

# Terapias biológicas en las enfermedades autoinmunes sistémicas: volver al futuro?

Terapias  
biológicas en las enfermedades autoinmunes sistémicas: volver al futuro?

Dres. Ernesto Cairoli,  
Martín Rebella, Natalia Danese, Mariela Teliz, María José Bruzzone.

Unidad de  
Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Clínica Médica "C", Prof. Dr. Juan Alonso  
Bao, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República,  
Montevideo, Uruguay.

Las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) son aquellas patologías autoinmunes no órgano específicas, muy diversas en su expresión, que comprenden al lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide (AR), síndrome antifosfolípido, síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica, miopatías inflamatorias, vasculitis sistémicas primarias, enfermedad mixta del tejido conectivo, síndromes de superposición y enfermedad indiferenciada del tejido conectivo entre las entidades mejor caracterizadas. La utilización de tratamientos inmunomoduladores e inmunodepresores como medidas terapéuticas centrales en el control de la pérdida de la autotolerancia, han mejorado sustancialmente la calidad de vida y disminuido significativamente la morbimortalidad asociada a estas enfermedades. No obstante, fármacos como los corticosteroides, metotrexate, azatioprina, ácido micofenólico y ciclofosfamida por mencionar los más utilizados, traen aparejados el desarrollo de efectos adversos y toxicidad, en especial la mayor susceptibilidad al desarrollo de infecciones graves, aumento en el número de neoplasias a largo plazo y potencial teratogenia entre los principales efectos deletéreos. Además de estas complicaciones, la utilización de ciclofosfamida esta asociada al desarrollo de insuficiencia gonadal, muy especialmente presente cuando se indica en mujeres mayores de 30 años, donde el riesgo de amenorrea y esterilidad es cercano al 40%. Del total de las EAS, si consideramos aquellas que son mas prevalentes, el problema queda clínicamente centrado en el tratamiento de pacientes con AR y LES.

La AR en las mujeres se presenta con mayor frecuencia entre los 45 y 55 años por lo que las complicaciones relacionadas con la teratogenia y el desarrollo de amenorrea y esterilidad no son el problema del tratamiento, sino la toxicidad principalmente a nivel medular y hepática. Por otra parte, la utilización de ciclofosfamida se ve restringida a indicaciones muy puntuales como el desarrollo de neuropatía, vasculitis o enfermedad pulmonar intersticial difusa graves. Contrariamente, en el caso del LES, la edad de inicio se ubica entre los 15 y 45 años, período donde la funcionalidad gonadal es esencial, siendo los primeros 5 años del debut de la enfermedad, el momento donde con mayor probabilidad se produzcan episodios de actividad graves, con afección de órganos como riñón y cerebro, situaciones donde la ciclofosfamida se vuelve la

droga mas efectiva en muchos casos. Si bien existen esquemas terapéuticos alternativos como el uso de ácido micofenólico o mismo la ciclofosfamida en dosis bajas, en muchas ocasiones debe optarse por el tratamiento inmunodepresor de mayor magnitud utilizado en EAS, indicando la ciclofosfamida en dosis de 750 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal (habitualmente 1 gr) de forma mensual durante 6 meses como tratamiento de inducción de la remisión. A pesar de su utilización y a riesgo de sufrir la toxicidad inducida por los inmunodepresores, en no pocas situaciones se llega al caso de refractariedad al tratamiento instituido, donde debemos echar mano a esquemas terapéuticos fuera de consenso vista la inminencia del fallo orgánico o el riesgo de muerte.

Para el caso de la AR el tema de la indicación, utilización y beneficios de las terapias biológicas es un tema laudado. La utilización de terapias biológicas en la AR cuenta en países desarrollados con una experiencia de más de 18 años. Las agencias reguladoras de medicamentos como la Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA) se han expresado a favor del uso de fármacos como etanercept, adalimumab, infliximab, rituximab, golimumab, tocilizumab, certolizumab, anakinra, abatacept entre otras terapias biológicas, cada una con un sitio específico de utilización en el algoritmo terapéutico. En el Uruguay, el Fondo Nacional de Recursos aprobó en el año 2010 la indicación de etanercept, adalimumab e infliximab para el tratamiento de AR y recientemente acaba de incorporar el rituximab como terapia biológica de segunda línea frente al fallo de los anti-TNF-alfa ya aprobados o como primera línea en caso de contraindicación en el uso de los mismos (1). En base a esta disponibilidad en el tratamiento de la AR, puede decirse que el Uruguay cuenta con una posición privilegiada, ya que en nuestro medio es posible al acceso a los fármacos anti-reumáticos modificadores de la enfermedad como metotrexate y leflunomida, pudiendo acceder terapias biológicas en los casos de refractariedad o de intolerancia a los anti-reumáticos mencionados. Si bien actualmente es una excelente escenario en lo terapéutico, no deja de haber sido un hecho tardío su incorporación al vademécum de terapias de alto costo que financia el estado, por lo que podemos lamentarnos de todas las oportunidades que perdimos para indicarnos en estos últimos años, pero podemos transmitir esperanza al paciente ya que disponemos de amplias posibilidades terapéuticas actuales para evitar la instalación de secuelas de la AR.

Para el caso del LES y de las vasculitis sistémicas primarias la situación es diferente al momento de compararla con la AR. El desarrollo de toxicidad gonadal y riesgo de teratogenia con los fármacos inmunodepresores tienen mayor presencia en el LES que en la AR. En los casos de desarrollo de refractariedad a los tratamientos inmunodepresores convencionales, en la AR esta consensuada y financiada la indicación de primeras y segundas líneas de tratamiento, mientras que en el LES esa frontera no es tan clara y las opciones terapéuticas a utilizar en los casos de refractariedad son consideradas como "off label" o mejor dicho, por fuera de la recomendación aprobada.

Para el caso del LES, la no remisión frente al uso de dos agentes inmunodepresores (habitualmente ciclofosfamida, azatioprina o ácido micofenólico), la intolerancia o efectos adversos graves con el uso de los mismos, nos lleva a considerar nuevas opciones, donde las terapias biológicas anti-CD20 como el rituximab (RTX) representan la primera opción (2). La experiencia con RTX en medicina comienza con el tratamiento de los linfomas y se mantiene hasta el día de hoy, siendo en nuestro medio una terapia biológica con experiencia en su administración y en el manejo de las reacciones adversas al momento de la infusión o de sus complicaciones posteriores. A diferencia de los anti-TNF utilizados en nuestro medio, podemos decir que el RTX en el

Uruguay es un “viejo conocido”, lo que (hipotéticamente) debería disminuir los temores al momento de considerar su indicación. En la utilización del RTX en el LES, el centro de la discusión está en la evidencia científica disponible que demuestre el beneficio del anti-CD20 en esta enfermedad. Existen múltiples artículos (análisis retrospectivos, series de casos) que reportan el beneficio en del RTX en pacientes con LES y complicaciones graves hematológicas, renales, pulmonares y neurológicas. En estos casos se hace referencia al tratamiento de pacientes con LES refractario a los inmunodepresores convencionales, por lo que fuera de esta condición, la indicación de RTX en el LES carece de evidencia que abogue en favor de su utilización. Cuando se analizó el beneficio del RTX en casos de LES moderado sin daño renal (estudio clínico prospectivo, aleatorizado, controlado, denominado “Explorer”) no se demostró beneficio en la adición de RTX al tratamiento del LES (3). Lo mismo pasó cuando se valoró el beneficio de la adición de RTX al tratamiento de pacientes con LES renal grave (pero) no refractario (estudio clínico prospectivo, aleatorizado, controlado, denominado “Lunar”) tampoco se demostró beneficio con el uso de RTX en el tratamiento de la nefropatía lúpica (4). A pesar de esta evidencia, desarrollada sobre la base de ensayos clínicos cuya metodología fue óptima (dadas las características de haber sido ensayos prospectivos, aleatorizados, doble ciego y controlados), diferentes posiciones de consenso y guías de tratamiento, incluyen al RTX en el algoritmo terapéutico, considerando su especial utilidad en las situaciones de refractariedad, situación clínica excluida de los mencionados ensayos (5, 6, 7). Vale decir, la administración de RTX en el paciente refractario al tratamiento inmunodepresor o con intolerancia severa a los mismos, constituye la indicación principal del RTX en el LES. Podemos, parafraseando una carta al editor publicada en *Arthritis Rheumatism* en el año 2009 (donde se discuten las observaciones metodológicas existentes en estos ensayos), adherir al concepto establecido por sus autores, diciendo que el “RTX en el LES: bueno en la vida real, malo en los ensayos controlados” (8). Independientemente de los posibles inconvenientes en el diseño y metodología de los ensayos clínicos y sin desconocer el nivel de evidencia con el que ellos cuentan, los pacientes que fueron incluidos en estos estudios, eran esencialmente no comparables con el resto de los pacientes considerados en el resto de la literatura, ya que se encontraban en situaciones clínicas diferentes.

En cuanto a las vasculitis sistémicas primarias, la evidencia científica disponible tiene similares características al caso del LES, donde su utilidad ha sido demostrada en vasculitis ANCA positivas y en situación de refractariedad y/o riesgo vital. En abril de 2011 la FDA aprobó el uso de de RTX para vasculitis ANCA positivas como la poliangeítis microscópica y la granulomatosis con poliangeítis (antes conocida como granulomatosis de Wegener). Sumado a esto, un reciente trabajo de la revista *Rheumatology*, publica las recomendaciones del uso de RTX en estas vasculitis (9).

El uso de RTX en LES y en las vasculitis sistémicas primarias, tiene en común su utilidad en situaciones de riesgo vital y/o refractariedad y se diferencian en que para el caso de las vasculitis ANCA positivas la utilización de RTX cuenta con la aprobación de la FDA pero en el caso del LES la indicación aún se considera como “off label”, lo cual no impide considerar el uso de RTX frente a situaciones de riesgo vital, refractariedad o intolerancia a inmunodepresores estándar.

Para el caso exclusivamente del LES, la utilización de belimumab, un

anticuerpo monoclonal anti-BLyS (B-lymphocyte stimulator), en pacientes con LES (sin afección neurológica ni renal graves), ha demostrado beneficio en el control de la enfermedad a largo plazo, obteniendo recientemente la aprobación para su utilización por la FDA, constituyendo esta una decisión histórica, siendo la primera aprobación para la utilización de un medicamento en lupus luego de algo mas de 50 años que esto no ocurría (10).

De lo antes mencionado queda claro que en el caso de la AR hemos llegado tarde al uso de terapias biológicas. Para el caso de las vasculitis ANCA positivas, se dispone hoy de aprobación por la FDA y de recomendaciones recientes para restringir su uso en las situaciones más adecuadas. Para el caso del LES, la indicación de belimumab cuenta con aprobación de la FDA, mientras que en los casos de refractariedad la utilización de RTX si bien no cuenta con aprobación por agencias reguladoras de medicamentos, su indicación en carácter de "off label" no debe detenernos a la hora de considerarlo como parte del tratamiento, contando con la recomendación de múltiples consensos y guías que lo incluyen en su algoritmo terapéutico.

A diferencia de lo que ocurre en "volver al futuro", la reconocida saga de los años 80 dirigida por Robert Zemeckis, para la indicación de terapias biológicas en las enfermedades autoinmunes sistémicas, hoy no es necesario subirse a la máquina del tiempo para llegar al futuro y encontrar evidencias firmes que sustenten su indicación. Se trata de considerar y aceptar la información contenida en las recomendaciones generadas por grandes grupos de trabajo, para después no lamentar la pérdida de tiempo y llegar tarde a la indicación en el momento oportuno, de algo que en su momento nos generó dudas y que lo consideramos erróneamente como producto de la ficción por no tener la posibilidad de volver al futuro.

Correspondencia: [ecairoli@hc.edu.uy](mailto:ecairoli@hc.edu.uy)

Sitio web de la  
unidad de trabajo: [www.autoinmunes.hc.edu.uy](http://www.autoinmunes.hc.edu.uy)

Bibliografía complementaria.

1) Ramagli A.  
Fondo Nacional de Recursos, normativa para artritis reumatoide (agosto 2012).  
Acceso libre en:

[http://www.fnr.gub.uy/tratamiento\\_artritis](http://www.fnr.gub.uy/tratamiento_artritis)

## 2) Cairoli E et

al. Terapias biológicas en el lupus eritematoso sistémico. Rev Med Chil 2010; 138:881. Acceso libre en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872010000700014&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872010000700014&lng=es&nrm=iso)

## 3)

Efficacy and safety of rituximab in moderately –to- severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. Merrill JT et al. Art Rheum 2010; 62:222-233.

## 4)

Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the lupus nephritis assesement with rituximab study. Rovin BH et al. Art Rheum 2012; 64:1215-1226.

## 5)

Hahn BH et al. ACR guidelines for screening, treatment and management of lupus nephritis. Arthritis Care Res 2012; 64:797.

## 6) Bertsias GK et

al. EULAR – ERA – EDTA Recommendations for the magement of adult and paediatric lupus nephritis. Ann Rheum Dis 2012; jul 31. (Epub ahead of print). Acceso libre en: <http://ard.bmj.com/content/early/2012/07/30/annrheumdis-2012-201940.long>

## 7) Ruiz

Irastorza G et al. Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica. Documento de consenso del grupo de enfermedades autoinmunes sistémicas de la sociedad española de medicina interna y de la sociedad española de nefrología. Nefrología 2012; 32Suppl:1. Acceso libre en: [http://www.revistanefrologia.com/modules.php?name=articulos&d\\_op=&idarticulo=11298&idlangart=ES&preproduccion=](http://www.revistanefrologia.com/modules.php?name=articulos&d_op=&idarticulo=11298&idlangart=ES&preproduccion=)

## 8) Ramos

Casals M et al. Rituximab and lupus: good in real life, bad in controlled trials. Art Rheum 2009; 61:1281. Acceso libre en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.24726/abstract;jsessionid=2C167324CA4914BBA41CB2C0887C406B.d03t03>

## 9)

Guerry MJ et al. Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. Rheumatology (Oxford) 2012; 51:634.

10)

Van Vollenhoven RF et al. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. *Ann Rheum Dis* 2012; 71:1343. Acceso libre en: <http://ard.bmj.com/content/71/8/1343.long>

#### Conflictos de interés.

El Dr. Cairoli E fue responsable del proyecto "Remodelación de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas" gestionado a través de la Fundación Manuel Quintela del Hospital de Clínicas en colaboración con Roche. Realizó una asesoría para GlaxoSmithKline. Recibió apoyo para asistir a congresos internacionales de Roche, GlaxoSmithKline y Pfizer. Trabaja actualmente como Profesor Agregado de Medicina Interna e integra la Agencia Nacional de Investigación e Innovación (nivel I). Integra el Community of Lupus Researchers (GLADEL) (<http://www.researcherscommunity.com/index.asp>) y el Centro Latino Americano de Pesquisa en Biológicos (CLAPBIO) (<http://www.clapbio.com.br/>). Forma parte del comité ejecutivo regional del 14º Congreso Internacional de Anticuerpos Antifosfolipídicos y del 4º Congreso Latino Americano de Autoinmunidad (setiembre de 2013, Río de Janeiro, Brasil) (<http://www2.kenes.com/apla-laca/pages/home.aspx>)