

Agentes biológicos en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico y las vasculitis sistémicas primarias

César Pastor Asurza¹

BIOLÓGICOS EN EL TRATAMIENTO DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, prototipo del daño múltiple de órganos y sistemas mediada por inmunocomplejos, tan heterogénea en sus manifestaciones y curso evolutivo que ha llevado a postular si acaso en lugar de tratarse de un único proceso con múltiples facetas de expresión clínica pudiera ser antes bien un síndrome con diversos sustratos genéticos⁽¹⁾.

En la inmunopatogenia del lupus concurren tanto desórdenes de la inmunidad innata como adquirida de modo que es imposible plantear a priori un único blanco terapéutico.

Siempre se ha enfatizado el papel central de los linfocitos B en la inmunopatogenia del LES; además de la eclosión de auto anticuerpos -al menos 180 bien caracterizados - se han demostrado agregados de cel. T y cel. B en centros germinales de estructuras linfoides ectópicas en órganos blanco como intersticio renal, asociadas con expansión clonal B⁽²⁾. Los linfocitos B son presentadores profesionales de antígenos a linfocitos T helper específicos. Se observa además un incremento sustantivo de cel. memoria circulantes y tisulares, que representan una reserva patogénica para la reactivación de la enfermedad, pudiendo ser activadas de modo indirecto, no antígeno-dependiente, a través de receptores de la inmunidad innata como TLR (toll-like-receptors) con el concurso de citocinas que promueven activación, maduración y persistencia del linfocito B como APRIL (A proliferator inducing ligand) y/o BlyS/BAFF (B lymphocyte stimulator y B-cell activating factor por sus siglas en inglés, respectivamente) y/o IL-21. La inmunobiología del lupus es extraordinariamente compleja pero la autoinmunidad mediada por cel. B es trascendental.

Los enfoques de tratamiento biológico ensayados o desarrollados específicamente o con experiencia de uso "off label" en LES incluyen: agentes con blanco en cel. B: rituximab y belimumab; con blanco en cel. T: abatacept y con blanco en citocinas: tocilizumab.

No incluimos en esta revisión la experiencia creciente con una gran gama de agentes contra distintos blancos biológicos - a la fecha en distintas fases de desarrollo;

incluimos únicamente los fármacos, disponibles o prontamente disponibles en nuestro país.

A pesar del mejor pronóstico global en lo que concierne a la progresión de enfermedad, restan aún por resolver los casos de refractariedad a ciclofosfamida (CYC) y/o micofenolato (MMF) y en un porcentaje de casos la imposibilidad de reducir la progresión a insuficiencia renal terminal al cabo de 10, 20 ó más años⁽³⁾.

La más antigua experiencia reportada de uso de rituximab (RTX) en grupos de pacientes data de 2002⁽⁴⁾. El esquema aplicado fue RTX 500 mg + CYC 750 mg ev por dos dosis a intervalos de 2 semanas + prednisolona 30-60 mg /día. Se reportó mejoría clínica (medida mediante el escore global del BILAG -por las siglas en inglés del British Isles Lupus Assessment Group-, un índice validado y ampliamente empleado para medir actividad de enfermedad en LES) e incremento de C3 en 5 de 6 pacientes con seguimiento a 6 meses; en 2 casos se observó recaída al cabo de 7° y 8° mes respectivamente. Se recomendó realizar estudios controlados - para el caso de compromiso renal, confrontándolo con los esquemas vigentes.

Tardó más de un lustro la concreción de este tipo de estudios. El denominado ensayo EXPLORER, fue un estudio doble ciego, multicéntrico de rituximab o placebo adicional a esquema básico de inmunosupresión con MMF, azatioprina o metotrexato y corticoides a dosis altas que habrían de ser disminuidas gradualmente hasta llegar a 5 mg/d al término del estudio; incluyó 257 pacientes con LES activo, sin compromiso renal y no halló diferencia significativa en cuanto al indicador primario (respuesta clínica de acuerdo al índice BILAG al cabo de 52 semanas) ni tampoco en lo concerniente a los indicadores secundarios⁽⁵⁾. En el estudio LUNAR, fueron 141 los pacientes con nefritis lúpica proliferativa -26% latinoamericanos-, que recibieron RTX o placebo además de MMF y corticoides (pulsos de metilprednisolona y prednisona oral). No hubo diferencia entre ambos grupos respecto a tasas de remisión total o parcial y sí más efectos adversos hematológicos⁽⁶⁾. Se han formulado cuestionamientos esenciales al diseño de ambos estudios, probablemente cruciales para que no se alcanzaran los objetivos primarios: en primer lugar, el hecho de mantener inmunosupresión de base, que hace difícil evaluar el efecto de la adición de RTX; segundo, el hecho de haberse considerado

¹ Médico Reumatólogo. Ex Jefe del Servicio de Reumatología del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen (HGAI) - EsSalud. Docente Facultad de Medicina Humana. Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM).

en el LUNAR parámetros de respuesta dependientes del sedimento urinario-que tienen otras causas potenciales de alteración-, y un período de observación de tan solo 12 meses, considerado relativamente corto para evaluar una respuesta útil en compromiso renal.

Los resultados beneficiosos con RTX en experiencias individuales han conducido a 2 estudios en curso: el protocolo RITUXILUP (Trial of Rituximab and Mycophenolate Mofetil Without Oral Steroids for Lupus Nephritis) del grupo de Medicina y Nefrología del Hammersmith de Londres, designado expresamente para desterrar la necesidad de corticoides en el manejo de la nefritis lúpica proliferativa y membranosa y comprobar si la adición de RTX puede inducir remisión de pacientes que estando en MMF experimentan una reactivación de la glomerulonefritis. Su esquema: RTX 1 gr + metilprednisolona 500 mg ev los días 1 y 15 y mantenimiento con MMF de 500 a 1500 mg b.i.d para mantener niveles séricos entre 1.2-2.4 mg/lit de ácido micofenólico. Y, por supuesto, cero corticoides. Los resultados del estudio observacional base fueron publicados en 2013⁽⁷⁾ y el ensayo multicéntrico que lo compara con regímenes convencionales se encuentra en desarrollo. Un segundo ensayo clínico es el RING (Rituximab for Lupus Nephritis With Remission as a Goal) cuyo objetivo es demostrar que RTX es efectivo para obtener una respuesta renal completa de acuerdo a definiciones estandarizadas en pacientes con nefritis lúpica y proteinuria persistente (≥ 1 g/d) al cabo de al menos 6 meses de algún régimen convencional de tratamiento.

En el año 2011 la FDA (Food and Drug Administration) y la EMEA (European Medicines Evaluation Agency) aprobaron el empleo de belimumab para al manejo del lupus eritematoso sistémico, siendo el primer fármaco biológico incorporado a la farmacopea de este cuadro. El belimumab es un anticuerpo monoclonal conformado por una molécula de IgG1 recombinante humano que se liga a la forma soluble de la proteína BlyS /BAFF antes reseñada, bloqueando su unión a los receptores correspondientes en el linfocito B. La síntesis de BlyS -una proteína transmembrana de 285 aminoácidos que expresan monocito/macrófagos, neutrófilos, cel. dendríticas inmaduras y también linfocitos T activados así como algunos linfocitos B-, es estimulada por algunas citocinas caso IFN- γ , IFN- α , TGF- β y también por los estrógenos. El efecto de la unión de BlyS al receptor BR3 permite la activación, diferenciación y supervivencia (señal anti-apoptótica) de linfocitos B maduros, incluyendo aquellos que son auto-reactivos (Fig. 1).

El desarrollo de moléculas diseñadas para bloquear este sistema biológico se deriva en primer lugar de la demostrada hiperactividad de los linfocitos B típica del LES y particularmente del LES activo y de la identificación de heterotrímeros circulantes conformados por BlyS/APRIL en pacientes con LES activo⁽⁸⁾.

El belimumab bloquea eficazmente las células B recientemente activadas mas no las cel B memoria ni tampoco las cel. plasmáticas. Se administra como infusión endovenosa a una dosis de 10 mg/ kg cada 2 semanas (primeras 3 dosis), y

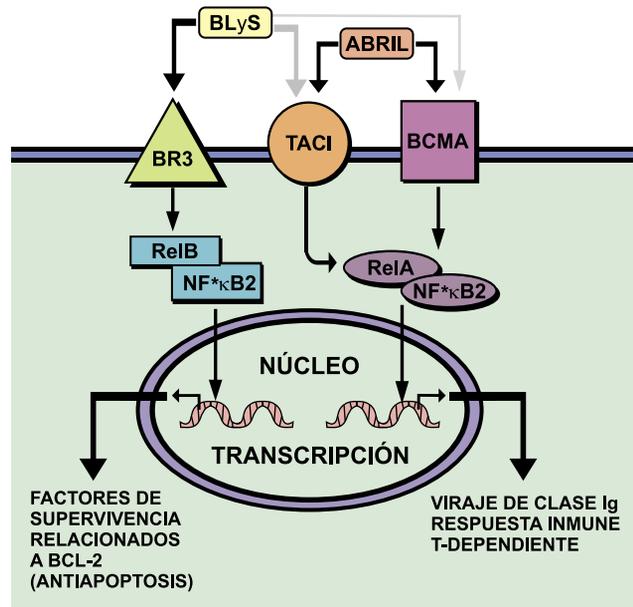


Figura 1. Eje BlyS-APRIL -El BlyS o BAFF tanto en su forma soluble como transmembrana se une a los 3 receptores BR3 o receptor BAFF, TACI (transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin interactor) y BCMA (B cell maturing antigen). El APRIL (A proliferator inducing ligand) se une únicamente a TACI y BCMA. El belimumab bloquea la forma soluble de BlyS (Adaptado de Cancro MP, D Cruz D, Khamashta M. The role of B lymphocyte stimulator (BlyS) in systemic lupus erythematosus). J Clin. Invest. 2009;19:1066-1073).

luego a intervalos de 4 semanas. Respalda la aprobación de este biológico dos estudios internacionales^(9,10). El primero (BLISS-76) se realizó en Europa y EEUU mientras el segundo (BLISS-52), en Europa del Este, Latino-américa, Asia y Oceanía. El BLISS-76 debe su nombre a que el seguimiento se extendió a 76 semanas.

Ya a la semana 24 se observaba respuesta clínica objetivada a través de la valoración global de la enfermedad por el médico, la normalización de los niveles de C3 y C4, disminución de la hipergamaglobulinemia así como de los títulos de anti-DNA nativo. Los análisis post-hoc de ambos ensayos BLISS mostraban que el belimumab reducía el riesgo de reactivación severa, disminuía la actividad de las manifestaciones cutáneas y músculo esqueléticas y estabilizaba el compromiso renal y hematológico. Se observaba mejor respuesta en aquellos pacientes con mayor actividad clínica y laboratorial al ingresar al estudio. Se reportaron también mejoría en los índices de fatiga y calidad de vida⁽¹¹⁾.

Hui Yuen y colaboradores reportaron mejoría clínica en un 65% de lupus pediátrico no renal en quienes era imposible la reducción de dosis de esteroides; de hecho un 48% pudieron reducir al menos 25% la dosis de corticoides y un 35%, descontinuarlos⁽¹²⁾.

El beneficio para los pacientes con nefritis lúpica vislumbrado en los ensayos BLISS ha conducido a la realización de dos estudios actualmente en curso BLISS-LN:

Efficacy and Safety of Belimumab in Patients With Active Lupus Nephritis y CALIBRATE : Rituximab and Belimumab for Lupus Nephritis; en este último se comparan CYC + rituximab (administrado a las semanas 0 y 2) versus CYC + rituximab seguido de belimumab (administrado a las semanas 4,6,8 y cada 4 semanas hasta la semana 48) en cuanto a eficacia y seguridad.

Existe también reporte de experiencia de empleo de anti-TNF α ⁽¹³⁾, tocilizumab⁽¹⁴⁾ y abatacept⁽¹⁵⁾.

BIOLÓGICOS EN EL TRATAMIENTO DE LAS VASCULITIS SISTÉMICAS PRIMARIAS

Dentro del heterogéneo grupo de enfermedades inmuno-inflamatorias que afectan vasos sanguíneos son el calibre del vaso afectado y las consecuencias del proceso inflamatorio: estenosis/oclusión y potencial isquemia, las que establecen el perfil clínico correspondiente.

Se consideran tres grupos de vasculitis primarias: las que afectan vasos de gran calibre (aorta y sus ramas), de mediano calibre y de pequeño calibre. Esta clasificación fue sancionada el año 1994 en el Consenso de Chapel Hill. La Revisión del año 2012 del Consenso para la Nomenclatura de las Vasculitis subdivide a las vasculitis de vaso pequeño (Small vessel vasculitis-SVV por sus siglas en inglés) en (i) vasculitis de vaso pequeño asociadas a anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo (ANCA associated vasculitis -AAV por sus siglas en inglés): granulomatosis con poliangiitis (GPA) (previamente denominada Granulomatosis de Wegener), la poliangiitis microscópica (PAM) y la granulomatosis con poliangiitis eosinofílica (GPAE) (previamente denominada síndrome de Churg-Strauss); y (ii) vasculitis de vaso pequeño mediada por complejos inmunes: enfermedad por autoinmunidad contra membrana basal glomerular (previamente denominada enfermedad de Goodpasture), la vasculitis crioglobulinémica, la vasculitis por depósitos de IgA (exHenoch-Schönlein) y la vasculitis urticariana hipocomplementémica (vasculitis por anticuerpos anti-C1q)⁽¹⁶⁾.

VASCULITIS ASOCIADA A POSITIVIDAD PARA ANCA

El manejo de las vasculitis vinculadas a ANCA se ha basado en combinar corticoides con inmunosupresores en esquemas diversos de inducción y mantenimiento.

En la patogenia de las vasculitis vinculadas a ANCA se considera que los anticuerpos no son solo marcadores humorales del proceso sino que tienen un papel patogénico. Los linfocitos B que los producen, luego transformados en células plasmáticas, están por ejemplo además presentes en los granulomas de la GPA⁽¹⁷⁾.

Los efectos inmunosupresores de la ciclofosfamida, -el fármaco eje para la inducción de remisión en las formas severas

de vasculitis vinculadas a ANCA-, se centran en su efecto preferencial sobre las cel. B⁽¹⁸⁾. No resulta extraño pues que fuera rituximab el primer biológico que se ensayó en este grupo de vasculitis.

A partir de dos estudios centrales RAVE y RITUXVAS -dos estudios de no inferioridad comparando rituximab con ciclofosfamida y corticoides-, quedó establecido el rituximab como alternativa terapéutica para la inducción de remisión en vasculitis vinculadas a A.NCA. Las evidencias del estudio RAVE (n = 197) le otorgaban incluso a rituximab una ventaja para inducción de remisión en caso de recidiva. Los resultados y características del seguimiento se detallan en la tabla 1.

La dosis de RTX IV para inducción de remisión es 375 mg/m² superficie corporal por 4 semanas consecutivas; alternativamente también se ha aplicado el esquema rituximab IV 1 g los días 1 y 15 de tratamiento.

En conclusión rituximab se ha consolidado como tratamiento de inducción y mantenimiento para GPA y PAM restando establecer cuáles son los esquemas más eficaces y seguros. No existen ensayos controlados para RTX en GPAE.

VASCULITIS CRIOGLOBULINÉMICA

En esta vasculitis por inmunocomplejos frecuentemente asociada a infección por virus de hepatitis C se ha demostrado eficacia y superioridad de rituximab, comparado con terapia inmunosupresora más aún en pacientes con contraindicación para antivirales o fracaso de tratamiento antiviral⁽²²⁾. Hay datos preliminares igualmente de beneficio terapéutico en vasculitis crioglobulinémica no asociada a enfermedad por virus C⁽²³⁾.

También se han reportado resultados favorables para RTX en vasculitis por IgA (ex Henoch-Schönlein) con nefritis severa⁽²⁴⁾ y vasculitis hipocomplementémica⁽²⁵⁾.

VASCULITIS DE GRANDES VASOS: ARTERITIS DE TAKAYASU

Por razones de extensión omitiremos la información respecto al uso de biológicos en arteritis a cel. gigantes, de escasa prevalencia en el país e incluiremos la experiencia en el uso de terapia biológica en arteritis de Takayasu. Si bien siempre considerada una vasculitis mediada por cel. T hay también autoinmunidad humoral presente. La primera experiencia de uso de biológicos fue con anti-TNF α y resultados impresionantes: 88% de remisión sostenida en casos refractarios a tratamiento estándar⁽²⁶⁾. No existen estudios controlados.

La demostración de expresión de IL-6 en las lesiones de pared vascular en la arteritis de Takayasu así como elevación de IL-6 sérica a la par de enfermedad activa 27, ha llevado a

Tabla 1

Rituximab en vasculitis primarias vinculadas a ANCA - Principales estudios clínicos hasta ahora realizados que respaldan su uso para inducción y mantenimiento de remisión

Estudio	Indicación	Diseño	Objetivo Primario	Resultados	Seguimiento	Referencia
RAVE	Inducción	RDCC RTX vs CVC oral en vasc. ANCA severa- debut o recidiva. Excl: Alveolitis hemorrágica con soporte ventilatorio, Creat>4 mg/dl	Alcanzar período de 6 meses de remisión sin corticoides	RTX no inferior a CYC para inducción de remisión: pudiera ser mejor para inducción tras recidiva	A 18 meses tasas de remisión comparables; RTX superior como inductor de remisión tras recidiva	19
RITUXVAS	Inducción	Etiqueta abierta RC RTX+CYC iv vs CYC iv sola en vasc ANCA severa- debut con glomerulonefritis	Remisión al cabo de 12 meses	RTX + CYC no inferior a CYC sola para inducción de remisión, tasa similar de efectos adversos	A 2 años: no diferencia entre grupos en cuanto a recidiva, IRCT ó muerte	20
MAINRITSAN	Mantenimiento	Abierto RC RTX vs AZA como tx mantenimiento en vasc ANCA debut o recidiva tras inducción con CYCiv RDCC: randomizado controlado doble comparador RTX: rituximab CYC: ciclofosfamida	Tasa de recaídas severas al cabo de 28 meses	RTX superior a AZA para mantener remisión; tasa de recaídas 6 veces menor en pac. tra- tados con RTX	A 34 meses promedio de seguimiento: RTX superior a AZA: tasas inferiores de recaída y muerte	21

ensayar, al igual que en arteritis de la temporal, anti IL-6 (tocilizumab-TCZ).

A dosis de 8 mg/kg cada 4 semanas se reporta respuesta clínica y de laboratorio al cabo de 3 meses, con menos de un 20% de recaídas en el curso de la terapia.

En el estudio retrospectivo multicéntrico de Mekinian et al 49 pacientes (80% mujeres) parcialmente controlados o intolerantes a tratamiento convencional, recibieron un anti TNF- α (80%) o TCZ (20%). La respuesta global a 6 y 12 meses fue de 75% y 83% para cada biológico, respectivamente⁽²⁸⁾.

Referencias bibliográficas

1. **Agmon-Levin N, Mosca M, Petri M, Shoenfeld Y.** Systemic lupus erythematosus one disease or many? *Autoimmunity Reviews* 2012;11:593-595.
2. **Chang A, Henderson SG, Brandt D, et al.** *In situ* B-cell mediated immune responses and tubulointerstitial inflammation in human lupus nephritis. *J Immunol* 2011;186:1849-1860.
3. **Croca SC, Rodrigues T, Isenberg DA.** Assessment of a lupus nephritis cohort over a 30-year period. *Rheumatology* 2011; 50:1424-1430.
4. **Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G, Ehrenstein MR, Isenberg DA.** An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002;46:2673-2677.
5. **Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, et al.** 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. *Arthritis Rheum.* 2010;62(1):222-233.
6. **Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al.** Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum.* 2012; 64(4):1215-1226.
7. **Condon MB, et al.** Prospective observational single? centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann. Rheum. Dis.* 2013;72:1280-1286.
8. **Zhang J, Roschke V, Baker K, Wang Z, Alarcon G, Fessler B, et al.** Cutting edge: a role for B lymphocyte stimulator in systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 2001;166:6-10.
9. **Furie R, Petri M, Zamani O, et al.** BLISS-76 Study Group. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2011;63:3918-3930.

10. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, et al. BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:721-731.
11. Furie R, Petri M, Strand V, Gladman D, Zhong Z, Freimuth, W. Clinical, laboratory and health-related quality of life correlates of Systemic Lupus Erythematosus Responder Index response: a post hoc analysis of the phase 3 belimumab trials. *Lupus Sci Med*. 2014;1:e000031.
12. Hui-Yuen J, Taylor J, Li XQ, Bermudez L, Isgro J, Eichenfield, A, et al. Favorable response to belimumab in pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:S293.
13. Mosca M, Tani C, Filice ME, et al. TNF-alpha inhibitors in systemic lupus erythematosus. A case report and a systematic literature review. *Mod Rheumatol Jpn Rheum Assoc*. 2015;25:642-645.
14. Illei GG, Shirota Y, Yarboro CH, et al. Tocilizumab in systemic lupus erythematosus: data on safety, preliminary efficacy, and impact on circulating plasma cells from an open-label phase I dosage-escalation study. *Arthritis Rheum*. 2010;62:542-552.
15. Merrill JT, Burgos-Vargas R, Westhovens R, et al. The efficacy and safety of abatacept in patients with non-life-threatening manifestations of systemic lupus erythematosus: results of a twelve-month, multicenter, exploratory, phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62:3077-3087.
16. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65:1-11.
17. Voswinkel J, Mueller A, Kraemer JA, et al. B lymphocyte maturation in Wegener's granulomatosis: a comparative analysis of VH genes from endonasal lesions. *Ann Rheum Dis* 2006;65:859-864.
18. Zhu LP, Cupps TR, Whalen G, Fauci AS. Selective effects of cyclophosphamide therapy on activation, proliferation, and differentiation of human B cells. *J Clin Invest*. 1987;79:1082-1090.
19. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:221-232.
20. Jones RB, Tervaert JWC, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:211-220.
21. Guillevin L, Pagnoux C, Khouatra C, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014;371:1771-1780.
22. Sneller MC, Hu Z, Langford CA. A randomized controlled trial of rituximab following failure of antiviral therapy for hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(3):835-842.
23. Terrier B, Launay D, Kaplansky G, et al. Safety and efficacy of rituximab in nonviral cryoglobulinemia vasculitis: data from de French Autoimmunity and Rituximab registry. *Arthritis Care Res* 2010;62:1787-1795.
24. Donnithorne KJ, Atkinson TP, Hinze CH, Nogueira JB, Saeed SA, Askenazi DJ, et al. Rituximab therapy for severe refractory chronic Henoch-Schönlein purpura. *J Pediatr*. 2009;155:136-139.
25. Jachiet M, Flageul B, Deroux A, Le Quellec A, Maurier F, Cordoliani F, et al. The clinical spectrum and therapeutic management of hypocomplementemic urticarial vasculitis: data from a French nationwide study of fifty-seven patients. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:527-534.
26. Molloy ES, Langford CA, Clark TM, Gota CE, Hoffman GS. Anti-tumour necrosis factor therapy in patients with refractory Takayasu arteritis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:1567-1569.
27. Park MC, Lee SW, Park YB, Lee SK. Serum cytokine profiles and their correlations with disease activity in Takayasu's arteritis. *Rheumatology* 2006;45:545-548.
28. 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):1693-1700.