

GRANULOMATOSIS EOSINOFÍLICA CON POLIANGEÍTIS: DE LA FISIOPATOLOGÍA A LA TERAPÉUTICA MODERNA EN LA ERA DE LOS BIOLÓGICOS

Dra. Patricia Bayod Carbó / Dr. Javier Gutiérrez Baigorri

MIR Neumología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

RESUMEN

Se presenta la revisión bibliográfica de una patología neumológica de afectación sistémica como es la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA). Con este trabajo se busca resumir aspectos clave sobre el manejo de la enfermedad, actualizando los recientes conocimientos que se han ido publicando en los últimos años. Además, se hace hincapié en aquellos campos en los que todavía queda por investigar, siendo considerada aún en la actualidad una enfermedad incierta en etiopatogenia, compleja en diagnóstico y de tratamiento tardío pero recientemente actualizado.

PALABRAS CLAVE

Granulomatosis eosinofílica poliangeítis, Eosinofilias pulmonares, Anticuerpos anticitoplasma neutrófilo, Eosinófilos, Asma

ABSTRACT

This paper presents a literature review of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA), a systemic lung disease. This article seeks to summarize key aspects of disease management, updating the latest knowledge published in recent years. Furthermore, it emphasizes areas that still require research. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) is still considered a disease with uncertain etio-pathogenesis, complex diagnosis, and delayed but recently updated treatment.

KEYWORDS

Churg-Strauss Syndrome, Pulmonary Eosinophilia, Antibodies, Antineutrophil Cytoplasmic, Eosinophils, Asthma

INTRODUCCIÓN

La GEPA, también conocida clásicamente como síndrome de Churg-Strauss, es una vasculitis inflamatoria sistémica de pequeño vaso caracterizada por eosinofilia y afectación sistémica, con predominancia de daño pulmonar. Se considera una entidad rara, multisistémica y heterogénea en presentación, con una morbilidad significativa asociada¹. Aspectos como la etiopatogenia de la enfermedad siguen siendo investigados, no existiendo hoy en día biomarcadores específicos para el diagnóstico y monitoreo de la actividad patológica. Ello, junto con la multiplicidad de presentaciones clínicas y el abanico de diagnósticos diferenciales a realizar, hacen dificultosa la tarea de diagnosticar la enfermedad, así como de instaurar un tratamiento temprano para la misma². El objetivo de esta revisión bibliográfica es recopilar aquellos datos publicados más recientes sobre epidemiología, etiopatogenia, curso clínico, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, para así actualizar el manejo de tan compleja patología.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de los artículos sobre GEPA publicados en los últimos 20 años, predominando aquellos divulgados desde el 2018. Para ello, se ha recurrido a consensos de expertos, monografías y artículos de revistas. Las bases de datos más empleadas han sido Pubmed, Web of Science y Scopus. Otros recursos de la European Respiratory Society (ERS) y la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) como cursos o ponencias también han sido utilizados. Los términos MeSH más empleados en la búsqueda han sido: "Churg-Strauss Syndrome", "Pulmonary Eosinophilia", "Antibodies, Antineutrophil Cytoplasmic", "Eosinophils" o "Asthma"

RESULTADOS

EPIDEMIOLOGÍA

La GEPA es una entidad rara, de prevalencia poco conocida e incidencia infraestimada³. Se considera que puede afectar a 15,27 casos por millón de habitantes a nivel global, aunque esta prevalencia podría estar en aumento debi-

do a los nuevos consensos diagnósticos publicados en los últimos años⁴.

No tiene predominancia según género ni etnia. Presenta un amplio intervalo de edad de inicio de la enfermedad (entre los 15 y los 70 años), con una edad media en el momento del diagnóstico de 55 años⁵⁻⁶.

ETIOPATOGENIA

La causa de la GEPA es a día de hoy desconocida, considerándose una patología de heterogeneidad etiológica⁵.

Se han estudiado factores genéticos relacionados con GEPA, como variantes de la linfopoyetina del estroma tímico, BCL2L11, CDK6 y polimorfismos en HLA clase II. Entre los pacientes que presentan a nivel sérico anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo dirigidos contra la mieloperoxidasa (ANCA antiMPO) positivos, que son el 30% de los casos, la asociación genética más fuerte se ha descrito con HLA-DQ. Mientras tanto, en aquellos con títulos ANCA negativos, el perfil genético se ha objetivado similar al del asma, asociándose con los loci IL-5/IRF1, la linfopoyetina del estroma tímico y los genes GPA33.

Además de la predisposición genética, exposiciones ambientales como la del sílice u otros disolventes orgánicos parecen relacionarse con riesgo mayor de GEPA³.

Igualmente, se ha estudiado el papel involucrativo que tienen los medicamentos empleados en el tratamiento del asma en el desarrollo de GEPA, fundamentalmente fármacos ahorradores de corticoides como omalizumab o montelukast. No obstante, se cree que esta asociación es debida a que la abstinencia de corticoides facilita el desenmascaramiento de una enfermedad GEPA subyacente⁷⁻⁸.

No obstante, el papel desempeñado por estas causas no presenta hoy en día una evidencia definitiva, quedando mucha investigación por realizar al respecto.

En cuanto a la patogenia de la GEPA, ésta se caracteriza por una inflamación granulomatosa rica en eosinófilos y una vasculitis necrotizante⁹.

La inflamación eosinofílica se produce a través de la vía de los linfocitos Th2. Éstos son

capaces de sobreexpresar IL-5, citoquina responsable del crecimiento, diferenciación, reclutamiento, activación y supervivencia de los eosinófilos¹⁰. La inflamación eosinofílica, a su vez, causa daño tisular a través de la liberación de proteínas citotóxicas y mediadores inflamatorios, induce fibrosis y promueve la hipercoagulabilidad. Además, el recuento eosinofílico se relaciona con la actividad de la enfermedad y el riesgo de recaída, siendo un marcador pronóstico del curso de la misma¹¹.

Por su parte, la vasculitis granulomatosa se produce a partir del daño en la pared vascular generado por la activación neutrofílica mediada por los ANCA¹². Esta expresión de anticuerpos, junto con la presencia de infiltrados de células plasmáticas IgG4 en las biopsias de pulmón de pacientes con GEPA, podría corroborar la participación de células B en la patogenia de esta enfermedad¹³.

No obstante, la interacción entre células B, T y eosinófilos en la patogénesis de la enfermedad, así como las contribuciones de los distintos tipos celulares al daño sigue siendo un hecho desconocido.

CURSO CLÍNICO

La mayoría de los pacientes siguen un patrón de presentación caracterizado por tres etapas clínicas consecutivas. Aunque el orden de las mismas está definido, es posible que no acontezcan todas ellas, o bien que se superpongan entre sí, lo que hace aún más complejo el diagnóstico de esta patología¹⁴.

La primera de ellas consiste en una fase prodrómica, basada en manifestaciones de asma y enfermedad sinonasal crónica con o sin poliposis. Raramente acontece tras la aparición de la vasculitis, frecuentando anteceder al diagnóstico de GEPA una media de 8-12 años.

Se considera que > 90% de los pacientes con GEPA sufren previamente asma, siendo además de gravedad severa y de difícil control.

Por otro lado, el 60-80% de los pacientes con GEPA presentan previamente manifestaciones otorrinolaringológicas que incluyen: rinitis alérgica, sinusitis crónica, poliposis, afectación de glándulas lagrimales y salivales, otitis media y raramente afectación del nervio craneal.

Otras manifestaciones tempranas pueden ser síntomas sistémicos inespecíficos como fiebre, pérdida de peso, fatiga y mialgia¹⁵⁻¹⁶.

A posteriori, acontece una segunda fase eosinofílica caracterizada por una elevación de eosinófilos en sangre periférica (> 1.000 células/ μ L y/o > 10% recuento leucocitario), seguida de la infiltración tisular de eosinófilos a nivel sistémico. Los tejidos afectados en esta fase suelen ser el tracto respiratorio superior e inferior, el tracto gastrointestinal y el miocardio¹⁷⁻¹⁸.

La afectación cardíaca ocurre en el 28% de los pacientes con GEPA y se considera un predictor independiente de morbilidad. Puede suceder de manera asintomática o bien manifestarse en forma de insuficiencia cardíaca fulminante, miocardiopatía, miocarditis o pericarditis¹⁹. La presentación más típica es de tipo subclínico, por lo que ante un electrocardiograma o ecocardiograma normal se podría completar el estudio con medición de troponinas y resonancia magnética cardíaca²⁰.

Otras afectaciones como la gastrointestinal son menos frecuentes, manifestándose en forma de dolor abdominal inespecífico y sangrado intestinal.

Finalmente se desarrolla la fase vasculítica terminal, con la aparición de vasculitis necrosante de pequeño vaso clínicamente evidente en nervios periféricos, riñón y piel.

La neuropatía acontece en el 50-75% de los pacientes con GEPA y suele conllevar secuelas clínicas. La distribución inicial del daño axonal suele ser de patrón múltiple mononeurítico. Los nervios afectados con mayor frecuencia son el peroneo tibial, cubital y mediano. Una vez que progresa la enfermedad, el patrón puede evolucionar hacia polineuropatía asimétrica o simétrica.

En cuanto a la patología renal, existe una prevalencia del 26% de glomerulonefritis necrosante y semilunar. Se caracteriza por la presencia de proteinuria mayor o igual a 1g/d, hematuria microscópica y/o vasculitis sistémica. Suele ser más frecuente en pacientes con títulos ANCA positivos, a diferencia de lo que ocurre con la afectación neuropática y cardiológica que se relaciona más comúnmente con títulos ANCA negativos.

De los hallazgos cutáneos, la púrpura palpable y las petequias son las más comunes. Otras alteraciones dermatológicas descritas en relación con GEPA son la urticaria, los nódulos cutáneos o subcutáneos, las ulceraciones y el livedo reticularis²⁾

Todos estos hallazgos clínicos implican una importante sobrecarga mórbida al paciente y pueden conllevar secuelas graves a pesar del correcto tratamiento de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

La GEPA entra dentro del espectro de las vasculitis de pequeño vaso ANCA positivas, de manera conjunta con otras entidades clínicas como son la granulomatosis con poliangiitis o la poliangiitis microscópica. El 30-40% de los pacientes con GEPA presentan positividad a ANCA, por lo que su ausencia no excluye el diagnóstico²¹. Adicionalmente, cabe destacar que es en el grupo de GEPA ANCA negativos la prevalencia de cardiomiopatía es mayor, siendo ésta la principal causa de mortalidad de estos pacientes.

Para discriminar entre las distintas entidades, se publicaron en 1990 unos primeros criterios diagnósticos propuestos por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) para GEPA, que son los siguientes²²:

- Asma
- Eosinofilia mayor al 10% en sangre periférica
- Sinusitis
- Infiltrados pulmonares transitorios
- Demostración histológica de vasculitis con infiltración eosinofílica extravascular
- Mononeuritis múltiple o polineuropatía

La presencia de 4 o más criterios positivos en un paciente con sospecha de GEPA implica una sensibilidad del 85% y una especificidad del 99.7% para el diagnóstico de la misma.

Posteriormente, en la conferencia de consenso de Chapel-Hill se reevaluaron estas definiciones, estableciendo a la GEPA entre 1994 y 2012 como una inflamación granulomatosa rica en eosinófilos del tracto respiratorio en combi-

nación con vasculitis necrotizante de pequeño y mediano vaso junto a asma y eosinofilia²³.

Más recientemente, en 2022 se revisaron los criterios del ACR junto a la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR), proponiendo un sistema de puntuación ponderada:

- Enfermedad obstructiva de la vía aérea (+3)
- Pólipos nasales (+3)
- Eosinofilia periférica en sangre mayor o igual a 1000/mL (+5)
- ANCA antiproteinasa 3 (antiPR3) positivos (-3)
- Inflamación extravascular eosinofílica (+2)
- Mononeuritis múltiple/neuropatía motora no debida a radiculopatía (+1)
- Hematuria microscópica (-1)

Una puntuación igual o mayor a 6 correspondería a una sensibilidad del 85% y especificidad del 99%.

Hay que destacar que estos criterios fueron desarrollados como criterios de clasificación, una vez que el paciente obtuviera un diagnóstico de vasculitis de pequeño/mediano vaso, y no así como criterios diagnósticos sin conocimiento histológico de vasculitis. No obstante, en la práctica clínica son utilizados indistintamente aun en casos sin evidencia histológica de vasculitis necrotizante²⁴.

Finalmente, en el mismo año 2022, han sido desarrollados unos criterios diagnósticos propuestos por la ERS:

- Asma con eosinofilia (>1000 células/mL y/o >10% de la serie blanca), y 2 o más de los siguientes caracteres:
- Evidencia histopatológica de vasculitis eosinofílica, infiltración perivascular eosinofílica o granulomatosis rica en eosinófilos.
- Mono o polineuropatía (déficit motor o alteración de la conducción nerviosa)
- Infiltrados pulmonares transitorios
- Anormalidades naso-sinusales
- Cardiomiopatía (evaluada mediante

ecocardiografía o RMN)

- Glomerulonefritis
- Hemorragia alveolar confirmada por lavado broncoalveolar (BAL)
- Púrpura palpable
- Positividad a ANCA (anti-mieloperoxidasa o anti-proteinasa 3)

Como se puede objetivar, han sido varias las asociaciones y consensos de profesionales que han publicado criterios diagnósticos de GEPA a lo largo del tiempo, en base a recomendaciones y siguiendo la evidencia científica disponible hasta el día de hoy. No obstante, la mayoría coincide en la no necesidad de obtener una muestra histológica para llegar a la confirmación de la enfermedad GEPA, bastando con reclutar criterios clínicos, de imagen y de laboratorio para alcanzar el diagnóstico.

A parte de su diagnóstico diferencial con otras vasculitis ANCA positivas, la GEPA también entra dentro del extenso diagnóstico diferencial de las enfermedades pulmonares eosinofílicas, entre las que se encuentran entidades tales como la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), parasitosis pulmonar, eosinofalias pulmonares secundarias a tóxicos o fármacos, neumonía eosinofílica crónica, neumonía eosinofílica aguda, síndrome hipereosinofílico o neumonías eosinofílicas secundarias a enfermedades respiratorias crónicas. Dentro de las enfermedades pulmonares eosinofílicas, la GEPA estará dentro de las eosinofalias pulmonares primarias con afectación extrapulmonar, al igual que el síndrome hipereosinofílico.

Para una adecuada catalogación de las enfermedades pulmonares eosinofílicas, se precisan numerosos estudios complementarios, tales como estudios séricos de bioquímica, hemograma, reactantes de fase aguda, IgE e IgG específicos para *Aspergillus* y autoinmunidad con ANCA antiMPO y antiPR3, estudios de parasitología, pruebas funcionales respiratorias, electrocardiograma, ecocardiografía transtóraca, pruebas de imagen como la tomografía computarizada y finalmente otros procedimientos más invasivos tales como la broncoscopia con BAL y/o biopsia de órganos potenciales (fundamentalmente piel, riñón o pulmón, sien-

do los dos primeros órganos preferentemente biopsiables por la accesibilidad de la técnica y la rentabilidad de la misma).

Durante el seguimiento, se ha de hacer hincapié en la vigilancia de signos y síntomas, así como se debe monitorizar los niveles séricos de eosinófilos, marcadores de inflamación tales como la PCR y la VSG y otros marcadores de autoinmunidad (ANCA). Cabe destacar que, en pacientes con afectación cardíaca, la monitorización de los niveles de marcadores de daño miocárdico como la troponina I ultrasensible y vigilancia ecocardiográfica es importante, aunque no queda bien definida en la evidencia disponible.

Los factores de mal pronóstico de la enfermedad son: la edad superior a 65 años, afectación cardíaca, afectación gastrointestinal e insuficiencia renal con creatinina sérica >150mg/L².

TRATAMIENTO

Los principales objetivos del tratamiento de la GEPA son la minimización de daños relacionados con la enfermedad, de la misma manera que la reducción de toxicidades atribuibles al mismo. No obstante, existe una escasez de ensayos clínicos randomizados que establezcan un claro manejo de la patología.

Recientemente cabe destacar la introducción al arsenal terapéutico para la GEPA de terapias biológicas dirigidas hacia el eosinófilo y la cascada inflamatoria derivada del mismo como elemento primordial en la fisiopatología de esta entidad².

A continuación, se expone el abordaje terapéutico de la GEPA tanto en fase de inducción como en fase de mantenimiento (Fig. 1)²⁵.

Corticoesteroides

Los corticoesteroides siguen teniendo un papel protagonista en el tratamiento de la GEPA, tanto en el caso de la presentación aguda de la enfermedad como en el mantenimiento de la misma, logrando tasas de remisión mayores al 85% por sí solos²⁶.

Inicialmente se comienzan a una dosis de 1mg/kg/día de prednisona o equivalente, para lograr una respuesta preliminar durante un periodo de 3-4 semanas, reduciendo paulatina-

Otros inmunosupresores

Ciclofosfamida

Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos, promoviendo la apoptosis celular. Su espectro de utilización más frecuente se encuentra en la inducción de la respuesta en pacientes con enfermedad grave con compromiso de órganos vitales, en combinación con corticoides. Es en especial en los pacientes que presenten afectación cardíaca o neurológica donde se indica su uso, a dosis de 0,6-0,7 g/m² por vía intravenosa en los días 1, 15 y 30, y posteriormente cada 3 semanas, con duración total del tratamiento controvertida²⁹.

Sus efectos secundarios son diversos, entre los que se incluyen: cistitis hemorrágica, mielosupresión, aumento del riesgo de neoplasias, fallo ovárico o infertilidad masculina. Precisamente su uso endovenoso se prefiere al oral por el menor riesgo de complicaciones hematológicas e infecciones³⁰.

Azatioprina y Metotrexato

La azatioprina como antimetabolito se utiliza en la terapia de mantenimiento de la GEPA. Las cohortes utilizadas en los estudios que han demostrado su eficacia para el tratamiento de la misma contenían pacientes con diferentes tipos de vasculitis, por lo que concluir acerca del régimen adecuado para cada entidad resulta complicado². En pacientes con mal pronóstico, la terapia de mantenimiento con azatioprina durante 18-24 meses conlleva una relación riesgo/beneficio favorable³¹.

Se utiliza como sustituto de la ciclofosfamida para minimizar los posibles efectos adversos descritos previamente. Sin embargo, en los estudios los esquemas de tratamiento tenían una duración de 12 meses, por lo que la eficacia a largo plazo de la azatioprina como terapia de mantenimiento en la GEPA aún está por determinar².

En cuanto al metotrexato se utiliza como alternativa a la azatioprina, con igual evidencia científica y aparente efectividad en otras vasculitis ANCA no GEPA³².

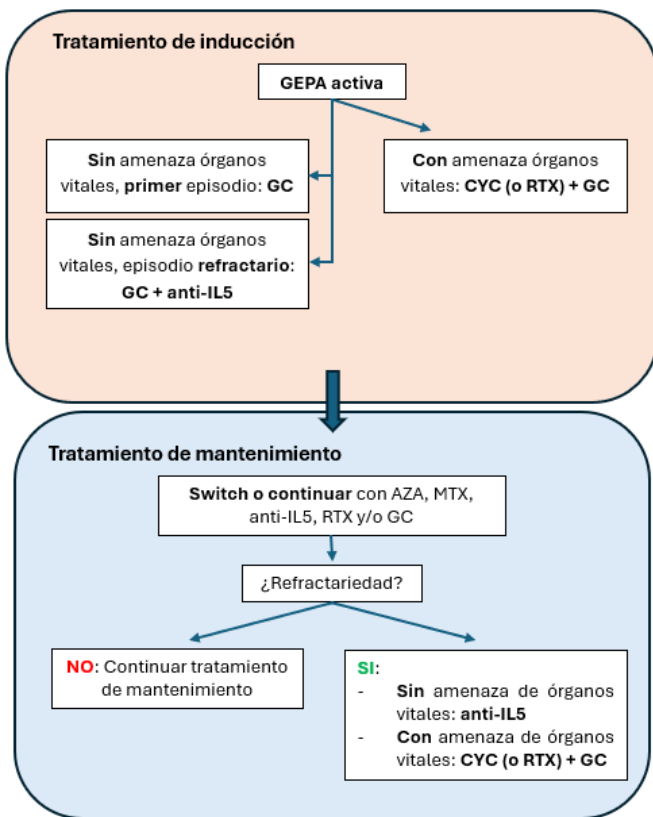


Fig. 1. Algoritmo de tratamiento de GEPA según EULAR (25). CYC: ciclofosfamida. RTX: rituximab. GC: glucocorticoides. AZA: azatioprina. MTX: metotrexato.

mente hasta alcanzar una dosis de 5-10mg al día a los 12 meses de tratamiento. En casos graves se pueden usar bolos de metilprednisolona intravenosa (7.5-15mg/kg/día) cada 24h durante 1-3 días²⁷. En casos de enfermedad limitada, la corticoterapia suele ser suficiente para alcanzar la remisión de la enfermedad²⁸.

Dados los efectos secundarios a la corticoterapia (alteraciones cutáneas, musculoesqueléticas, metabólicas o neuropsiquiátricas entre otras), se debe procurar su uso a la menor dosis posible durante el mínimo tiempo necesario para alcanzar efectividad terapéutica.

En caso de falta de respuesta a corticoterapia o recaídas de la enfermedad, se debería considerar el uso de inmunosupresores como ahorradores de corticoides, inmunoglobulinas intravenosas, plasmaféresis y/o agentes biológicos².

Terapias biológicas

Rituximab

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico IgG anti-CD20, que induce la depleción de linfocitos B durante una media de tiempo de 6 a 9 meses².

Ha sido empleado para el tratamiento de pacientes con otras vasculitis como la granulomatosis con poliangéitis y la poliangéitis microscópica, siendo la experiencia para el tratamiento de la GEPA más limitada³³.

Se ha posicionado en el algoritmo terapéutico de GEPA como tratamiento de inducción, junto con corticoterapia, y de mantenimiento en pacientes con compromiso orgánico severo en los que predominan las titulaciones elevadas de ANCA antiPR3, las recidivas terapéuticas o existe una condición de fertilidad o riesgo oncológico que favorece su uso²⁵.

Cabe destacar que los pacientes ANCA negativos presentan menores tasas de respuesta, presentando mayores tasas de recaída en lo que respecta a patología asmática y nasosinusal.

Aunque el tratamiento con rituximab generalmente se asocia con una mayor tasa de éxito de la desescalada de corticoides, algunos de sus efectos secundarios debidos a su mecanismo de acción son la hipogammaglobulinemia, el aumento de riesgo de infecciones y la reactivación de infecciones latentes².

Inmunoglobulinas intravenosas y plasmaféresis

La terapia con inmunoglobulinas intravenosas ha sido utilizada en una gran variedad de patología autoinmune e inflamatoria entre las que se incluye la GEPA.

Algunos estudios en los que fue utilizada demostró una reducción en las recurrencias a nivel neurológico y cardíaco³⁴.

Se sugiere que su uso podría estar indicado en circunstancias concretas tales como GEPA en pacientes embarazadas, en las cuales el uso de otros tratamientos mencionados previamente, en especial rituximab, pueden ocasionar infecciones graves o hipogammaglobulinemia secundaria al tratamiento.

En lo que respecta a la plasmaféresis como tratamiento para la GEPA, los datos disponibles proceden de estudios en pacientes con otras vasculitis, pero por el momento aún ha de demostrar efectos convincentes en mejora de morbilidad-mortalidad².

Anticuerpos monoclonales anti-IL-5

La IL-5 juega un papel esencial en la fisiología del eosinófilo, siendo la encargada de su proliferación, diferenciación celular, migración celular y supervivencia. Los niveles plasmáticos de IL-5 se encuentran elevados en pacientes con GEPA y estos podrían correlacionarse con la actividad de la enfermedad. Los eosinófilos y los basófilos expresan en su superficie el receptor para la IL-5, además de contribuir en su producción.

En otras entidades en cuya fisiopatología está involucrada la inflamación eosinofílica, tales como el asma, el uso de agentes que bloquean las vías celulares de la IL-5 ha demostrado una disminución en los niveles de eosinófilos séricos, así como una reducción en las tasas de exacerbaciones y mejoría en la sintomatología. Así mismo han demostrado una reducción del uso de corticosteroides en otras entidades como el síndrome hipereosinófilo³⁵⁻³⁶.

En esta categoría encontramos anticuerpos como el mepolizumab y recientemente benralizumab. Fue en 2024, cuando se realizó el estudio MANDARA comparativo entre mepolizumab y benralizumab, demostrando no inferioridad de benralizumab a nivel terapéutico³⁷.

Todos ellos se emplean si la enfermedad inflamatoria no está controlada a pesar de corticoterapia, apareciendo recidivas y refractariedad de síntomas sin manifestarse amenaza de órganos vitales²⁵.

Han demostrado remitir la enfermedad en > 50% de casos, reducir la dosis de corticoides > 50% en al menos el 70% de los casos y alcanzar la retirada de los mismos en el 41% de los pacientes tratados con benralizumab y en el 26% de los tratados con mepolizumab, sin demostrarse tampoco superioridad terapéutica³⁷.

Notas Clínicas

PRONÓSTICO

En términos generales, se considera que un 25% de los pacientes con GEPA presentan al menos una recidiva en el transcurso de su enfermedad, en forma de eosinofilia periférica, con o sin manifestaciones clínicas de nueva aparición.

La supervivencia general a los 5 años es en el momento actual superior al 95%, acumulándose la mortalidad en especial en el primer año de tratamiento y en pacientes con afectación cardíaca².

DISCUSIÓN

La GEPA se puede considerar una enfermedad poco conocida de la que recientemente se está llevando a cabo una gran investigación.

La triada típica de la GEPA, definida por asma, eosinofilia y vasculitis sistémica, es conocida ya desde 1951, cuando se describió por primera vez esta patología. No obstante, no es hasta 2017 cuando se incluyen en los criterios diagnósticos las distintas presentaciones clínicas multiorgánicas que conocemos hoy en día³⁸⁻³⁹.

Sus últimos consensos diagnósticos han sido publicados en 2022, tanto por parte de la ACR como por parte de la ERS, evidenciando la constante actualización en el manejo de esta patología. Sin embargo, seguimos sin disponer de unos criterios diagnósticos específicos de GEPA más allá de los recomendados por grupos de trabajo especializados, basados en la presencia de ciertos caracteres clínicos, de laboratorio y la confirmación si es precisa mediante biopsia².

En cuanto a biomarcadores que nos permitan evaluar la actividad, curso y pronóstico de la enfermedad, se ha investigado el papel de los eosinófilos y los ANCA en el control de los pacientes afectados por GEPA, concluyendo que se trata de indicadores no específicos de la enfermedad. Hoy en día sigue sin existir una prueba de laboratorio o una imagen diagnóstica que pueda identificar con certeza la actividad de la GEPA, siendo todavía una tarea pendiente a resolver que permitiría mejorar el control de la enfermedad⁴⁰.

Sin duda alguna, el mayor éxito científico se ha conseguido en el ámbito terapéutico de la patología, a través de las terapias biológicas dirigidas a la conocida patogenia de la enfermedad mediada por IL-5. En 2021 se aprobó el uso de mepolizumab como primer tratamiento anti-IL5 dirigido contra la GEPA, buscando reducir los brotes de la enfermedad, mejorar la calidad de vida del paciente y reducir el uso crónico de corticoterapia hasta entonces empleada. Recientemente, en 2024, se demostró la no inferioridad de benralizumab con respecto a mepolizumab en los mismos objetivos terapéuticos, siendo actualmente posicionadas como dos armas terapéuticas potentes en aquellos casos de no control de la enfermedad. Ello ha supuesto un cambio de pronóstico y de control de la GEPA no conocido hasta ahora².

Todo ello demuestra mejoras incompletas en el conocimiento de la GEPA, que junto con la afectación multisistémica, la escasa prevalencia y la etiopatogenia poco conocida hacen que sea una entidad todavía por descubrir, quedando por delante una amplia investigación en todos los ámbitos de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Batra K, Chamrath M, Chate RC, Jordan K, Kay FU. Pulmonary vasculitis: diagnosis and endovascular therapy. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2018;8:297-315.
2. M Nanzer A, E Wechsler M. Eosinophilic Granulomatosis with polyangiitis. En: J Jackson D, E Wechsler M. *Eosinophilic Lung Diseases*. European Respiratory Society Monograph. 2022. 177-192.
3. Wechsler ME, Hellmich B, Cid MC, et al. Unmet needs and evidence gaps in hypereosinophilic syndrome and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(6):1415-1428.
4. Jakes R, Kwon N, Nordstrom B, et al. Burden of illness associated with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a systematic literature review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2021;40:4829-4836.
5. Gibelin A, Maldini C, Mahr A. Epidemiology and etiology of Wegener granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and Goodpasture syndrome: vasculitides with frequent lung involvement. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011;32(3):264-73.
6. Moosig F, Bremer JP, Hellmich B, et al. A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis: monocentric experiences in 150 patients. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1011-1017.
7. Wechsler ME, Wong DA, Miller MK, et al. Churg-Strauss syndrome in patients treated with omalizumab. *Chest*. 2009;136:507-518.
8. Hauser T, Mahr A, Metzler C, et al. The leukotriene receptor antagonist montelukast and the risk of Churg-Strauss syndrome: a case-crossover study. *Thorax*. 2008;63:677-682.
9. Gioffredi A, Mariati F, Oliva E, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: an overview. *Front Immun*. 2014;3(5):549.
10. Pelaia C, Paoletti G, Puggioni F, et al. Interleukin-5 in the Pathophysiology of Severe Asthma. *Front Physiol*. 2019;17(10):1514.
11. Fagni F, Bello F, Emmi G. Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: Dissecting the Pathophysiology. *Front Med*. 2021;8:627776.
12. Furuta S, Iwamoto T, Nakajima H. Update on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Allergol Int*. 2019;68(4):430-436.
13. Dong ZM, Lin E, Wechsler ME, Weller PF, Klion AD, Bochner BS, et al. Pulmonary Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis Has IgG4 Plasma Cells and Immunoregulatory Features. *Am J Pathol*. 2020;190(7):1438-1448.
14. Pagnoux C, Berti A. Advances in the pharmacotherapeutic management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Expert Opin Pharmacother*. 2023;24(11):1269-1281.
15. Vega Villanueva KL, Espinoza LR. Eosinophilic Vasculitis. *Curr Rheumatol Rep*. 2020;22(1):5.
16. Emmi G, Bettiol A, Gelain E, et al. Evidence-Based Guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19:378-393.
17. Vaglio A, Buzio C, Zwerina J. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): state of the art. *Allergy*. 2013;68(3):261-73.
18. Baldini C, Talarico R, Della Rossa A, et al. Clinical manifestations and treatment of Churg-Strauss syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2010;36(3):527-43.
19. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum*. 2013;65:270-281.
20. Hazebroek MR, Kemna MJ, Schalla S, et al. Prevalence and prognostic relevance of cardiac involvement in ANCA-associated vasculitis: eosinophilic granulomatosis with polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis. *Int J Cardiol*. 2015;199:170-179.
21. Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10:463-473.
22. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990;33:1094-1100.

23. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37:187–192.
24. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Craven A, Judge A, et al. 2022 American College of Rheumatology/ European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis. *Arthritis Rheumatol*. 2022 Mar;74(3):386–92.
25. Hellmich B, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA- associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2024;83:30–47.
26. Walton EW. Giant-cell granuloma of the respiratory tract (Wegener's granulomatosis). *Br Med J* 1958;2:265–270.
27. Groh M, Pagnoux C, Baldini C, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *Eur J Intern Med* 2015;26:545–553.
28. Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, et al. Treatment of Churg-Strauss syndrome without poor-prognosis factors: a multicenter, prospective, randomized, open-label study of seventy-two patients. *Arthritis Rheum* 2008;58:586–594.
29. Dunogue B, Pagnoux C, Guillevin L. Churg-Strauss syndrome: clinical symptoms, complementary investigations, prognosis and outcome, and treatment. *Semin Respir Crit Care Med* 2011;32:298–30
30. de Groot K, Harper L, Jayne DR, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:670–68
31. Puechal X, Pagnoux C, Baron G, et al. Adding azathioprine to remission-induction glucocorticoids for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (churg-strauss), microscopic polyangiitis, or polyarteritis nodosa without poor prognosis factors: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:2175–2186.
32. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2008;359:2790–2803.
33. Specks U, Fervenza FC, McDonald TJ, et al. Response of Wegener's granulomatosis to anti-CD20 chimeric monoclonal antibody therapy. *Arthritis Rheum* 2001;44:2836–284
34. Tsurikisawa N, Taniguchi M, Saito H, et al. Treatment of Churg-Strauss syndrome with high-dose intravenous immunoglobulin. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:80–87.
35. Curtis C, Ogbogu P. Hypereosinophilic Syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;50(2):240–251.
36. Ramirez GA, Yacoub MR, Ripa M, et al. Eosinophils from Physiology to Disease: A Comprehensive Review. *Bio-med Res Int*. 2018;2018:9095275.
37. Wechsler ME, Nair P, Terrier B, Walz B, Bourdin A, Jayne DRW, et al. Benralizumab versus mepolizumab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med*. 2024 Mar 7;390(10):911–21.
38. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol*. 1951;27(2):277–301.
39. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med*. 2017;376(20):1921–32.
40. Morales E, Rúa-Figueroa I, Callejas Rubio JL, Ávila Bernabéu A, Blanco Alonso R, Cid Xutgla MC. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo. *Nefrología*. 2025;45(1):15–58.