



Seminarios de la Fundación Española de Reumatología

www.elsevier.es/semreuma



Revisión

Evidencias sobre la eficacia de los tratamientos biológicos en las vasculitis sistémicas

María Granados Ruiz, Inmaculada Gómez Gracia y M. Ángeles Aguirre Zamorano*

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 25 de mayo de 2010

Aceptado el 26 de mayo de 2010

Palabras clave:

Vasculitis

Anti-TNF α

Rituximab

RESUMEN

En las últimas décadas ha habido un gran avance en el tratamiento de las vasculitis sistémicas, aunque persiste una significativa morbilidad y mortalidad en estas enfermedades, a menudo relacionadas con la terapia inmunosupresora. El éxito de la terapia biológica en la artritis reumatoide y otras enfermedades autoinmunes ha dado lugar a la investigación de estos agentes en las vasculitis sistémicas. Los fármacos anti-TNF han demostrado ser útiles en el tratamiento de la arteritis de Takayasu, refractaria al tratamiento convencional. No hay ninguna prueba de su eficacia en otros tipos de vasculitis. La terapia anti-CD20 (rituximab) ha demostrado ser eficaz en la vasculitis ANCA refractaria a la ciclofosfamida. Dos ensayos clínicos recientemente publicados, han demostrado que rituximab no es inferior a la ciclofosfamida como tratamiento de inducción de la remisión en Vasculitis ANCA, así que en el futuro, podría considerarse un tratamiento de primera línea en estos pacientes.

© 2010 SER. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Evidence on the efficacy of biological therapies in systemic vasculitis

A B S T R A C T

In recent decades, there has been a breakthrough in the treatment of systemic vasculitis, although substantial morbidity and mortality are still associated with these diseases, often related to immunosuppressive therapy. The success of biologic therapy in rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases has led to research into these agents in systemic vasculitis. Anti-tumor necrosis factor (TNF) agents have proven useful in the treatment of Takayasu arteritis refractory to conventional treatment but there is no evidence of their effectiveness in other types of vasculitis. Anti-CD20 therapy (rituximab) has proven effective in ANCA vasculitis refractory to cyclophosphamide. Two recently published clinical trials have shown that rituximab is not inferior to cyclophosphamide as induction therapy of remission in ANCA Vasculitis, so in the future, could be considered a first line treatment in these patients.

© 2010 SER. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Vasculitis

Anti-TNF α

Rituximab

Introducción

Las vasculitis sistémicas son un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por inflamación y lesión de las paredes vasculares con la consiguiente isquemia y necrosis de los tejidos irrigados por dichos vasos.

Las vasculitis pueden clasificarse de acuerdo a la Conferencia de Consenso de Chapel Hill¹ y a los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR)². Los criterios de Chapel Hill están basados en los hallazgos histológicos observados en la biopsia y sirven como criterios diagnósticos de la enfermedad. Los formulados

por el ACR son criterios de clasificación que sirven para diferenciar las distintas entidades, una vez que se ha realizado el diagnóstico.

El tratamiento de las vasculitis se basa en la terapia con corticosteroides e inmunosupresores, que han conseguido un importante aumento de la supervivencia de estos pacientes. A pesar de los avances terapéuticos de las últimas décadas, las vasculitis sistémicas siguen siendo procesos graves, con una importante morbilidad y mortalidad.

Debido a la toxicidad conocida de los inmunosupresores, entre ellos la ciclofosfamida, en el tratamiento de las vasculitis sistémicas, existe un creciente interés en la búsqueda de otras terapias. Los agentes biológicos se han propuesto como una alternativa para estos trastornos, por su reciente éxito en el tratamiento de otras enfermedades reumáticas.

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: maaguirrezamorano@yahoo.es (M.Á. Aguirre Zamorano).

Esta revisión se centrará en los resultados logrados con las terapias biológicas en tratamiento de las vasculitis sistémicas.

Vasculitis de gran vaso

Arteritis de células gigantes

La arteritis de células gigantes (ACG) es la vasculitis de gran vaso más frecuente en nuestro medio y afecta principalmente a pacientes mayores de 50 años. El tratamiento con altas dosis de corticosteroides, 40-60 mg/día de prednisona o equivalente, produce una rápida mejoría en los pacientes con ACG y es una de las características más típicas de la enfermedad. Tras el tratamiento inicial de la enfermedad se requiere una reducción lenta y progresiva de la dosis de corticosteroides hasta alcanzar una dosis de mantenimiento, generalmente entre 5 a 7,5 mg/día de prednisona durante varios años. En un 10-15% de los pacientes no es posible disminuir la dosis de prednisona por debajo de 10-15 mg/día sin provocar una recidiva³. Por otra parte, el 40-50% de los pacientes en los que ha podido disminuirse la terapia de corticosteroides a niveles fisiológicos no toleran la suspensión total de ellos después de 2-3 años de tratamiento^{3,4}.

Más del 80% de los pacientes con ACG experimentan complicaciones derivadas del tratamiento con corticosteroides⁵, por lo que hay un especial interés en utilizar terapias que permitan un adecuado control de la enfermedad, con menores dosis y menor tiempo de exposición a estos fármacos.

Recientemente se han publicado los resultados de un estudio multicéntrico, aleatorio, doble ciego y controlado de infliximab (INF), versus placebo en pacientes con ACG. Se incluyeron 44 pacientes diagnosticados recientemente de ACG y se aleatorizaron para recibir INF (5 mg/kg) o placebo en una relación 2:1, añadida a la terapia con corticosteroides. A las 22 semanas de seguimiento, el número de pacientes sin recaídas fue similar en el grupo de tratamiento con INF que en el grupo con placebo, 43 frente al 50%, respectivamente. Además, la proporción de pacientes que disminuyeron la prednisona a 10 mg/día sin recaídas, fue similar entre ambos grupos (61% en el grupo de INF, 75% en el grupo placebo, $p=0,31$). La incidencia de infecciones fue mayor en el grupo tratado con IFN (71%) que el de placebo (56%), aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Las conclusiones de este estudio han sido que es improbable que el INF tenga una eficacia sustancial en el tratamiento de ACG⁶.

La eficacia de otros anti-TNF α no ha podido ser probada de forma consistente. Martínez-Taboada et al⁷ han llevado a cabo un ensayo clínico aleatorizado sobre el uso de etanercept (ETN) en el tratamiento de pacientes con ACG con toxicidad secundaria a la terapia esteroidea. Se incluyeron 17 pacientes con una mediana de duración de la enfermedad de 10 meses. Ocho pacientes recibieron ETN ($n=8$) y 9 placebo durante un año, junto a la terapia con corticosteroides. El objetivo primario fue el control de la enfermedad, suspendiendo la terapia esteroidea al año. Tras 12 meses, el 50% de los pacientes en el grupo de ETN y el 22% en el grupo placebo controlaban la enfermedad sin tratamiento corticoide, aunque no hubo diferencias significativas. Los pacientes que recibieron ETN habían consumido una menor dosis acumulativa de corticosteroides ($p=0,03$). Los efectos adversos fueron similares en los dos grupos. Desgraciadamente, el número limitado de pacientes incluidos no permitió extraer conclusiones definitivas.

Arteritis de Takayasu

Varios investigadores han comunicado efectos favorables del tratamiento con anti-TNF α en la arteritis de Takayasu (AT), tanto en adultos⁸⁻¹⁵ como en niños^{16,17}, la mayoría con INF y ETN. Molloy¹⁵

realizó un estudio retrospectivo de 25 pacientes con AT refractarias tratados con INF ($n=21$) o ETN ($n=9$) y seguidos una mediana de 28 meses. De los 9 pacientes tratados con ETN, 4 consiguieron una remisión completa y 2 pacientes una remisión parcial. Tres pacientes que no consiguieron la remisión con ETN fueron tratados con INF y alcanzaron una remisión completa. De los 21 pacientes tratados con INF, 12 alcanzaron una remisión completa y 6 una remisión parcial. Doce de estos pacientes tuvieron recaídas y requirieron tratamiento con dosis más altas de INF y a menores intervalos. Este estudio sugiere que los anti-TNF α , especialmente el INF, pueden ser de utilidad en el tratamiento de AT refractaria, sin embargo se necesita comprobar estos resultados en ensayos clínicos más amplios.

Vasculitis asociadas a ANCA

Las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA) comprenden la granulomatosis de Wegener (GW), la poliangeitis microscópica (PAM) y el síndrome de Churg Strauss (SCS). Se trata de vasculitis necrosantes de pequeño vaso, con diferentes expresiones clínicas, que se asocian en mayor o menor medida a la presencia de ANCA. La GW se asocia a ANCA dirigidos contra la proteinasa 3 (PR3), mientras que la diana antigénica en el caso de la PAM y SCS es la mieloperoxidasa (MPO). En cuanto a las manifestaciones clínicas de estas vasculitis, la GW y el SCS pueden presentarse como enfermedades granulomatosas localizadas, mientras que la PAM es una vasculitis pura, sin formación de granulomas.

Evidencias in vivo e in vitro demuestran que los ANCA juegan un papel central en la patogenia de estas enfermedades y se asocian con la actividad de la enfermedad, así como con las recaídas.

El tratamiento de las vasculitis actualmente se realiza de acuerdo al estadio de la enfermedad y a la actividad de ésta. Recientemente, la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) ha formulado unas recomendaciones para el manejo de este grupo de enfermedades¹⁸. En estas recomendaciones se ha propuesto la definición y la clasificación de los niveles de severidad de la enfermedad, con el fin de adaptar el tratamiento a estos niveles. La clasificación está especialmente diseñada para la GW, pero puede utilizarse también para la PAM y el SCS. Esta clasificación distingue entre enfermedad sin compromiso orgánico, que puede ser localizada y sistémica precoz, y la enfermedad con afectación orgánica, que puede clasificarse en generalizada, severa y refractaria (tabla 1).

Además, para la realización de estudios o ensayos clínicos, los pacientes con vasculitis-ANCA deben ser clasificados en estadios según el grado de actividad de la enfermedad, estableciendo definiciones claras y consensuadas de los términos: remisión, respuesta, enfermedad refractaria y recaída¹⁹.

La estrategia habitual para el tratamiento de estas vasculitis-ANCA está dividida en dos fases: el tratamiento de inducción de la remisión y el tratamiento de mantenimiento. Para la inducción, se recomienda una combinación de ciclofosfamida y corticosteroides en pacientes con enfermedad generalizada, definida por afectación renal o de otro órgano mayor y una creatinina menor de 5,6 mg/dl. En pacientes con enfermedad leve-moderada, en la que la creatinina es menor de 2 mg/dl y no hay fallo renal, puede utilizarse el metotrexato como alternativa¹⁸.

La gran mayoría de los pacientes con vasculitis-ANCA alcanzan la remisión con estas terapias en 3 a 6 meses. La terapia de mantenimiento se realiza posteriormente con metotrexato o azatioprina, durante un tiempo no inferior a 18 meses (especialmente en la GW). Los expertos consideran también la opción de tratamiento con leflunomida en esta etapa, aunque los datos son limitados.

Tabla 1

Severidad y manejo de las vasculitis-ANCA (EULAR).

Severidad de la enfermedad	Definición de EUVAS	Tratamiento de inducción	Tratamiento de mantenimiento
Enfermedad localizada	Enfermedad del tracto respiratorio superior y/o inferior, sin otra afectación sistémica ni síntomas constitucionales	Metotrexato y corticosteroides	Corticosteroides más azatioprina o leflunomida
Enfermedad sistémica precoz	Enfermedad sin afectación de órgano vital o compromiso vital	Metotrexato o ciclofosfamida y corticosteroides	Corticosteroides más azatioprina
Generalizada	Afectación renal o de otro órgano vital.	Ciclofosfamida y corticosteroides	Corticosteroides más azatioprina o micofenolato mofetilo
Severa	Creatinina <500 µmol/l (5,6 mg/dl) Fallo renal o de otro órgano vital	Ciclofosfamida y corticosteroides más plasmaférésis	Corticosteroides más azatioprina o micofenolato mofetilo
Refractaria	Creatinina >500 µmol/l Enfermedad progresiva que no responde a ciclofosfamida y corticosteroides	IgM, micofenolato, 15-deoxyspergualina, globulina antitimocítica, infliximab, rituximab	Sin consenso

Es evidente que en los últimos años, y debido a la terapia inmunsupresora, ha disminuido de forma considerable la mortalidad de los pacientes con vasculitis-ANCA; sin embargo, estas terapias tienen importantes efectos adversos tanto a corto como a largo plazo. Un reciente estudio ha evaluado la evolución y los efectos adversos en 524 pacientes diagnosticados recientemente de vasculitis-ANCA, reclutados en 4 ensayos europeos, demostrando una mortalidad en el primer año del 11,1%. El 59% de estas muertes se debían a efectos adversos, y sólo el 14% a actividad de la enfermedad²⁰. Este estudio demuestra claramente que es necesario explorar nuevas pautas o nuevos tratamientos con menores efectos adversos.

Agentes biológicos en el tratamiento de las vasculitis asociadas a ANCA

ANTI-TNF α

La mayoría de los estudios que han evaluado el potencial terapéutico de los anti-TNF α se han realizado en pacientes con GW, aunque algunos estudios han incluido pacientes con PAM y SCS²¹⁻²³.

El estudio de ETN en la GW (WGET) fue un ensayo multicéntrico controlado con placebo, para determinar si el ETN era efectivo para el mantenimiento de la remisión en pacientes con GW. Se incluyeron 180 pacientes con GW, que se aleatorizaron para recibir ETN o placebo, añadido al tratamiento inmunsupresor estándar con ciclofosfamida o metotrexato. No se obtuvieron diferencias significativas en la tasa de remisión entre los grupos de ETN y placebo (69,7 vs 75,3%, p = 0,39). Un hallazgo importante fue el aumento de tumores sólidos en el grupo de ETN (6 tumores sólidos frente a ninguno en el grupo placebo), persistiendo un mayor riesgo 3,5 años después de la conclusión del estudio²⁴.

No se ha realizado ningún ensayo clínico sobre la eficacia de otros anti-TNF α en el tratamiento de las vasculitis-ANCA. Se han publicado varias series de casos y un ensayo abierto con INF, con diferentes regímenes de tratamiento y diferentes medidas de desenlace, lo que dificulta su interpretación. En general, la mayoría de los pacientes responden al tratamiento de forma parcial o completa, aunque algunos experimentaron brotes de la enfermedad y se observaron infecciones severas^{21,22,25-27}.

En resumen, el papel de la terapia anti-TNF α en el tratamiento de las vasculitis-ANCA es incierto. El tratamiento con ETN no puede recomendarse a la vista de los resultados del estudio WGET y en cuanto a que otros anti-TNF α , como el INF, podrían considerarse como terapia alternativa en pacientes que no alcanzan la remisión o recaen con máximas dosis de terapia estándar, según las recomendaciones de EULAR¹⁸.

Terapia anti-CD20 (rituximab)

El rituximab (RTX) es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el CD20, un marcador de las células B que se expresa desde la fase de células pre-B hasta la fase de células B maduras. El RTX produce depleción de células B periféricas pero no de células plasmáticas, ya que el CD20 no se expresa en las células plasmáticas secretoras de anticuerpos.

Los ANCA están estrechamente relacionados con la patogénesis y la actividad de las vasculitis-ANCA, por lo que el RTX podría tener un efecto beneficioso en estas vasculitis, disminuyendo la producción de estos anticuerpos.

Rituximab en vasculitis-ANCA refractarias

Varios estudios, la mayoría series de casos y ensayos clínicos piloto, han demostrado eficacia del RTX en el tratamiento de las vasculitis-ANCA que eran en su mayoría refractarias a tratamiento convencional²⁸⁻³⁸. Recientemente, un estudio retrospectivo ha analizado los datos de 65 pacientes que han recibido RTX por vasculitis-ANCA refractarias de 4 centros de Gran Bretaña³⁹. Se consiguió la remisión completa en el 75% de los pacientes y la remisión parcial en el 23%, consiguiendo suspender la terapia inmunsupresora en el 62% de los pacientes. El 57% de los pacientes que habían alcanzado la remisión completa experimentaron una recaída a los 11,5 meses de media. Un nuevo tratamiento con RTX fue eficaz en la mayoría de los pacientes. Aunque los niveles de ANCA disminuyeron tras el tratamiento con RTX, las recaídas no se asociaron a positividad o un aumento de los niveles de anticuerpos. No se observaron diferencias significativas en los resultados según la pauta de tratamiento (4 dosis semanales de 375 mg/m² o perfusión de 1.000 mg, 2 semanas).

La utilidad del tratamiento con RTX en las manifestaciones granulomatosas refractarias, como granuloma retroorbitario o estenosis subglótica, es más controvertido. Se han publicado series con buena respuesta a RTX^{40,41} y otros que no demuestran utilidad del fármaco^{28,36}. Recientemente se han publicado los resultados de un estudio sobre la utilización del RTX en una cohorte de GW de cabeza y cuello refractarias⁴¹. Se incluyeron 34 pacientes en el análisis. A los 6 meses del tratamiento, 21 pacientes (62%) alcanzaron la remisión, 9 pacientes (26%) alcanzaron una respuesta parcial y 4 pacientes (12%) no obtuvieron respuesta. Estos últimos respondieron tras una segunda administración de RTX. De los 5 pacientes en esta cohorte que tenían afectación retroorbitaria, 4 respondieron al tratamiento, aunque presentaron recaídas 2 pacientes que inicialmente habían respondido al tratamiento. Los autores concluyen que el RTX era beneficioso en el tratamiento de estos pacientes, permitiendo una reducción de inmunsupresores y de la dosis de corticosteroides con pocos efectos adversos, destacando la respuesta de los pacientes con granuloma retroorbitario.

Rituximab como terapia de inducción de remisión en vasculitis-ANCA

El estudio RAVE (Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-associated Vasculitis)⁴² es un ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, que estudia la terapia con RTX en la inducción de remisión en vasculitis-ANCA graves. El ensayo es un estudio de no inferioridad, que compara RTX (375 mg/m², 4 semanas) con ciclofosfamida oral (2 mg/kg/día). Una vez alcanzada la remisión, la ciclofosfamida es sustituida por azatioprina. Se utiliza un mismo régimen de corticosteroides en los dos brazos: 1-3 g de metilprednisolona intravenosa, seguida de prednisona oral 1 mg/kg/día, reduciendo a 40 mg/día en un mes y disminuyendo posteriormente la dosis hasta suspenderla en 6 meses. El objetivo primario es la remisión de la enfermedad, definida por un score de 0 en la Birmingham Vasculitis Activity Score para la granulomatosis de Wegener (BWAS/WG), a los 6 meses en ausencia de corticosteroides. El estudio ha incluido 197 pacientes con GW severa o PAM (3:1). A los 6 meses, el objetivo primario se alcanzó en el 64% de los pacientes con RTX y en el 53% de los pacientes con ciclofosfamida ($p=0,10$). Un BVAS/WG de 0 y una dosis de prednisona de menos de 10 mg/día se alcanzó en el 71% de los pacientes con RTX y en el 62% de los pacientes con ciclofosfamida ($p=0,22$). La frecuencia de brotes y los efectos adversos fueron similares en los dos brazos de tratamiento. No hubo diferencias significativas entre los dos tratamientos, pero el RTX fue superior en los pacientes con enfermedad severa al inicio. Los autores concluyen que el RTX no es inferior a la ciclofosfamida como tratamiento de inducción a la remisión en vasculitis-ANCA severas y que por lo tanto, podría constituir una alternativa al tratamiento en estas vasculitis.

Los datos a 6 meses de tratamiento son esperanzadores, aunque habrá que esperar a la conclusión del estudio para extraer conclusiones más claras.

El estudio RITUXVAS (Rituximab Comparable to Standard Cyclophosphamide Regimen for ANCA-Associated Renal Vasculitis)⁴³ es un ensayo realizado por el grupo EUVAS, (grupo europeo de estudio de las Vasculitis), publicado recientemente. Se incluyeron 44 pacientes recientemente diagnosticados de GW o PAM, que fueron aleatorizados para recibir RTX (33 pacientes)

o ciclofosfamida (11 pacientes) como terapia de inducción. El grupo de RTX recibió 4 perfusiones de 375 mg/m² más 2 dosis de 15 mg/kg de ciclofosfamida. El grupo de ciclofosfamida recibió de 6 a 10 perfusiones de ciclofosfamida, a dosis de 15 mg/kg. Ambos grupos recibieron un régimen estándar de prednisolona por vía intravenosa u oral. El objetivo primario –llegar a una remisión sostenida a los 12 meses– se consiguió en el 76% de los pacientes con RTX y en el 82% de los pacientes con ciclofosfamida (diferencias ni significativas). Ocurrieron efectos adversos en el 42% del grupo de RTX y en el 36% del grupo de ciclofosfamida. Hubo un 36% de infecciones frente a 27% en los dos grupos. Ocho pacientes murieron durante el ensayo (18% en los dos grupos). Los autores concluyen que el tratamiento con Rituximab no fué superior al tratamiento con Ciclofosfamida en Vasculitis ANCA severas, alcanzándose buenas respuestas con ambos regímenes de tratamiento.

Los resultados de estos dos estudios sobre el uso de RTX en el tratamiento de inducción a la remisión en vasculitis-ANCA son esperanzadores y es posible que pueda sustituir a la ciclofosfamida en un futuro cercano. Con los datos actuales, podría recomendarse el tratamiento con RTX como alternativa a la ciclofosfamida en pacientes jóvenes con vasculitis-ANCA, mujeres premenopáusicas o en pacientes con alto riesgo de infección⁴⁴.

En la tabla 2 se muestran algunos de los estudios realizados con RTX en el tratamiento de vasculitis-ANCA.

Vasculitis crioglobulinémica

La mayoría de las crioglobulinemias mixtas (CM) se asocian a infección por el virus de la hepatitis C (VHC). El tratamiento combinado con interferón α -2b (IFN α -2b) y ribavirina ha demostrado ser superior para alcanzar la remisión que el tratamiento con IFN α -2b solo⁴⁴⁻⁴⁷, sin embargo son frecuentes las recaídas al interrumpir el tratamiento. El RTX podría ser una terapia alternativa en estos casos. Una reciente revisión⁴⁸ analiza la evolución de 57 pacientes con CM asociada a VHC, en su mayoría resistentes o intolerantes a tratamientos previos. Se observó una remisión completa o parcial tras la administración del RTX en el 80% de los pacientes con

Tabla 2

Estudios de rituximab en las vasculitis-ANCA.

Referencia	Tipo estudio	Pacientes	Intervención	Resultados
Keogh ³⁰	Serie de casos	10 GW, 1 PAM refractarias	Rituximab	11 RC 2 recaídas
Eriksson ³¹	EC piloto	7 GW, 2 PAM refractarias	Rituximab + MMF, AZA, CF	8 RC, 1 RP 2 recaídas
Brihaye ³³	Serie de casos	8 GW refractarias	Rituximab + otros inmunosupresores	3 RC, 3 RP, 2 SR
Seo ³⁴	Serie de casos	8 GW refractarias	Rituximab	8 respuesta 5 recaídas
Keogh ³⁵	Prospectivo	10 GW refractarias	Rituximab	10 remisión 1 recaída
Aries ³⁶	EC piloto	8 GW refractarias	Rituximab + ciclofosfamida o MTX	2 RC, 1 RP 5 SR
Stasi ³⁷	Serie de casos	8 GW, 2 PAM refractarias o recidiva	Rituximab	9 RC 1 RP
Smith ³⁸	EC piloto	5 GW, 5 PAM, 1 SCS	Rituximab+ 1 dosis de ciclofosfamida	9 RC, 1 RP 1 SR
Jones ³⁹	Serie de casos	65 vasculitis-ANCA refractarias	Rituximab	49 RC, 15 RP, 1 SR 27 recaídas
Taylor ⁴⁰	Serie de casos	10 GW oftálmica refractaria	Rituximab + ciclofosfamida	10 RC
Martinez del Pero ⁴¹	Serie de casos	34 GW refractarias	Rituximab	21 RC, 9 RP, 4 SR
Stone ⁴²	Ensayo clínico	85 (GW y PAM) ^a	Rituximab	63 RC
	RAVE	98 (GW y PAM) ^a	Ciclofosfamida	52 RC
Jones ⁴³	Ensayo clínico	33 (GW y PAM) ^b	Rituximab	25 RC
	RITUXVAS	11 (GW y PAM) ^b	Ciclofosfamida	9 RC

GW: granulomatosis de Wegener; PAM: poliangeítis microscópica; RC: remisión completa; RP: remisión parcial; SCS: síndrome de Churg Strauss; SR: sin respuesta.

^a El 49% de los pacientes eran de reciente diagnóstico.

^b Pacientes de reciente diagnóstico.

afectación cutánea, en el 79% de los pacientes con artralgias, en el 93% de los que tenían neuropatía y en el 83% de los pacientes con glomerulonefritis. Después de una media de 6,7 meses, 14 pacientes recayeron y 8 de ellos alcanzaron una remisión completa tras un segundo ciclo de RTX.

El RTX parece ser más efectivo cuando se asocia al tratamiento antiviral con IFN y ribavirina, ya que las recaídas ocurren con más frecuencia cuando no hay un adecuado control virológico⁴⁹. Otro factor que se ha asociado a la efectividad de la terapia con RTX en la CM es el tiempo de evolución de la enfermedad. Saadoun et al⁵⁰, en un estudio piloto sobre la efectividad del RTX combinado con IFN y ribavirina en 16 pacientes con CM refractaria, observa que los pacientes que no respondían al tratamiento o que respondían de forma parcial tenían una duración de la enfermedad 3,6 veces superior a los pacientes que respondían de forma completa. Este hallazgo sugeriría que el tratamiento con RTX-IFN-ribavirina debería comenzarse en fases tempranas de la enfermedad, sobre todo cuando hay una afectación orgánica importante.

En cuanto a la tolerancia al tratamiento con RTX en la CM, recientemente se ha publicado algunos casos de reacciones sistémicas severas en relación al tratamiento, como brotes severos de vasculitis y enfermedad del suero⁵¹. El RTX podría formar un complejo con las crioglobulinas con actividad factor reumatoide, conduciendo a un rápido crioprecipitado con reacciones sistémicas graves. Los autores recomiendan administrar el RTX con precaución en la vasculitis CM, siguiendo la pauta de 375 mg/m² y con plasmáferesis previa a la perfusión, en pacientes con títulos elevados de crioglobulinas.

Otras terapias

Actualmente se están investigando una serie de nuevas terapias biológicas en el tratamiento de las vasculitis sistémicas, dirigidas a mecanismos patogénicos clave en el desarrollo de estas entidades. La mayoría de estas nuevas terapias se están ensayando en pacientes con vasculitis-ANCA refractarias, especialmente en la GW.

15-Deoxyspergualina

La 15-deoxyspergualina (DSG) es un análogo sintético de la espargualina, que es un antibiótico producido por *Bacillus laterosporus*. Posee efectos inmunomoduladores sobre los linfocitos T, inhibiendo su proliferación, inhibe la activación de los monocitos y la producción de citoquinas. Varios estudios⁵²⁻⁵⁵ han demostrado su utilidad en el tratamiento de las GW refractarias, con un buen perfil de toxicidad, a pesar de la frecuente aparición de leucopenia. Los efectos parecen ser, sin embargo, pasajeros, con recaídas tras suspender el tratamiento, por lo que algunos autores opinan que su administración debería ser prolongada⁵⁵.

La DSG podría ser una terapia prometedora en el tratamiento de las GW refractarias, aunque se necesitan estudios controlados para recomendar su uso.

Globulina antitimocítica

La globulina antitimocítica (GAT) es una terapia que causa una rápida depleción de linfocitos T. Ha sido utilizada en un estudio prospectivo, no controlado, diseñado por el grupo EUVAS, que incluía 15 pacientes con GW refractarias o intolerantes a ciclofosfamida. Trece de estos pacientes respondieron al tratamiento, con una remisión completa (n = 4) o parcial (n = 9); sin embargo, se produjeron recaídas en 7 de estos pacientes a los 8 meses del tratamiento. Se produjeron 2 muertes tras la administración de la primera dosis de GAT, una debido a hemorragia pulmonar y otra debida a infección. Se observaron infecciones en 5 casos y enfermedad del suero en 2 casos⁵⁶.

Alemtuzumab

El anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD52, alemtuzumab (CAMPATH-1H), produce depleción selectiva de linfocitos T. Walsh et al⁵⁷ han publicado los resultados a 5 años del tratamiento con alemtuzumab en 71 pacientes con vasculitis-ANCA refractarias. Aunque se consiguió una importante tasa de remisión (85%), la mayoría de ellos experimentaron recaídas. Hubo una alta mortalidad (31 muertes), así como una importante tasa de efectos adversos.

Abatacept

El abatacept es una proteína de fusión que bloquea la señal coestimuladora que interviene en la activación de los linfocitos T. En la GW, el linfocito T tiene un papel importante en la formación del granuloma, por lo que el abatacept podría ser de utilidad en esta entidad. En modelos animales, la Ig-CTLA4 ha demostrado que puede prevenir la progresión de la glomerulonefritis autoinmune experimental⁵⁸. Hasta el momento no se dispone de datos sobre su utilidad en el tratamiento de la GW.

Conclusiones

Se están produciendo importantes avances en el tratamiento de las vasculitis sistémicas. Los agentes biológicos, dirigidos contra algunos de los mecanismos patogénicos implicados en estas enfermedades, pueden representar una aproximación más específica y menos tóxica al tratamiento de estos procesos. Es necesario seguir ampliando nuestro conocimiento sobre estos agentes, sobre su eficacia y sus posibles efectos a largo plazo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Jennette JC, Falk RJ, Andrassi K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.* 1994;37:187-92.
- 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.
- Wilke WS, Hoffman GS. Treatment of corticosteroid-resistant giant cell arteritis. *Rheum Clin Dis North Am.* 1995;21:59-71.
- Andersson R, Malmvall BE, Bengtsson BA. Long-term Corticosteroid Treatment in Giant Cell Arteritis. *Acta Med Scand.* 1986;220:465-9.
- 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.
- Hoffman GS, Cid MC, Rendt-Zagar KE, Merkel PA, Weyand CM, Stone JH, et al. Infliximab for maintenance of glucocorticoid-induced remission of giant cell arteritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146:621-30.
- Martinez-Taboada VM, Rodriguez-Valverde V, Carreño L, Lopez-Longo J, Figueiroa M, Belzungui 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.
- Karageorgaki ZT, Mavragani CP, Papathanasiou MA, Skopouli FN. Infliximab in Takayasu arteritis: a safe alternative? *Clin Rheumatol.* 2007;26:984-7.
- Della Rossa A, Tavoni A, Merlini G, Baldini C, Sebastiani M, Lombardi M, et al. Two Takayasu arteritis patients successfully treated with infliximab: a potential disease-modifying agent? *Rheumatology.* 2005;44:1074-5.
- Jolly M, Curran JJ. Infliximab-response uveitis and vasculitis in a patient with Takayasu arteritis. *J Clin Rheumatol.* 2005;11:213-5.
- Tanaka F, Kawakami A, Iwanaga N, Tamai M, Izumi Y, Aratake K, et al. Infliximab is effective for Takayasu arteritis refractory to glucocorticoid and methotrexate. *Intern Med.* 2006;45:313-6.
- Tato F, Rieger J, Hoffman U. Refractory Takayasu's arteritis successfully treated with the human monoclonal antitumor necrosis factor antibody adalimumab. *Int Angiol.* 2005;24:304-7.
- Hoffman GS, Merkel PA, Brasington RD, Lenschow DJ, Liang P. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2296-304.

14. Maffei S, Di Renzo M, Santoro S, Puccetti L, Pasqui AL. Refractory Takayasu arteritis successfully treated with infliximab. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2009;13:63-5.
15. Molloy ES, Langford CA, Clark TM, Gota CE, Hoffman GS. Anti-tumour necrosis factor therapy in patients with refractory Takayasu arteritis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1567-9.
16. Filocamo G, Buoncompagni A, Viola S, Loy A, Malattia C, Ravelli A, et al. Treatment of Takayasu's arteritis with tumor necrosis factor antagonists. *J Pediatr.* 2008;153:432-4.
17. Buonuomo PS, Bracaglia C, Campana A, Insalaco A, Pardeo M, Cortis E, et al. Infliximab therapy in pediatric Takayasu's arteritis: report of two cases. *Rheumatol Int.* 2011;31:93-5.
18. Mukhtyar C, Guillemin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:310-7.
19. Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, Bacon P, Cohen-Tervaert JW, Guillemin L, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:605-17.
20. Little M, Nightingale P, Verburgh CA, Hauser T, De Groot K, Savage C, on behalf of the European Vasculitis Study (EUVAS) Group. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1036-43.
21. Booth AD, Jefferson HJ, Ayliffe W, Andrews PA, Jayne DR. Safety and efficacy of TNFalpha blockade in relapsing vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:559.
22. Josselin L, Mahr A, Cohen P, Pagnoux C, Guaydier-Souquères G, Hayem G, et al. Infliximab efficacy and safety against refractory systemic necrotising vasculitides: long-term follow-up of 15 patients. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1343-6.
23. Arbach O, Gross WL, Gause A. Treatment of refractory Churg-Strauss-Syndrome (CSS) by TNF-alpha blockade. *Immunobiology.* 2002;206:496-501.
24. Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med.* 2005;352:351-61.
25. Lamprecht P, Voswinkel J, Lilienthal T, Nolle B, Heller M, Gross WL, et al. Effectiveness of TNF-alpha blockade with infliximab in refractory Wegener's granulomatosis. *Rheumatology.* 2002;41:1303-7.
26. Bartolucci P, Ramanoelina J, Cohen P, Mahr A, Godmer P, Le Hello C, et al. Efficacy of the anti-TNF-alpha antibody infliximab against refractory systemic vasculitides: an open pilot study on 10 patients. *Rheumatology.* 2002;41:1126-32.
27. Booth A, Harper L, Hammad T, Bacon P, Griffith M, Levy J, et al. Prospective study of TNFalpha blockade with infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:717-21.
28. Omdal R, Wildhagen K, Hansen T, Gunnarsson R, Kristoffersen G. Anti-CD20 therapy of treatment-resistant Wegener's granulomatosis: favourable but temporary response. *Scand J Rheumatol.* 2005;34:229-32.
29. Gottenberg JE, Guillemin L, Lambotte O, Combe B, Allanore Y, Cantagrel A, et al. Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:913-20.
30. Keogh KA, Wylam ME, Stone JH, Specks U. Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2005;52:262-8.
31. Eriksson P. Nine patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis successfully treated with rituximab. *J Intern Med.* 2005;257:540-8.
32. Tamura N, Matsudaira R, Hirashima M, Ikeda M, Tajima M, Nawata M, et al. Two cases of refractory Wegener's granulomatosis successfully treated with rituximab. *Intern Med.* 2007;46:409-14.
33. Brihaye B, Aouba A, Pagnoux C, Cohen P, Lacassie F, Guillemin L. Adjunction of rituximab to steroids and immunosuppressants for refractory/relapsing Wegener's granulomatosis: a study on 8 patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25(1 Supp 44):S23-27.
34. Seo P, Specks U, Keogh KA. Efficacy of rituximab in limited Wegener's granulomatosis with refractory granulomatous manifestations. *J Rheumatol.* 2008;35:2017-23.
35. Keogh KA, Ytterberg SR, Fervenza FC, Carlson KA, Schroeder DR, Specks U. Rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: report of a prospective, open-label pilot trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:180-7.
36. Aries PM, Hellmich B, Voswinkel J, Both M, Nölle B, Holl-Ulrich K, et al. Lack of efficacy of rituximab in Wegener's granulomatosis with refractory granulomatous manifestations. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:853-8.
37. Stasi R, Stipa E, Del Poeta G, Amadori S, Newland AC, Provan D. Long-term observation of patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with rituximab. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:1432-6.
38. Smith KG, Jones RB, Burns SM, Jayne DR. Long-term comparison of rituximab treatment for refractory systemic lupus erythematosus and vasculitis: Remission, relapse, and re-treatment. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2970-82.
39. Jones RB, Ferraro AJ, Chaudhry AN, Brogan P, Salama AD, Smith KG, et al. A multicenter survey of rituximab therapy for refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2009;60:2156-68.
40. Taylor SR, Salama AD, Joshi L, Pusey CD, Lightman SL. Rituximab is effective in the treatment of refractory ophthalmic Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 2009;60:1540-7.
41. Martinez del Pero M, Chaudhry A, Jones RB, Sivasothy P, Jani P, Jayne D. B-cell depletion with rituximab for refractory head and neck Wegener's granulomatosis: a cohort study. *Clin Otolaryngol.* 2009;34:328-35.
42. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363:221-32.
43. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363:211-20.
44. Watts RA. Vasculitis syndromes: Inducing remission in ANCA-positive vasculitis: time to RAVE? *Nat Rev Rheum.* 2010;6:127-8.
45. Mazzaro C, Zorat F, Comar C, Nascimbene F, Bianchini D, Baracetti S, et al. Interferon plus ribavirin in patients with hepatitis C virus positive mixed cryoglobulinemia resistant to interferon. *J Rheumatol.* 2003;30:1775-81.
46. Mazzaro C, Zorat F, Caizzi M, Donada C, Di Gennaro G, Maso LD, et al. Treatment with peg-interferon alfa-2b and ribavirin of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia: a pilot study. *J Hepatol.* 2005;42:632-8.
47. Saadoun D, Resche-Rigon M, Thibault V, Piètre JC, Cacoub P. Antiviral therapy for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis: a long-term followup study. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3696-706.
48. Cacoub P, Dellu A, Saadoun D, Landau DA, Sene D. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) treatment for cryoglobulinemic vasculitis: where do we stand? *Ann Rheum Dis.* 2008;67:283-7.
49. Terrier B, Saadoun D, Sene D, Sellam J, Pérard L, Coppé B, et al. Efficacy and tolerability of rituximab with or without PEGylated interferon alfa-2b plus ribavirin in severe hepatitis C virus-related vasculitis: a long-term followup study of thirty-two patients. *Arthritis Rheum.* 2009;60:2531-40.
50. Saadoun D, Resche-Rigon M, Sene D, Perard L, Karras A, Cacoub P. Rituximab combined with Peg-interferon-ribavirin in refractory hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemia vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1431-6.
51. Sene D, Ghillani-Dalbin P, Amoura Z, Musset L, Cacoub P. Rituximab may form a complex with IgM-kappa mixed cryoglobulin and induce severe systemic reactions in patients with hepatitis C virus-induced vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2009;60:3848-55.
52. Birck R, Warnatz K, Lorenz HM, Choi M, Haubitz M, Grünke M, et al. 15-Deoxyspergualin in patients with refractory ANCA-associated systemic vasculitis: a six-month open-label trial to evaluate safety and efficacy. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:440-7.
53. Schmitt WH, Birck R, Heinzel PA, Göbel U, Choi M, Warnatz K, et al. Prolonged treatment of refractory Wegener's granulomatosis with 15-deoxyspergualin: an open study in seven patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:1083-92.
54. Flossmann O, Baslund B, Bruchfeld A, Cohen Tervaert JW, Hall C, Heinzel P, et al. Deoxyspergualin in relapsing and refractory Wegener's granulomatosis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1125-30.
55. Flossmann O, Jayne DR. Long-term treatment of relapsing Wegener's granulomatosis with 15-deoxyspergualin. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:556-62.
56. Schmitt WH, Hagen EC, Neumann I, Nowack R, Flores-Suárez LF, van der Woude FJ. European Vasculitis Study Group. Treatment of refractory Wegener's granulomatosis with antithymocyte globulin (ATG): an open study in 15 patients. *Kidney Int.* 2004;65:1440-8.
57. Walsh R, Chaudhry A, Jayne D. Long-term follow-up of relapsing/refractory anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis treated with the lymphocyte depleting antibody alemtuzumab(CAMPATH-1H). *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1322-7.
58. Reynolds J, Tam FW, Chandraker A, Smith J, Karkar AM, Cross J, et al. CD28-B7 blockade prevents the development of experimental autoimmune glomerulonephritis. *J Clin Invest.* 2000;105:643-51.