

Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



ACTUALIZACIÓN CLÍNICA

Actualización terapéutica en las vasculitis de grandes vasos

S. Pérez-Esteban^a, M.A. González-Gay^{b,1} y S. Castañeda^{a,*,1}

^a Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de La Princesa, IIS-Princesa, Madrid, España

^b Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IFIMAV, Santander, Cantabria, España

Recibido el 19 de noviembre de 2012; aceptado el 11 de marzo de 2013

PALABRAS CLAVE

Vasculitis de grandes vasos;
Arteritis de Takayasu;
Arteritis de células gigantes;
Fármacos anti-TNF;
Tocilizumab

KEYWORDS

Large-vessel vasculitis;
Takayasu's arteritis;
Giant cell arteritis;
Anti-TNF agents;
Tocilizumab

Resumen Las vasculitis de grandes vasos incluyen las arteritis de Takayasu y la de células gigantes. La arteritis de Takayasu afecta a niños y mujeres menores de 40 años, presenta una baja incidencia en el sur de Europa, y afecta principalmente a la aorta y sus ramas principales. La arteritis de células gigantes es la vasculitis más frecuente en los mayores de 60 años, con una incidencia mayor que la arteritis de Takayasu en la población europea. Afecta principalmente los vasos extracraneales, especialmente, los derivados de la carótida. Ambas entidades presentan inflamación a nivel de la pared vascular, lo que ocasiona el daño estructural y la expresión de un amplio espectro de manifestaciones clínicas. El tratamiento de elección de ambas entidades se basa en el uso de glucocorticoides a dosis elevadas asociados con frecuencia a inmunosupresores. La utilización de tratamientos biológicos se reservará para los casos refractarios al tratamiento convencional.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Therapeutic update in large vessel vasculitides

Abstract The term large vessel vasculitidis includes two distinct clinical entities: Takayasu's arteritis and giant cell arteritis. Takayasu's arteritis mainly affects children and women under 40 years, affecting the aorta and its major branches. Its incidence in Southern Europe is low. Giant cell arteritis is the most common vasculitis in those 60. Its incidence in the European population is greater than that of Takayasu's arteritis. It mainly affects the extracranial vessels, especially those derived from the carotid artery. Both conditions are characterized by inflammation of the vessel wall, this causing structural damage and the expression of different clinical manifestations. The treatment of choice of both conditions is based on high-dose glucocorticoids associated, in some cases, to immunosuppressants. Biologic agents have been reserved for cases refractory to conventional therapies.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: scastas@gmail.com (S. Castañeda).

¹ M.A. González-Gay y S. Castañeda han contribuido por igual en la supervisión de este trabajo.

Caso clínico

Mujer de 15 años de edad, sin antecedentes de interés, que acudió a Urgencias por fiebre de 38 °C, dolor abdominal difuso y síndrome general de 3 meses de evolución. En la exploración física no presentaba diferencias apreciables en la medición de la TA en las extremidades superiores ni en la palpación de los pulsos radiales. Destacaba la presencia de un soplo abdominal, sin objetivarse soplos vasculares en otras localizaciones. Datos analíticos: hemoglobina: 8 g/dl, VSG: 103 mm/h y PCR: 13 mg/dl. Se realizó una ecografía abdominal en la que se evidenciaba engrosamiento mural de la aorta abdominal proximal, motivo por el que se realizó un angio-TC toracoabdominal en el que se objetivó la afectación de los troncos supraaórticos y de la aorta toracoabdominal (fig. 1). Con la sospecha de arteritis de Takayasu (AT), se inició tratamiento con corticoides a la dosis de 1 mg/kg de peso/día y 20 mg semanales de metotrexato (MTX) subcutáneo durante 3 meses. Tras este tiempo la paciente comenzó con dolor en la región carotídea izquierda y aparición de un soplo en dicha zona, motivo por el que se realizó una ecografía carotídea en la que se apreció un engrosamiento mural de la arteria carótida interna, por lo que se asoció adalimumab 40 mg cada 15 días.

Problema clínico

El término vasculitis engloba un grupo de enfermedades clínicamente heterogéneas, pero con un sustrato común: la

presencia de infiltrados inflamatorios en la pared vascular. Debido a su heterogeneidad, existen múltiples clasificaciones nosológicas. Dos de las más utilizadas son la clasificación del *American College of Rheumatology* (ACR) de 1990¹ y la de la Conferencia de Consenso de Chapel Hill de 1994, que ha sido recientemente revisada². No obstante, se debe tener en cuenta que estos son criterios de clasificación, y en ningún caso criterios diagnósticos.

Fisiopatología de las vasculitis de grandes vasos

La patogenia de las vasculitis de grandes vasos (VGV) no es bien conocida. En el caso de la AT, la teoría actualmente más aceptada se basa en la confluencia de factores externos desconocidos en un huésped con un sustrato genético determinado, lo que desencadenaría una respuesta inmune anómala que conduce finalmente a la inflamación vascular. La patogenia de la AT es poco conocida por su baja prevalencia y por la dificultad para obtener muestras histológicas que permitan su estudio.

La patogenia de la arteritis de células gigantes (ACG) es más conocida. La ACG es una enfermedad mediada por antígenos circulantes desconocidos que ocasionarían la activación local de las células T y de los macrófagos en la pared vascular. Asimismo, las células dendríticas de la capa adventicia de las arterias de mediano calibre, producen citocinas que activan las células T, las cuales experimentan una expansión clonal y son estimuladas para producir IFN-gamma, lo que conduce a la diferenciación y

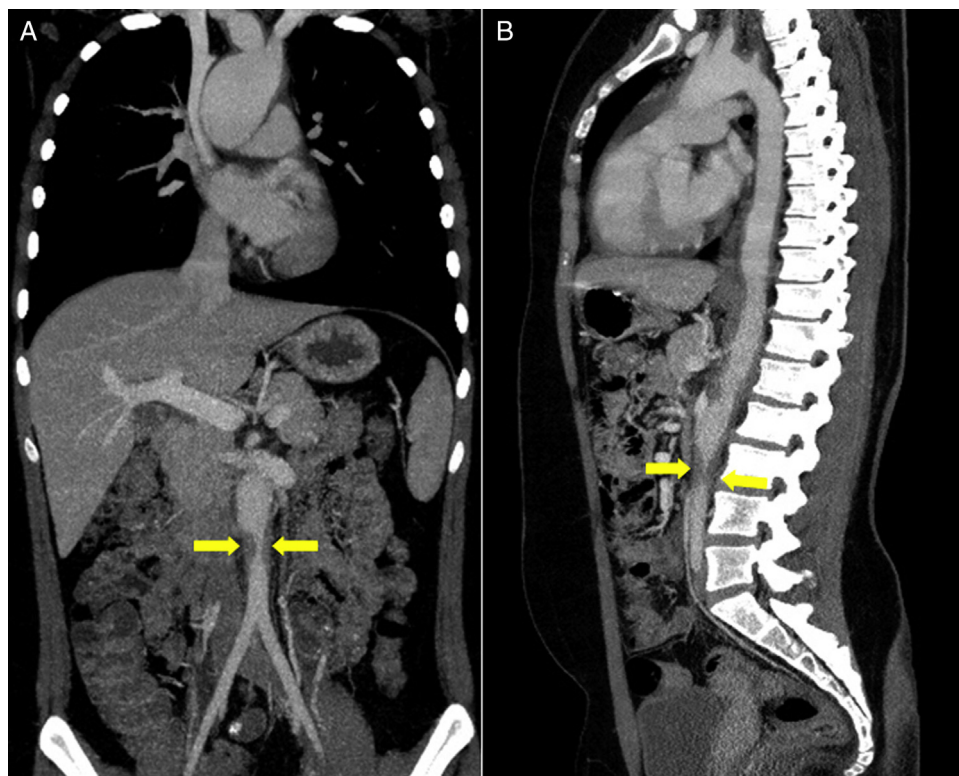


Figura 1 Tomografía computarizada tórax-abdominal de una paciente con arteritis de Takayasu. Reconstrucción en planos coronal (A) y sagital (B). Se observa estenosis de la luz vascular de la aorta abdominal cerca del origen de las arterias renales secundario a engrosamiento focal de su pared (flechas).

migración de macrófagos y a la formación de células gigantes multinucleadas³. Los macrófagos de todas las capas afectadas de la pared arterial (sobre todo en la capa media) producen citocinas proinflamatorias, como TNF- α , IL-6 e IL-1 β ³, además de metaloproteinasas y óxido nítrico, que contribuyen asimismo a la lesión arterial. Este mecanismo destructivo de la pared arterial está asociado con otro de reparación que incluye la secreción de factores angiogénicos y de crecimiento, como el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). En este sentido, se ha observado que polimorfismos genéticos asociados con baja producción de VEGF aumentan el riesgo de desarrollar complicaciones isquémicas graves en los pacientes con ACG⁴. El sustrato final común de las VGV es la inflamación que tiene lugar en la pared de los vasos de mediano y gran calibre. La inflamación de la pared arterial y la oclusión vascular conducirían, mediante una hiperplasia intimal concéntrica, a las graves complicaciones isquémicas observadas en estos pacientes.

Las VGV son vasculitis granulomatosas que difieren en sus características epidemiológicas, en su expresividad clínica y en la respuesta al tratamiento, como se expone a continuación.

Arteritis de Takayasu

La AT es una vasculitis de vaso grande, caracterizada por ser una enfermedad granulomatosa crónica, inflamatoria y estenosante. Afecta a la aorta y a sus ramas principales, incluyendo la carótida común, la subclavia, la arteria pulmonar y las arterias coronarias⁵. Afecta principalmente a las mujeres menores de 40 años y niños⁶. La incidencia anual se encuentra entre 1,2-2,6 millones de habitantes y año en la población occidental^{7,8}. Estas cifras son muy superiores en la población del sudeste asiático.

Clínicamente se manifiesta con síntomas generales (astenia, fiebre, malestar general), y síntomas concretos de afectación vascular (hipertensión arterial, carotidinia y soplos vasculares)⁵. En la analítica suele existir un aumento de reactantes de fase aguda (RFA), pero hay que tener en cuenta que en ocasiones puede existir actividad de la enfermedad con RFA normales. La enfermedad suele presentar un curso recurrente, y por ello requiere tratamiento durante periodos prolongados.

Arteritis de células gigantes

La ACG se caracteriza por ser también una vasculitis granulomatosa. La ACG es la vasculitis más frecuente de nuestro entorno en los adultos y ancianos, y afecta con mayor frecuencia a las mujeres mayores de 65 años⁹. La incidencia anual varía desde unos 20 pacientes/100.000 habitantes de edad ≥ 50 años en los países escandinavos a una incidencia anual de 12 casos o menos/100.000 habitantes de edad ≥ 50 años en el sur de Europa. Su incidencia es aún más baja en latinoamericanos, asiáticos y afroamericanos. Afecta principalmente a las ramas extracraneales de la carótida, aunque en un 25% de casos existe una variante clínica que afecta principalmente a la aorta y a sus grandes ramas, más parecida a la AT. Suele tratarse de pacientes más jóvenes, con menor clínica craneal y mayor frecuencia de aneurismas en la aorta torácica y abdominal, y estenosis de grandes vasos,

Tabla 1 Manifestaciones clínicas más frecuentes de la ACG en la población española

Manifestaciones clínicas	Porcentaje de casos (%)
Edad al diagnóstico, años, mediana (RIQ)	75 (70-80)
Cefalea	82
Exploración anormal de las arterias temporales	60,7
Clínica de polimialgia reumática	49,4
Claudicación mandibular	43,8
Manifestaciones isquémicas visuales ^a	23,4
Claudicación en extremidades	4,8
Accidente cerebrovascular	4,8

RIQ: rango intercuartílico.

Fuente: modificada de Carmona et al.¹²

^a Incluye al menos una de las siguientes manifestaciones: pérdida visual transitoria, «amaurosis fugax», diplopía o ceguera.

sobre todo en los miembros superiores¹⁰. Esta forma de ACG con predominio de afectación de los grandes vasos se caracteriza por presentar una mayor frecuencia de biopsias de arteria temporal negativas¹¹.

Las manifestaciones clínicas más frecuentemente encontradas en una cohorte de 352 pacientes españoles con ACG confirmadas mediante biopsia, se describen en la [tabla 1](#)¹². Como ya hemos comentado, es importante tener en cuenta el frecuente desarrollo de aortitis en la ACG. La afectación de la aorta torácica es más frecuente que la de la aorta abdominal.

Diagnóstico

El diagnóstico de la AT se establece mediante la existencia de síntomas generales asociados a unos síntomas de sospecha que se muestran en la [tabla 2](#). Para confirmar el diagnóstico es necesaria la utilización de determinadas pruebas de imagen. La arteriografía sigue siendo el «gold standard» para el diagnóstico, a pesar de que últimamente está siendo sustituida por la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM), que son estudios mucho menos invasores.

El problema principal que presenta la arteriografía es que solo permite analizar la luz del vaso, es decir, medir el diámetro de la luz arterial sin poder evaluar el espesor

Tabla 2 Síntomas de sospecha de la arteritis de Takayasu

RFA elevados en paciente joven, inexplicables por otras causas
Carotidinia
Hipertensión arterial no explicada en paciente joven
Diferencia de pulso entre ambos brazos mayor de 10 mmHg
Ausencia o debilidad de pulsos periféricos
Claudicación de las extremidades
Soplos arteriales
Angina

RFA: reactantes de fase aguda.

Tabla 3 Criterios de clasificación ACR de las vasculitis de grandes vasos**Criterios de clasificación de la arteritis de Takayasu:**

Inicio de la enfermedad antes de los 40 años
 Claudicación de las extremidades
 Descenso del pulso braquial
 Diferencia de la tensión arterial entre ambos brazos mayor de 10 mmHg
 Soplo audible sobre la arteria subclavia o la aorta
 Arteriografía anormal

Criterios de clasificación de las arteritis de células gigantes:

Edad igual o mayor de 50 años
 Cefalea de reciente comienzo
 Hiperestesia en la arteria temporal o disminución de su pulso
 VSG igual o mayor de 50 mmHg
 Biopsia de arteria temporal positiva

Para la clasificación de la arteritis de Takayasu se necesitan al menos 3 de los 6 criterios (sensibilidad y especificidad mayor del 90%).

ACR: American College of Rheumatology; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Para la clasificación de la arteritis de células gigantes se necesitan al menos 3 de los 5 criterios (sensibilidad y especificidad mayor del 90%).

de su pared. Esto implica que detecta con dificultad la enfermedad en las fases iniciales, en las que la luz arterial mantiene su diámetro interno, pero se adelgaza el espesor de la pared vascular, lo que puede dar lugar a falsos negativos en las primeras fases. La RM permite medir el grosor y observar la captación y el realce del contraste de la pared arterial. Este realce debe correlacionar con la actividad de la enfermedad, ya que, en ocasiones, inflamación y edema son radiológicamente difíciles de distinguir. La angio-RM permite adquirir imágenes lumbales del árbol vascular con muy buena precisión. Por el contrario, el uso del angio-TC está más limitado en la actualidad por las altas dosis de irradiación que conlleva, ya que los pacientes requieren con frecuencia repetición de las pruebas de imagen, por lo que en general se recomienda el uso de la angio-RM, tanto para el diagnóstico, como para la monitorización de la enfermedad. Finalmente, con la tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-TC) podemos obtener una imagen global de los vasos del organismo, donde se aprecia un realce a nivel de la pared que se corresponde con la actividad inflamatoria, que es habitualmente lineal¹³.

Los criterios que emplea el ACR para la clasificación de la AT incluyen 6 características típicas de la enfermedad. Es necesario cumplir al menos 3 de los 6 criterios para poder clasificar a un paciente con AT¹⁴ (tabla 3).

Para establecer el diagnóstico de ACG es fundamental tener en mente la sospecha clínica. El enfermo tipo sería mayor de 70 años, con clínica de polimialgia reumática, cefalea y elevación de los RFA. Es importante mencionar que la VSG puede ser baja (inferior a 50 mm/1.^a hora) o en alguna ocasión normal hasta en un 15-20% de los casos¹⁵. También conviene resaltar el valor de la VSG con respecto

al pronóstico de los pacientes con ACG, ya que los pacientes que presentan una VSG entre 70 y 100 mm/1.^a hora presentan mayor riesgo de ceguera y, por el contrario, aquellos con VSG superiores a 100 mm/1.^a hora o inferiores a 50 mm/1.^a hora tienen un menor riesgo de desarrollar complicaciones visuales irreversibles¹⁶. El «gold standard» para el diagnóstico de confirmación es la biopsia de la arteria temporal, en la que lo característico es el infiltrado mononuclear y la presencia de células gigantes multinucleadas. Una biopsia de arteria temporal negativa no excluye el diagnóstico de ACG¹⁷. Además, conviene recordar que la biopsia puede permanecer positiva entre 4 y 6 semanas después de iniciar el tratamiento con glucocorticoides a altas dosis¹⁸. No obstante, se ha demostrado que los pacientes con ACG y biopsia negativa suelen tener menor incidencia de complicaciones isquémicas graves y con menor frecuencia ceguera que los pacientes con ACG y biopsia histológicamente probada¹⁷.

Entre las pruebas de imagen de que se disponen para ayudar al diagnóstico, se encuentra la ecografía con *Power Doppler* (PD), que nos permitirá valorar las características de la pared y la luz de las arterias temporales. La ecografía con PD es una prueba no invasora en la que se pueden estudiar la carótida proximal y la arteria subclavia. En determinadas ocasiones es imposible diferenciar entre la actividad en la pared por la enfermedad o por la presencia de placas de ateroma. Es importante destacar el llamado «signo del halo», que traduce un engrosamiento mural hipoeconómico concéntrico en la arteria temporal y tiene una alta especificidad para el diagnóstico de la enfermedad¹⁹. El PET y la angio-RM se utilizarán ante la sospecha de afectación de grandes vasos, persistencia de RFA elevados o escasa respuesta al tratamiento corticoideo²⁰.

Los criterios del ACR para la clasificación de la ACG requieren cumplir al menos 3 de los 5 establecidos para la clasificación de dicha enfermedad²¹ (tabla 3). Finalmente, mencionar que el diagnóstico precoz de estas entidades es fundamental para iniciar un tratamiento temprano, prevenir el daño estructural irreversible y mejorar el pronóstico de la enfermedad.

Tratamiento convencional o estándar

Glucocorticoides

Los corticoides siguen siendo el tratamiento de elección tanto en la ACG como en la AT. La dosis de inicio debe ser de 1 mg/kg de peso y día por vía oral, aunque en ACG algunos autores propugnan comenzar con 40-60 mg de prednisona al día¹⁷. Se han realizado múltiples estudios en los que se ha intentado comparar la vía intravenosa frente a la vía oral, pero los resultados no han sido muy concluyentes²². En la ACG es preciso iniciar la terapia corticoidea a dosis elevadas y de forma precoz para evitar una de las complicaciones más temida de la enfermedad, la pérdida visual permanente, así como para conseguir un rápido control de la sintomatología.

En los pacientes con manifestaciones isquémicas graves como la pérdida de visión, accidente cerebrovascular o claudicación vascular aguda se aconseja utilizar bolos de metil-prednisolona, 1 g intravenoso al día, durante 3 días, seguidos de una dosis de prednisona de 1 mg/kg de peso/día, que debe de mantenerse al menos durante un mes desde el

inicio del tratamiento²³. Aunque no existen estudios comparativos entre los efectos de las dosis en bolos de corticoides y las dosis habituales de 1 mg/kg de peso/día en estos pacientes, esta recomendación es habitualmente aceptada de acuerdo a series de casos y a series retrospectivas. Posteriormente, se realizará una reducción progresiva de la dosis de corticoides en función de la evolución clínica. La pauta de reducción del tratamiento debe ser individualizada, sobre todo en los casos con frecuentes recaídas, cuando la dosis sea inferior a 10 mg/día²⁴.

En la ACG la mayoría de los pacientes pueden suspender los corticoides después de 1-2 años de tratamiento, aunque la duración del tratamiento es muy variable, y algunos pacientes pueden presentar recaídas de forma crónica. En un estudio longitudinal norteamericano, la mediana de tiempo para la suspensión de los corticoides fue de 22 meses, un 48% de los pacientes recayeron a los 7 meses y la dosis media de corticosteroides en la primera recaída fue de 5 mg.

En la AT, la mayoría de las cohortes de pacientes estudiadas presentan una buena respuesta inicial a los corticoides, pero se producen recaídas cuando se intenta reducir la dosis. El 60% de los pacientes consiguen mantener la primera remisión con el tratamiento corticoideo durante un tiempo medio de 22 meses. En la cohorte de Cleveland, solo el 20% de los pacientes mantenían la remisión con dosis menores a 10 mg durante 6 meses²⁵. En cohortes más largas, entre el 29 y 73% de los pacientes requieren asociar otro inmunosupresor para mantener la remisión²⁶.

Dado que los pacientes con ACG son pacientes mayores y a menudo presentan múltiples comorbilidades, hay que ser muy cuidadoso con la utilización de corticosteroides y la aparición de efectos adversos. En una cohorte de pacientes con ACG se observaron efectos adversos en el 86% de los pacientes, incluyendo fracturas (44,6%), infecciones (35,9%), diabetes mellitus (10,6%) y hemorragia digestiva (4,8%)²⁷. Dada la elevada frecuencia de fracturas en esta población, es muy importante realizar medidas de protección ósea con suplementos de calcio, vitamina D y bifosfonatos en general a todos los pacientes, dada su edad y la duración del tratamiento, de acuerdo a las recomendaciones actuales para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides²⁸. Para minimizar los efectos adversos de los corticoides o en casos de frecuentes recaídas al reducir la dosis, puede a ser necesario utilizar otros inmunosupresores.

Metotrexato

El MTX se utiliza en los pacientes refractarios al tratamiento esteroideo o con la finalidad de ahorrar esteroides por su posible efecto sinérgico. En la AT los estudios han demostrado eficacia en su utilización. En el estudio de Hoffman et al. se presentan 16 pacientes con AT, de los cuales el 81% presentan remisión de la enfermedad con la administración de MTX semanal, aunque un 44% presenta recaída en el momento previo a la suspensión o reducción de la dosis de corticoides. A pesar de ello, cuando se realiza el retratamiento de estos pacientes, en casi el 50% se logra suspender la terapia de corticoides²⁹.

En la ACG, un estudio español demostró la eficacia de MTX como posible terapia adyuvante para ahorrar esteroides, al

reducir el número de recaídas y disminuir la dosis acumulada de corticoides en estos pacientes³⁰. Sin embargo, en otro estudio con metodología algo distinta y diferentes criterios de inclusión los resultados no fueron satisfactorios³¹. Se trata de un estudio multicéntrico doble ciego con placebo con casi 100 pacientes, en el que los resultados fueron diferentes al estudio español en parte por los diferentes criterios de inclusión utilizados y la distinta definición de recaídas, y en otra por las bajas dosis de fármaco empleadas, ya que la dosis máxima utilizada de MTX fue de 15 mg/semanales. Un metaanálisis realizado por Mahr et al. concluyeron que en los pacientes con ACG el uso de MTX junto a glucocorticoides reduce el riesgo de recaídas y la duración de la exposición a los corticoides. Por ello, podemos concluir que la terapia con MTX puede ser de utilidad como opción terapéutica en pacientes con ACG³².

Otros inmunosupresores

Otros tratamientos inmunosupresores no biológicos que pueden utilizarse cuando exista intolerancia al MTX o exista alguna contraindicación para iniciar un tratamiento biológico son: ciclofosfamida, azatioprina y micofenolato mofetilo. Sin embargo, no existen muchas referencias en la literatura que demuestren su eficacia, por lo que su utilización en estas 2 entidades no está bien definida. En la elección de un tratamiento u otro deben tenerse en cuenta los efectos adversos de cada fármaco^{33,34}.

Tratamientos biológicos

La utilización de la terapia biológica en las VGV se fundamenta en la patogenia común de estas entidades. Hay que recordar la importancia de la actuación de las diferentes citocinas proinflamatorias, como el TNF- α y la IL-6, como importantes mediadores de los procesos inflamatorios en la pared vascular y, por supuesto, a nivel sistémico. Por tanto, el tratamiento biológico actual se centra en diferentes opciones que bloquean el mecanismo de acción de estas citocinas y secundariamente evitan el daño inflamatorio vascular.

Los tratamientos biológicos disponibles y ensayados hoy en día para intentar controlar la inflamación en las VGV son los anticuerpos anti-TNF (infliximab, etanercept y adalimumab), el rituximab o anticuerpo monoclonal deplecionante de los linfocitos CD20 positivos, el antagonista del receptor de la IL-6 (tocilizumab) y la proteína de fusión CTLA-4-Ig (abatacept).

Anticuerpos neutralizantes del TNF (anti-TNF)

En la AT existen estudios muy alentadores. En un ensayo clínico abierto en los pacientes con AT de difícil control, con terapia convencional, que incluyó a 7 pacientes tratados con etanercept y 8 con infliximab, Hoffman et al. demostraron que 10 casos alcanzaron una remisión clínica completa sin GC, y 4 la remisión parcial, aunque 9 precisaron un aumento de la dosis del anti-TNF para mantener la remisión³⁵. En este estudio, sin embargo, las dosis utilizadas de anti-TNF son bastante elevadas. Algunos pacientes

reciben infliximab 7 mg/kg de peso cada 8 semanas o etanercept 50 mg 2 veces por semana, y no sabemos si el fármaco es útil para mantener la remisión, y durante cuánto tiempo a las dosis utilizadas habitualmente, y recomendadas en la ficha técnica del producto. En un estudio multicéntrico francés sobre 15 pacientes con AT tratados con infliximab, se obtuvo una buena respuesta global en 13 (87%)³⁶. Schmidt et al. publicaron una serie de 20 pacientes con AT tratados con anti-TNF, obteniendo remisión clínica en 18 pacientes (90%) y una remisión duradera en 10 (50%). Sin embargo, 6 de los 18 pacientes que alcanzaron la remisión tuvieron recidivas mientras continuaban el tratamiento con el anti-TNF³⁷. En una reciente revisión de 84 pacientes con AT tratados con anti-TNF, el 37% alcanzaron la remisión completa, y el 53,5% la remisión parcial³⁸.

En los pacientes con ACG los resultados obtenidos con anticuerpos anti-TNF no han sido tan demostrativos a pesar de haberse objetivado en estos pacientes una sobreexpresión del TNF y la implicación de esta citocina en la formación de los granulomas. En un estudio aleatorizado y controlado con 44 pacientes en tratamiento con infliximab, no se demostró que redujera la dosis acumulada de corticoides ni el número de recaídas en comparación con el grupo tratado con corticoides en monoterapia, a los 6 meses de tratamiento³⁹. En un estudio español controlado, doble ciego, con 17 pacientes a los que se les administró etanercept durante un año, tampoco se demostró que se pudiera suprimir antes la dosis de corticoides en el grupo con tratamiento biológico, aunque la dosis acumulada de glucocorticoides fue algo menor en el grupo que había recibido etanercept⁴⁰. Una de las limitaciones más importantes de este estudio es el número de pacientes, ya que se incluyeron solo 17 pacientes, y 11 tuvieron que abandonar el estudio por diferentes causas. En muchos de estos estudios falta un seguimiento a largo plazo que nos permita obtener unas conclusiones más fiables y consistentes.

Tocilizumab

Tocilizumab (TCZ) es un antagonista del receptor de la IL-6. Esta citocina ejerce efectos pleiotrópicos en el organismo. La IL-6 es responsable de la síntesis de la proteína C reactiva en el hígado, activa las células B aumentando la producción de anticuerpos y estimula la angiogénesis, produciendo un aumento de la permeabilidad vascular⁴¹. La IL-6 presenta una estrecha relación con las VGV, ya que se sobreexpresa en la pared de los vasos de los pacientes con enfermedad activa, y sus niveles séricos presentan buena correlación con la actividad de la enfermedad⁴², por lo que parece razonable el uso de fármacos que antagonicen el efecto de IL-6 en las VGV. En la AT, los estudios realizados hasta el momento con TCZ, en cohortes de pocos pacientes, han demostrado buenos resultados, tanto en pacientes «naïve» como en pacientes refractarios a otros tratamientos^{43,44}. Los buenos resultados obtenidos en casos aislados o en pequeñas series publicadas se tienen que corroborar en estudios prospectivos aleatorizados. En este sentido se encuentra en marcha un estudio fase II aleatorizado, doble ciego, en el que se comparan TCZ y corticoides frente a monoterapia con corticoides en pacientes con ACG, siendo el objetivo principal del estudio conocer la proporción de pacientes que consiguen

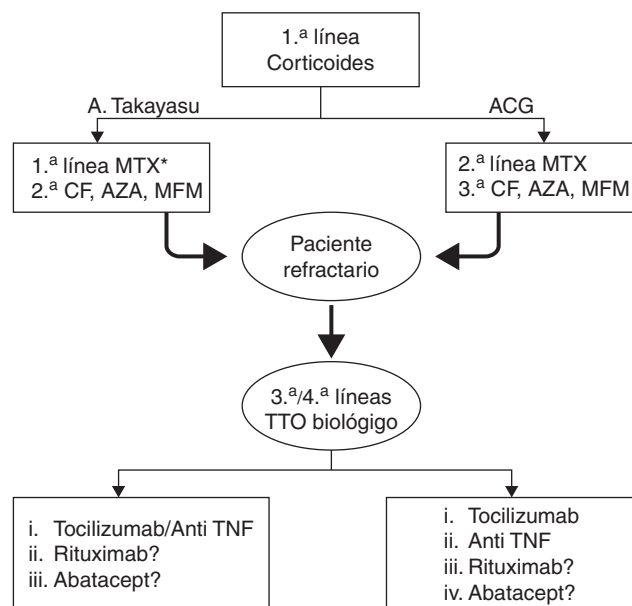


Figura 2 Algoritmo de decisión terapéutica en las vasculitis de grandes vasos.

ACG: arteritis de células gigantes; AZA: azatioprina; CF: ciclofosfamida; MFM: micofenolato mofetilo; MTX: metotrexato; TNF: factor de necrosis tumoral; ? = eficacia no demostrada.

1.ª, 2.ª, 3.ª y 4.ª líneas, indican el número de líneas de tratamiento en cada afección por orden de prioridad.

*En la arteritis de Takayasu, el MTX ocuparía la primera línea de tratamiento de forma combinada con corticoides.

la remisión completa con TCZ. En la ACG, los casos tratados con TCZ muestran en general, resultados alentadores. Además, se han observado pocos efectos adversos graves, aunque el número de casos tratados hasta la actualidad es muy reducido^{43,44}.

Rituximab

El rituximab es un anticuerpo deplecionante de los linfocitos B. Su utilización en la VGV ha sido excepcional. Así, se ha empleado en algunos pacientes con AT refractarios a múltiples tratamientos, con mejoría clínica⁴⁵. También se ha utilizado en un paciente con ACG corticodependiente asociado a ciclofosfamida, por lo que es difícil valorar el efecto individual de cada uno de los fármacos por separado⁴⁶. En la figura 2 se muestra un algoritmo de decisión terapéutica que intenta simplificar las diferentes opciones de tratamiento en los pacientes con VGV.

Abatacept

Actualmente existe en marcha un estudio fase II aleatorizado, doble ciego, en el que se pretende valorar la eficacia, la seguridad y los efectos inmunológicos de abatacept frente a placebo en los pacientes con VGV.

Para finalizar este apartado, es conveniente recordar que, a pesar de los diferentes tratamientos administrados, un 50% de los pacientes con AT requieren, además, procedimientos quirúrgicos de revascularización (angioplastia o cirugía derivativa). En la ACG la necesidad de cirugía es menos frecuente, y se reserva a aquellos pacientes con

afectación de grandes vasos en presencia de estenosis con clínica isquémica. Como norma general, la cirugía de estas 2 entidades debe restringirse a los momentos en los que la enfermedad esté médicamente controlada, dado que van a presentar menos complicaciones posquirúrgicas⁴⁷.

Guías clínicas

En la actualidad no existen guías clínicas para el manejo de las VGV refractarias al tratamiento convencional con inmunosupresores. Por tanto, las decisiones por el momento, se toman en gran medida en base a la experiencia personal y a las pequeñas series publicadas en la literatura sobre estas 2 entidades.

Áreas de incertidumbre

A pesar de todo lo comentado respecto al tratamiento de estos pacientes, existen todavía algunas áreas de incertidumbre. Destacaremos las siguientes:

1. Falta de evidencia científica contrastada de la eficacia y seguridad de los diferentes inmunosupresores ensayados en los estudios publicados, al tratarse en muchos casos de series pequeñas de pacientes. En este sentido comentar además, que tanto a los pacientes jóvenes en el caso de la AT, como a los de edad avanzada en el caso de las AGG, lo ideal es mantener el tratamiento con corticoides el menor tiempo posible debido a sus efectos deletéreos, por lo que debería plantearse un posible tratamiento asociado con otros inmunosupresores, especialmente en aquellos que no responden de forma adecuada a los corticoides, o que por sus características especiales puedan desarrollar complicaciones con el tratamiento esteroideo.
2. Este primer punto hace que sea difícil valorar el momento exacto para iniciar un tratamiento biológico y, por tanto, qué pacientes se pueden definir como refractarios al tratamiento habitual. De todo ello se deriva además, la dificultad en la elección del tratamiento biológico más adecuado, por lo que en este punto es de vital importancia la individualización del tratamiento a cada paciente.
3. El siguiente problema que se plantea es el momento de suspender el tratamiento biológico en el caso de que exista una buena evolución clínica. En este sentido los datos disponibles son bastante escasos. En la actualidad se están empezando a publicar artículos sobre suspensión de biológicos en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento. Siempre hay que tener en cuenta que las VGV son enfermedades potencialmente más graves, que pueden conllevar importantes complicaciones vasculares si se reactivan, sobre todo la AT, por lo que la suspensión del tratamiento biológico debería plantearse con mucha cautela, tras un periodo de inactividad prolongada de la enfermedad. De hecho, sería conveniente antes de la suspensión definitiva, reducir o espaciar la dosis de tratamiento y ver la respuesta clínica.
4. La elevada tasa de recurrencias, sobre todo en el caso de AT, añade aún más incertidumbre, ya que cada vez que se produce reactivación de la enfermedad pueden quedar comprometidas estructuras vasculares que provoquen

importantes secuelas funcionales en los pacientes, lo que hace que la suspensión definitiva del tratamiento en estos pacientes sea un tema de difícil decisión.

5. Otro punto importante a considerar sería la utilización de algunos tratamientos coadyuvantes, no como tratamientos directamente implicados en el control de la enfermedad, sino en el control de su comorbilidad cardiovascular, como es el caso del ácido acetilsalicílico. En algún estudio se ha descrito que dosis bajas de aspirina podrían disminuir la tasa de pérdida visual y de accidentes cerebrovasculares en los pacientes con ACG⁴⁸. Por ello, algunos autores recomiendan el uso de ácido acetilsalicílico al inicio del tratamiento, en aquellos pacientes con ACG de más riesgo cardiovascular, pues en este periodo el riesgo de eventos cerebrovasculares está todavía incrementado. Sin embargo, otros estudios no han confirmado este efecto preventivo de las dosis bajas de aspirina sobre el riesgo de complicaciones isquémicas severas en la ACG⁴⁹.

Evolución del caso, recomendaciones y conclusiones

A los 5 meses se produjo reaparición de la fiebre de 38 °C y aumento de los reactantes de fase aguda, por lo que se cambió el tratamiento por TCZ, a la dosis de 8 mg/kg cada 4 semanas, y se mantuvo la dosis de corticoides y del MTX. La respuesta clínico-analítica a TCZ ha sido excelente desde el inicio del tratamiento, la paciente está asintomática y con reactantes de fase normales a los 15 meses de iniciado el tratamiento.

En esta revisión se recogen los aspectos patogénicos y clínicos fundamentales de las VGV, poniendo especial énfasis en su tratamiento. Un aspecto fundamental ha sido la aparición de los tratamientos biológicos, que han abierto una nueva y prometedora vía terapéutica en estos pacientes. No obstante, todavía no existe un criterio uniforme en cuanto a la elección del tratamiento idóneo. La elección del tratamiento más adecuado a cada situación se intenta reflejar en el algoritmo terapéutico que proponemos, mostrado en la [figura 2](#).

Como conclusión final, es esencial en estas entidades realizar un diagnóstico y tratamiento precoz, si se quiere reducir la mortalidad, prevenir el daño estructural y evitar las secuelas funcionales a largo plazo. El tratamiento de inicio se basa en el empleo de corticoides a dosis elevadas, asociados a inmunosupresores en los casos en que exista un mal control de la enfermedad y/o queramos evitar efectos adversos. Solo en aquellos pacientes que no respondan adecuadamente al tratamiento inmunosupresor convencional o en aquellos de muy alto riesgo se utilizarán terapias biológicas, aunque de manera individualizada, para evitar otras complicaciones e intentar conseguir pronto la remisión de la enfermedad.

Conflicto de intereses

Miguel A. González-Gay and S. Castañeda han recibido ocasionalmente ayudas de asesoría, educación e investigación de Roche. S. Castañeda ha recibido excepcionalmente ayudas de asesoría e investigación de Roche Pharma España.

El resto de autores no presentan conflicto de intereses en relación con el presente trabajo.

Bibliografía

- Fries JF, Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Arend WP, Calabrese LH, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Summary. *Arthritis Rheum.* 1990;33:1135-6.
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised international Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1-11.
- Hernández-Rodríguez J, Segarra M, Vilardell C, Sánchez M, García-Martínez A, Esteban MJ, et al. Tissue production of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , TNF α and IL-6) correlates with the intensity of the systemic inflammatory response and with corticosteroid requirements in giant-cell arteritis. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43:294-301.
- Rueda B, López-Nevot MA, López-Díaz MJ, García-Porrúa C, Martín J, González-Gay MA. A functional variant of vascular endothelial growth factor is associated with severe ischemic complications in giant cell arteritis. *J Rheumatol.* 2005;32:1737-41.
- Mason JC. Takayasu arteritis: advances in diagnosis and management. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6:406-15.
- Vanoli M, Daina E, Salvarani C, Sabbadini MG, Rossi C, Bacchiani G, et al. Takayasu's arteritis: a study of 104 Italian patients. *Arthritis Rheum.* 2005;53:100-7.
- Watts R, Al-Taiar A, Mooney J, Scott D, Macgregor A. The epidemiology of Takayasu arteritis in the UK. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:1008-11.
- González Gay MA, Rueda J, Pina T. Arteritis de células gigantes y enfermedad de Takayasu. En: María C Cid, Rosa Solans, editores. *Avances en Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.* Barcelona: Marge Medica Books; 2012. p. 19-38.
- González-Gay MA, Vázquez-Rodríguez TR, López-Díaz MJ, Miranda-Filloy JA, González-Juanatey C, Martín J, et al. Epidemiology of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum.* 2009;61:1454-61.
- González-Gay MA, Barros S, López-Díaz MJ, García-Porrúa C, Sánchez-Andrade A, Llorca J. Giant cell arteritis: disease patterns of clinical presentation in a series of 240 patients. *Medicine (Baltimore).* 2005;84:269-76.
- Schmidt WA, Seifert A, Gromnica-Ihle E, Krause A, Natusch A. Ultrasound of proximal upper extremity arteries to increase the diagnostic yield in large-vessel giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47:96-101.
- Carmona FD, Rodríguez-Rodríguez L, Castañeda S, Miranda-Filloy JA, Morado IC, Narváez J, et al. Role of the CCR5/(32CCR5 polymorphism in biopsy-proven giant cell arteritis. *Hum Immunol.* 2011;72:458-61.
- Yoshida S, Akiba H, Tamakawa M, Yama N, Takeda M, Hareyama M, et al. The spectrum of findings in supra-aortic Takayasu's arteritis as seen on spiral CT angiography and digital subtraction angiography. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2001;24:117-21.
- Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH, Edworthy SM, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum.* 1990;33:1129-34.
- Salvarani C, Hunder GG. Giant cell arteritis with low erythrocyte sedimentation rate: frequency of occurrence in a population based study. *Arthritis Rheum.* 2001;45:140-5.
- López-Díaz MJ, Llorca J, González-Juanatey C, Peña-Sagredo JL, Martín J, González-Gay MA. The erythrocyte sedimentation rate is associated with the development of visual complications in biopsy-proven giant cell arteritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;38:116-23.
- González-Gay MA, García-Porrúa C, Llorca J, González-Louzao C, Rodríguez-Ledo P. Biopsy-negative giant cell arteritis: clinical spectrum and predictive factors for positive temporal artery biopsy. *Semin Arthritis Rheum.* 2001;30:249-56.
- Achkar AA, Lie JT, Hunder GG, O'Fallon WM, Gabriel SE. How does previous corticosteroid treatment affect the biopsy findings in giant cell (temporal) arteritis. *Ann Intern Med.* 1994;120:987-92.
- Schmidt WA, Kraft HE, Vorpahl K, Völker L, Gromnica-Ihle EJ. Color duplex ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis. *N Engl J Med.* 1997;337:1336-42.
- González-Gay MA, Martínez-Dubois C, Agudo M, Pompei O, Blanco R, Llorca J. Giant cell arteritis: epidemiology, diagnosis, and management. *Curr Rheumatol Rep.* 2010;12:436-42.
- Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP, Calabrese LH, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 1990;33:1122-8.
- Chevalet P, Barrier JH, Pottier P, Magadur-Joly G, Pottier MA, Hamidou M, et al. A randomized, multicenter, controlled trial using intravenous pulses of methylprednisolone in the initial treatment of simple forms of giant cell arteritis: a one year followup study of 164 patients. *J Rheumatol.* 2000;27:1481-91.
- González-Gay MA, García-Porrúa C, Llorca J, Hajeer AH, Brañas F, Dababneh A, et al. Visual manifestations of giant cell arteritis. Trends and clinical spectrum in 161 patients. *Medicine (Baltimore).* 2000;79:283-92.
- Martínez-Lado L, Calviño-Díaz C, Piñeiro A, Dierssen T, Vázquez-Rodríguez TR, Miranda-Filloy JA, et al. Relapses and recurrences in giant cell arteritis: a population-based study of patients with biopsy-proven disease from northwestern Spain. *Medicine (Baltimore).* 2011;90:186-93.
- Borg FA, Dasgupta B. Treatment and outcomes of large vessel arteritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009;23:325-37.
- Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, Leavitt RY, Fauci AS, Rottem M, et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med.* 1994;120:919-29.
- Proven A, Gabriel SE, Orces C, O'Fallon WM, Hunder GG. Glucocorticoid therapy in giant cell arteritis: duration and adverse outcomes. *Arthritis Rheum.* 2003;49:703-8.
- Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62:1515-26.
- Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS, Rottem M, Sneller MC, Fauci AS. Treatment of glucocorticoid-resistant or relapsing Takayasu arteritis with methotrexate. *Arthritis Rheum.* 1994;37:578-82.
- Jover JA, Hernández-García C, Morado IC, Vargas E, Bañares A, Fernández-Gutiérrez B. Combined treatment of giant-cell arteritis with methotrexate and prednisone. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2001;134:106-14.
- Hoffman GS, Cid MC, Hellmann DB, Guillemin L, Stone JH, Schousboe J, et al. A multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1309-18.
- Mahr AD, Jover JA, Spiera RF, Hernández-García C, Fernández-Gutiérrez B, Lavalley MP, et al. Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2789-97.
- Henes JC, Mueller M, Pfannenbergs C, Kanz L, Koetter I. Cyclophosphamide for large vessel vasculitis: assessment of response by PET/CT. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29 Suppl 64:S43-8.

34. De Silva M, Hazleman BL. Azathioprine in giant cell arteritis/polymyalgia rheumatica: a double-blind study. *Ann Rheum Dis.* 1986;45:136–8.
35. Hoffman GS, Merkel PA, Brasington RD, Lenschow DJ, Liang P. Antitumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2296–304.
36. Mekinian A, Néel A, Sibilia J, Cohen P, Connault J, Lambert M, et al. Efficacy and tolerance of infliximab in refractory Takayasu arteritis: French multicentre study. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51:882–6.
37. Schmidt J, Kermani TA, Bacani AK, Crowson CS, Matteson EL, Warrington KJ. Tumor necrosis factor inhibitors in patients with Takayasu arteritis: Experience from a referral center with long-term follow-up. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64:1079–83.
38. Comarmond C, Plaisier E, Dahan K, Mirault T, Emmerich J, Amoura Z, et al. Anti TNF- α in refractory Takayasu's arteritis: cases series and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2012;11:678–84.
39. Hoffman GS, Cid MC, Rendt-Zagar KE, Merkel PA, Weyand CM, Stone JH, et al. Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146:621–30.
40. Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V, Carreño L, López-Longo J, Figueroa M, Belzunegui J, et al. A double-blind placebo controlled trial of etanercept in patients with giant cell arteritis and corticosteroid side effects. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:625–30.
41. Hernández-Rodríguez J, Segarra M, Vilardell C, Sánchez M, García-Martínez A, Esteban MJ, et al. Elevated production of interleukin-6 is associated with a lower incidence of disease-related ischemic events in patients with giant-cell arteritis: angiogenic activity of interleukin-6 as a potential protective mechanism. *Circulation.* 2003;107: 2428–34.
42. Dasgupta B, Panayi GS. Interleukin-6 in serum of patients with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Br J Rheumatol.* 1990;29:456–8.
43. Salvarani C, Magnani L, Catanos M, Pipitone N, Versari A, Dardani L, et al. Tocilizumab: a novel therapy for patients with large-vessel vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51: 151–6.
44. Schafer VS, Zwerina J. Biologic treatment of large-vessel vasculitides. *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24:31–7.
45. Hoyer BF, Mumtaz IM, Loddenkemper K, Bruns A, Sengler C, Hermann KG, et al. Takayasu arteritis is characterised by disturbances of B cell homeostasis and responds to B cell depletion therapy with rituximab. *Ann Rheum Dis.* 2012;71: 75–9.
46. Bhatia A, Ell PJ, Edwards JC. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) as an adjunct in the treatment of giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1099–100.
47. Park MC, Lee SW, Park YB, Lee SK, Choi D, Shim WH. Post-interventional immunosuppressive treatment and vascular restenosis in Takayasu's arteritis. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:600–5.
48. Neshor G, Berkun Y, Mates M, Baras M, Rubinow A, Sonnenblick M. Low-dose aspirin and prevention of cranial ischaemic complications in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1332–7.
49. González-Gay MA, Piñeiro A, Gómez-Gigirey A, García-Porrúa C, Pego-Reigosa R, Dierssen-Sotos T, et al. Influence of traditional risk factors of atherosclerosis in the development of severe ischemic complications in giant cell arteritis. *Medicine (Baltimore).* 2004;83:342–7.