INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCION DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE ATENCION MÉDICA
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD
DIVISIÓN DE EXCELENCIA CLÍNICA

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA **GPC**

Tratamiento Farmacológico de la GRANULOMATOSIS DE WEGENER

Guía de Referencia Rápida

Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: IMSS-711-14

Índice

ÍNDICE 2
1. CLASIFICACIÓN DE LA GRANULOMATOSIS DE WEGENER 3
2. DEFINICIÓN Y CONTEXTO DE LA GRANULOMATOSIS DE WEGENER 3
3. HISTORIA NATURAL DE LA GRANULOMATOSIS DE WEGENER 5
4. ESCALA DE CLASIFICACIÓN CLÍNICA 10
5. DIAGRAMAS DE FLUJO 14

1. Clasificación de la Granulomatosis de Wegener

CIE- 10: M31.30 Granulomatosis de Wegener

GPC: Tratamiento farmacológico de la Granulomatosis de Wegener

2. Definición y Contexto de la Granulomatosis de Wegener

La Granulomatosis de Wegener es una enfermedad inflamatoria sistémica, que afecta principalmente tracto respiratorio superior e inferior, riñón y ojo. Los hallazgos histopatológicos frecuentemente incluyen necrosis, formación de granulomas y vasculitis de pequeños y medianos vasos. Los anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA), están presentes en alrededor del 80-90% de los pacientes, y parecen jugar un papel en la patogénesis. (Tarabishy AB, 2010).

Constituye una vasculitis sistémica, necrosante y granulomatosa, de etiología desconocida, que afecta el tracto respiratorio superior e inferior y, el riñón, hasta en el 80% de los casos. Constituye una vasculitis primaria pauci-inmune de pequeños vasos en la que están presentes los anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA) y, la característica histológica más relevante, es la presencia de granulomas necrosantes. (ver cuadro 1) (Chen M, 2010/Martínez-Morillo M, 2012)

En EUA y en el resto del mundo, la incidencia anual de esta enfermedad, es de aproximadamente 3 por 100,000 habitantes. Su presentación es más común en la edad adulta, con un pico entre los 40 y 55 años. No existe diferencia significativa de género y es más común en pacientes de raza blanca. (Tarabishy A, 2010). La Granulomatosis de Wegener (GW) es una enfermedad compleja, en la que interactúan distintos mecanismos patogénicos, entre ellos: alteraciones en genes localizados en el brazo corto del cromosoma 6, factores ambientales como exposición a sílica y a propiltiouracilo; infecciones bacterianas, principalmente por Staphylococcus aureus; inmunidad mediada por células (neutrófilos) y factores humorales. (Chen M, 2010). Esta enfermedad puede tener una presentación sistémica o localizada. Las manifestaciones del pulmón y del riñón al momento del diagnóstico nos indican una forma generalizada de la enfermedad y se asocian a un peor pronóstico. (ver cuadro II) (Bacon P, 2005) En contraste con la presentación generalizada, las manifestaciones localizadas no afectan un órgano vital o ponen en peligro la vida. Algunos autores, además de esta clasificación, proponen otros subtipos como: a) temprana sistémica, en la que existe afección a varios sitios excluyendo órganos vitales o riñón, b) severa o grave, en la que hay falla de un órgano vital, típicamente riñón, con niveles de creatinina > 5 mg/dl y, c) refractaria, donde la enfermedad progresa, a pesar del tratamiento convencional; estas subdivisiones tienen implicaciones para el tratamiento.(ver cuadro III) (Chen M, 2010/Stone JH, 2003/Villa-Forte A, 2007). Aunado a la clasificación de la enfermedad, el índice de actividad BVAS versión 3, de sus siglas en inglés Birmingham Vasculitis Activity Score, es útil para evaluar el grado de actividad clínica y paraclínica de la enfermedad y con ello apoyar en la toma de decisión para elegir las opciones de tratamiento. (Suppiah R, 2011).

El diagnóstico de la GW, se basa en la identificación de un amplio espectro clínico, que va desde manifestaciones predominantemente granulomatosas restringidas a las vías respiratorias (enfermedad localizada) a manifestaciones graves, con vasculitis necrosante que pone en peligro la vida e involucra múltiples órganos, con una predilección por la afectación pulmonar y renal (hemorragia alveolar y

glomerulonefritis), asociado a la presencia de alteraciones histológicas en órganos afectados y la presencia de ANCA en suero (Flores-Suárez L, 2012/Chen M, 2010). Los hallazgos histopatológicos más frecuentes, incluyen necrosis, formación de granulomas y vasculitis, principalmente de vénulas y arteriolas. (Tarabishy A, 2010/Hinze CH, 2008/Holle J, 2010).

El mejor entendimiento de la fisiopatología de la GW, la identificación de factores de mal pronóstico y el análisis de la mejor evidencia científica disponible, ha permitido identificar las intervenciones terapéuticas con mayor eficacia y seguridad, para el manejo de la fase activa de la enfermedad, el mantenimiento de la remisión y la recaída (Hogan S, 2005). Cabe destacar, que con anterioridad, la GW era considerada una enfermedad de mal pronóstico, con una mortalidad superior al 80% en el primer año, principalmente por falla pulmonar o renal. Sin embargo, en la década de los 70´s, cuando Fauci y Wolff, introdujeron la combinación de corticoesteroides y ciclofosfamida, se modificó la evolución de la enfermedad, al permitir un incremento en la tasa de remisión y prolongar la supervivencia, entre el 75 - 90%. Actualmente, el tratamiento inicial o de inducción a la remisión, implica el uso de terapia inmunosupresora intensiva con la finalidad de controlar la actividad de la enfermedad, en la mayoría de los casos se alcanza de tres a seis meses, mientras que la fase de mantenimiento, tiene como objetivo mantener la remisión y disminuir los efectos adversos asociados a los inmunosupresores, entre ellos la ciclofosfamida (CFX). Cabe destacar que la CFA vía oral se indica en la fase de inducción a la remisión, excepto en las formas generalizadas, cuando existe afección renal y hemorragia pulmonar, situación en la que se prefiere su administración por vía intravenosa. Sin duda alguna, el uso prolongado de CFA, aumenta el riesgo de morbi-mortalidad y toxicidad en pacientes con GW, ya que alrededor del 42% de los pacientes, presentan eventos adversos. (de Groot K, 2005/Langford C, 2003). En pacientes con vasculitis generalizada, el retiro de CFA y la sustitución por azatioprina, posterior a la remisión, no incrementa significativamente la tasa de recaída, por lo que la duración de la exposición a la CFA, se puede reducir de forma segura (Jayne D, 2003). Existe evidencia de que el uso de metotrexato, representa una opción de tratamiento para la inducción de la remisión en pacientes con enfermedad sistémica, temprana y sin afección de órgano potencialmente mortal. (de Groot K, 2005). Entre las intervenciones para el mantenimiento de la remisión, se incluyen: azatioprina (AZA), metotrexato (MTX), mofetil micofenolato (MMF) y leflunomida. (Jayne D, 2003, Metzler C, 2004, Langford CA, 2004/Vera-Lastra O, 2009). En casos refractarios y recaídas, se ha utilizado ciclofosfamida, metilprednisolona, infliximab e inmunoglobulina intravenosa (Martínez V, 2008 Booth A, 2004) y, recientemente se ha reportado el uso de Deoxispergualina. (Flossmann O, 2010/ Flossmann O, 2009),).

Estudios recientes, muestran que los linfocitos B, juegan un papel importante en la patogenia de la GW. La participación de linfocitos B es primariamente a través de ANCA, no obstante, los linfocitos B, también actúan como células presentadoras de antígeno, interactuando con los linfocitos T. Derivado de lo anterior, se ha introducido el uso de Rituximab en el tratamiento de GW. (Sneller MC 2005/Hellmich B, 2006/Stone J, 2010). En la actualidad, el uso e implementación de este tipo de intervenciones terapéuticas, ha permitido que la GW, pase de ser una enfermedad letal, a una enfermedad crónica recidivante. (Díaz-Orta M, 2011/Vera-Lastra O, 2009 /Villa-Forte A, 2007/Hellmich B, 2006).

3. Historia Natural de la Granulomatosis de Wegener

Tratamiento de Inducción a la Remisión

La administración de CFA + prednisona (1 mg/kg/día) es efectiva y segura para inducir la remisión la enfermedad, por lo que se considera el tratamiento estándar en pacientes con GW. La combinación de CFA y corticoesteroide, facilita una reducción gradual de la dosis de prednisona y limita sus efectos secundarios.

En pacientes con vasculitis sistémica asociada a ANCA, la administración de CFA en pulso (15 mg/kg cada 3 a 4 semanas) en comparación a CFA vía oral, es segura y permite una menor dosis acumulada (8.2 vs 15.9 g, $p<0.001$), así como una mayor reducción en la frecuencia de leucopenia e infecciones.

Entre la administración de CFA en pulso versus la administración de CFA oral, no existe diferencia en mortalidad o en la función renal. La decisión del tipo de administración de CFA, requiere considerar una decisión individualizada respecto del riesgo de recaída y perfil de seguridad.

El tratamiento inicial de los pacientes con vasculitis sistémica primaria y deterioro grave o riesgo de pérdida de órgano vital, debe incluir ciclofosfamida. La ciclofosfamida se puede administrar por vía oral (2 mg/kg) o por vía intravenosa (pulsos en dosis de 15 mg/kg con intervalos de 3 a 4 semanas). (ver cuadro IV)

Se recomienda una combinación de ciclofosfamida (intravenosa u oral) y cortico esteroides para inducir la remisión de la enfermedad en pacientes con vasculitis primaria de pequeños y medianos vasos.

Al inicio de la fase de inducción a la remisión, se recomienda el uso de dosis altas de glucocorticoides. Cuando se requiere un efecto rápido se puede emplear metilprednisolona en pulso 1 gr IV diario por 3 a 5 días, posteriormente prednisona oral (1 mg/kg/día) sin rebasar 60 mg/día durante cuatro semanas y no reducir la dosis a menos de 15 mg/día durante tres meses.

Se recomienda el inicio inmediato de CFA 15 mg/kg IV cada 2-3 semanas o 1 gr/m2 superficie corporal, más prednisona 1 mg/kg sin rebasar 60 mg /día, aunado a pulsos de metilprednisolona 1 gr/día, durante los primeros 3 a 5 días. Se debe repetir lo anterior, con frecuencia mensual, hasta conseguir la remisión de la enfermedad e iniciar la reducción gradual de los esteroides. La remisión debe obtenerse a los tres a seis meses de tratamiento.

Debido a la disminución de la reserva ovárica asociada con la administración de CFA oral, incluso cuando se administran por menos de 6 meses, se evaluar el riesgo/beneficio y considerar otras terapias alternativas en las mujeres jóvenes con vasculitis. (ver cuadro V)

En los pacientes que emplean ciclofosfamida oral por largo plazo, se recomienda vigilar la presencia de efectos adversos graves, entre ellos: infección secundaria, supresión de la médula ósea, cistitis hemorrágica y carcinoma de vejiga.

Para apoyar la toma de decisión respecto al tratamiento del paciente con vasculitis asociada a ANCA, se recomienda identificar el tipo y gravedad de la enfermedad (localizada, sistémica temprana, generalizada, grave y refractaria).

Los pacientes con vasculitis primaria de pequeños y medianos vasos, deben recibir atención por reumatólogos con entrenamiento y experiencia en el tratamiento de esta enfermedad.

En pacientes con vasculitis renal asociada a ANCA, el recambio plasmático (n=70) en comparación con la administración de metilprednisolona intravenosa (n=67), permite una reducción de 24%, en el riesgo de progresión a enfermedad renal terminal.

En la actualidad, se lleva a cabo el estudio PEXIVAS, un ensayo clínico que evalúa la utilidad del recambio plasmático como terapia adjunta en pacientes con vasculitis grave asociada a ANCA. Las conclusiones permitirán definir una conducta sobre la eficacia y la seguridad de esta opción de tratamiento.

El recambio plasmático constituye una terapia adjunta de inducción a la remisión, en pacientes debidamente seleccionados, con enfermedad renal grave rápidamente progresiva. Funciona en casos con insuficiencia renal moderada a grave.

Se recomienda el uso de plasmaféresis como terapia adjunta al tratamiento convencional, en pacientes con GW y afección renal, con el propósito de retrasar la presentación de enfermedad renal terminal.

Tratamiento de Inducción (Alternativas em casos específicos)

En pacientes con vasculitis asociada a ANCA, categoría sistémica temprana, la administración de MTX puede sustituir a la administración de CFA, en pacientes con enfermedad leve a moderada. MTX no es inferior respecto a CFA, para lograr la remisión de la enfermedad (89.8% versus 93.5%, p=0.041).

Es importante destacar que la administración de MTX en sustitución de CFA, no es efectiva en pacientes con vasculitis asociada a ANCA, con enfermedad extensa o afección renal o pulmonar.

En pacientes con vasculitis sistémica temprana asociada a ANCA, la administración de MTX (n=49) en comparación a CFA (n=46), se asocia con una mayor tasa de recaída (69.5% versus 46.5%, respectivamente) y, un menor tiempo entre la remisión y la recaída. Existe evidencia de que los pacientes que reciben MTX, requieren una mayor duración en el uso de cortico esteroide y tienen un menor período libre de recaída (p=0.056).

La administración de MTX en asociación con cortico esteroide, es efectiva en el tratamiento de pacientes con GW, enfermedad leve o moderada.

Se puede considerar la administración de metotrexato (oral o parenteral) asociada a corticoesteroides, como una alternativa menos tóxica a la ciclofosfamida, para la inducción de la remisión en pacientes con vasculitis asociada a ANCA, categoría sistémica temprana, que no amenaza la vida o la función de un órgano. Sin embargo, la decisión de tratamiento debe individualizarse y considerar el elevado riesgo de recaída, a los 18 meses de tratamiento.

La administración de MMF representa una intervención terapéutica para controlar la actividad de la enfermedad y mejorar la función renal en pacientes con vasculitis asociada a ANCA e involucro renal moderado, así como en pacientes que son intolerantes al uso de ciclofosfamida.

Rituximab no es inferior a la administración de CFA vía oral, para el tratamiento de la inducción a la remisión en pacientes con vasculitis grave asociada a ANCA.

Rituximab es tan efectivo como la CFA, en el tratamiento de pacientes con vasculitis asociada a ANCA con enfermedad renal o hemorragia pulmonar.

No existe diferencia significativa entre la mejoría de la tasa de filtración glomerular, entre la administración de rituximab versus CFA en pacientes con vasculitis renal asociada a ANCA (p=0.14).Así como tampoco, se ha documentado diferencia significativa entre la frecuencia de eventos adversos (p=0.77) y en la mortalidad (p=1.00).

Rituximab es una terapia efectiva de segunda línea como inductor de remisión en GW.

La administración de rituximab (4 infusiones semanales de 375 mg/m2) asociado a glucocorticoides representa una opción de tratamiento de inducción de remisión, en caso de falla a terapia estándar, contraindicación al uso de CFM o en aquellos con manifestaciones graves de la enfermedad tales como, afección renal o hemorragia pulmonar.

Se requieren un mayor número de estudios clínicos controlados, metodológicamente bien desarrollados, para confirmar la eficacia de infliximab como inductor de la remisión e intervención útil en el manejo de la enfermedad refractaria en pacientes con vasculitis asociada a ANCA.

Tratamiento de mantenimeinto de la remisión

En pacientes con GW, la terapia de mantenimiento es esencial debido al elevado porcentaje de recaída. Se describe que la tasa de recaída, aún con terapia de mantenimiento, es entre 18 y 40%, a 24 meses.

Posterior a la inducción de la remisión, azatioprina y metotrexato, representan alternativas similares para el mantenimiento de la remisión de la enfermedad en pacientes con vasculitis asociada a ANCA.

Azatioprina (AZA) y Metrotexato (MTX) asociados con glucocorticoides, son intervenciones terapéuticas de primera línea para el mantenimiento de la remisión. (ver cuadro VI y VII)

La terapia de mantenimiento se debe administrar por al menos 18 meses.

La administración de MTX con o sin corticoesteroides, representa una intervención segura para el mantenimiento de la remisión en pacientes con GW. Es indispensable, vigilar la probabilidad de recaída, durante el segundo año de tratamiento.

AZA y MTX, Leflunomida (LEF) y Mofetil Micofenolato (MMF) en combinación con esteroides orales, constituyen opciones terapéuticas para el mantenimiento de la remisión.

En pacientes que alcanzan la remisión de la enfermedad con el tratamiento estándar (usualmente entre 3 - 6 meses), se recomienda disminuir la dosis de CFA y sustituirla de forma temprana por AZA, con el propósito de disminuir la dosis acumulada de CFA y sus efectos tóxicos.

En los pacientes con GW que tienen contraindicación al uso de MTX, AZA puede ser una intervención útil para el mantenimiento de la remisión.

En pacientes con vasculitis asociada a ANCA, la administración de mofetil microfenolato en dosis de 2,000 mg/día (n=76) en comparación a azatioprina en dosis de 2 mg/kg/día (n=80), mostró ser menos efectiva como opción para mantener la remisión de la enfermedad. La tasa de recaída fue mayor en el

grupo que recibió mofetil micofenolato (HR 1.69 IC95% 1.06 – 2.70, p=0.03), sin encontrase diferencias significativas en la frecuencia de eventos adversos, entre los grupos.

A pesar de que MMF es bien tolerado y tiene un adecuado perfil de toxicidad como opción de mantenimiento de la remisión en pacientes con GW, es importante considerar que se presenta una elevada tasa de recaída entre el 40 y 50% de los casos.

No se recomienda el uso de MMF, 1,000 mg dos veces al día, como tratamiento de primera línea para mantener la remisión en pacientes con GW.

Se puede considerar el uso de LEF como terapia de mantenimiento de la remisión en pacientes con GW, especialmente en aquellos con insuficiencia renal, que no pueden recibir otras terapias, ya que por su metabolismo, no se presenta acumulación sérica del fármaco.

LEF en dosis de 20-40 mg/día, parece ser segura y bien tolerada, como terapia de mantenimiento de la remisión en pacientes con GW.

Se recomienda el uso de LEF en pacientes con intolerancia o pérdida de eficacia de AZA o MTX, como alternativa terapéutica para el mantenimiento de la remisión en pacientes con GW.

Se recomienda como terapia de mantenimiento de la remisión, la combinación de dosis bajas de glucocorticoides y azatioprina (2 mg/kg/día), leflunomida (20-30mg/día) o metotrexato (20-25mg/kg/semana).

No se recomienda el uso de etanercept como intervención terapéutica, para inducir o mantener la remisión en GW.

Se puede considerar el uso de rituximab como una intervención terapéutica, para mantener la remisión de la enfermedad en GW. Se requieren mayores estudios para determinar el tiempo de administración y evaluar la seguridad.

Se recomienda continuar la terapia de mantenimiento, durante un lapso de 12 a 24 meses posteriores a la remisión de la enfermedad. Los pacientes que persistan con ANCA positivos, deben continuar inmunosupresión por 5 años. Se debe continuar el seguimiento y vigilancia de los pacientes, debido al alto riesgo de recaídas.

Tratamiento de la recaída

Se debe considerar el uso alterno de otras terapias inmunomoduladoras (inmunoglobulina intravenosa, 15-deoxyspergualin, infliximab, mofetil micofenolato o rituximab) en los pacientes que no alcanzan la remisión o tienen recaída con el uso de dosis máximas del tratamiento estándar. Este tipo de pacientes deben ser remitidos a un centro especializado para su manejo posterior. (ver cuadro VIII)

Series de casos y estudios piloto con pobre tamaño de muestra no han documentado efectos secundarios graves con el uso de infliximab en pacientes con vasculitis sistémica refractaria. Algunos han descrito erupción cutánea leve transitoria durante la primera dosis de infusión. Es importante señalar que existe evidencia de que puede haber reactivación de la tuberculosis y otros problemas infecciosos con el uso de anti TNF- α por lo que se requieren estudios adicionales

Se requieren más estudios y con mejor diseño metodológico, para poder recomendar Infliximab como

tratamiento alternativo en pacientes con GW refractaria activa. Puede considerarse su uso, si no hay otras alternativas y como terapia adjunta, en casos seleccionados, en dosis de 5mg/Kg.

Rituximab puede ser una opción de tratamiento en pacientes con Granulomatosis de Wegener refractaria o con recaída.

No existe evidencia procedente de ensayos clínicos controlados que permita documentar que la terapia adyuvante con inmunoglobulina intravenosa (IgIV) en comparación con la combinación de esteroides e inmunosupresores proporciona una ventaja terapéutica en pacientes con GW. Se registra un aumento significativo de los eventos adversos totales en el grupo de IgIV (RR 3,50, IC 95%: 1,44 a 8,48, p <0,01).

Se requieren estudios prospectivos para evaluar la duración óptima de la administración de la inmunoglobulina intravenosa en pacientes con Granulomatosis de Wegener que presentan recaída, así como el tratamiento de mantenimiento más apropiado posterior a su uso para limitar la recaída.

La inmunoglobulina intravenosa asociada al tratamiento convencional, puede ser una opción terapéutica para el tratamiento de la recaída en pacientes con Granulomatosis de Wegener o poliangiítis.

En un estudio piloto prospectivo abierto, la administración de Rituximab (4 infusiones semanales de 375 mg/m2) asociada a prednisona (1 mg/kg/día), en 10 pacientes con Granulomatosis de Wegener, permitió alcanzar la remisión clínica completa a los tres meses y, la reducción de la dosis de glucocorticoides a los 6 meses.

La administración de Rituximab en 59 pacientes con Granulomatosis de Wegener refractaria, es eficaz para lograr la mejoría o remisión completa en el 61.3% de los pacientes. La tasa de respuesta fue mayor en los pacientes con manifestaciones con vasculitis [renales] en comparación a las manifestaciones granulomatosas [orbital] (89.2% vs 44.4% p= 0.003).

Rituximab puede ser una opción eficaz y bien tolerada para inducir la remisión de la enfermedad en pacientes con vasculitis refractaria asociada a ANCA y en pacientes con Granulomatosis de Wegener que no responden o tienen contraindicación al uso de Ciclofosfamida (terapia estándar).

El ácido micofenólico es una opción terapéutica de segunda línea para el tratamiento en pacientes con vasculitis asociada a ANCA, leve a moderada, que es recurrente o resistente a tratamiento estándar.

Los hallazgos de estudios clínicos no controlados con limitado tamaño de muestra sugieren que 15-deoxyspergualina, puede ser una intervención eficaz como agente de inducción de la remisión y mantenimiento en pacientes con GW refractaria. Se requieren estudios controlados para determinar la eficacia y seguridad.

La administración de 15-deoxyspergualina, produce neutropenia que requiere de monitoreo frecuente. Otros de los efectos secundarios lo constituyen las infecciones, principalmente de tracto respiratorio.

Un estudio piloto, abierto, no controlado, evaluó la administración de globulina anti-timocito en 15 pacientes con GW refractaria grave. Se logró la remisión completa en 4/15 pacientes y remisión parcial en 9/14 pacientes. Sin embargo, en ninguno de los pacientes se logró retirar o suspender el uso de inmunosupresores. Se requieren estudios controlados para documentar la eficacia y la seguridad de esta intervención.

4. Escala de Clasificación Clínica

Cuadro I. Criterios de clasificación para la Granulomatosis de Wegener (ACR 1990)*

1. Inflamación oral o nasal: Úlceras dolorosas o no dolorosas, descarga nasal purulenta o sanguinolenta
2. Alteraciones en la radiografía de tórax: Radiografía de tórax con nódulos, infiltrado fijo o cavidades
3. Anormalidades urinarias: Microhematuria (eritrocitos >5) cilindros hemáticos
4. Biopsia con infiltrado granulomatoso: Cambios histológicos con infiltrado granulomatoso en la pared de una arteria o en área perivascular o extravascular (arteria o arteriola)

Se necesitan al menos dos criterios para el diagnóstico de GW, con una sensibilidad de 88% y especificidad de 92%. ACR=American Collage of Rheumatology.

Fuente: Vera-Lastra O, Olvera-Acevedo A, McDonal-Vera A, Pacheco-Ruelas M, Gayosso-Rivera JA. Wegener's granulomatosis: diagnosis and treatment. Gac Med Mex 2009;145:121-129.

Cuadro II. Manifestaciones clínicas de la Granulomatosis de Wegener

	Presentación inicial (%)	Frecuencia total (%)
Tracto respiratorio superior (TRS)		
Afectación TRS	73	92-94
Sinusitis	52-67	85
Nasal	22-34	64-80
Epistaxis	11	32
Nariz en silla de montar		9-29
Otológicas	6-25	19-61
Otitis media (serosa, supurativa)	25	44
Pérdida auditiva (conductiva sensorial)	6-15	14-42
Laringotraqueobronquial	1	8-25
Estenosis subglótica	1	16
Lesiones orales		
Ulceras, gingivitis	2-6	3-13
Pulmonares		
Síntomas pulmonares	45	87-90
Tos	19	46
Hemoptisis	12	30
Pleuritis	10	28
Infiltrados	25	67
Nódulos	23	58
Renales		
Glomerulonefritis.	11-18	77-85

Fuente: Vera-Lastra O, Olvera-Acevedo A, McDonal-Vera A, Pacheco-Ruelas M, Gayosso-Rivera JA. Wegener's granulomatosis: diagnosis and treatment. Gac Med Mex 2009;145:121-129.

Cuadro III. Clasificación de la Enfermedad en Vasculitis sistémica asociada a ANCA propuesta por el Grupo Europeo de Estudio de las Vasculitis

Categoría	Definición
Localizada	Afección del tracto respiratorio superior e inferior, sin involucro sistémico o síntomas constitucionales
Temprana sistémica	Sin afección de órgano o amenaza para la vida
Generalizada	Renal u otros órganos involucrados, la creatinina sérica < 500 µmol / L (5,6 mg / dl)
Grave	Insuficiencia renal o de otro órganos vital, creatinina sérica > 500 µmol / L (5,6 mg / dl)
Refractaria	enfermedad progresiva que no responde a los glucocorticoides y ciclofosfamida

Fuente: Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. Ann Rheum Dis 2009; 68:310-317

Cuadro IV. Recomendaciones para el tratamiento de la inducción de la remisión en granulomatosis de Wegener

Etapa de la enfermedad	Medicamentos	Dosis	Recomendación
Generalizada	Ciclofosfamida oral a	2 mg/kg/día, VO	Ib/A
Generalizada	Ciclofosfamida en pulsos a	15-20 mg/kg IV c/3er semana	Ia/A
Temprana sistémica	Metotrexate a	0.3 mg/kg/semana IV, VO	Ib/A
Localizada	Trimetoprin/sulfametoxazol a	2x 960mg/ día VO	IIa/A
Grave	Plasmaféresis	40-60 ml/kg	Ib/A

a Más prednisona a dosis de 1 mg/kg/día.
b Basados en estudios con altos niveles de evidencia y recomendación, según Woolf (referencia 36).
VO=vía oral, IV=vía intravenosa.
Fuente: Hellmich B, Lamprecht P, Gross WL. Advances in the therapy of Wegener's granulomatosis. Curr Opin Rheumatol 2006;18:25-32.

Cuadro V. Reducción de la Dosis del Pulso de Ciclofosfamida de acuerdo a edad y función renal

	Creatinina (µmol/L)	
Edad en años	< 300	300 - 500
< 60	15 mg/kg/pulso	12.5 mg/kg/pulso
- 70	12.5 mg/kg/pulso	10 mg/kg/pulso
>70	10 mg/kg/pulso	7.5 mg/kg/pulso

Fuente: Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. Ann Rheum Dis 2009; 68:310-317

Cuadro VI. Recomendaciones para el tratamiento de la fase de mantenimiento de la remisión en la granulomatosis de Wegener

Medicamentos	Dosis	Recomendación	
Azatioprina b	2 mg/kg/día VO	1b/A	7,50,56,57
Metotrexato b	0.3 mg/kg/semana IV, VO	1b/A	7,50,56,66
Leflunomida b	30-40 mg/día VO	1b/A	7,50,56,65,66
Trimetoprim/sulfametoxazol b	2x 960mg/ día VO	1b/A	7,50,56,72,74
Micofenolato de mofetilo b	2 g /día	IIc/B	50,56,67,68,69,70
Desoxipergualina	0.5 mg/kg/día	III/C	7,50,56,80,81

Basados en estudios con altos niveles de evidencia y recomendaciones, según Woolf Referencia 36.
VO=vía oral, IV=vía intravenosa.

B la prednisona debe ser administrada a 7.5 mg/ día o menos

Basados en estudios con altos niveles de evidencia y recomendaciones, según Woolf

Fuente: Hellmich B, Lamprecht P, Gross WL. Advances in the therapy of Wegener's granulomatosis. Curr Opin Rheumatol 2006;18:25-32.

Cuadro VII. Régimen de esteroide y azatioprina para mantener la remisión

Tiempo de inicio	Prednisolona mg/día CYCAZAREM	Prednisolona mg/día WGET	Azatioprina mg/Kg/día
3 meses	15	15	2
4 meses	12.5	8	2
6 meses	10	0	2
12 meses	10	0	1.5
15 meses	7.5	0	1.5

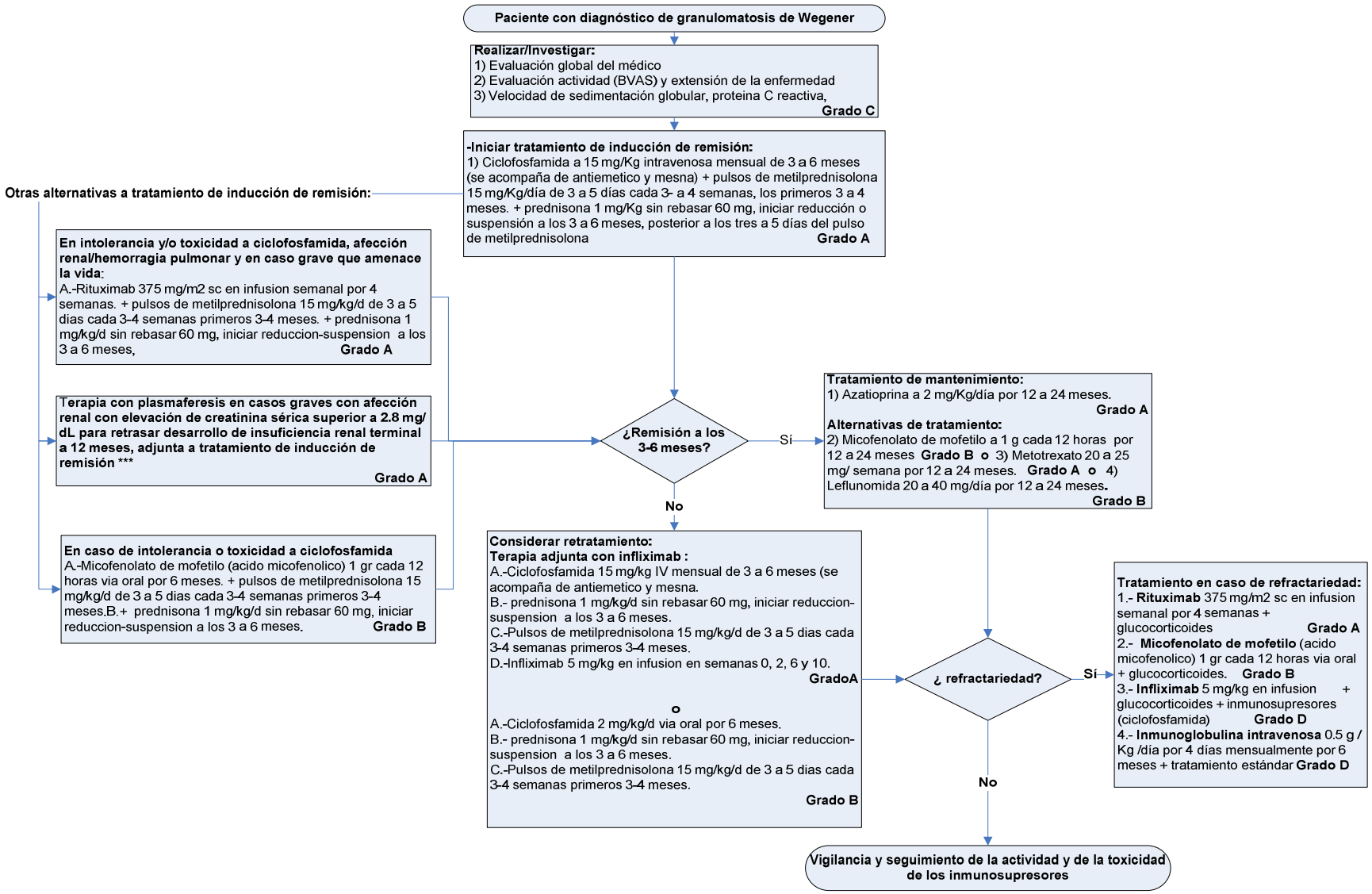
Fuente: Lapraik C, Watts R, Bacon P, Carruthers D, Chakravarty K, D´Cruz D, et al. BSR and BHPR guidelines for the Management of adults with ANCA associated vasculitis. Rheumatology 2007;46:1615–1616.

Cuadro VIII: Resumen de recomendaciones actuales para el tratamiento de vasculitis asociadas de pequeños vasos asociados a ANCA

Etapa de la enfermedad	Tratamiento
Sistémica temprana	Metotrexate 15mg/ semana oral/parenteral, incremento a 20-25mg/semana + GC, suplemento de ácido fólico
Generalizada	Ciclofosfamida IV/VO + GC, duración de 6 meses (oral)o 6-9 pulsos (IV) (Rituximab puede ser una alternativa)
Grave (creatinina > 500 µmol)	Terapia estándar para enfermedad generalizada + recambio plasmático.
Glucocorticoides concomitante	Prednisolona/prednisona 1 mg/Kg/d oral, frenar a 15 mg/d o menos de 3 meses
Mantenimiento de la remisión	
Después de inducción exitosa de la remisión	Azatioprina 2 mg/Kg/d oral + dosis bajas de glucocorticoides Leflunomida 20 mg/d oral + dosis bajas de glucocorticoides Metotrexate 20-25 mg/semana + dosis bajas de glucocorticoides Duración 18 meses.
Glucocorticoides concomitante	Prednisolona/prednisona menos de 10 mg/d
Refractaria, recaída o enfermedad persistente	
Después de que la inducción a la remisión estándar falló	Inmunoglobulina IV 2g/Kg por 5 días Rituximab IV Infliximab 3-5mg/Kg IV 1-2 mensualmente Micofenolato mofetil 2 g/d oral 15-Deoxyspergualin 0.5 mg/kg/d SC hasta nadir; entonces frenar hasta recuperación leucocitaria (6 ciclos) Globulina antitimocito 2.5 mg/Kg/d IV por 10 días (ajustar de acuerdo a conteo de linfocitos)

Fuente: Adaptado de Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of primary small-vessel vasculitis. Ann Rheum Dis 2009; 68:310–317

5. Diagramas de Flujo



Durango 289- 1A Colonia Roma
Delegación Cuauhtémoc, 06700 México, DF.
Página Web: www.imss.gob.mx

Publicado por IMSS
© Copyright IMSS “Derechos Reservados”. Ley Federal de Derecho de Autor

Editor General
División de Excelencia Clínica
Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad
2014

ISBN en trámite