico de vasculitis primaria ha quedado establecido, la estrategia más lógica de tratamiento debe basarse en la situación clínica y en la estadificación de la enfermedad. De acuerdo con el Grupo Europeo de Estudio de las Vasculitis (EUVAS), el estadio de la enfermedad se divide en:

Enfermedad localizada

Se refiere a los pacientes con afectación de las vías aéreas superiores y/o inferiores sin síntomas constitucionales o vasculitis sistémica. El compromiso renal asociado a ANCA puede formar

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dabague@yahoo.com (J. Dábague Guzmán).

parte de un complejo de afección sistémica o bien manifestarse como enfermedad localizada.

Enfermedad sistémica temprana

Define a los pacientes con PAG localizada, con síntomas constitucionales, granulomatosis localizada multifocal o PAM, sin riesgo de pérdida de la función del órgano.

Enfermedad generalizada

Define a los pacientes con PAG o PAM, con síntomas constitucionales y riesgo de pérdida de la función del órgano¹.

El curso natural de las VAA se asocia con recaídas; la gravedad de la enfermedad puede variar y los pacientes pueden requerir modificaciones en el tratamiento.

El tratamiento consiste en una fase inicial denominada *inducción* a la *remisión*, que se basa en inmunosupresión agresiva con ciclofosfamida y glucocorticoides, para controlar y limitar la inflamación, previniendo a toda costa el daño progresivo e irreversible. La siguiente fase o de *mantenimiento* de la remisión, consiste en una inmunosupresión menos intensa, que garantiza el control de la enfermedad. La tercera fase se refiere al tratamiento de las complicaciones *tardías* o *crónicas*.

La terapia de mantenimiento, motivo de esta revisión, usualmente se basa en una combinación de drogas inmunosupresoras y glucocorticoides a dosis bajas; se recomienda iniciar una vez que exista remisión clínica (generalmente entre 3 y 6 meses después de iniciado el tratamiento de inducción) de acuerdo a las escalas de actividad validadas para vasculitis (Birmingham Vasculitis Activity Score)² y a los niveles de ANCA circulantes, ya que la persistencia de títulos elevados puede significar retraso en el inicio de la terapia de mantenimiento o recaída. De 350 pacientes seguidos durante 49 meses, 344 fueron tratados con CFM, presentaron recaída el 77% que se asoció a seropositividad para anticuerpos anti-proteína-3 (anti-PR3), enfermedad pulmonar y del tracto respiratorio alto, 23% tuvieron resistencia al tratamiento; las características asociadas en este grupo fueron género femenino, raza negra y severa enfermedad renal. Se presentó recaída en el 34% de los pacientes que recibieron CFM por 6 meses o menos, comparado con el 35% en los pacientes cuya duración de CFM fue mayor a los 6 meses³. Las recaídas afectan aproximadamente al 45% de los pacientes, con una media de 44 meses, aunque el riesgo no es uniforme en todos los enfermos. En la PAG, el riesgo de recaídas es particularmente alto, alcanzando el 15% a los 12 meses y el 38% a los 30 meses. En cuanto a los diferentes regímenes de tratamiento, las recaídas ocurren en el 33 al 52% en pacientes con azatioprina, metotrexato, micofenolato de mofetilo o leflunomida⁴. En los pacientes con PAM alcanza el 35%⁵.

Glucocorticoides

El empleo de dosis bajas de glucocorticoides (GC) para prevenir recaídas o para reducir el riesgo de toxicidad relacionada al tratamiento es controversial, su uso por tiempo prolongado no ha sido rigurosamente evaluado, por ello, se llevó a cabo un metaanálisis que comparó la proporción de pacientes con recaída de VAA (PAG, PAM y/o vasculitis renal limitada)⁶. Se definió recaída con base en las evaluaciones clínicas y de laboratorio, así como en la actividad de la enfermedad; los GC evaluados fueron prednisona y prednisolona. La revisión incluyó estudios aleatorizados controlados y observacionales, con un total de 983 pacientes. Se analizaron dos grupos, a uno se le llamó «GC dosis cero», en el que el objetivo de los autores fue retirar los GC, y que tuvo un total de 695 pacientes y un tiempo esperado para retirar los GC de 6 a 27 meses; al otro grupo se le llamó «GC dosis no-cero», en el que el objetivo de los autores fue no retirar GC durante el tiempo de estudio, y que tuvo un total de 288 pacientes, con un tiempo de seguimiento de 12 a 22 meses. La proporción de pacientes con recaída varió de manera significativa

entre los grupos, en el grupo GC dosis cero fue aproximadamente 3 veces más que en los pacientes GC dosis no-cero. El estudio sugiere que el retiro temprano de GC está asociado con más recaídas e implica que las dosis bajas de GC por más de 12 meses después de la remisión puede modificar significativamente la actividad de la enfermedad, a pesar de los efectos indeseables conocidos, como son el riesgo incrementado de fracturas, de enfermedades cardiovasculares y de sobrepeso. Sin embargo, se requieren estudios aleatorizados controlados por un período mayor de seguimiento y debido a que en el grupo GC dosis no-cero el número de pacientes fue menor, también es necesario un grupo más grande de pacientes para poder dar una conclusión.

Azatioprina

La eficacia de la azatioprina (AZA) para el mantenimiento de la remisión fue reportada inicialmente en estudios no aleatorizados con recaídas variables, entre el 11 y el 46%⁷. El estudio aleatorizado, prospectivo, CYCAZAREM, comparó 12 meses de tratamiento con ciclofosfamida contra su suspensión de forma temprana con sustitución por AZA como terapia de mantenimiento. La supervivencia, la frecuencia de recaídas, la actividad de la enfermedad y la función renal fueron similares en ambos grupos. Por esta razón, se ha justificado el cambio a AZA una vez que el enfermo ha entrado en remisión⁸.

Es importante considerar al iniciar la fase de mantenimiento, que un estudio realizado en pacientes con vasculitis asociada a PR3-ANCA mostró que aquellos que continuaban con positividad para estos anticuerpos, durante el cambio de CFM a AZA, tuvieron un riesgo relativo de recaída de 2,6 comparado con su contraparte, en la que los anticuerpos desaparecieron. Los pacientes negativos para ANCA que cambiaron tratamiento a AZA tuvieron el mismo riesgo de recaída que aquellos que se mantuvieron con ciclofosfamida⁹. A pesar de ello, se considera a la AZA como el tratamiento de mantenimiento mejor validado hasta el momento¹⁰.

Metotrexato

Con la finalidad de determinar si en enfermedad temprana o localizada el metotrexato (MTX) puede ser una alternativa para lograr la remisión y con ello evitar la exposición a CFM y sus consecuencias por su empleo prolongado, un estudio prospectivo en 100 pacientes durante 12 meses comparó MTX 25 mg/sem *versus* CFM 2 mg/kg de peso, en ambos casos combinado con prednisolona 1 mg/kg de peso. Se logró remisión en 44 de 49 pacientes con MTX (89,8%) y en 43 de 46 pacientes con CFM (93,5%), a los 6 meses; presentaron recaída 32 de 46 en el grupo de MTX (69,5%) y 20 de 43 en el grupo de CFM (46,5%), este grupo tardó más tiempo en recaer. Lo anterior muestra que el MTX puede ser tan efectivo y con menos riesgo de toxicidad que la CFM en enfermedad inicial o en las formas localizadas a las vías aéreas superiores en PAG, o cuando existe afectación ocular, sin embargo, para mantener la remisión se sugiere continuar el tratamiento por más de 12 meses¹¹. En un estudio aleatorizado, prospectivo, llevado a cabo por el grupo francés «French Vasculitis Study Group», se comparó como terapia de mantenimiento al MTX contra AZA, posterior a la inducción con GC y ciclofosfamida. El uso de MTX no mostró beneficios sobre la AZA en la prevención de recaídas, e incluso el MTX se asoció con un aumento en el riesgo de efectos adversos serios. Tanto el MTX como la AZA son similares en eficacia para terapia de mantenimiento en pacientes con PAG y PAM, o en pacientes con enfermedad generalizada sin riesgo de pérdida de la función renal, pero no queda claro cuál de los dos agentes es más efectivo¹².

Micofenolato de mofetilo

El uso de micofenolato de mofetilo (MMF) como mantenimiento de la remisión fue evaluado en un estudio aleatorizado, controlado, en el que 115 pacientes con VAA, posterior a la remisión, fueron tratados de forma aleatoria con MMF (2 g/día) versus AZA (2 mg/kg/día). Los resultados no han sido publicados, pero de forma preliminar se observó una mayor incidencia acumulada de recaídas en el grupo de pacientes que recibieron MMF (HR 1,7; $p = 0,02$)¹³.

En un estudio prospectivo, en 17 pacientes con enfermedad moderada con afectación renal, se comparó CFM con MMF, combinados con la administración de metilprednisolona IV, 1 a 3 g, seguido de prednisona oral, 1 mg/kg/día, disminuyéndola paulatinamente hasta su suspensión a los 6 meses, continuando solo con MMF 2 g/día durante 18 meses; en quienes no se logró la remisión o no se pudo suspender la prednisona en 6 meses, se consideró falla al tratamiento. Los efectos adversos fueron leves y transitorios, al disminuir la dosis de MMF. Doce pacientes se mantuvieron estables, 4 tuvieron una respuesta insuficiente, o recaída, o no toleraron el medicamento; uno no lo toleró a pesar de modificar la dosis. El inconveniente del estudio es que la muestra es pequeña y compara a los 2 fármacos como inducción de remisión, sin embargo, en quienes se logró mantener la función renal estable durante los 18 meses de seguimiento, hubo adecuada tolerancia al fármaco o existieron pocos efectos adversos. Se puede considerar al MMF como una droga útil para mantener la remisión sin el uso concomitante de GC¹⁴.

Leflunomida

La leflunomida se ha utilizado como otra opción de tratamiento en terapia de mantenimiento de acuerdo a las dosis aceptadas para el tratamiento de la AR, 100 mg por día durante 3 días, seguido de 20 mg diarios del 4 día a la semana 4. Al compararla con otros fármacos inmunosupresores, el perfil de seguridad parece ser más favorable en cuanto a efectos indeseables, sin embargo, cuando se comparó con MTX, el grupo de pacientes con leflunomida, 20 mg/día tuvo mayores efectos adversos, entre los que destacan neuropatía periférica, leucopenia e hipertensión arterial que no se asoció a daño renal¹⁵.

Trimetoprim con sulfametoxazol

En las formas localizadas en las vías aéreas superiores de la PAG, es bien conocido que la colonización de la mucosa nasal con *Staphylococcus aureus* puede aumentar el riesgo de recaídas, por ello, se recomienda el trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMX) para prevenir las recaídas⁷. También se ha empleado el TMP/SMX para profilaxis contra *Pneumocystis jiroveci*. Los datos de los estudios de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (NIH) han mostrado una incidencia de infección del 6% por *P. jiroveci* en pacientes con PAG y una mortalidad aproximada del 50%, de ahí que se sugiera la profilaxis de rutina con TMP/SMX (160/800 mg) tres veces por semana a todos los pacientes con vasculitis¹⁶. En aquellos pacientes en quienes esté contraindicado el TMP/SMX, se justificaría el uso de pentamidina inhalada, pero aún no se establece consenso debido a su costo/beneficio¹¹.

Rituximab

La terapia de depleción de células B con anticuerpos anti-CD20 (rituximab) parece ser promisoría. En un estudio retrospectivo de 39 pacientes, en remisión parcial o completa, se ha reportado éxito con el uso continuo de rituximab. Todos los pacientes tuvieron un año de seguimiento, 20 completaron dos años de seguimiento; 3 de

ellos experimentaron recaída sin riesgo grave para la vida, que se presentó después de los 20 meses. Al inicio del estudio, 87% tomaba inmunosupresores, que disminuyó al 41% a los 12 meses y a 30% a los 24 meses. Tomaban prednisona 92% al inicio, 59% a los 12 meses y 55% a los 24 meses; dos pacientes desarrollaron neutropenia de inicio tardío, que respondió adecuadamente a la administración de factor estimulante de colonias de granulocitos. Estos datos apoyan el potencial papel del rituximab, tanto en la terapia de inducción como en la de mantenimiento, en pacientes con VAA¹⁷.

Inmunoglobulina intravenosa

En un estudio abierto, prospectivo, multicéntrico que incluyó 22 pacientes con riesgo de recaída, 19 con PAG y 3 con PAM, se les administró inmunoglobulina intravenosa mensual durante 6 meses reportando buena respuesta, sin embargo, los resultados son motivo de controversia, ya que al iniciar el estudio a un paciente se le administró 1 g de metilprednisolona IV, y el resto de los pacientes estaba tomando prednisona a dosis promedio de 20 mg/día, que paulatinamente se fue disminuyendo; algunos además estaban con otras drogas inmunosupresoras (CFM IV 7, AZA 7, MTX 3, MMF 1), y en quienes presentaron recaída durante el estudio, se incrementó la dosis de GC, por lo tanto, la mejoría no puede atribuirse completamente a la inmunoglobulina. Se requieren estudios prospectivos para evaluar la indicación de la inmunoglobulina como ahorrador de GC o de drogas inmunosupresoras¹⁸.

Duración y riesgos de la terapia de mantenimiento

De acuerdo a los resultados de estudios hasta ahora reportados, la sugerencia es continuar al menos durante 18-24 meses después de la remisión.

Durante la terapia de mantenimiento y mientras el paciente esté recibiendo inmunosupresores, el seguimiento debe ser clínico y biológico con parámetros de laboratorio que incluyan cuenta de leucocitos, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, creatinina sérica, glucemia, pruebas de funcionamiento hepático, análisis del sedimento urinario, cultivo nasal y títulos de ANCA. La monitorización de la enfermedad permite la detección oportuna de alguna recaída, así como identificar la morbilidad asociada a la enfermedad y/o al tratamiento.

Los medicamentos inmunosupresores pueden ocasionar leucopenia y en ocasiones menos frecuentes otras citopenias; no es necesario llevar a este punto a los pacientes para mantener la remisión, en cambio, aumenta el riesgo de infecciones serias, por ello se sugiere el tratamiento profiláctico con TMP/SMX. Los pacientes expuestos a CFM en forma repetida tienen riesgo de desarrollar mielosupresión por efecto acumulativo del fármaco sobre la médula ósea; debido a la asociación con cáncer de vejiga, la hematuria persistente en ausencia de cilindros debe hacer sospechar esta neoplasia. En pacientes con empleo prolongado de GC es

Tabla 1

Recomendaciones en el tratamiento de mantenimiento de las vasculitis asociadas a ANCA

Medicamento y dosis recomendadas	Referencia
AZATIOPRINA 2 mg/kg/día	(8) o
METOTREXATO 15 mg a 25 mg/sem	(11) o
MICOFENOLATO DE MOFETILO 1 a 2 g/día	(13) o
RITUXIMAB 1 gramo IV día 0 y repetir día 15	(17)

Todos los pacientes deben recibir además.

- PREDNISONA (dosis mínima efectiva para mantener la remisión de acuerdo a la escala de actividad BVAS y los títulos de ANCA)⁶.
- TMP/SFM a dosis profilácticas¹⁶.
- Calcio más vitamina D⁶.

recomendable prevenir el desarrollo de osteoporosis con la adición de calcio y vitamina D.

La monitorización con exámenes de laboratorio es recomendable realizarla cada 6 meses, tiempo razonable en el que consideramos posible detectar una recaída, lo cual debe obligarnos a hacer cambios tempranos en la terapia. Nuestras recomendaciones en el tratamiento de mantenimiento de las VAA, de acuerdo a las dosis empleadas en estudios publicados, se resumen en la tabla 1.

Conclusiones

El diagnóstico temprano de las VAA es crucial, particularmente para la supervivencia. La naturaleza sistémica de estas enfermedades debe ser considerada como riesgo alto de pérdida de la función, con un pronóstico pobre en pacientes no tratados; cuanto más rápido se inicie la terapia de inducción a la remisión, habrá menos tiempo de exposición a drogas citotóxicas, lo que permitirá el cambio a la terapia de mantenimiento. A pesar de que aún no se ha establecido el manejo óptimo para mantener la remisión, el conocimiento de las diferentes alternativas de tratamiento, aunado a la vigilancia clínica y manejo multidisciplinario de estos enfermos, puede ayudar a mejorar su pronóstico. Nuevos fármacos están actualmente bajo estudio con lo que en un futuro se pretende mejorar su calidad de vida.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. EUVAS Study Group, 2004 [consultado 4 Jul 2010]. Disponible en: www.vasculitis.org
2. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM*. 1994;87:671-8.
3. Hogan SL, Falk RJ, Chin H, Cai J, Jennette CE, Jennette JC, et al. Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis. *Ann Intern Med*. 2005;143:621-31.
4. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boffa JJ, Ruyard M, Ducroix JP, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2008;359:2790-803.
5. Gayraud M, Guillemin L, Le Toumelin P, Cohen P, Lhote F, Casassus P, et al. French Vasculitis Study Group. Long-term followup of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: analysis of four prospective trials including 278 patients. *Arthritis Rheum*. 2001;44:666-75.
6. Walsh M, Merkel PA, Mahr A, Jayne D. The effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis. A meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62:1166-73.
7. Bosch X, Guilbert A, Espinosa G, Mirapeix E. Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis. A systematic review. *JAMA*. 2007;298:655-6.
8. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med*. 2003;349:36-44.
9. Slot MC, Tervaert JW, Boomsma MM, Stegeman CA. Positive classic antineutrophil cytoplasmic antibody (C-ANCA) titer at switch to azathioprine therapy associated with relapse in proteinase-3-related vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2004;51:269-73.
10. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boffa JJ, Ruyard M, Ducroix JP, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2008;359:2790-803.
11. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Cohen Tervaert JW, Feighery C, Gregorini G, et al. Randomized Trial of Cyclophosphamide Versus Methotrexate for Induction of Remission in Early Systemic Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis (NORAM). *Arthritis Rheum*. 2005;8:2461-9.
12. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boffa JJ, Ruyard M, Ducroix JP, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2008;359:2790-803.
13. Hiemstra T, Walsh M, De Groot K, Hauser T, Mahr A, Pagnoux C, et al. Randomized trial of mycophenolate mofetil vs azathioprine for maintenance therapy in ANCA-associated vasculitis (IMPROVE). *APMIS*. 2009;117 Suppl 127:77-8.
14. Silva F, Specks U, Kalra S, Hogan MC, Leung N, Sethi S, et al. Mycophenolate mofetil for induction and maintenance of remission in microscopic polyangiitis with mild to moderate renal involvement. A prospective open-label pilot trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:445-53.
15. Metzler C, Miehle N, Manger K, Konert I, De Groot K, Hellmich B, et al. Elevated relapse rate under oral methotrexate versus leflunomide for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology*. 2007;46:1087-91.
16. Villa-Forte A. European League against rheumatism/European vasculitis study group recommendations for the management of vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22:49-53.
17. Rhee EP, Laliberte KA, Niles JL. Rituximab as maintenance therapy for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated Vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:1394-400.
18. Martínez V, Cohen P, Pagnoux C, Vinzio S, Mahr A, Mouthon L, et al. Intravenous immunoglobulin for relapses of systemic vasculitides associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: results of a multicenter, prospective, open-label study of twenty-two patients. *Arthritis Rheum*. 2008;58:308-17.