

Manejo de las Vasculitis asociadas a los ANCA

Management of Vasculitis associated ANCA

José Francisco Díaz-Coto¹, Pablo Monge-Zeledón¹, Juan Carlos Contreras-Arias¹, Erick Molina-Guevara¹, Ligia Chaverri-Oreamuno¹, Javier Blanco-Zamora¹, Mónica Mendez-Ceciliano¹

Resumen

Las vasculitis asociadas a ANCA son enfermedades autoinmunes crónicas que se caracterizan por inflamación y destrucción de vasos de pequeño tamaño que clínicamente se traduce en importante morbilidad y alta mortalidad. Existen varias alternativas terapéuticas con efectos adversos serios, las cuales se han implementado en forma arbitraria. El objetivo del presente trabajo fue elaborar un documento de consenso sobre el abordaje terapéutico de esta patología. Este documento nos permitirá tratar a los pacientes bajo un protocolo estandarizado, lo que mejorará el control y seguimiento de los casos y facilitará evaluar la eficacia y seguridad del esquema terapéutico.

Descriptor:

Vasculitis asociadas a ANCA, Ciclofosfamida, Rituximab, tratamiento (Fuente: DeCS – BIREME)

Abstract

The ANCA-associated vasculitis are chronic autoimmune diseases characterized by inflammation and destruction of small vessels that clinically result in significant morbidity and high mortality. These are several therapeutic alternatives with serious adverse effects, which have been implemented arbitrarily. The objective of the present work was to elaborate a consensus document on therapeutic approach of this pathology. This document will allow us to treat patients on their standardized protocol which will improve the control and the follow-up of cases. This will facilitate the evaluation of the effectiveness and safety of the therapeutic scheme.

Keywords:

ANCA-Associated Vasculitis, cyclophosphamide, rituximab, treatment (Source: MeSH-NLM)

INTRODUCCIÓN

La Granulomatosis con Poliangiitis (GPA), la Poliangiitis microscópica (PAM) y la Granulomatosis eosinofílica con Poliangiitis (GEPA) se incluyen dentro del espectro de las vasculitis asociadas a la presencia de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo conocidos como ANCA por su acrónimo del inglés Antineutrophil Cytoplasm Antibody. Los anticuerpos ANCA desencadenan una cascada inflamatoria que ocasiona una lesión endotelial y necrosis de las paredes de los vasos sanguíneos, lo que condiciona daño tisular y eventualmente falla de órganos. Clínicamente se traduce en importante morbilidad y alta mortalidad. Desde la introducción de la ciclofosfamida (CFM) y los glucocorticoides (GC), el pronóstico de la enfermedad mejoró considerablemente, sin embargo por los efectos adversos relacionados a este esquema se han propuesto diferentes alternativas terapéuticas, las cuales se han ido implementando en general en forma arbitraria, por lo que los esquemas terapéuticos empleados son diversos con seguimientos irregulares que conlleva a atrasos en la toma de decisiones con el consecuente perjuicio sobre la evolución de la enfermedad.

El servicio de reumatología del Hospital México de la Caja Costarricense del Seguro Social acuerda establecer un protocolo de manejo de estos pacientes, basado en la evidencia científica relevante y a la experiencia clínica de sus miembros.

METODOLOGÍA

Se hizo una revisión de la literatura en la base de datos de la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos (MEDLINE). La estrategia de búsqueda tuvo como límites de fecha del 01 enero 1970 a 31 junio 2017 y se realizó mediante la combinación de los siguientes términos MeSH (Del inglés, Medical Subject Headings): "Vasculitis ANCA", "Wegener Granulomatosis", "Churg Strauss síndrome", "Granulomatosis polyangiitis", "microscopic polyangiitis", "eosinophilic Granulomatosis polyangiitis", "immunosuppression therapy", "cyclophosphamide", "azathioprine", "methotrexate", "trimethoprim-sulfamethoxazole", "leflunomide", "mycophenolate" y "Rituximab".

1. Servicio de Reumatología, Hospital México, Caja Costarricense del Seguro Social

Citar como: Díaz-Coto JF, Monge-Zeledón P, Contreras-Arias JC, Molina-Guevara E, Et al. Manejo de las vasculitis asociadas a los ANCA. Rev Hisp Cienc Salud. 2017; 3(4): 147-154

Se establecieron como criterios de inclusión artículos con las siguientes características:

Ensayos clínicos controlados y aleatorizados, ensayos clínicos controlados no aleatorizados y estudios de cohortes o de casos y controles.

Se excluyeron revisiones y reporte de casos, también se excluyeron los artículos con idiomas diferentes al español y el inglés. Después de seleccionar los artículos definitivos, se procedió a describir los hallazgos más relevantes que sirve como marco teórico para proponer los ítems del protocolo para el manejo de las vasculitis asociadas a ANCA. Cada uno de los ítems fue analizado y modificado hasta lograr un consenso unánime.

REVISIÓN

En 1973 Fauci y Wolf¹ publican por primera vez la utilidad de la CFM en el tratamiento de la Granulomatosis de Wegener (GW). Seis años después Fauci y colaboradores² publican un estudio abierto de pacientes con vasculitis sistémica activa refractaria a GC. Concluyen que la CFM es claramente el agente citotóxico más efectivo para la GW y que los resultados del estudio sugieren fuertemente que debería ser el tratamiento de elección. En 1984³, el mismo grupo publica su experiencia prospectiva de 21 años en el tratamiento de 85 pacientes con GW con el protocolo de CFM oral y Prednisona (PDN), concluyen que este esquema logra un alto índice de remisión.

En 1992, Hoffman y colaboradores⁴ publican la experiencia del National Institute of Health (NIH) de 158 pacientes con GW, encuentran que, a pesar de la eficacia del esquema anterior, la enfermedad se acompaña de una alta morbilidad relacionada a las recidivas y a los efectos adversos de los medicamentos. Posteriormente, dos estudios^{5,6} valoran la utilidad de la CFM IV, no mostrando superioridad al esquema oral. Por otro lado, Guillevin y colaboradores⁷ en otro estudio consideran que el uso de CFM IV en pulsos reduce su dosis acumulada y por lo tanto disminuye los eventos infecciosos. Adu y colaboradores⁸ demostraron que tanto el uso de CFM por un corto periodo y sustituida por Azatioprina (AZA), como el uso de CFM IV en pulsos, ambos esquemas asociados a GC, no son menos efectivos que el esquema oral continuo.

En 1998 Haubitz y colaboradores⁹ logran reducir la dosis acumulada de CFM en un 57% con el esquema de pulsos mensuales con el mismo perfil de eficacia y seguridad, lo cual fue corroborado en el 2009 por el grupo europeo del estudio de las vasculitis¹⁰ y en su estudio de extensión¹¹ lo gran evidenciar que el grupo de pacientes con CFM IV tiene mayor riesgo de recaída, especialmente los pacientes con anticuerpos proteinasa 3 positivos. Pagnoux y colaboradores¹² demostraron que la estrategia de CFM IV en bolos con dosis fijas de 500mg cada quince días, con un máximo de 6 bolos, era tan eficaz como el esquema convencional de CFM IV en bolos en pacientes mayores de 65 años con vasculitis.

Los anteriores estudios han demostrado que la CFM es eficaz como tratamiento de inducción en las vasculitis, sin embargo, entre un 10 y 25% de los pacientes son refractarios por lo que es necesario considerar otros esquemas de tratamiento. En ese sentido, Stone y colaboradores llevan a cabo el estudio "Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis (RAVE)"¹³, sin encontrar una diferencia estadísticamente significativa entre Rituximab y CMF oral continua.

Basados en la evidencia expuesta se concluye que la CFM es un tratamiento efectivo en la fase de inducción y que el Rituximab representa una alternativa eficaz en los casos refractarios o con contraindicación para la CFM.

En 1992 el grupo del NIH¹⁴ proponen al Metotrexate (MTX) como una alternativa terapéutica a la CFM para aquellos pacientes con GW cuya enfermedad no pone en peligro la vida de los pacientes o en quienes han presentado una toxicidad a la CFM. Langford y colaboradores¹⁵ en 1999 consideran al MTX como una alternativa menos tóxica como terapia de mantenimiento. Sin embargo, en el 2002, Rheinhold-Keller y colaboradores¹⁶ llaman la atención el gran número de reactivaciones renales que observaron durante la terapia de mantenimiento con MTX luego de la inducción con CFM y en el 2007 Metzler y colaboradores^{17,18} tienen que suspender el estudio que pretendía comparar la Leflunomida vs. MTX como tratamiento de mantenimiento por la alta incidencia de reactivaciones mayores en el brazo de MTX. Los autores consideran que la Leflunomida a dosis de 30 mg x día podría ser efectiva en prevenir eventos adversos mayores en pacientes con GW, sin embargo, la frecuencia de eventos adversos a esa dosis limita su uso.

El otro agente inmunosupresor AZA que había sido utilizado en forma empírica en el mantenimiento de las vasculitis, lleva a Jayne y colaboradores en el 2003¹⁹ a evaluar si la exposición de la CFM podría reducirse en pacientes con Vasculitis asociada a ANCA con una sustitución temprana por la AZA en el momento de la remisión. Los resultados de su estudio apoyan el concepto de un tratamiento agresivo para la enfermedad activa y una terapia de mantenimiento menos intensiva. Este esquema permite el uso de CFM para las reactivaciones minimizando la exposición a la misma. Indican que es posible reducir la exposición de la CFM y sus efectos tóxicos sin aumentar el índice de reactivaciones.

El grupo francés de estudio de las vasculitis²⁰ compara en el 2008 los dos agentes más utilizados como tratamiento de mantenimiento: AZA a 2 mg/Kg/día o MTX a 25 mg/semana. Los autores concluyen que ambos medicamentos son alternativas similares en el mantenimiento de la remisión en la GW y en la PAM. Para principios del 2010, el esquema de mantenimiento con mayor evidencia era AZA. Walsh y colaboradores²¹ publican en 2014 la extensión del estudio CYCA-ZAREM, el desenlace principal fue el porcentaje de reactivaciones.

En el grupo de AZA el porcentaje fue mayor que la del grupo de CFM, sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Los autores enfatizan que los esquemas que procuran reducir la exposición de CFM a menos de 1 año presentan mayor riesgo de exacerbaciones a pesar de una falta de significancia estadística. Por lo tanto, si una exposición inicial mayor de CFM reduce el riesgo de exacerbaciones a largo plazo, se debería de escoger este esquema en pacientes con alto riesgo de reactivación.

Langford y colaboradores²² en 2004, describen los resultados de 14 pacientes con GW activa tratados en forma prospectiva con el régimen estándar de CFM oral diaria y GC hasta lograr la remisión, luego fueron continuados con Micofenolato de Mofetilo (MMF) como mantenimiento. Los autores consideran que el perfil de seguridad del MMF en pacientes con GW es favorable; sin embargo, el índice de reactivaciones es similar a otros inmunosupresores. Se requieren estudios aleatorizados más grandes y prolongados para apreciar mejor el rol del MMF en el tratamiento de la GW.

En el año 2013 se publican los resultados del estudio de extensión del RAVE²³, los pacientes que habían logrado la remisión se siguieron hasta los 18 meses. El grupo de CFM se continuó con AZA, no hubo una diferencia significativa entre ambos grupos en cuanto a la eficacia, incluyendo el porcentaje de pacientes en remisión, la duración de la remisión, el número de reactivaciones o la severidad de las reactivaciones. Encuentran que los pacientes proteinasa 3 positivos y con el diagnóstico de GW tienen mayor probabilidad de reactivarse. En el subgrupo de pacientes que presentaban una reactivación, la terapia con Rituximab mostró superioridad al tratamiento con CFM y AZA a los 6 y 12 meses. El tratamiento con Rituximab tuvo el mismo grado de eficacia que la inmunosupresión por 18 meses con CFM y AZA.

Guillevin y colaboradores en el 2014 publican el estudio "Maintenance of Remission using Rituximab in Systemic ANCA-associated Vasculitis (MAINRITSAN)"²⁴. Un estudio no ciego, aleatorizado donde compararon el uso del Rituximab versus la AZA, luego de la inducción con CFM y PDN en pacientes con Granulomatosis con Poliangeitis, Poliangeitis microscópica y vasculitis ANCA limitada al riñón. Posterior a la inducción con CFM se dio terapia de mantenimiento con Rituximab a 500 mg x infusión los días 0 y 14 y luego a los 6, 12 y 18 meses de la primera infusión. A los pacientes con AZA se les indicó una dosis de 2 mg/Kg/día x 12 meses, luego 1.5 mg/Kg/día por 6 meses y por último a 1 mg/Kg/día por 4 meses. La dosis de PDN 1 mg/Kg/día se iba disminuyendo y la decisión de suspenderla, después del mes 18, quedaba a discreción del investigador. Al finalizar el estudio, a los 28 meses, 29% de los pacientes con AZA presentaron una exacerbación, mientras que solo el 5% de los pacientes en el grupo de Rituximab. No hubo diferencias significativas entre ambos esquemas en cuanto a efectos adversos relacionados o no a las drogas. El estudio demuestra la efectividad del uso de Rituximab semestral en el tratamiento de mantenimiento de la Granulomatosis asociada a Poliangeitis proteinasa 3 positiva.

Posterior al análisis de la evidencia científica disponible, se concluye que el tratamiento que ha demostrado la mayor eficacia en el mantenimiento de la remisión es el Rituximab en aplicaciones semestrales. Así también, el empleo de la plasmaféresis en el tratamiento de las vasculitis ha sido un tema de debate, siendo los dos principales escenarios de uso el compromiso renal severo y la hemorragia alveolar difusa. En el 2007, Jayne y colaboradores²⁵ realizan un estudio clínico aleatorizado en pacientes con vasculitis asociadas a ANCA de reciente inicio con creatininas séricas mayores a 5.8 mg/dL o que requerían diálisis, fueron distribuidos para recibir solo el tratamiento estándar con Metilprednisolona y CFM o además siete sesiones de plasmaféresis. A los 12 meses la recuperación renal ocurrió en el 69% en el grupo de plasmaféresis vs el 49% en el grupo de la terapia estándar. En el estudio de extensión a los 5 años se corroboró el beneficio de la plasmaféresis en reducir el riesgo de evolucionar a insuficiencia renal terminal, sin diferencia en cuanto a la mortalidad²⁶. En cuanto al uso de la plasmaféresis en el manejo de la hemorragia alveolar difusa no hay evidencia científica contundente que lo apoye. El papel definitivo de la plasmaféresis se definirá con el estudio clínico aleatorizado "Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis (PEXIVAS)"²⁷.

Después del análisis y discusión de la evidencia disponible se establecen los ítems del protocolo para el manejo de las Vasculitis ANCA positivas con compromiso sistémico, los cuales son analizados y modificados por parte de todos los miembros del Servicio de Reumatología del Hospital México hasta lograr un consenso unánime.

Protocolo de manejo propuesto

El esquema terapéutico se divide en dos fases: Inducción y mantenimiento. Definimos como fase de Inducción el periodo desde el inicio del tratamiento hasta lograr la remisión según el Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)²⁸, donde se define por la presencia de ningún criterio mayor y menos de tres criterios menores. La fase de mantenimiento se inicia luego de que el paciente haya completado el tratamiento de inducción y se encuentre en remisión para continuar con un medicamento que permita mantenerlo en esta condición con un perfil de seguridad adecuado. (Gráfico 1).

Previo a la Inducción

Completar el Protocolo para la valoración previa al uso de terapias biológicas e inmunosupresión farmacológica en patologías reumatológicas de nuestro centro²⁹.

Establecer el grado de actividad según el puntaje del BVAS.

Fase de Inducción

Corticoesteroides

Se inicia metilprednisolona 1 gramo por día I.V. por tres días consecutivos. Al cuarto día se continua con prednisona a 0.5mg/Kg/día V.O. por 30 días. Se continuará con un esquema de descenso de 0.1 mg/Kg/día mensualmente hasta su suspensión o dosis mínima requerida.

Ciclofosfamida

Simultáneamente se agrega CFM 0.75 mg x m² de área de superficie corporal IV c/4 semanas sin superar el gramo por infusión por seis meses. Esta dosis se modificará en pacientes con deterioro de la función renal, en quienes la dosis será de 0.5 mg x m² de área de superficie corporal y en pacientes mayores de 65 años que la dosis por pulso será de 500 mg. cada quince días en número de seis.

Los pacientes serán valorados mensualmente. En cada consulta se valorará la actividad de la enfermedad según el BVAS, posibles efectos adversos y adherencia a la terapia. Si el paciente se mantiene estable, ha mejorado o incluso se encuentra en remisión se continúa el mismo esquema. Si a la mitad del ciclo propuesto el paciente ha empeorado o al mes de completar el esquema definido el paciente no ha logrado la remisión se considera un caso refractario y se procede al segundo esquema de inducción con Rituximab.

Rituximab

El Rituximab se utilizará como esquema de inducción en las siguientes situaciones:

- a. Pacientes de nuevo diagnóstico
 - Mujeres en edad fértil mayor o igual a 30 años que deseen concebir.
 - Pacientes que rehúsen el uso de CFM por temor a sus efectos adversos o que presenten contraindicaciones a la CFM.
- b. Pacientes con aumento de un criterio mayor o al menos tres criterios menores del BVAS al cabo de 4 semanas del inicio del tratamiento con CFM.
- c. Reducción de la actividad clínica menor a un 50% con BVAS a las ocho semanas de iniciada la CFM.
- d. Enfermedad persistente: BVAS con un ítem mayor o al menos tres ítems menores un mes después de finalizado el esquema propuesto*.
- e. Pacientes que han presentado una recaída una vez que habían logrado la remisión, con al menos un criterio mayor o tres menores del BVAS.
- f. Pacientes con efectos adversos a la Ciclofosfamida.

*Aquellos pacientes que presenten una recaída con uno o dos ítems menores del BVAS serán tratados nuevamente con GC.

La dosis en inducción de Rituximab es de 375 mg/m² de superficie corporal, semanalmente por cuatro semanas, simultáneamente al uso de los corticoesteroides a las dosis mencionadas anteriormente.

Plasmaféresis

La plasmaféresis se utilizará únicamente en las siguientes situaciones:

- a. Glomerulonefritis rápidamente progresiva (Disminución del aclaramiento de creatinina menos del 50% en tres meses).

- b. Hemorragia Alveolar Difusa (Terapia compasiva).

Se utilizará por siete sesiones en un periodo de 2 semanas.

Fase de Mantenimiento

Rituximab

- a. Los pacientes que fueron inducidos con CFM, recibirán la primera infusión de Rituximab al mes de la última infusión de CFM.

- b. Los pacientes inducidos con Rituximab, recibirán la fase de mantenimiento al año de la última aplicación.

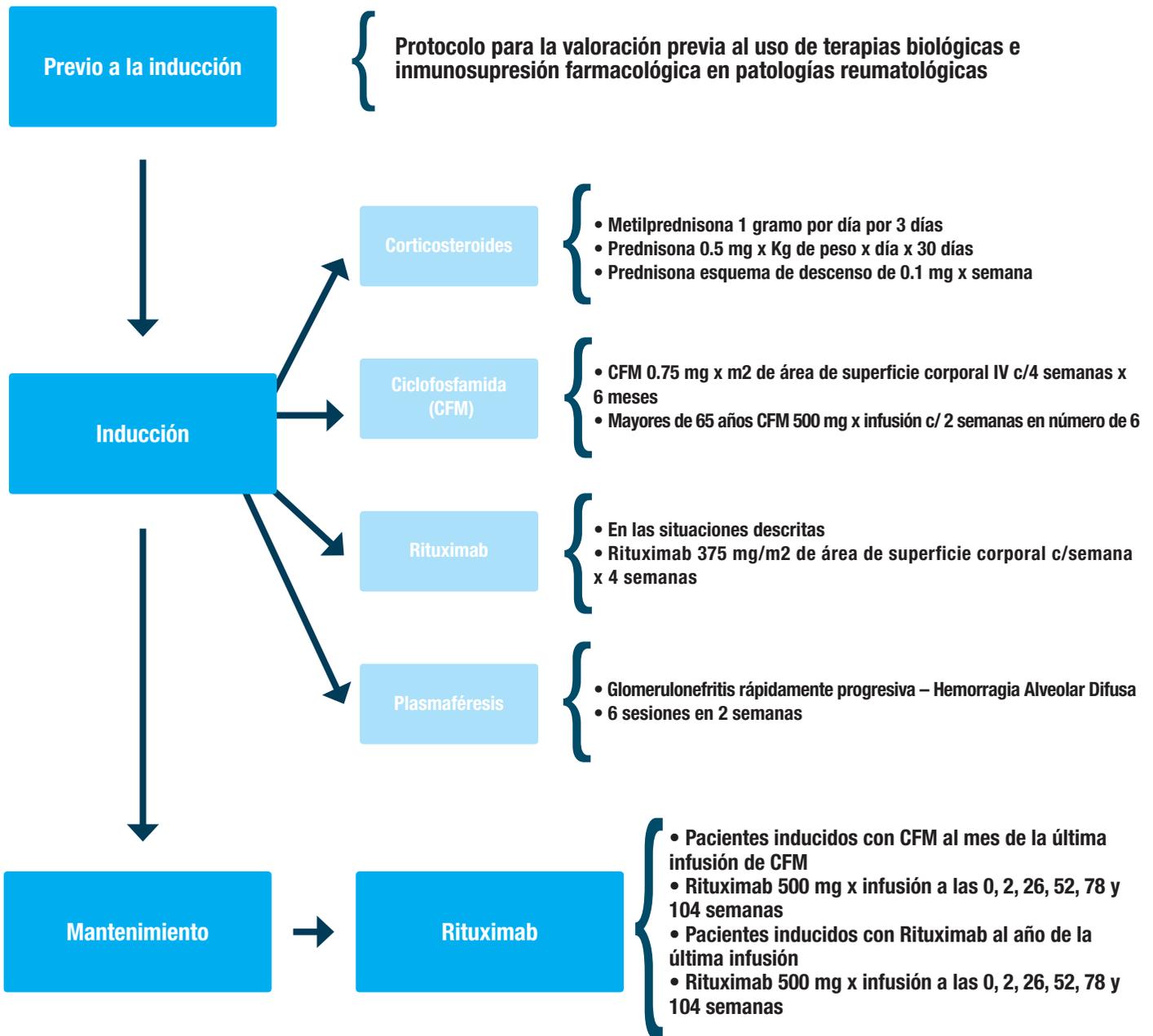
- La dosis en mantenimiento de Rituximab es de 500 mg por infusión las semana 0, 2, 26, 52, 78 y 104.

- Previo a cada aplicación de Rituximab se valorarán los niveles de inmunoglobulinas. Si se detecta una hipogamaglobulinemia se referirá a hematología.

- Se considera una reactivación si el paciente en un periodo menor a los 6 meses de la última infusión con Rituximab presenta al menos un criterio mayor o tres menores del BVAS. Aquellos pacientes que presenten una recaída con uno o dos ítems menores del BVAS serán tratados nuevamente con GC.

- Los pacientes seguirán control en la Clínica de Atención especializada en Reumatología de Vasculitis cada 3 meses y en caso de cualquier nueva manifestación sugestiva de reactivación deberá presentarse a la consulta externa para su valoración.

Gráfico 1. Lista de los pasos a seguir en el manejo de la vasculitis asociada a ANCA

**FINANCIAMIENTO**

Autofinanciado.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fauci A, Wolf S. Wegener's granulomatosis: Studies in eighteen patients and review of the literature. *Medicine* 1973; 52: 535–561.
2. Fauci A, Katz P, Haynes B, Wolf S. Cyclophosphamid therapy of severe systemic necrotizing vasculitis. *N Eng J Med* 1979; 301: 235-238.
3. Fauci A, Haynes B, Katz P, Wolf S. Wegener's granulomatosis: Prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 Years. *Ann Intern Med* 1983; 98: 76-85.
4. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, Rottem M, Fauci AS: Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992; 116:488-498.
5. Hoffman G, Leavitt R, Fleisher T, Minor J, Fauci A. Treatment of Wegener's granulomatosis with intermittent high-Dose intravenous cyclophosphamid. *Am J Med* 1990; 89: 403-410.
6. Reinhold-Keller E, Schnabel A, Schmitt WH, Heller M, Beigel A, Duncker G, et al. Influence of disease manifestation and antineutrophil cytoplasmic antibody titer on the response to pulse cyclophosphamide therapy in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 919–24.
7. Guillevin L, Cordier JF, Lhote F, Cohen P, Jarrousse B, Royer I, et al. A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 1997;40: 2187–98.
8. Adu D, Pall A, Luqmani R a, Richards NT, Howie AJ, Emery P, et al. Controlled trial of pulse versus continuous prednisolone and cyclophosphamide in the treatment of systemic vasculitis. *Q J Med* 1997; 90: 401–9.
9. Haubitz M, Schellong S, Gobel U, Schurek HJ, Schaumann HJ, Koch KM, Brunkhorst R. Intravenous pulse administration of cyclophosphamide versus daily oral treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and renal involvement a prospective, randomized study. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1835–44.
10. De Groot K, Harper L, Jayne DRW, Suarez LFF, Gregorini G, Gross WL, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150: 670–80.
11. Harper L, Morgan MD, Walsh M, Hoglund P, Westman K, Flossmann O, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 955–60.
12. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford C, Hoffman GS, Kallenberg CGMI. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363: 221-32.
13. Pagnoux C, Thomas Quéméneur T, Ninet J, Diot E, Kyndt X, de Wazieres B, Reny JL, Puechal X, le Berruyer PY. Treatment of Systemic Necrotizing Vasculitides in Patients Aged Sixty-Five Years or Older. *Arthritis Rheum* 2015; 67: 1117-1127
14. Stegeman CA, Tervaert JW, De Jong P, Kallenberg C . Trimethoprim–sulfamethoxazole (Co-Trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. *N Eng J Med*; 1996; 335: 16-20.
15. Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS, Fauci AS. The treatment of Wegener's granulomatosis with glucocorticoids and methotrexate. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 1322–9.
16. de Groot K, Reinhold-Keller E, Tatsis E, Paulsen J, Heller M, Nolle B, Gross WI. Therapy for the maintenance of remission in sixty-five patients with generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1991; 36: 2052-2061.
17. Langford CA, Talar-Williams C, Barron KS, Sneller MC. A staged approach to the treatment of Wegener's granulomatosis: Induction of remission with glucocorticoids and daily cyclophosphamide switching to methotrexate for remission maintenance. *Arthritis Rheum*. 1999; 42: 2666–73.

18. Reinhold-Keller E, Fink COE, Herlyn K, Gross WL, Groot KDE. High rate of renal relapse in 71 patients with Wegener's granulomatosis under maintenance of remission with low-dose methotrexate. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 326–332.
19. Metzler C, Fink C, Lamprecht P, Gross WL, Reinhold-Keller E. Maintenance of remission with leflunomide in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology* 2004; 43: 315–320.
20. Metzler C, Miehle N, Manger K, Groot K De, Hellmich B, Gross WL. Elevated relapse rate under oral methotrexate versus leflunomide for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology* 2007; 46: 1087–109.
21. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JWC, Dadoniené J, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med*. 2003; 349: 36–44.
22. Ducroix J, Kyndt X, Lifermann F, Papo T, Lambert M, Ph D, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Eng J Med* 2008; 359: 2790-803.
23. Walsh M, Faurischou M, Berden A, Flossmann O, Bajema I, Hoglund P, et al. Long-term follow-up of cyclophosphamide compared with azathioprine for initial maintenance therapy in anca-associated vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014; 9: 1571–6.
24. Langford CA, Talar-Williams C, Sneller MC. Mycophenolate mofetil for remission maintenance in the treatment of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2004; 51:278-283
25. Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS, Kallenberg CGM, St. Clair EW, Fessler BJ. Efficacy of remission-Induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2013;369:417-27.
26. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P, Maurier F, Decaux O, Ninet J, Gobert P. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Eng J Med* 2014; 371:1771-80.
27. Jayne DRW, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, Mirapeix E, Savage CO. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2180–2188.
28. Walsh M, Catapano F, Szpirt W, Thorlund K, Bruchfeld A, Guillevin L, Haubitz M, Merkel PA, Peh C, Pusey C, Jayne D. Plasma exchange for renal vasculitis and idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis: a metaanalysis. *Am J Kidney Dis* 2011, 57:566–574.
29. Walsh M, Merkel PA, Peh Chen Au, Szpirt W, Guillevin L, D Pusey C, deZoysa J, Ives N, Clark WF. Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis (PEXIVAS): protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2013, 14:73 doi:10.1186/1745-6215-14-73.

Correspondencia:

José Francisco Díaz Coto
Email: jfdiaz@racsa.co.cr

Revista
UH CIENCIAS DE
LA SALUD

Las Ediciones anteriores de la Revista Hispanoamericana de Ciencias de la Salud
están disponibles en:

www.redib.org



© Los autores. Este artículo es publicado por la Revista Hispanoamericana de Ciencias de la Salud. Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons Atribución-CompartirIgual 4.0 Internacional. (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>), que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citada.