



Rituximab en el tratamiento de las vasculitis asociadas a ANCA: ¿el futuro hoy?

Marco A. Alba^a y Luis F. Flores-Suárez^{b,*}

^a Unidad de investigación en Vasculitis, Servicio de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Hospital Clínic, Barcelona, España

^b Clínica de Vasculitis Sistémicas Primarias, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Ciudad de México, México

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 29 de septiembre de 2011

Aceptado el 5 de octubre de 2011

On-line el 23 de noviembre de 2011

Palabras clave:

Rituximab
ANCA
Tratamiento

Keywords:

Rituximab
ANCA
Treatment

R E S U M E N

Gracias al tratamiento con ciclofosfamida la letalidad de las vasculitis asociadas a ANCA ha disminuido considerablemente. Sin embargo, dicho tratamiento se relaciona con efectos adversos agudos y crónicos que contribuyen a la morbimortalidad de estas enfermedades. Por ello, uno de los retos actuales en el manejo de estas patologías consiste en encontrar terapias que sean tan efectivas como la ciclofosfamida pero con un margen de seguridad más favorable. Bajo estas condiciones, el rituximab (RTX), un anticuerpo monoclonal anti-CD20, encabeza la lista de nuevas opciones en el tratamiento de las vasculitis asociadas a ANCA y es el más firme candidato para establecerse como opción terapéutica de primera elección. En este artículo de revisión examinamos la evidencia actual sobre la eficacia y seguridad de RTX como tratamiento para las vasculitis de vasos de pequeño calibre asociadas a ANCA.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Rituximab for the treatment of ANCA associated vasculitis. the future today?

A B S T R A C T

Since cyclophosphamide was introduced for the treatment of ANCA-associated vasculitis, the mortality of these diseases has decreased considerably. However, such treatment is related to acute and chronic serious adverse effects, which contribute to the morbidity and mortality of such diseases. Therefore, one of the main challenges in the treatment of such conditions is to find newer and effective therapies with a safer profile. Rituximab (RTX), an anti-CD20 monoclonal antibody stands at the top of new options for the treatment of ANCA-associated vasculitis, and is the strongest candidate to establish itself as a first choice therapeutic agent. Here, we review the rationale of RTX treatment in ANCA-associated small vessel vasculitis, and the current evidence of both its efficacy and toxicity.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Los anticuerpos dirigidos contra antígenos del citoplasma de los neutrófilos (ANCA) están fuertemente asociados a un grupo heterogéneo de enfermedades multisistémicas que se caracterizan por inflamación necrosante de vasos de pequeño tamaño y afección predominante de los riñones, vía aérea superior y pulmones¹. Bajo el término de vasculitis asociadas a ANCA (VAA) se incluyen la granulomatosis con poliangítis (Wegener) (GAP), la poliangítis microscópica (PAM), el síndrome de Churg-Strauss (SCS) y la glomerulonefritis necrosante paucimune¹. Sin tratamiento, estas vasculitis tienen un curso clínico progresivo con alta mortalidad². La combinación de ciclofosfamida (CFM) y altas

dosis de glucocorticoides (GC) logra la remisión en 80-90% de los pacientes con VAA, 75% de los cuales la tienen en forma completa³⁻⁵. Desafortunadamente, más de la mitad de los enfermos que responden de manera inicial al tratamiento presentará recaídas⁴.

Además de las complicaciones derivadas de la propia enfermedad, el tratamiento se relaciona con efectos adversos graves que contribuyen a la morbimortalidad a largo plazo, pero también a plazo corto, incluso durante el primer año^{6,7}. El uso continuo de CFM se relaciona con aumento en la frecuencia de infecciones por oportunistas, infertilidad, cáncer de vejiga, cistitis hemorrágica y neoplasias hematológicas³, mientras que los efectos de los GC son bien conocidos⁸⁻¹⁰. Dada la toxicidad de estos fármacos, existe la necesidad de contar con nuevas opciones terapéuticas, igual de efectivas pero con un mayor margen de seguridad. En particular, el rituximab (RTX) ha emergido como una alternativa muy plausible en el tratamiento actual de las VAA, a grado tal que ha sido

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: felipe98@prodigy.net.mx (L.F. Flores-Suárez).

recientemente aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) como tratamiento eficaz en estas patologías¹¹.

Linfocitos B en la fisiopatología de las vasculitis asociadas a ANCA

Durante los últimos años ha sido posible establecer que los linfocitos B tienen un papel fundamental en la patogénesis de diversas enfermedades autoinmunes¹². Específicamente en las VAA, existe un mayor porcentaje de células B activadas en pacientes con enfermedad activa¹³. Además, los ANCA, marcadores característicos de estas vasculitis, son producidos por linfocitos B¹⁴. Finalmente, en biopsias nasales, de pulmón y tejido orbitario de pacientes con GPA se han identificado grupos anormales de células B adyacentes a células PR3-ANCA positivas, que forman estructuras semejantes a folículos y que interesantemente desaparecen después del tratamiento con RTX¹⁵⁻¹⁸.

Características generales del rituximab

RTX es un anticuerpo monoclonal quimérico que integra la región variable anti-CD20 de una inmunoglobulina (Ig) murina con la región constante de una IgG1 humana. El CD20 es una proteína de 297 aminoácidos que posiblemente funciona como un canal de calcio. Dicha proteína solo se expresa en el linaje de las células B y desempeña un papel en la activación, proliferación y diferenciación de estas células¹⁹. La unión del RTX al CD20 provoca la muerte de los linfocitos B por diversos mecanismos que incluyen citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (mediada por macrófagos y células NK –*natural killer*–), lisis mediada por complemento, inducción de apoptosis y sensibilización a agentes citotóxicos o glucocorticoides²⁰. El medicamento provoca una depleción rápida de los linfocitos B de la circulación periférica, los cuales permanecen indetectables durante 6 a 12 meses²¹. Sin embargo, recientemente se ha descubierto que las células B no son eliminadas por completo en los tejidos linfoides, y por ende se piensa que el efecto benéfico del RTX no depende solamente de la depleción de los linfocitos B, sino que también podría incluir modulación de citocinas e incremento de la población de linfocitos T reguladores^{22,23}. Dada la mayor experiencia, inicial aplicación y efectividad probada en otras enfermedades, la aprobación por la FDA y la Agencia Europea de Medicamentos para este fármaco se dio en años pasados para linfomas no-Hodgkin refractarios y artritis reumatoide (AR), y fue en este año que se otorgó para las VAA¹¹.

Dosis de rituximab

Existen dos dosificaciones en uso común: la empleada para tratamiento de linfoma (375 mg/m²/semana × 4 semanas) y la usada para tratar la AR (1 g/semana × 2 semanas). En el tratamiento de las VAA, la dosis de linfoma ha sido utilizada más frecuentemente²⁴⁻⁴², aunque la dosis de AR es igualmente eficaz^{17,18,43-46}, como ha quedado demostrado en series de casos donde se han empleado ambos protocolos^{25,47,48}. Otros reportes⁴⁹⁻⁵⁴ han utilizado dosis menores de RTX con resultados menos halagadores y por tanto, al momento la dosis empleada puede ser la de linfoma o la de AR⁵⁵. En nuestra experiencia personal⁵⁶, la dosis empleada ha sido siempre la de AR, incluso a dosis ligeramente menor, por razones de disponibilidad y economía, y tanto en enfermedad granulomatosa como vasculítica, hemos tenido respuestas favorables con la ventaja de mayor comodidad para el paciente, y un impacto económico menor. Este aspecto, la relación costo-beneficio, es uno que requiere de evaluación detallada ya que en ciertos ambientes, una limitante para el empleo del RTX es su alto costo, difícil de sostener en algunos países y/o sistemas sanitarios.

Tratamiento de VAA de nuevo diagnóstico

El tratamiento de inducción a la remisión con RTX ha sido evaluado en dos ensayos clínicos aleatorizados, multicéntricos^{26,34} y un ensayo abierto de grupo único⁴⁶. El mayor estudio (RAVE)³⁴ incluyó 197 pacientes (relación GPA:PMA de 3 a 1), de los cuales el 49% presentaban enfermedad de nuevo diagnóstico. Con el objetivo de demostrar la no inferioridad del RTX como tratamiento de inducción, los enfermos fueron aleatorizados para recibir el anti-CD20 (375 mg/m²/semana × 4 dosis) o CFM (2 mg/kg/día vía oral) en combinación con GC en dosis decrecientes. La remisión completa (BVAS/WG = 0) en ausencia de terapia esteroidea a los 6 meses (medida de desenlace principal) fue conseguida en el 64% de los pacientes tratados con RTX y en el 53% de los enfermos del grupo de CFM, un resultado que cumplió el criterio de no inferioridad (p < 0,001). En el análisis por subgrupos, no existieron diferencias en la respuesta al tratamiento en pacientes con involucro renal grave o hemorragia alveolar, sin embargo, el RTX fue más efectivo que la CFM para inducir la remisión en pacientes con enfermedad recurrente (67 vs. 42%, respectivamente, p = 0,01).

El segundo ensayo clínico aleatorizado (RITUXVAS)²⁶ estuvo constituido por 44 pacientes con diagnóstico reciente de una VAA, todos con afección renal. Treinta y tres pacientes fueron tratados con RTX (375 mg/m²/semana × 4 dosis) y dos bolos de CFM intravenosa (15 mg/kg) y comparados con 11 pacientes cuya terapia consistió en CFM i.v. por 3 a 6 meses. Ambos grupos recibieron la misma pauta de GC (1 mg/kg/día inicial, con reducción a 5 mg/día a los 6 meses). A 12 meses de seguimiento, la medida de desenlace principal, definida como el índice de remisión sostenida (76% RTX vs. 82% CFM) y el número de eventos adversos graves (42% RTX vs. 36% CFM) fue similar en ambos grupos. Es importante mencionar que el régimen de RTX no mostró ser superior al tratamiento con CFM, principalmente en cuanto al beneficio esperado en el perfil de seguridad. Las características principales del estudio RAVE³⁴ y el RITUXVAS²⁶ se comparan en la tabla 1.

Finalmente, en una cohorte prospectiva de 23 pacientes⁴⁶ con enfermedad generalizada (13 GPA, 10 MPA), 22 de los cuales tenían presentación *de novo*, el tratamiento con RTX (1 g en los días 0 y 14) en combinación con bolos de CFM i.v. cada 14 días (6 dosis) consiguió la remisión completa de todos los pacientes en un lapso de 6 meses. Debe recalarse que en este estudio no se incluyeron pacientes con afección renal grave (creatinina sérica > 5,7 mg/dL), hemorragia alveolar o vasculitis cerebral.

En conclusión, estos tres estudios han demostrado que la combinación de RTX y GC no es inferior a la terapia estándar con CFM como tratamiento de inducción en pacientes con nuevo diagnóstico de GPA o PMA. El RTX puede ser utilizado como primera opción en pacientes con enfermedad grave, recurrente, que sean intolerantes a la ciclofosfamida o en quienes existe un alto riesgo de infertilidad o malignidad⁵⁵.

Terapia de mantenimiento con rituximab

El tratamiento de mantenimiento habitual de las VAA se basa en la combinación de GC y azatioprina o metotrexato después de 3-6 meses de CFM⁵⁷⁻⁵⁹. El objetivo de esta etapa es prevenir las recaídas que pueden asociarse con daño orgánico importante y al mismo tiempo, limitar la toxicidad farmacológica. Aunque existe uniformidad en cuanto a la selección de los inmunosupresores utilizados para esta fase del tratamiento, tanto la duración de la misma como la pauta de disminución de los fármacos que la constituyen (principalmente en el caso de los GC) varían ampliamente⁶⁰, haciendo difícil las comparaciones con nuevos medicamentos.

En el caso de RTX, existe poca información sobre su eficacia como terapia de mantenimiento así como del tipo de protocolo de

Tabla 1
Comparación de las características generales de RITUXVAS (26) y RAVE (34)

	RITUXVAS (n = 44)	RAVE (n = 197)
Pacientes incluidos	Todos de nuevo diagnóstico	Nuevo diagnóstico (49%) o recurrentes (51%)
Diseño	Abierto, aleatorizado de 2 grupos	Doble ciego, aleatorizado, de no-inferioridad
Duración del seguimiento	12 meses	6 meses
Edad en años	68 (mediana)	54 ± 16 (media ± DE)
Tipo de vasculitis	GPA en 55%	GPA en 75%
Órganos dominantes	Enfermedad renalFGen mL/min = RTX 20 vs. 12 CFM	Afectación general, incluyó pacientes con presentaciones graves
Hipótesis	RTX superior	RTX no inferior
Desenlace primario	Remisión sostenida a 12 meses/efectos adversos	Remisión a 6 meses con GC = 0 mg
Terapia de inducción	RTX+CFM (2 pulsos iniciales)+GC vs. CFM+GC	RTX+GC vs. CFM+GC
Dosis glucocorticoides	5 mg al 6.º mes y mantener	A discontinuar en 6 meses
Terapia de mantenimiento	Ninguna en RTX vs. AZA en el grupo CFM	Ninguna en RTX vs. AZA en el grupo CFM
Efectividad en recurrencias	No evaluado	RTX superior a CFM
Efectos adversos severos	Similar (RTX 42% vs. CFM 36%)	Similar

AZA: azatioprina; CFM: ciclofosfamida; DE: desviación estándar; FG: filtrado glomerular; GPA: granulomatosis con poliangitis; GC: glucocorticoides; RTX: rituximab.

administración que debe utilizarse. Dependiendo del estudio analizado, algunos pacientes han sido tratados solo cuando existen recaídas evidentes clínicamente, usualmente con la misma dosis utilizada al inicio o con dosis menores, mientras que en otros suele utilizarse una técnica de prevención, es decir, administración a intervalos fijos, cuando existe elevación de los niveles de ANCA o cuando se inicia la reconstitución de la subpoblación de linfocitos B contra lo que se dirige RTX (entre los 6 y 12 meses del tratamiento inicial).

Recientemente dos estudios presentados en forma de resumen, con un período de seguimiento prolongado (22-28 meses)^{61,62} han concluido que la terapia continua con RTX estaría relacionada con un bajo índice de recidivas y complicaciones. En el primero de ellos, con 85 pacientes -75% con GPA-⁶¹, se comparó un tratamiento protocolizado con infusiones de 1 g de RTX cada 6 meses durante 2 años, contra un tratamiento con RTX (a dosis de linfoma o de AR) únicamente en caso de recaídas. Los pacientes tratados de manera continua presentaron un índice significativamente menor de recaídas (22 vs. 71%, $p < 0,01$) sin diferencia en la frecuencia de efectos adversos. Resultados semejantes han sido reportados en un trabajo retrospectivo de 72 pacientes⁶² con VAA tratados de manera repetida cada 4 meses con el anticuerpo monoclonal.

En contraste con tales estudios, en el reporte a largo plazo de los pacientes del estudio RAVE⁶³ donde se utilizó un único ciclo del anticuerpo monoclonal, se informó que el porcentaje de enfermos que permanecían en remisión y libres del uso de GC a los 12 y 18 meses de seguimiento era semejante entre el grupo de CFM y del RTX. Además, el número de recurrencias y el número de pacientes que tuvieron al menos una recaída no fue diferente entre ambos grupos.

Por el momento, aún está por definirse el protocolo más efectivo de la terapia de mantenimiento con RTX y su eficacia a largo plazo. En un esfuerzo por responder a estas cuestiones, actualmente se lleva a cabo un estudio multicéntrico, aleatorizado (MAINRITSAN) que tiene por objetivo comparar la eficacia de RTX vs. AZA como tratamiento de mantenimiento de las VAA (<http://clinicaltrials.gov>).

Recaídas después del tratamiento inicial con rituximab

Aunque RTX ha mostrado ser efectivo para inducir remisión en la mayoría de los casos reportados, hasta el 30-50% de los pacientes sufren alguna recaída en los primeros dos años posteriores al tratamiento²². Sin embargo, el retratamiento de estos pacientes suele ser igualmente eficaz que la primera vez que se empleó RTX^{20,22,38,41,42,45,46,54,57,58}, aunque el protocolo y la dosis para tal efecto aún no están bien definidos.

En cuanto a marcadores de predicción de recaídas, no hay información sólida al respecto. Las recurrencias pueden o no relacionarse con un aumento en los niveles de ANCA, si bien en la mayoría de los trabajos estas ocurren sin un cambio importante en los niveles de estos autoanticuerpos^{25,27,33}. Además, aunque en el estudio RAVE^{34,63} las recaídas se observaron más comúnmente en pacientes con positividad para PR3-ANCA, este no ha sido el caso en otras series^{25,27,33}. En cuanto a las cifras de linfocitos B en sangre periférica tampoco se ha observado que sean de utilidad para predecir un nuevo brote de actividad, pues cerca de la mitad de los mismos ocurren antes de la repoblación de células B y un tercio de aquellos pacientes en quienes los linfocitos B han vuelto a valores normales no experimentan recaídas²⁵. Ello podría deberse a que las células B que se encuentran en los tejidos no suelen eliminarse por completo con el tratamiento con anti-CD20¹⁵⁻¹⁸. Por el momento, ningún marcador es un predictor confiable de recaídas⁵⁵.

Tratamiento de enfermedad refractaria

En la literatura referente a las vasculitis sistémicas existen diferentes conceptos de enfermedad refractaria. Bajo este término pueden englobarse pacientes en los que los síntomas de la enfermedad permanecen sin cambio, aumentan o reaparecen después de la terapia con CFM y GC, aquellos en los que no hay una respuesta objetiva con el uso de escalas de medición de actividad (como el índice de actividad de vasculitis de Birmingham-BVAS) o pacientes que son intolerantes a CFM o tienen contraindicaciones para su uso^{64,65}. Así, en las publicaciones de VAA tratadas con RTX el término refractario suele referirse a todas las situaciones en las cuales la enfermedad no puede controlarse ya sea por intolerancia o resistencia al tratamiento⁶⁵.

La principal indicación para la administración de RTX en GPA, MPA y SCS ha sido justamente enfermedad refractaria al tratamiento habitual, con cerca de 250 pacientes reportados^{18,24,25,27-36,38-45,47-54,66-68}, de los cuales >80% consiguieron una respuesta parcial o completa. En las series que han incluido ≥ 10 pacientes^{17,25,27-29,32-34,47,69}, incluyendo el ensayo clínico aleatorizado RAVE³⁴, el tratamiento con RTX resultó ser más efectivo que la CFM (mencionado arriba) y que otros inmunosupresores como tratamiento de inducción en pacientes refractarios. En todas los reportes se ha documentado la depleción periférica de los linfocitos B en las primeras 4 semanas del tratamiento con una duración de promedio de 8 meses²² y en la mayoría se ha documentado la negativización de los ANCA con disminución de los reactantes de fase aguda. Es importante señalar que las

manifestaciones clínicas refractarias que han sido reportadas incluyen no solo la afección clásica a nivel de vía aérea superior e inferior o afección renal, sino también manifestaciones menos frecuentes como escleritis, vasculitis cerebral, pseudotumor orbitario o afección del sistema nervioso central^{18,24,25,27-36,38-45,47-54,66-68}.

Debe destacarse que en algunos estudios se han utilizado otros inmunosupresores (CFM, leflunomida) de manera concomitante con RTX^{24,26,46}. Dado que el tiempo promedio para lograr la remisión después del uso de RTX es de 2 meses, el uso de estos medicamentos puede ser de utilidad principalmente en pacientes con presentaciones graves y enfermedad rápidamente progresiva⁵⁵. Sin embargo, la administración de RTX como monoterapia en el estudio RAVE^{34,63} fue tan efectiva como la CFM para el tratamiento de inducción y mantenimiento en pacientes con VAA, por lo que queda por aclarar en los próximos años si el RTX debe utilizarse o no en combinación con otros fármacos inmunosupresores.

Tratamiento de manifestaciones de enfermedad granulomatosa

En la GPA ciertas manifestaciones clínicas son consecuencia de la formación de masas granulomatosas con un componente vasculítico menor, lo que suele clasificarse como la forma limitada de la GPA⁷⁰. La enfermedad granulomatosa incluye afección a nivel ocular (pseudotumor orbitario, escleritis nodular, dacriocistitis), auditivo (hipoacusia por infiltración granulomatosa de oído medio e interno), de vía aérea superior e inferior (destrucción nasal y de senos paranasales, estenosis subglótica, masas en parénquima pulmonar y bronquios) y del sistema nervioso central (paquimeningitis o afección de la glándula hipófisis)⁷⁰.

Aunque un estudio piloto de 8 pacientes⁵⁴ reportó que el RTX no era efectivo en el tratamiento de las manifestaciones granulomatosas, series más recientes y con mayor número de enfermos han demostrado índices de remisión mayores al 80%^{17,18,24,25,30-32,36,37,39-41,43,45,47,48,55,56,66,68,69}. De hecho, en la cohorte más grande de pacientes con enfermedad refractaria de cabeza y cuello (n = 34), cerca del 90% de los enfermos tratados con RTX (14 pacientes con protocolo de linfoma y 20 con protocolo de AR) respondieron parcial o completamente en un período de 6 meses⁴⁷. En particular, 4 de 5 pacientes con enfermedad retroorbitaria respondieron bien al tratamiento con RTX, como ha sido descrito en otros casos^{37,39,47,66}. A pesar de la efectividad del tratamiento, estas manifestaciones suelen requerir de ciclos repetidos de RTX para obtener una respuesta completa⁴⁷. En resumen, el RTX puede recomendarse en el tratamiento de manifestaciones refractarias de cabeza y cuello de pacientes con GPA⁵⁵.

Efectos adversos

Con base en la amplia experiencia con el uso de RTX en el tratamiento de linfomas, se ha establecido que el medicamento tiene un alto margen de seguridad⁷¹. El efecto adverso más frecuente lo constituyen las reacciones alérgicas presentes durante la infusión, que usualmente consisten de cefalea, fiebre, escalofrío, náusea, rinitis, prurito, astenia y urticaria⁷². Estos síntomas suelen ser leves, se presentan en el 35-45% de los casos, son más frecuentes tras la primera administración y se observan en los primeros 30 a 120 minutos pos-tratamiento⁷². La premedicación con antihistamínicos, analgésicos no esteroideos o GC disminuye la aparición de estos efectos.

Probablemente el efecto adverso más temido son las infecciones; su incidencia se sitúa entre el 12 y 50%^{25,28,47}, siendo las respiratorias las más frecuentes. Su presencia se ha relacionado con neutropenia y reducción de los niveles séricos de inmunoglobulinas (Ig). Después de un ciclo único de RTX existen pocos cambios

en el nivel sérico de Ig, sin embargo, con el paso del tiempo los niveles de IgM pueden descender y con ciclos repetidos, los niveles de IgG también se ven afectados⁷³. De hecho, un estudio retrospectivo de 179 pacientes (98 de los cuales tenían diagnóstico de VAA) tratados con ciclos repetidos de RTX (4 en promedio) documentó que el desarrollo de hipogamaglobulinemia es frecuente y está relacionado con la presencia de infecciones graves⁷⁴.

Anecdóticamente, existen reportes del desarrollo de leucoencefalopatía multifocal progresiva en 2 pacientes con lupus eritematoso sistémico y un paciente con AR, lo cual no ha sucedido en las VAA^{75,76}. Este ha sido un efecto adverso muy citado como potencial, pero que en realidad parece sobreestimado y no existe al momento evidencia de gran riesgo en estas enfermedades. En los estudios RAVE³⁴ y RITUXVAS²⁶, no hubo diferencias entre el grupo de RTX y CFM en cuanto al número de eventos adversos documentados.

Conclusiones

El RTX ha mostrado ser un tratamiento efectivo y seguro en VAA tanto en casos de reciente diagnóstico como en refractarios a tratamiento estándar con CFM, lo que permite vislumbrar que el futuro cercano, se posicione a la par que la CFM como terapia de inducción a remisión en estas enfermedades, mientras que su papel en la terapia de mantenimiento es aún incierta, puesto que se requiere identificar esquemas de administración seguros, cuyos criterios se desconocen al momento. Este entusiasmo debe de ser ponderado con la ineludible prueba del tiempo, ya que no existen datos de seguimiento a largo plazo. Es factible que en ciertos grupos de pacientes, particularmente aquellos con enfermedad grave, aquellos con comorbilidad, particularmente la que conlleva a mayor riesgo de infecciones, pacientes con enfermedad refractaria identificados tempranamente como potencialmente susceptibles de recaídas frecuentes, y pacientes en edad pediátrica o con deseo maniaco y potencial fértil, el RTX pueda en el futuro tomar ventaja sobre la CFM como terapia inicial. Un aspecto a considerar es la probabilidad de que no todos los pacientes, especialmente aquellos que reciben RTX en el contexto de enfermedad refractaria y previamente requirente de otros inmunosupresores, ameriten dosis y tiempos iguales de administración de RTX, definiendo distintos fenotipos de respuesta a RTX. Esto es particularmente importante mientras se tengan más datos de sus efectos a largo plazo, y la existencia de estudios costo-beneficio, especialmente en países con limitados recursos como el nuestro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Jennette JC, Falk RJ, Andrassy 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.
- Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med.* 1983;98:76-85.
- Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med.* 1992;116:488-98.
- Nachman PH, Hogan SL, Jennette JC, Falk RJ. Treatment response and relapse in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7:33-9.
- De Groot K, Harper L, Jayne DR, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;150:670-80.
- Matteson EL, Gold KN, Bloch DA, Hunder GG. Long-term survival of patients with Wegener's granulomatosis from the American College

- of Rheumatology Wegener's Granulomatosis Classification Criteria Cohort. *Am J Med.* 1996;101:129–34.
7. Flossmann O, Berden A, De Groot K, Hagen C, Harper L, Heijl C, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:488–94.
 8. Gurwitz JH, Bohn RL, Glynn RJ, Monane M, Mogun H, Avorn J. Glucocorticoids and the risk for initiation of hypoglycemic therapy. *Arch Intern Med.* 1994;154:97–101.
 9. Kumagai S, Kawano S, Atsumi T, Inokuma S, Okada Y, Kanai Y, et al. Vertebral fracture and bone mineral density in women receiving high dose glucocorticoids for treatment of autoimmune diseases. *J Rheumatol.* 2005 May;32:863–9.
 10. Wei L, MacDonald TM, Walker BR. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med.* 2004;141:764–70.
 11. Food and Drug Administration CfDEaR. 2011 [consultado 30 Abr 2011]. Disponible en: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm251946.htm>.
 12. Dornier T, Jacobi AM, Lipsky PE. B cells in autoimmunity. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:247.
 13. Popa ER, Stegeman CA, Bos NA, Kallenberg CG, Tervaert JW. Differential B- and T-cell activation in Wegener's granulomatosis. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103:885–94.
 14. Jennette JC, Xiao H, Falk RJ. Pathogenesis of vascular inflammation by antineutrophil cytoplasmic antibodies. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:1235–42.
 15. Popa ER, Franssen CF, Limburg PC, Huitema MG, Kallenberg CG, Tervaert JW. In vitro cytokine production and proliferation of T cells from patients with anti-proteinase 3- and antimyeloperoxidase-associated vasculitis, in response to proteinase 3 and myeloperoxidase. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1894–904.
 16. Voswinkel J, Mueller A, Kraemer JA, Lamprecht P, Herlyn K, Holl-Ulrich K, et al. B lymphocyte maturation in Wegener's granulomatosis: a comparative analysis of VH genes from endonasal lesions. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:859–64.
 17. 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.
 18. Ferraro AJ, Smith SW, Neil D, Savage CO. Relapsed Wegener's granulomatosis after rituximab therapy—B cells are present in new pathological lesions despite persistent 'depletion' of peripheral blood. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:3030–2.
 19. Einfeld DA, Brown JP, Valentine MA, Clark EA, Ledbetter JA. Molecular cloning of the human B cell CD20 receptor predicts a hydrophobic protein with multiple transmembrane domains. *EMBO J.* 1988;7:711–7.
 20. Golay J, Zaffaroni L, Vaccari T, Lazzari M, Borleri GM, Bernasconi S, et al. Biologic response of B lymphoma cells to anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in vitro: CD55 and CD59 regulate complement-mediated cell lysis. *Blood.* 2000;95:3900–8.
 21. Golbin JM, Specks U, Targeting B. lymphocytes as therapy for ANCA-associated vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2007;33:741–54.
 22. Walsh M, Jayne D. Targeting the B cell in vasculitis. *Pediatr Nephrol.* 2009;24:1267–75.
 23. Bingham CO 3rd, Looney RJ, Deodhar A, Halsey N, Greenwald M, Coddling C, et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2010;62:64–74.
 24. Henes JC, Fritz J, Koch S, Klein R, Horger M, Risler T, et al. Rituximab for treatment-resistant extensive Wegener's granulomatosis—additive effects of a maintenance treatment with leflunomide. *Clin Rheumatol.* 2007;26:1711–5.
 25. 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.
 26. 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.
 27. Keogh KA, Wylam ME, Stone JH, Specks U. Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2005;52:262–8.
 28. 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.
 29. Lovric S, Erdbruegger U, Kumpers P, Woywodt A, Koenecke C, Wedemeyer H, et al. Rituximab as rescue therapy in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a single-centre experience with 15 patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:179–85.
 30. 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.
 31. Seo P, Specks U, Keogh KA. Efficacy of rituximab in limited Wegener's granulomatosis with refractory granulomatous manifestations. *J Rheumatol.* 2008;35:2017–23.
 32. 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.
 33. 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.
 34. 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.
 35. Specks U, Fervenza FC, McDonald TJ, Hogan MC. Response of Wegener's granulomatosis to anti-CD20 chimeric monoclonal antibody therapy. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2836–40.
 36. Staines KS, Higgins B. Recurrence of Wegener's granulomatosis with de novo intraoral presentation treated successfully with rituximab. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;108:76–80.
 37. 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.
 38. Geetha D, Seo P, Specks U, Fervenza FC. Successful induction of remission with rituximab for relapse of ANCA-associated vasculitis post-kidney transplant: report of two cases. *Am J Transplant.* 2007;7:2821–5.
 39. Ooka S, Maeda A, Ito H, Omata M, Yamada H, Ozaki S. Treatment of refractory retrobulbar granuloma with rituximab in a patient with ANCA-negative Wegener's granulomatosis: a case report. *Mod Rheumatol.* 2009;19:80–3.
 40. Sharma A, Kumar S, Wanchu A, Lal V, Singh R, Gupta V, et al. Successful treatment of hypertrophic pachymeningitis in refractory Wegener's granulomatosis with rituximab. *Clin Rheumatol.* 2010;29:107–10.
 41. Brihaye B, Aouba A, Pagnoux C, Vignaux O, Le Hello C, Guillevin L. Rituximab reversed cardiac involvement of Wegener's granulomatosis: magnetic resonance imaging assessment. *Presse Med.* 2008;37:412–5.
 42. Ferraro AJ, Day CJ, Drayson MT, Savage CO. Effective therapeutic use of rituximab in refractory Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:622–5.
 43. Huerva V, Sanchez MC, Traveset A, Jurjo C, Ruiz A. Rituximab for peripheral ulcerative keratitis with Wegener granulomatosis. *Cornea.* 2010;29:708–10.
 44. Onal S, Kazokoglu H, Koc A, Yavuz S. Rituximab for remission induction in a patient with relapsing necrotizing scleritis associated with limited Wegener's granulomatosis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2008;16:230–2.
 45. Khan A, Lawson CA, Quinn MA, Isdale AH, Green MJ. Successful Treatment of ANCA-Negative Wegener's Granulomatosis with Rituximab. *Int J Rheumatol.* 2010;2010:846063.
 46. Mansfield N, Hamour S, Marie-Habib A, Tarzi R, Levy J, Griffith M, et al. Prolonged disease-free remission following rituximab and low-dose cyclophosphamide therapy for renal ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Mar 17. E pub.
 47. 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.
 48. Rees F, Yazdani R, Lanyon P. Long-term follow-up of different refractory systemic vasculitides treated with rituximab. *Clin Rheumatol.* 2011;30:1241–5.
 49. Cheung CM, Murray PI, Savage CO. Successful treatment of Wegener's granulomatosis associated scleritis with rituximab. *Br J Ophthalmol.* 2005;89:1542.
 50. Jose RJ, Chrysochou C, Shurrab AE, New D, Wood GN. Rituximab for rescue and maintenance therapy in rapidly progressive life-threatening antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated systemic vasculitis. *Scand J Urol Nephrol.* 2010;44:459–62.
 51. Kowalewska B, Szechinski J, Roszkowska E. Wegener's granulomatosis effectively treated with rituximab: a case study. *Pol Arch Med Wewn.* 2008;118:381–5.
 52. Asamiya Y, Moriyama T, Takano M, Iwasaki C, Kimura K, Ando Y, et al. Successful treatment with rituximab in a patient with TTP secondary to severe ANCA-associated vasculitis. *Intern Med.* 2010;49:1587–91.
 53. Eriksson P. Nine patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis successfully treated with rituximab. *J Intern Med.* 2005;257:540–8.
 54. Aries PM, Hellmich B, Voswinkel J, Both M, Nolle 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.
 55. Guerry MJ, Brogan P, Bruce IN, D'Cruz DP, Harper L, Luqmani R, et al. Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2011 May 25. E pub.
 56. Flores-Suárez LF. RTX for WG: clinical observations in a heterogeneous population with predominant granulomatous disease. *Clin Exp Immunol.* 2011;164 Suppl 1:54.
 57. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, De Groot K, Harper L, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;304:2381–8.
 58. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, Dadoniene J, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med.* 2003;349:36–44.
 59. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boffa JJ, Ruyard M, Ducroix JP, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2008;359:2790–803.
 60. Mukhtyar C, Guillevin L, Lid 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.
 61. Jones RB, Smith R, Guerry M-J, Laurino S, Catapano F, Chaudhry A, et al. Protocolized versus non-protocolized RTX treatment for refractory ANCA-AAV. *Clin Exp Immunol.* 2011;164 Suppl 1:58.
 62. Niles J, McGrath M, Laliberte K. Continuous RTX therapy for ANCA-AAV. *Clin Exp Immunol.* 2011;164 Suppl 1:62.
 63. Specks U, Stone JH. Long-term efficacy and safety results of the RAVE trial. *Clin Exp Immunol.* 2011;164 Suppl 1:65.
 64. Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, Bacon P, Cohen-Tervaert JW, Guillevin L, et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical

- trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:605–17.
65. Rutgers A, Kallenberg CG. Refractory vasculitis. *Autoimmun Rev.* 2011;10:702–6. E pub 2011 May 4.
 66. Avshovich N, Boulman N, Slobodin G, Zeina AR, Rosner I, Rozenbaum M. Refractory Wegener's granulomatosis: effect of rituximab on granulomatous bilateral orbital involvement. *Isr Med Assoc J.* 2009;11:566–8.
 67. Kaushik VV, Reddy HV, Bucknall RC. Successful use of rituximab in a patient with recalcitrant Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1116–7.
 68. Sanchez-Cano D, Callejas-Rubio JL, Ortego-Centeno N. Effect of rituximab on refractory Wegener granulomatosis with predominant granulomatous disease. *J Clin Rheumatol.* 2008;14:92–3.
 69. Callejas Rubio JL, Camps MT, Garcia-Hernandez F. Treatment with rituximab of autoimmune disease: results from AADEA's registry. *Med Clin (Barc).* 2008;130:79.
 70. Lamprecht P, Wieczorek S, Epplen JT, Ambrosch P, Kallenberg CG. Granuloma formation in ANCA-associated vasculitides. *APMIS Suppl.* 2009;127:32–6.
 71. Grillo-Lopez AJ. Rituximab (Rituxan/MabThera): the first decade (1993–2003). *Expert Rev Anticancer Ther.* 2003;3:767–79.
 72. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2004;350:2572–81.
 73. van der Kolk LE, Baars JW, Prins MH, van Oers MH. Rituximab treatment results in impaired secondary humoral immune responsiveness. *Blood.* 2002;100:2257–9.
 74. Helena M, Jones RB, Smith RM, Catapano F, Chaundhry AN, Jayne DRW. Hypogammaglobulinaemia and infections following RTX therapy for systemic vasculitis and SLE. *Clin Exp Immunol.* 2011;164 Suppl 1:59.
 75. Harris HE. Progressive multifocal leucoencephalopathy in a patient with systemic lupus erythematosus treated with rituximab. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47:224–5.
 76. White RP, Abraham S, Singhal S, Manji H, Clarke CR. Progressive multifocal leucoencephalopathy isolated to the posterior fossa in a patient with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41:826–7.