

Terapia moderna en la enfermedad reumática autoinmune

El primer agente biológico disponible en el Perú fue el infliximab, agente biológico inhibidor del factor de necrosis tumoral α (anti-TNF α), el 2001 la DIGEMID autorizó su administración a pacientes con Artritis Reumatoide sin respuesta a la terapia con metotrexate.

Desde ese momento, un amigo médico, paciente con artropatía psoriásica y psoriasis en placa de severidad moderada (comprometía más del 10% de su superficie corporal), insistía en aplicarse esta nueva terapia. La artropatía le afectaba las articulaciones de manos y pies, siendo erosiva en estos últimos. Para controlar su enfermedad había recibido metotrexate oral e infiltraciones articulares, cada vez más frecuentes. Finalmente el 2002, luego que evaluáramos en conjunto los pros y contras, se decidió iniciar la terapia. El esquema utilizado fue de 5 mg/kg administrados vía endovenosa, en semanas 0,2, 6 y luego cada 8 semanas. A las dos semanas de la primera infusión, el paciente regresó a control, refiriendo una mejora espectacular, como reumatólogos creímos que se trataba de una mejoría notable del dolor, que aquejaba constantemente en los pies, y si, había mejorado el dolor articular, pero lo que lo entusiasmaba era la prácticamente ausencia de lesiones cutáneas, “podía utilizar ropa de mangas cortas”, en ese momento comprendimos mejor la problemática del paciente con psoriasis. Actualmente, el 2017, continúa aplicándose el infliximab, cada 16 semanas, no requiere infiltraciones articulares, practica tenis.

Este caso, nos enseña que debemos discutir las opciones terapéuticas en conjunto con los pacientes, pudiendo incluso concluir en la necesidad de iniciar fármacos no autorizados para una indicación dada, en un uso compasivo (para los

anglosajones: “off-label”);⁽¹⁾ la FDA aprobó el infliximab para ser utilizado en artritis psoriásica recién en mayo del 2005.

También deseo sirva de introducción al presente Simposio que revisa los últimos adelantos en la terapia de las enfermedades reumáticas autoinmunes, el caso ilustra las fortalezas y algunas debilidades de la terapia biológica; es una medicación altamente efectiva, con posible rápida respuesta, pero que no cura la enfermedad, la controla, requiere de continuas aplicaciones en el tiempo.

El Dr. Huamanchumo, en su artículo “Dianas Terapéuticas en la Enfermedad Reumática Autoinmune”, pone de relieve que los avances en terapia se originan en la mejor comprensión de los procesos fisiopatológicos del fenómeno autoinmune y nos motiva a revisar estas alteraciones, a fin de poder emplear mejor los recursos terapéuticos hoy disponibles. El artículo muestra que existen dos tipos de blancos terapéuticos que pueden ser intervenidos específicamente, los que se encuentran en la superficie celular y en algunos casos en forma soluble en el espacio extracelular, contra los que se dirigen los agentes biológicos; y los blancos ubicados en el interior de las células, que conducen al descubrimiento de moléculas pequeñas que actúan interfiriendo la función de moléculas proteicas intracelulares, impidiendo que las células cumplan con sus funciones habituales; así, el tofacitinib, primer fármaco de esta nueva clase en reumatología, interfiere con la Janus quinasa 1 y 3, impidiendo la señalización Jak-Stat, lo que influye en la transcripción del ADN y por tanto, inhibe la producción de mediadores inflamatorios⁽²⁾.

El Dr. Vega se ocupa de la Terapia biológica en las espondiloartritis, señala que el desarrollo del

entendimiento clínico de este grupo de enfermedades ha permitido la más eficiente utilización del actual arsenal terapéutico, así la terapia será utilizada considerando si el paciente tiene un predominante compromiso periférico o axial. Y en el caso de las espondiloartritis con compromiso axial, los esfuerzos deben ir dirigidos a lograr un diagnóstico temprano, antes que aparezcan las evidencias radiológicas, para ello es fundamental la sospecha diagnóstica, especialmente en varones adultos jóvenes que tengan lumbalgia inflamatoria, en los que debemos buscar otros estigmas clínicos de espondiloartritis y realizar una exploración de la lumbalgia utilizando la resonancia magnética nuclear, en países del hemisferio norte también es muy útil la evaluación del HLA B27, utilidad menor en nuestro medio por su baja prevalencia⁽³⁾. Constituye un aporte, proponer el tratamiento de las uveítis como una variante de espondiloartritis, esto es correcto, pero recordemos que dada la frecuencia de infecciones como causa de uveítis, solo lo debemos hacer después de un cuidadoso trabajo de descarte⁽⁴⁾.

El Dr. Pastor nos deleita mostrándonos como se viene incorporando la terapia biológica en el manejo terapéutico del lupus eritematoso sistémico (LES) y las vasculitis necrotizantes.

En el tratamiento del LES, hoy son imprescindibles los corticoides, el micofenolato y la ciclofosfamida, y cuando fallan, las opciones terapéuticas son escasas. Una de estas opciones es el rituximab, anticuerpo monoclonal dirigido contra la

proteína CD20 de los linfocitos B, sin embargo a pesar que los estudios observacionales y la experiencia no sistematizada de los reumatólogos, señalan que es posible obtener respuestas clínicas favorables en el lupus refractario a la terapia inmunosupresora habitual, aún no se cuenta con ensayos clínicos randomizados controlados que sustenten esta práctica⁽⁵⁾.

El belimumab ha sido aprobado para ser utilizado junto a la terapia estándar en pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico activo y presencia demostrada de autoanticuerpos, no debe ser indicado en pacientes con actividad del sistema nervioso central o nefritis lúpica severa o en combinación con otros biológicos o ciclofosfamida endovenosa⁽⁶⁾. El lugar definitivo del belimumab en la terapia del lupus esta por dilucidarse, por ahora mencionaremos que añadirlo a la terapia estándar permite disminuir la dosis concomitante de corticoides⁽⁷⁾ y disminuir el daño acumulado⁽⁸⁾.

A diferencia del lupus, en las vasculitis necrotizantes, especialmente en las asociadas a ANCA el rituximab ha demostrado ser un recurso terapéutico de gran eficacia, constituye una terapia alternativa para la inducción, en caso exista refractariedad o no pueda utilizarse ciclofosfamida⁽⁹⁾.

Espero que estos artículos sean útiles para mejorar el cuidado de nuestros pacientes y los invito a leer el próximo número de "Diagnóstico" en el que habrá una extensa revisión de la terapia moderna de la Artritis Reumatoide.

Dr. Armando Calvo Quiroz

Médico Internista, Reumatólogo.

Profesor Principal, Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Presidente, Comité de Investigación e Innovación, Colegio Médico del Perú.

Referencias bibliográficas

1. Furey K, Wilkins K. Prescribing "Off-Label": What Should a Physician Disclose? *AMAJ Ethics*. 2016;18(6):587-593.
2. Maeshima K, Yamaoka K, Kubo S, Nakano K, Iwata S, Saito K, Ohishi M, Miyahara H, Tanaka S, Ishii K, Yoshimatsu H, Tanaka Y. The JAK inhibitor tofacitinib regulates synovitis through inhibition of interferon- γ and interleukin-17 production by human CD4+ T cells. *Arthritis & Rheumatism*, 2012;64:1790-1798. doi:10.1002/art.34329
3. Alfaro J, Rodríguez Z, Torres C, Acevedo E. Prevalencia del HLA-B27 en pacientes con diagnóstico definitivo de espondilitis anquilosante y en controles sanos en población mestiza peruana. *Rev Per Reum*. 1995;1:35-41.
4. Majumder PD, Ghosh A, Biswas J. Infectious uveitis: An enigma. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2017;24(1):2-10.
5. Lan L, Han F, Chen JH. Efficacy and safety of rituximab therapy for systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2012;13(9):731-744..
6. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125370s016lbl.pdf
7. Schwarting A, Dooley MA, Roth DA, Edwards L, Thompson A, Wilson B. Impact of concomitant medication use on belimumab efficacy and safety in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2016;25(14):1587-1596.
8. Bruce IN, Urowitz M, van Vollenhoven R, Aranow C, Fettiplace J, Oldham M, Wilson B, Molta C, Roth D, Gordon D. Long-term organ damage accrual and safety in patients with SLE treated with belimumab plus standard of care. *Lupus*. 2016;25(7):699-709.
9. Vázquez V, Fayad A, González G, Smuclir Quevedo A, Robaina Sindián J. Vasculitis asociada a ANCA con compromiso renal. Guía de práctica clínica. *Medicina (Buenos Aires)* 2015;75:1-38.