

Original

Encuesta de manejo de las vasculitis ANCA asociadas por reumatólogos y nefrólogos de Paraguay

Magali Zanotti-Cavazzoni¹

¹Sociedad Paraguaya de Reumatología, Asunción, Paraguay

RESUMEN

Fecha de envío

05/10/2019

Fecha de aprobación

20/10/2019

Palabras claves

Vasculitis ANCA-asociadas, Paraguay, Encuesta, Guías de Manejo

Autor para

correspondencia:

Correo electrónico:
dramagalizanotti@gmail.com
(M. Zanotti-Cavazzoni)

Introducción: Las vasculitis ANCA asociadas son patologías infrecuentes, pero pueden tener consecuencias devastadoras si no son diagnosticadas y tratadas a tiempo. Su diagnóstico no siempre es fácil y el manejo por lo general requiere un equipo multidisciplinario de médicos. Las guías EULAR del 2016 delimitan recomendaciones de manejo.

Objetivo: El objetivo de este estudio es describir el manejo de las vasculitis ANCA asociadas por nefrólogos y reumatólogos de Paraguay.

Materiales y Métodos: Encuesta electrónica de 10 preguntas a través de Survey Monkey, en base a los puntos claves establecidos a las últimas guías de manejo EULAR- ERA/ EDTA. La encuesta fue enviada por correo electrónico a todos los reumatólogos y nefrólogos de adultos registrados en la Sociedad Paraguaya de Reumatología y la Sociedad Paraguaya de Nefrología, respectivamente. Las respuestas fueron exportadas a Excel y analizadas con SPSS.

Resultados: Hubo una participación de 62%. La mayoría de los profesionales (75%) realizan biopsias diagnósticas. Las biopsias más frecuentemente realizadas son las renales. El tratamiento de inducción más frecuentemente utilizado fue glucocorticoides y ciclofosfamida, y el de mantenimiento varió según la especialidad. El 80% de los encuestados reporta realizar terapia de mantenimiento por al menos 24 meses.

Conclusión: Existe buena concordancia entre el manejo de las vasculitis ANCA por reumatólogos y nefrólogos de Paraguay y las recomendaciones de manejo de vasculitis ANCA propuesta por EULAR- ERA/EDTA en el 2016. Se necesitarán estudios posteriores para determinar la razón de las discordancias en algunas recomendaciones.

Survey regarding ANCA associated vasculitis management by rheumatologists and nephrologists in Paraguay

ABSTRACT

Keywords

ANCA associated vasculitis, Paraguay, Survey, Management Guidelines

Introduction: ANCA associated vasculitis are rare, but can have devastating consequences if not diagnosed and treated in a timely manner. Diagnosis can be difficult and management generally requires a multidisciplinary team. EULAR management guidelines were published in 2016, and outline a series of recommendations.

Objective: The objective of this survey was to describe ANCA vasculitis management by nephrologists and rheumatologists in Paraguay and compare them to current guidelines.

Material and method: Methods- 10 question survey generated through Survey Monkey,

based on key points/recommendations outlined in the EULAR- ERA/EDTA guidelines. The survey was sent to adult rheumatologist and nephrologists registered with the Paraguayan Rheumatology Societies and the Paraguayan Nephrology Society. Answers were exported to Excel and analyzed with SPS.

Results: We had a 62% participation rate. Most professionals (75%) obtain diagnostic biopsies. Renal biopsies were the most frequently obtained. Cyclophosphamide and Glucocorticoids were the most frequently used induction treatment, and maintenance treatment varied according to specialty. Eighty percent of respondents maintain treatment for at least 24 months.

Conclusion: ANCA associated vasculitis management by rheumatologist and nephrologist in Paraguay is in accordance to recommendations made EULAR- ERA/EDTA management guidelines in 2016. Further studies are needed to determine reason for some of the differences encountered.

Corresponding author

Email:
dramagalizanotti@gmail.com
(M. Zanotti-Cavazzoni)

INTRODUCCIÓN

Las vasculitis ANCA asociadas son un grupo de enfermedades sistémicas que se caracterizan por la inflamación necrotizante de vasos principalmente de pequeño calibre y la ausencia de depósitos de inmunocomplejos en la patología renal. Dentro del grupo se describen a la granulomatosis con poliangeitis (GPA), la poliangeitis microscópica (MPA), la vasculitis renal limitada (RLV) y la poliangeitis eosinofílica granulomatosa (EGPA). Son enfermedades infrecuentes con una prevalencia mundial estimada en 4.6-18 casos por 100,000 individuos y una incidencia anual de 1.2 a 2 casos por 100,000¹. La prevalencia de estas enfermedades en poblaciones latinoamericanas aún no está extensamente estudiada.

Un estudio de Perini et al, reporta que la prevalencia en Argentina es similar a las reportadas en otros lugares del mundo¹. No existen estudios de prevalencia en Paraguay.

El sistema de clasificación más utilizado en la última década es la clasificación de Chapel Hill, cuya última revisión se produjo en el 2012. La misma clasifica a las vasculitis de acuerdo al tamaño de vasos principalmente afectados e incorpora a los ANCA que anteriormente no habían sido incluidos².

A pesar de contar con marcadores serológicos altamente específicos, los ANCA (anticuerpos anti citoplasmáticos de neutrófilos), el diagnóstico no siempre es fácil. Las manifestaciones clínicas son variadas y no específicas, pudiendo manifestarse todas a la vez o a través de meses. El diagnóstico precoz y el tratamiento apropiado modifican el pronóstico de la enfermedad y pueden preservar la función del órgano. Por su carácter autoinmune multisistémico y su frecuente compromiso renal, los reumatólogos y nefrólogos son

los profesionales más frecuentemente involucrados en el manejo de las mismas.

El objetivo de este trabajo es de describir el manejo actual de las vasculitis ANCA asociadas por nefrólogos y reumatólogos de Paraguay, y ver si se adecuan a las últimas guías de manejo propuestas por la Liga Europea contra el reumatismo en colaboración con la Asociación Europea Renal y la Asociación Europea de Diálisis y Trasplante Renal (EULAR – ERA/EDTA) en el 2016.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional prospectivo realizado a través de encuestas. Se diseñó una encuesta electrónica de 10 preguntas relacionadas al manejo de las vasculitis ANCA en base a las últimas recomendaciones de manejo propuestas por EULAR- ERA/EDTA en el 2016. Las encuestas fueron realizadas en la plataforma virtual de Survey Monkey, y enviadas por correo electrónico a todos reumatólogos y nefrólogos de adultos de la Sociedad Paraguaya de Reumatología y la Sociedad Paraguaya de Nefrología. Las respuestas de cada especialista fueron exportadas a una planilla Excel y analizadas con SPS.

RESULTADOS

Se enviaron un total de 97 encuestas. Se obtuvieron 60 respuestas con un porcentaje de participación de aproximadamente 62%. El porcentaje de respuestas de los nefrólogos fue del 50.8% y de los reumatólogos fue del 71.4%. El 53% de los nefrólogos participantes se encuentran practicando la profesión por menos de

Figura 1 ¿En que porcentaje de pacientes obtiene biopsias diagnósticas?

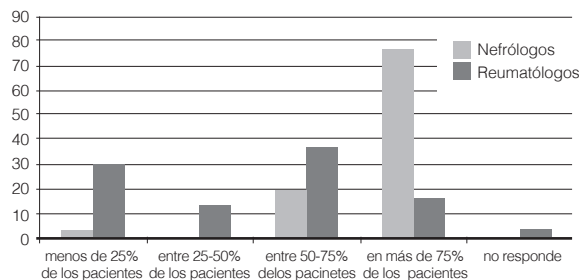


Figura 2 ¿Qué tipo de biopsias realiza con mayor frecuencia en el manejo de las vasculitis ANCA asociadas?

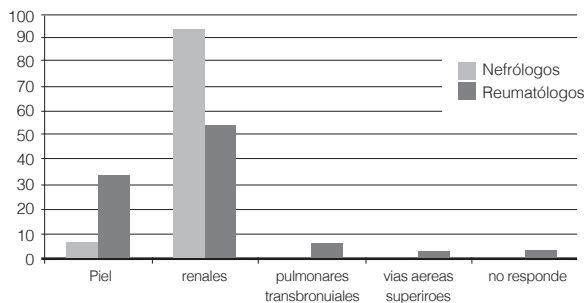


Figura 3 ¿Cuál es el tratamiento de inducción que utiliza con mayor frecuencia para el tratamiento de las Vasculitis con compromiso orgánico severo?

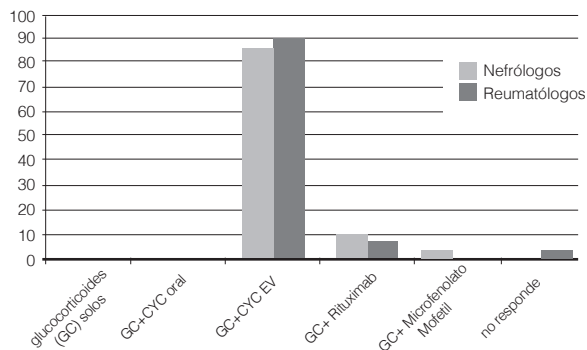
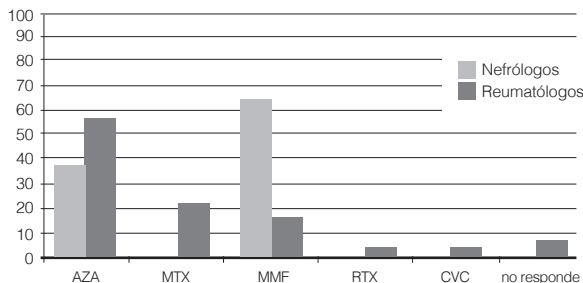
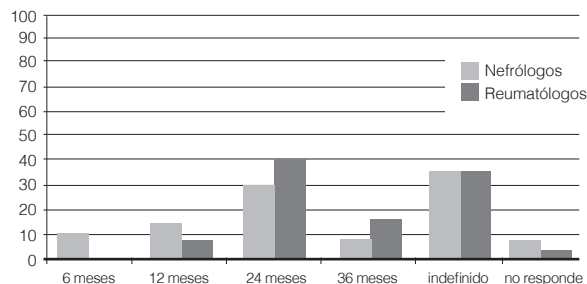


Figura 4 ¿Qué terapia de mantenimiento utiliza con mayor frecuencia?



10 años, mientras que en el grupo de reumatólogos, esta cifra ascendió a 73.3%. Ochenta y tres por ciento (83,3%) de los encuestados declararon trabajar predominantemente en el sector público. Treinta y nueve (de 60) profesionales reportan solicitar la participación de otro especialista afín en el cuidado de 50% o más de

Figura 5 ¿Por cuánto tiempo administra el tratamiento de mantenimiento luego de la inducción de la remisión?



sus pacientes con vasculitis ANCA. Esta cifra fue similar tanto entre nefrólogos como reumatólogos.

La mayoría de los encuestados (75%) realiza biopsias diagnósticas en 50% o más de sus pacientes. Al analizar por sub especialidad, un 76,6% de los nefrólogos obtiene biopsias diagnósticas en la mayoría de sus pacientes (más del 75% de los pacientes) comparado a un 16.6% de los reumatólogos. Treinta por ciento (30%) de los reumatólogos participantes reportó realizar biopsias diagnósticas en menos del 25% de sus pacientes. En más del 70% de los casos, las biopsias realizadas fueron renales, seguidas en frecuencia por las biopsias cutáneas (20%).

El tratamiento de inducción más frecuentemente utilizado para las vasculitis graves es la ciclofosfamida con glucocorticoides (83%). Solo el 8,3% de los profesionales reporta utilizar rituximab como tratamiento de elección para la inducción. Se detectaron diferencias en el manejo de los casos de vasculitis limitadas entre reumatólogos y nefrólogos. Los reumatólogos reportan usar metotrexato o azatioprina en igual medida (43% vs 40% respectivamente) asociado a glucocorticoides. Los nefrólogos sin embargo, reportan uso de azatioprina y glucocorticoides, micofenolato y glucocorticoides e inmunomoduladores sin glucocorticoides en igual proporción (26.6 %, 23.3% y 23.3% respectivamente). Sólo un nefrólogo reporto usar metotrexato con glucocorticoides para el tratamiento de las vasculitis limitadas. El 78% del total de encuestados, tanto nefrólogos como reumatólogos, reporta usar plasmaferesis en menos de 25% de sus pacientes durante el tratamiento de inducción.

En cuanto al tratamiento de mantenimiento, existió una clara preferencia por parte de los reumatólogos por la azatioprina, utilizándose ésta droga en aproximadamente 57% de los casos, seguida por metotrexato o micofenolato mofetil en aproximadamente igual proporción (16% para cada uno). El 63% de los nefrólogos reportó usar micofenolato mofetil para la etapa de mantenimiento, siendo la azatioprina la segunda droga

más comúnmente utilizada (36,6%). La gran mayoría de los profesionales (80%) reporta realizar el tratamiento de mantenimiento por al menos 24 meses. Es notorio que de éste grupo, 30% tanto de los nefrólogos como los reumatólogos reporta mantener la terapia inmunomoduladora de manera indefinida.

DISCUSIÓN

Las vasculitis ANCA asociadas son enfermedades de poca prevalencia y compromiso multisistémico. Su diagnóstico se ve frecuentemente retrasado por la variedad de síntomas y su inespecificidad y porque aún no contamos con criterios diagnósticos. En las últimas décadas, estudios randomizados controlados han cambiado el manejo de las vasculitis ANCA asociadas. El tratamiento con inmunosupresores y corticoides ha modificado la mortalidad y el pronóstico de las vasculitis ANCA, sin embargo no está exento de efectos secundarios y toxicidad³⁻⁵. Estudios más recientes se han enfocado en reducir la toxicidad a largo plazo y prevenir recaídas⁶⁻⁸.

En vista de los recientes avances, distintas sociedades han unificado criterios y propuesto guías de manejo para optimizar el tratamiento y mejorar el pronóstico de nuestros pacientes. En Latino América existen tres guías vigentes, ninguna de las cuales tuvo un enfoque global de las vasculitis. La guía Argentina⁹ publicada en el 2016, y la guía chilena¹⁰ publicada en el 2018, provienen de las sociedades de nefrología de dichos países y tienen un enfoque específico en las vasculitis ANCA con afectación renal, mientras que la guía brasilera, de la Sociedad Brasileira de Reumatología, hace recomendaciones relacionadas al tratamiento de inducción. Las guías de manejo propuestas por EULAR en colaboración con ERA-EDTA (Asociación Europea Renal, Asociación Europea de Diálisis y Trasplante) en el 2008 y recientemente actualizadas en el 2016, son quizás la colaboración internacional con mayor número de países participantes y mayor difusión a nivel mundial, por lo cual fue utilizada como base para la elaboración de la encuesta analizada en éste estudio.

Dada la complejidad del manejo de las vasculitis ANCA, las guías recomiendan el manejo de éstas enfermedades en centros especializados. Si bien no existen centros especializados específicamente en vasculitis en el país, el 65% de los encuestados reportó solicitar la colaboración de otra especialidad a fin en el manejo de sus pacientes, lo que sugiere un alto grado de colaboración entre especialidades. Esta tendencia a la colaboración era mayor para los nefrólogos que

los reumatólogos y en los especialistas (nefrólogos y reumatólogos) con menos de 10 años de ejercicio de profesión.

La anatomía patológica es el gold estándar para el diagnóstico de las vasculitis ANCA. La gran mayoría de los profesionales encuestados (75%) obtiene biopsias diagnósticas en 50% o más de sus pacientes, y las biopsias más frecuentes son las renales (73%). Estas cifras concuerdan con las recomendaciones actuales de intentar certificar el diagnóstico por patología. La alta prevalencia de biopsias renales probablemente obedece al alto rendimiento diagnóstico de este tipo de biopsias, que en GPA se aproxima a 91%⁸. No se puede descartar un sesgo poblacional, ya que un alto porcentaje de nuestra población encuestada son nefrólogos, quienes posiblemente prefieran la biopsia renal. Es notorio además que un tercio de los reumatólogos realiza biopsias confirmatorias infrecuentemente (menos de 25% de los pacientes) o no las realiza. La cifra es interesante considerando que la biopsia proporciona no solamente seguridad diagnóstica sino pronóstico en caso de las biopsias renales. Las barreras económicas para la biopsia renal en el sector público probablemente también inciden en esta cifra.

El tratamiento de inducción para las vasculitis graves más utilizado fue la combinación de glucocorticoides y ciclofosfamida (83%). A pesar de que las guías EULAR recomiendan la ciclofosfamida y el rituximab indistintamente, y de la existencia de artículos recientes que comprueban la no inferioridad del rituximab en relación a la ciclofosfamida¹¹, solo el 8,3% de nuestros encuestados reporta usar rituximab como tratamiento de elección en inducción. Es posible que el bajo uso de rituximab esté relacionado al costo de la medicación en nuestro medio, y la dificultad para acceder al mismo a nivel público. En cuanto al tratamiento de inducción de las vasculitis limitadas, existió un alto porcentaje de uso de Azatioprina, tanto en nefrólogos como en reumatólogos, a pesar de no ser unas de las drogas recomendadas para esta situación clínica. Es importante reconocer, sin embargo, una debilidad de nuestra encuesta, ya que omitimos la palabra "inducción" en la pregunta relacionada al tratamiento de vasculitis limitadas, lo que posiblemente generó confusión en la interpretación de la misma.

Basados en el estudio MEPEX¹², las guías de EULAR recomiendan considerar la plasmáferesis en pacientes con creatinina mayor a 5.7 debido a glomerulonefritis rápidamente progresiva y en pacientes con hemorragia alveolar difusa. Nuestra encuesta reveló una baja tasa de uso del recambio plasmático entre los reumatólogos y nefrólogos de Paraguay. Dicha discrepancia con las

guías del 2016, puede ser debida a la dificultad para acceder al recambio plasmático en nuestro ámbito, o a la reciente presentación de los resultados del estudio PEXIVAS¹³ en ACR 2018, que demostró que la plasmaferesis no redujo la mortalidad ni el porcentaje de pacientes que desarrollan insuficiencia renal crónica.

En relación al tratamiento de mantenimiento, hubo una clara preferencia por la azatioprina entre los reumatólogos, mientras que los nefrólogos demostraron preferir el micofenolato mofetil. Ambas drogas están avaladas por las guías EULAR en combinación con bajas dosis de glucocorticoides, sin embargo mientras que la azatioprina y el metotrexato son considerados equivalentes en eficacia para mantenimiento, el micofenolato mofetil generalmente es reservado para pacientes intolerantes, debido a su ligera menor efectividad^{7,8}. La recomendación de las guías de manejo EULAR es que el tratamiento de mantenimiento sea continuado por al menos 24 meses. El 80% de los encuestados mantiene la terapia de mantenimiento por el tiempo sugerido en las guías, con un alto porcentaje de profesionales (30%) manteniéndolo de forma indefinida.

Debido a que quisimos maximizar la tasa de respuestas generando una encuesta relativamente corta, tuvimos que omitir la evaluación de algunas recomendaciones establecidas en las guías EULAR. Esta encuesta no evaluó el manejo de las vasculitis refractarias y las recaídas, el diagnóstico de recaídas, ni tampoco el manejo de las complicaciones asociadas al tratamiento.

Dado que las vasculitis ANCA son manejadas por varias otras especialidades a parte de los nefrólogos y los reumatólogos, sería interesante también evaluar el manejo de otras especialidades afines en un futuro.

CONCLUSIÓN

Existe una gran concordancia entre las guías de manejo de vasculitis ANCA propuestas por EULAR-ERA/EDTA y el manejo reportado por nefrólogos y reumatólogos de Paraguay.

Algunas diferencias pueden estar relacionadas a las condiciones socio económicas del país, pero se requerirán estudios sucesivos para determinar la causa exacta de estas diferencias.

AGRADECIMIENTOS

Dra. Gabriela Avila, Sociedad Paraguaya de Reumatología, Sociedad Paraguaya de Nefrología.

CONFLICTO DE INTERESES

No tengo conflictos de interés que declarar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pierini FS, Scolnik M, Scaglioni V, Mollerach F, Soriano ER. Incidence and prevalence of granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis in health management organization in Argentina: a 15-year study. *Clin Rheumatol*. 2019;38(7):1935-1940.
2. Khan I, Watts RA. Classification of ANCA-associated vasculitis. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15(12):383.
3. Hogan SL, Falk RJ, Chin H, Cai J, Jennette C, Jennette JC et al. Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis. *Ann Intern Med*. 2005;13(9):621-631.
4. Pagnoux C, Hogan SL, Chin H, Christian, Jennette Ch, Falk R, et al. Predictors of treatment resistance and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis: comparison of two independent cohorts. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2908-2918.
5. Tarzi RM, Pusey CD. Current and future prospects in the management of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis). *Ther Clin Risk Manag*. 2014;10:279-293.
6. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage C, Groot C, Harper L et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304:2381-2388.
7. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Jacques Boffa J, Ruivard M, Ducroix JP et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2008;359(26):2790-2803.
8. Yates M, Watts R, Bajema I, Cid M, Crestani B, Hauser T et al. Validation of the EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis by disease content experts. *RMD Open*. 2017;3(1):e000449.
9. Vazquez V, Fayad A, González G, Smuclir Quevedo A, Robaina Sindín J. Consejo de Glomerulopatías de la Asociación Nefrológica de Buenos Aires, Sociedad Argentina de Nefrología. Vasculitis asociada a ANCA con compromiso renal: guía de práctica clínica [Clinical practice guideline for ANCA-associated vasculitis with renal involvement]. *Medicina (B Aires)*. 2015;75 Suppl. 1:1-38.
10. Aguirre V, Alvo M, Ardiles L, Ardiles L, Fierro A, Goecke A, Goyena MI, et al. Compromiso renal en vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos. Recomendaciones de consenso de las Sociedades Chilenas de Nefrología y Reumatología [Renal involvement in antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) associated vasculitides. Recommendations of the Chilean Societies of Nephrology and Rheumatology]. *Rev Med Chil*. 2018;146(2):241-248.
11. Jones RB, Furuta S, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis: 2-year results of a randomised trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1178-1182.
12. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(7):2180-2188.
13. Walsh M, Merkel PA, Jayne D. The Effects of Plasma Exchange and Reduced-Dose Glucocorticoids during Remission-Induction for Treatment of Severe ANCA-Associated Vasculitis [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70 (suppl 10).