

¿Es el fin de los recambios plasmáticos en vasculitis asociadas con ANCA?

Eva Rodríguez, Julio Pascual

Servicio de Nefrología. Parc de Salut Mar. Barcelona

NefroPlus 2020;12(2):27-30

© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

INTRODUCCIÓN

El ensayo Pexivas es el mayor ensayo clínico aleatorizado en vasculitis asociada con anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos (VAA) realizado hasta la fecha, cuyos resultados, como discutiremos más adelante, cambiarán nuestra práctica clínica en el tratamiento de esta enfermedad¹.

La VAA se caracteriza por una inflamación necrosante pauciinmune que afecta a vasos de pequeño calibre, se manifiesta en brotes y produce daño orgánico con compromiso vital. Sin tratamiento, la VAA se asocia con una mortalidad del 80% en el primer año y alcanza prácticamente el 100% en los primeros 5 años². Con las terapias actuales de inmunosupresión para inducir remisión, ya no se trata de una enfermedad mortal, sino que se ha transformado en una enfermedad con elevada morbilidad y una disminución de la supervivencia, muchas veces precedida por enfermedad renal crónica avanzada que requiere tratamiento sustitutivo renal (ERC-TSR). En cohortes no seleccionadas se ha demostrado una supervivencia renal, definida como ERC-TSR o muerte, del 60-70%³. Gran parte de esta morbimortalidad está relacionada con los efectos secundarios del tratamiento inmunosupresor. Es importante recordar que aproximadamente el 30% de los pacientes con VAA no conseguirán un adecuado control de la actividad de la enfermedad con las diferentes terapias de inducción y casi en el 50% de los pacientes la enfermedad cursará en brotes durante los siguientes 5 años a su diagnóstico^{4,5}.

Un inadecuado control de la enfermedad se asocia con un aumento en la terapia inmunosupresora y este incremento aumenta el riesgo de toxicidad asociada, daño orgánico crónico y muerte. Además, entre el 25 y el 50% de los pacientes con VAA grave padecen una infección grave durante el primer año de

tratamiento, que constituye una de las principales causas de muerte⁶.

El tratamiento de inducción en VAA se basa en la administración de esteroides a dosis altas e inmunosupresores, como ciclofosfamida y rituximab, añadiendo recambios plasmáticos en casos de hemorragia alveolar y afectación renal grave (utilizando distintas definiciones según los diferentes ensayos clínicos)⁷. La utilización de recambios plasmáticos en el tratamiento de VAA se basa en que los anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos (ANCA) son anticuerpos; por tanto, ¿no deberían los recambios plasmáticos conseguir una rápida remisión? ¿No deberían ser tan eficaces como en el síndrome de Good-Pasture⁸? Para dar respuesta a estos interrogantes, el ensayo MEPEX comparó la administración de 3 g de metilprednisolona intravenosa con 7 sesiones de recambios plasmáticos en 140 pacientes. Ambos grupos fueron tratados con ciclofosfamida oral y prednisolona tras la aleatorización. Los recambios plasmáticos disminuyeron el 24% la progresión a ERC-TSR, pero los resultados no mostraron diferencias ni en la mortalidad al año ni en la aparición de efectos adversos graves⁹. Un metaanálisis posterior con 378 pacientes procedentes de 9 ensayos clínicos aleatorizados sugirió una reducción en el riesgo de ERCT o muerte en pacientes con afectación renal grave, pero la falta de evidencia impidió una recomendación clara¹⁰.

La primera línea de tratamiento de la VAA son los esteroides administrados a dosis altas y durante un periodo no inferior a 12 meses. Esta duración se basa en la mejor evidencia científica de la que disponemos, pero la óptima duración de la terapia esteroidea continúa sin estar bien definida¹¹. Los esteroides presentan importantes efectos adversos dependientes de la dosis y faltan datos científicos sólidos sobre la pauta descendente más adecuada en pacientes con VAA¹².

En resumen, la falta de evidencias científicas sólidas tanto del papel de los recambios plasmáticos como sobre la dosis y pauta de esteroides condujo al diseño del estudio Pexivas.

Como se ha comentado anteriormente, se trata del mayor ensayo en VAA, pues se han incluido 704 pacientes procedentes de 16 centros con un seguimiento medio de 2,9 años. El ensayo tiene 2 objetivos: determinar la eficacia del tratamiento con recambios plasmáticos como terapia coadyuvante al tratamien-

Correspondencia: Eva Rodríguez

Servicio de Nefrología.

Parc de Salut Mar.

Passeig Marítim, 25-29. 08003 Barcelona.

erodriguezg@psmar.cat

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

to inmunosupresor en pacientes con hemorragia alveolar o enfermedad renal (filtrado glomerular estimado [FGe] < 50 ml/min/1,73 m²), y confirmar la no inferioridad de la dosis reducida de esteroides orales frente a la dosis estándar. El indicador primario de eficacia del estudio fue el compuesto por muerte de cualquier causa y ERC-TSR.

ENSAYO PEXIVAS

Diseño

El estudio incluye a pacientes con VAA activa y grave (hemorragia pulmonar difusa o FGe < 50 ml/min/1,73 m²) que reciben una pauta de inmunosupresión estándar con ciclofosfamida o rituximab, según práctica habitual del centro tratante. Se trata de un diseño factorial 2 x 2, lo cual permite evaluaciones independientes del tratamiento inicial con recambios plasmáticos frente a aquellos pacientes que no reciben recambios y también permite la comparación de los 2 regímenes de glucocorticoides orales (fig. 1). Para la comparación de recambios plasmáticos con recambios no plasmáticos, la hipótesis es que los recambios plasmáticos serían superiores, mientras que, en los 2 brazos de esteroides, la hipótesis es que la dosis baja de esteroides no es inferior a la dosis estándar. La aleatorización se realizó usando un algoritmo de minimización con estratificación según edad, función renal, subtipo de ANCA, gravedad de la hemorragia pulmonar y terapia de inducción recibida.

Los criterios de inclusión en el ensayo fueron: edad > 15 años, diagnóstico de poliangeítis microscópica o granulomatosis con poliangeítis (en el momento del reclutamiento o como antecedente), afectación renal (FG < 50 ml/min/1,73 m²), brote vasculítico diagnóstico o rebrote (aparición de hematuria y empeoramiento > 25% de la creatinina basal) y hemorragia alveolar.

Todos los participantes en el ensayo Pexivas recibieron hasta 3 g de metilprednisolona intravenosa diaria los 3 primeros días de tratamiento y a continuación una dosis inicial de prednisona oral

(50, 60 o 75 mg diarios según el peso del paciente). A partir de la primera semana se inicia una pauta descendente que es más rápida en el grupo de dosis baja que en el grupo de dosis estándar. En ambos grupos, al llegar a la semana 22 de tratamiento, se continuó con 5 mg diarios de prednisona hasta completar las 30 semanas (tabla 1).

Resultados

Los resultados del estudio muestran que el tratamiento con recambios plasmáticos no añade ningún beneficio al tratamiento inmunosupresor (*hazard ratio* [HR]: 0,8; intervalo de confianza al 95% [IC95%]: 0,65-1,13) y, además, el tratamiento con la dosis reducida de esteroides no es inferior al de la dosis estándar. En total, el 28,4% de los 352 pacientes que recibieron tratamiento con recambios plasmáticos alcanzaron el objetivo primario compuesto de muerte por cualquier causa o ERC-TSR tras un seguimiento de 2,9 años, mientras que, en el grupo de pacientes que no recibieron recambios plasmáticos, lo alcanzaron el 31%, una diferencia no significativa.

Los resultados al utilizar una dosis de esteroides menor son muy prometedores. Los pacientes de este grupo que recibieron la dosis reducida presentaron menos complicaciones infecciosas en el primer año, al compararlos con aquellos pacientes que recibieron dosis estándar (riesgo relativo [RR]: 0,69; IC95%: 0,52-0,93). La dosis acumulada de esteroides orales que recibieron ambos grupos fue el 44 y el 60% menor en el grupo de dosis baja, a los 3 y 6 meses, respectivamente, al compararse con los pacientes que recibieron una dosis estándar.

Limitaciones

Una de las principales limitaciones del ensayo Pexivas es la falta de biopsia renal en la inclusión de pacientes. La ausencia de información sobre la histología renal impide saber el grado de cronicidad del tejido renal de los pacientes incluidos. Probablemente, el efecto de los recambios plasmáticos sea beneficioso

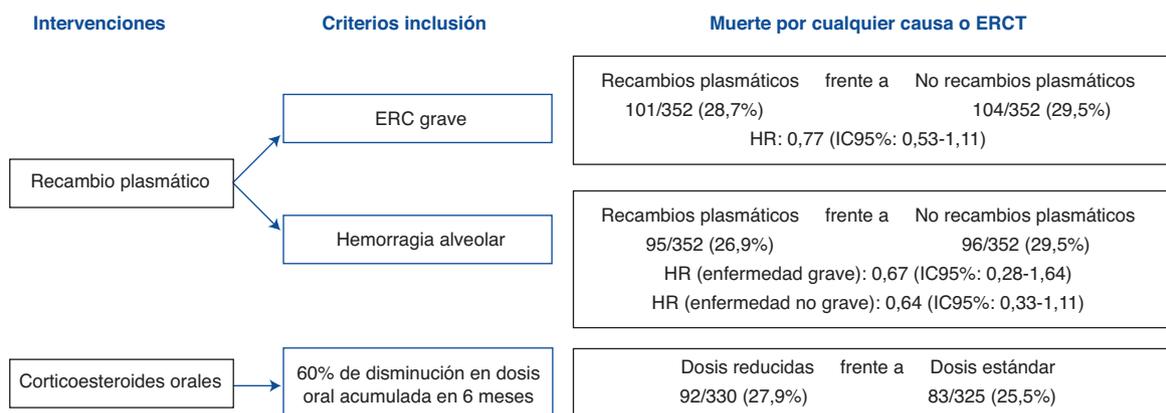


Figura 1. Resumen del diseño y resultados del estudio Pexivas.

ERC: enfermedad renal crónica; ERCT: enfermedad renal crónica terminal; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza al 95%.

Tabla 1. Dosis de esteroides en los diferentes ensayos de vasculitis asociada con anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos

Semana	Dosis baja (Pexivas)	Dosis estándar (Pexivas)	Rave	Clear
1	60	60	70	60
2	30	60	40-70	45
3-4	25	50	40-70	30-25 ^a
5-6	20	40	30-40	25
7-8	15	30	20-30	20
9-10	12,5	25	15-20	15
11-12	10	20	10-15	10
13-14	7,5	15	7,5-10	10
15-16	5	10	5-7,5	5
17-18	5	10	2,5-5	5
19-20	5	7,5	0-2,5	5
21-22	5	7,5	0	0
23-52	5	5	0	0

^aBajada de prednisona de 30 a 25 mg en la semana 4.

en aquel subgrupo de pacientes con enfermedad renal aguda y mínimos signos de cronicidad, como ya se describió en 2007 en un análisis exploratorio del estudio². En los últimos años ha emergido el concepto de *smoldering disease* para describir aquellos pacientes en los que no aparece la típica manifestación renal en forma de glomerulonefritis rápidamente progresiva, sino que la VAA renal se manifiesta como un lento y progresivo deterioro de la función renal con sedimento nefrítico, habiéndose descrito ya biomarcadores asociados^{13,14}. Este subgrupo de pacientes no ha sido identificado en el estudio y es difícil saber qué efecto tienen los recambios plasmáticos sobre su evolución.

La otra limitación más relevante se relaciona con la definición del otro criterio de inclusión, la hemorragia alveolar. En el subgrupo de pacientes con hemorragia alveolar, 61 pacientes tienen una forma grave, definida como saturación de oxígeno < 85% al aire ambiente o necesidad de ventilación mecánica, mientras que 130 tienen una forma no grave. El análisis posterior de estos subgrupos de pacientes revela un posible efecto beneficioso de los recambios plasmáticos, aunque sin significación estadística.

Perspectivas futuras

Los resultados del estudio Pexivas abren importantes perspectivas tanto en el tratamiento de la VAA como en el de las glomerulonefritis en general.

Por un lado, no cierra definitivamente el debate sobre el potencial papel positivo de los recambios plasmáticos. Las guías *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) en el manejo de las glomerulonefritis (2020; no publicadas) recomendarán en el manejo de la VAA valorar el tratamiento con recambios plasmáticos en 2 situaciones: la afectación de un órgano vital y afectación renal aguda y grave (creatinina > 500 $\mu\text{mol/l}$ o 5,6 mg/dl). Sin embargo, es poco discutible su indicación fuera de estas situaciones.

Por otro lado, y posiblemente más importante, el ensayo Pexivas nos garantiza la eficacia de dosis más bajas de esteroides y durante periodos más cortos que los actuales. En este resultado se suma al obtenido por el ensayo CLEAR¹⁵ (v. tabla 1). La menor tasa de infecciones en el grupo de pacientes que reciben dosis bajas de esteroides es de gran importancia, pero son necesarias futuras investigaciones que nos ayuden a decidir la duración de la terapia esteroidea y la necesidad de modificar la dosis de los pulsos de metilprednisolona que son significativamente elevados en el ensayo Pexivas. El ensayo del grupo CLEAR con el inhibidor del receptor C5a CCX168 sugiere que ese podría ser el camino¹⁶. Sabemos que la duración de la terapia con esteroides se relaciona directamente con la posibilidad de rebrote y se recomienda, basándonos en la mejor evidencia científica, que debe ser de 1 año, pero la duración de la terapia esteroidea tanto en el periodo de inducción como de mantenimiento continúa siendo desconocida.

El estudio Pexivas, en resumen, nos ofrece resultados importantes, que cambiarán nuestra práctica clínica diaria en el tratamiento de las VAA.

Conflicto de intereses

Los Dres. Eva Rodríguez y Julio Pascual declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 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.
- De Lind Van Wijngaarden RAF, Hauer HA, Wolterbeek R, Jayne DRW, Gaskin G, Rasmussen N, et al. Clinical and histologic determinants of renal outcome in ANCA-associated vasculitis: A prospective analysis of 100 patients with severe renal involvement. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:2264-74.
- Flossmann O, Berden A, De Groot K, Hagen C, Harper L, Heijl C, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:488-94.
- Little MA, Nightingale P, Verburgh CA, Hauser T, De Groot K, Savage C, et al. Early mortality in systemic vasculitis: Relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1036-43.
- Robson J, Doll H, Suppiah R, Flossmann O, Harper L, Höglund P, et al. Damage in the ANCA-associated vasculitides: Long-term data from the European Vasculitis Study Group (EUVAS) therapeutic trials. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:177-84.
- Robson J, Doll H, Suppiah R, Flossmann O, Harper L, Höglund P, et al. Glucocorticoid treatment and damage in the anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitides: Long-term data from the European Vasculitis Study Group trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:471-81.
- Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO Clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidnet Int Suppl*. 2012;2:1-274.
- Xiao H, Heeringa P, Hu P, Liu Z, Zhao M, Aratani Y, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *J Clin Invest*. 2002;110:955-63.
- Jayne DRW, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillemin L, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dose methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:2180-8.
- Walsh M, Catapano F, Szpirt W, Thorlund K, Bruchfeld A, Guillemin L, et al. Plasma exchange for renal vasculitis and idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis: A meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2011;57:566-74.
- Walsh M, Merkel PA, Mahr A, Jayne D. Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A meta-analysis. *Arthritis Care Res*. 2010; ;62:1166-73.
- Bollet AJ, Black R, Bunim JJ. Major undesirable side-effects resulting from prednisolone and prednisone. *J Am Med Assoc*. 1955; 158:459-63.
- Morimoto C, Fujigaki Y, Tamura Y, Ota T, Shibata S, Asako K, et al. Emergence of smoldering ANCA-associated glomerulonephritis during the clinical course of mixed connective tissue disease and Sjögren's syndrome. *Intern Med*. 2018; 57:1757-62.
- Valenzuela LM, Draibe J, Ramos MQ, Fulladosa Oliveras X, Melilli E, Cruzado Garrit JM, et al. Calprotectin as a smoldering activity detection tool and renal prognosis biomarker in ANCA associated vasculitis. *PLoS One*. 2018;13:e0205982.
- Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, Schaier M, Venning MC, Hamilton P, et al. Randomized trial of C5a receptor inhibitor avacopan in ANCA-associated vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2017; 28:2756-67.
- Tesar V, Hruskova Z. Avacopan in the treatment of ANCA-associated vasculitis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2018;27:491-6.