

Tratamiento de la arteritis de Takayasu: el desafío sigue presente

ORTIZ SANJUÁN F

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario y Politécnico la Fe. Valencia

Correspondencia: Dr. Francisco Ortiz Sanjuán - Hospital Universitario y Politécnico la Fe - Avinguda de Fernando Abril Martorell, 106 - 46026 València

✉ ortiz_frasan@gva.es

Actualmente y tal como recomienda EULAR (*European League Against Rheumatism*), el tratamiento de primera línea de la arteritis de Takayasu (TAK) son los glucocorticoides (GC). Sin embargo, muchos pacientes son refractarios, no alcanzan remisión completa o recidivan con dosis bajas de GC. A esto, hay que añadir sus potenciales efectos secundarios a medio y largo plazo. Estudios observacionales muestran que más del 70% de los pacientes son refractarios al tratamiento con GC en monoterapia. Sin embargo, aproximadamente el 60% consiguen remisión clínica combinando los GC con un inmunosupresor sintético tradicional o con terapia biológica^{1,2}.

No obstante, debido a que la información disponible hasta el momento proviene de series de casos con escaso número de pacientes y pequeños estudios observacionales, así como a la ausencia de criterios de remisión estandarizados, no existe un cuerpo de evidencia acerca de otros fármacos distintos a los GC. Además, en la mayoría de los estudios observacionales, los pacientes son tratados de forma concomitante con glucocorticoides, fármacos dirigidos contra el factor de necrosis tumoral alfa (Anti-TNF α), frecuentemente, en combinación con metotrexato (MTX) o azatioprina (AZA). Ello dificulta notablemente la evaluación de los resultados. Por consiguiente, en muchas ocasiones la decisión del tratamiento en un caso concreto está basada en la experiencia o familiaridad particular del facultativo con uno u otro fármaco o en preferencias del propio paciente.

MTX, AZA, micofenolato (MMF), ciclofosfamida o terapias biológicas (Anti-TNF α , tocilizumab y rituximab) se han empleado como terapia de mantenimiento en TAK con aceptables resultados, sin diferencias significativas entre fármacos sintéticos o terapia biológica. Si bien, se observa una cierta tendencia a mayores tasas de recidiva con fármacos sintéticos, a pesar de que los estudios con terapias biológicas incluyen en general pacientes más refractarios.

Goel et al.³ no encontraron diferencias entre MMF, AZA y MTX. Mekinian et al.⁴ documentan mejores tasas de pacientes libres de recidiva a 3 años con terapia biológica frente a inmunosupresores sintéticos (principalmente MTX). No se han documentado diferencias entre anti-TNF α y tocilizumab (TCZ)⁴.

La presencia de linfocitos B en el infiltrado inflamatorio vascular de lesiones de TAK motivó el estudio de la depleción de células B en TAK, saldado por el momento con resultados controvertidos. Recientemente, se han documentado pequeñas series de casos con resultados positivos a corto plazo, empleando rituximab (RTX), administrado siguiendo el esquema tradicional de 2 infusiones intravenosas de 1 g con un intervalo de 15 días entre una y otra infusión. En la serie de Pazzola et al.⁵, RTX consiguió la remisión en el 43% de los pacientes, aunque no frenó la progresión radiográfica en el 57% restante, por lo que los propios autores relegan a RTX a una segunda o tercera línea de tratamiento.

Superando la dificultad para conseguir un número de pacientes digno de consideración, abatacept (ABA) y TCZ han sido empleados en ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo^{6,7}. Ambos ensayos siguieron a los pacientes durante 12 meses. TCZ se administró de forma subcutánea (162 mg subcutáneo/semana) y ABA de forma intravenosa (10 mg/kg/mes) y ambos en tratamiento combinado con GC.

ABA no mostró eficacia en TAK a pesar de incluir una fase pre-randomización donde pacientes no respondedores a ABA fueron excluidos. No se alcanzó objetivo primario (tasa de pacientes libres de recidiva 22% para ABA vs 40% para placebo; análisis por intención de tratar) y no hubo diferencias en cuanto a reducción de reactantes de fase aguda o eventos adversos.

TCZ obtuvo mejores resultados, aunque cabe puntualizar que la fase doble ciego comenzó después de alcanzar remisión con GC. Aún así, TCZ tampoco cumplió el objetivo primario de reducir las recidivas respecto a placebo. La tasa de pacientes libres de recidiva fue superior para TCZ, aunque que no alcanzó significación estadística (56% para TCZ vs 23% para placebo; análisis por intención de tratar). No hubo eventos adversos de significación atribuibles a TCZ.

Por tanto, las conclusiones a extraer de estos ensayos clínicos son positivas para TCZ, aunque con reservas. Futuros estudios aglutinando mayor número de pacientes deberían esclarecer el papel de TCZ en TAK y si pudiera optar o no a ser tratamiento de primera línea.

Como bien subrayan González-Gay y Castañeda⁸ en su reciente editorial, el control de la inflamación sistémica no siempre se correlaciona con el cese de inflamación en la pared vascular. No es inusual el caso de que pacientes en remisión clínica y con parámetros de laboratorio normales presenten inflamación persistente en los vasos o datos de progresión radiológica. El objetivo de tratamiento en TAK debería ser alcanzar la remisión del proceso inflamatorio en la pared vascular y prevenir la progresión del daño estructural, algo que por el momento parece que RTX o TCZ no han logrado conseguir de forma satisfactoria.

Recientemente se ha sugerido el papel de la respuesta Th17 en TAK particularmente en pacientes con importante afectación vascular y eventos isquémicos previos. En este sentido, se abre camino a una futura opción terapéutica de ustekinumab en pacientes con TAK⁹.

El tratamiento médico ostenta el papel principal en TAK, no obstante, la cirugía y particularmente los procedimientos endovasculares también deben ser considerados en circunstancias específicas (presencia de aneurismas y arte-

rias estenosadas)¹⁰. A ser posible, es recomendable realizar el procedimiento quirúrgico después de alcanzada la remisión de la enfermedad y continuar bajo tratamiento inmunosupresor durante y después de la cirugía.

En conclusión, los GC se mantienen como tratamiento de primera línea en TAK, mientras que inmunosupresores sintéticos y terapias biológicas se muestran adecuadas como tratamiento adyuvante para pacientes refractarios y de cara a conseguir un efecto ahorrador de esteroides en el tratamiento de mantenimiento. Futuras líneas de estudio deben ir encaminadas a conseguir controlar la inflamación in situ en la pared vascular y frenar la progresión estructural de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Elefante E, Bond M, Monti S, Lepri G, Cavallaro E, Felicetti M, et al. One year in review 2018: systemic vasculitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36 (Suppl 111):12-32.
- 2.- Tombetti E, Mason JC. Takayasu arteritis: advanced understanding is leading to new horizons. *Rheumatology (Oxford)*. 2018. [Epub ahead of print].
- 3.- Goel R, Danda D, Joseph G, Ravindran R, Kumar S, Jayaseelan V, et al. Long-term outcome of 251 patients with Takayasu arteritis on

combination immunosuppressant therapy: Single centre experience from a large tertiary care teaching hospital in Southern India. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;47(5):718-26.

4.- Mekinian A, Comarmond C, Resche-Rigon M, Mirault T, Kahn JE, Lambert M, et al. Efficacy of Biological-Targeted Treatments in Takayasu Arteritis: Multicenter, Retrospective Study of 49 Patients. *Circulation*. 2015;132 (18):1693-700.

5.- Pazzola G, Muratore F, Pipitone N, Crescentini F, Cacoub P, Boiardi L, et al. Rituximab therapy for Takayasu arteritis: a seven patients experience and a review of the literature. *Rheumatology*. 2018;57:1151-55.

6.- Langford CA, Cuthbertson D, Ytterberg SR, Khalidi N, Monach PA, Carette S, et al. A Randomized, Double-Blind Trial of Abatacept (CTLA-4Ig) for the Treatment of Takayasu Arteritis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(4):846-53.

7.- Nakaoka Y, Isobe M, Takei S, Tanaka Y, Ishii T, Yokota S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan (the TAKT study). *Ann Rheum Dis*. 2018; 77:348-54.

8.- González-Gay MA, Castañeda S. Rituximab in Takayasu arteritis: an unmet hope. *Rheumatology*. 2018;57:1133-4.

9.- Terao C, Yoshifuji H, Nakajima T, Yukawa N, Matsuda F, Mimori T. Ustekinumab as a therapeutic option for Takayasu arteritis: from genetic findings to clinical application. *Scand J Rheumatol*. 2016;45:80-2.

10.- Mason JC. Takayasu arteritis: surgical interventions. *Curr Opin Rheumatol*. 2015; 27:45-52.