

Original

## Uso de las terapias biológicas en las enfermedades autoinmunes sistémicas

L. Pallarés, E. Esteban, J. Rascón

En representación del Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Datos obtenidos del registro de terapias biológicas del GEAS (registro BIOGEAS).

Miembros registro BIOGEAS:

·M. Ramos-Casals (Hospital Clinic, Barcelona) (Coordinador)

·P. Brito-Zerón (Hospital Clinic, Barcelona)

·JL Callejas (Hospital San Cecilio, Granada)

·L. Caminal (Hospital Central Asturias)

·M.T. Camps (Hospital Carlos Haya, Málaga)

·A Colodro (Complejo Hospitalario de Jaen)

·M.V. Egurbide (Hospital Cruces, Barakaldo)

·D. Galiana (Hospital de Cabueñes, Gijón)

·F.J. García Hernández (Hospital Virgen del Rocío, Sevilla)

·A.Martínez-Berriotxo(Hospital Cruces, Barakaldo)

·F. Medrano (Hospital Universitario de Albacete)

·M.L. Micó (Hospital La Fe, Valencia)

·S. Muñoz (Hospital Clinic, Barcelona)

·C. Ocaña (Hospital Virgen del Rocío, Sevilla)

·J. Oristrell (Hospital Parc Taulí, Sabadell)

·N. Ortego (Hospital San Cecilio, Granada)

·L. Pallarés (Hospital Son Dureta, Mallorca)

·E. de Ramón (Hospital Carlos Haya, Málaga)

·G. Ruiz-Irastorza (Hospital Cruces, Barakaldo)

·J. Sánchez-Roman (Hospital Virgen del Rocío, Sevilla)

·A. Selva (Hospital Vall d'Hebron, Barcelona)

- Unitat Malalties Autoinmunes Sistèmiques.  
Servicio Medicina Interna  
Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca

·N. Soria (Hospital Clinic, Barcelona)

·M.J. Soto (Hospital Clinic, Barcelona)

·C. Tolosa (Hospital Parc Taulí, Sabadell)

### Introducción

Como introducción a este capítulo, queremos presentar de forma muy resumida tres casos clínicos:

*Caso 1:* Mujer de 30 años con dolor osteo-muscular, astenia, fiebre y elevación de reactantes de fase aguda (VSG, PCR), leucocitosis y anemia de proceso crónico. Orientada tras estudio como una enfermedad de Still del adulto. Se consigue un control parcial de su enfermedad con anti-inflamatorios y Corticoides (dosis de 15-20mg al día), sin respuesta a pautas asociadas de Azatioprina, Ciclofosfamida, Metotrexate, Micofenolato y Salazopirina.

*Caso 2:* Varón de 32 años con aftas oro-genitales, poliartritis, uveítis y pseudofoliculitis. Se diagnostica de enfermedad de Behçet y se consigue un control parcial de la clínica con Colchicina, Corticoides (15-20-30 mg al día), en asociación con Azatioprina 100-150mg diarios y Ciclosporina 300mg/día. Persisten brotes de aftas y dolores poliarticulares.

*Caso 3:* Mujer de 50 años con miopatía y lesiones cutáneas típicas de Dermatomiositis.

Se pauta tratamiento con PDN (>25mg/día), sin respuesta con asociación de Azatioprina, Metotrexate, Micofenolato, y finalmente Hidroxicloroquina. Mejoría con inmunoglobulinas EV. Tras 8 meses, dejan de ser efectivas.

### ¿Qué tienen en común estos 3 pacientes?

Estos pacientes tienen en común una Enfermedad Autoinmune Sistémica (EAS), que a pesar de iniciar tratamiento con los fármacos y las asociaciones indicadas, presentan falta de respuesta, o bien una respuesta parcial o incompleta, o bien se consigue el control con dosis elevadas pero que no pueden man-

tenerse en el tiempo. Estas son las situaciones en las que nos planteamos el uso de terapias biológicas en estos pacientes. Las terapias biológicas son terapias dirigidas a dianas biológicas, y están basadas en la administración exógena de diversos tipos de moléculas sintéticas, relacionadas con la respuesta inmunitaria (anticuerpos, receptores solubles, citocinas o antagonistas de citocinas).

### Indicaciones Actuales

Las indicaciones terapéuticas actualmente aprobadas para el uso de las terapias biológicas se centran en enfermedades reumáticas, inflamatorias del aparato digestivo y de la piel (Tabla I). No obstante, el uso de las terapias biológicas en las EAS se ha extendido en los últimos años. Actualmente su utilización está restringida a los ensayos clínicos y en aquellos casos refractarios al tratamiento convencional (uso comparativo).

Molécula	Comercial	Laboratorio	Anti	Síntesis	Indicaciones aprobadas
Infliximab	Remicade®	Schering	TNFα	Quimérico	AR, EA APsor, Psor Chron
Etanercept	Enbrel®	Wyeth	TNFα	Humanizado	AR, EA AIJ APsor, Psor
Adalimumab	Humira®	Abott	TNFα	Humanizado	AR, EA APsor
Anakinra	Kineret®	Amgen	IL-1	Humanizado	AR
Rituximab	Mabthera®	Roche	CD20	Quimérico	AR

AR: Artritis Reumatoide; EA: Espondilitis Anquilosante; APSor: Artritis psoriásica  
AIJ: Artritis Juvenil

Tabla I. Indicaciones aprobadas para el uso de terapias biológicas.

Antes de prescribir una terapia biológica en un paciente con una EAS, hay que seguir unas recomendaciones generales, entre las que hay que destacar:

a) *Criterios de selección del paciente:* En general, aconsejamos que los candidatos a recibir terapias biológicas cumplan las siguientes premisas:

- Que el paciente presente una EAS definida (criterios clasificación) descartando de forma razonable la presencia de una infección o neoplasia.
- Imposibilidad de alcanzar una respuesta terapéutica adecuada, ya sea por una falta de respuesta a los tratamientos estándar, o por no poder utilizar dichos tratamientos.

b) *Cribaje preterapéutico del candidato,* que incluye

la valoración previa mediante una anamnesis, exploración física y exploraciones complementarias (tabla II). El cribaje ha demostrado ser especialmente efectivo en la reducción del riesgo de activación de la tuberculosis (TBC). Antes de comenzar el tratamiento con anti-TNF, todo paciente debe ser evaluado para descartar la posibilidad de una TBC latente.

En este sentido, la obtención de un resultado PPD negativo en pacientes con una EAS en tratamiento con corticoides y/o inmunodepresores, deberá interpretarse con cautela por la posibilidad de una anergia. El uso de infliximab no modifica el resultado previo del PPD a lo largo del tratamiento.

La historia clínica debe estar centrada en aspectos de exposición previa, antecedentes de adicción a drogas, infección VIH, viaje reciente a regiones de alta prevalencia e historia laboral en ambientes de riesgo de aparición de TBC. La exploración física deberá tener en cuenta especialmente el área cardiopulmonar.

### Uso en Situaciones Especiales

a) *Gestación y Lactancia*

El uso de anti-TNF en pacientes embarazadas o que planteen el embarazo debe valorarse de forma individual. No se recomienda la utilización de Anakinra en mujeres embarazadas, por lo que en estos casos deben asegurarse medidas anticonceptivas eficaces. No se recomienda la utilización de rituximab en mujeres embarazadas, y una vez administrado, deben tomarse medidas anticonceptivas eficaces hasta 12 meses tras finalizar tratamiento. No se recomienda su administración a mujeres en periodo de lactancia.

b) *Infecciones Viricas*

No se recomienda la utilización de biológicos en pacientes con infección crónica por VHB. Respecto a las infecciones por VHC y VIH se recomienda precaución aunque no parecen existir complicaciones.

c) *Vacunas*

Respecto a la administración de vacunas en estos pacientes, las vacunas inactivadas deben administrarse antes de iniciar la terapia biológica si es posible. No se recomienda administrar vacunas de microorganismos vivos atenuados en pacientes en tratamiento con fármacos biológicos.

### Tuberculosis

Cuando hablamos de terapias biológicas, el incremento en la susceptibilidad de desarrollar tuberculosis o de reactivación de una tuberculosis latente, debe considerarse como una característica específicamente asociada al uso de fármacos anti-TNF. En el caso de la tuberculosis suele tratarse de reactivación de una infección latente y es frecuente la presentación extrapulmonar y la forma diseminada entre el 2º y el 5º mes tras el inicio del tratamiento anti-TNF. Se han descrito más casos de tuberculosis en pacientes tratados con infliximab y adalimumab que con etanercept, aunque no se han realizado estudios comparativos entre dichos agentes. En una revisión sistemática de la literatura, de un total de 562 pacientes que recibieron tratamiento biológico, la infección por micobacterias se constató en 5 casos (0,89%).

### Indicaciones en la Práctica Clínica

La mayoría de las indicaciones de las terapias biológicas en las EAS, se centran en el uso compasivo, en situaciones como las referidas al inicio de esta publicación. En este apartado presentamos los resultados a diciembre de 2007, obtenidos en el registro BIOGEAS, del Grupo de Trabajo sobre Terapias Biológicas en las EAS. El ánimo de este registro es recopilar la experiencia clínica de los integrantes del GEAS a través de la creación de un registro nacional multicéntrico de pacientes con EAS refractarios a las terapias convencionales y que han sido tratados con terapias biológicas (uso compasivo).

Desde la puesta en marcha del registro se han comunicado un total de 80 pacientes, de los cuales 58 eran mujeres y 22 varones, con una media de edad de 42,5 años (Figura 1).

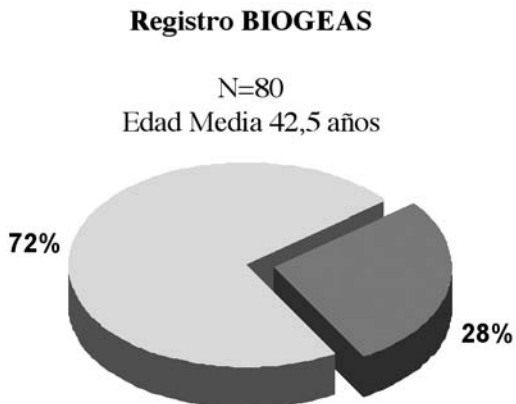


Figura 1. Distribución por sexos de los pacientes incluidos en el Registro BIOGEAS (31-12-2007)

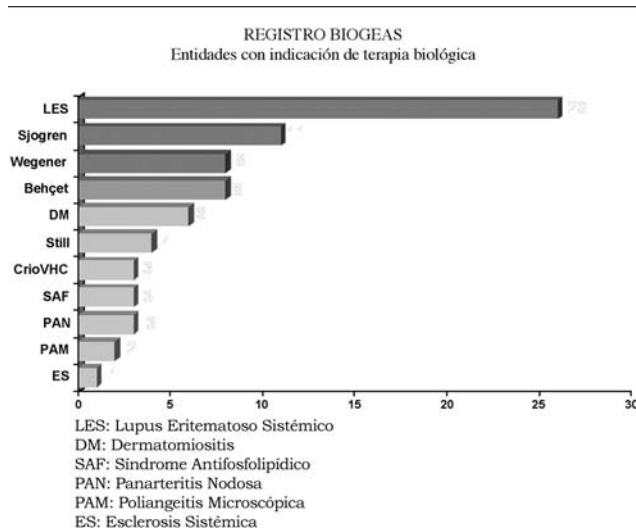


Figura 2. Enfermedades Autoinmunes Sistémicas que han tenido indicación de tratamiento con terapias biológicas. Registro BIOGEAS (31-12-2007)

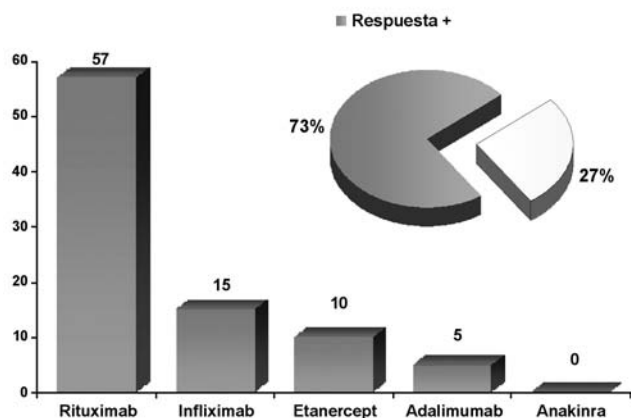


Figura 3. Respuesta al tratamiento con terapias biológicas, y fármacos utilizados en el global de los casos. Registro BIOGEAS (31-12-2007)

Las EAS en las que se ha indicado la administración de terapias biológicas, como uso compasivo, y que se han comunicado al registro se exponen en la figura 2. La mayoría de casos correspondieron a pacientes con Lupus, Síndrome de Sjögren, Vasculitis Necrosante de Wegener y Vasculitis de Behçet, sumando en total las 2/3 de la serie. En el 75% de los casos se obtuvo una respuesta favorable, y los fármacos más utilizados fueron el Rituximab y los anti-TNF (figura 3).

En la tabla III se reflejan las EAS que con mayor frecuencia recibieron terapia biológica como uso

EAS	Agente biológico	Nº Pacientes	Respuesta %	Ef. Adv. %
LES	Rituximab	26	83%	19%
SJÖGREN	Rituximab	10	100%	10%
	Adalimumab	1	100%	0%
WEGENER	Rituximab	8	75%	25%
	Etanercept (2)	2	50%	0%
BEHÇET	Infliximab	6	67%	0%
	Etanercept (2)	3	67%	33%
	Adalimumab	1	100%	0%
DERMATOMIOSITIS	Etanercept (1)	3	100%	33%
	Infliximab (1)	2	50%	100%
	Rituximab	3	67%	0%
STILL	Infliximab	3	100%	33%
	Etanercept	1	0%	0%

Tabla III. Resultados por Enfermedad y Agente Biológico

compasivo y los fármacos con mayor eficacia. Al igual que ocurre con las terapias convencionales, un porcentaje de pacientes no responde, o lo hace de forma incompleta. En el 10 % de los casos, no se obtuvo una respuesta favorable con la terapia biológica inicial, y se procedió a la sustitución por un segundo fármaco. En la mayoría de estos casos, la respuesta fue favorable. Un paciente requirió hasta tres fármacos para conseguir la respuesta deseada (tabla IV).

EAS	BIOLOGIC1	BIOLOGIC2	BIOLOGIC3	Sexo	Edad
PAN	infliximab	adalimumab		M	31
PAN	infliximab	rituximab		F	47
WEGENER	rituximab	etanercept		F	28
WEGENER	rituximab	etanercept		M	40
BEHÇET	infliximab	etanercept		F	24
BEHÇET	infliximab	etanercept		M	41
DERMATOMIOSITIS	infliximab	rituximab	etanercept	M	43
POLICONDRIITIS	infliximab	adalimumab		M	35

Tabla IV. Listado de las EAS que han recibido más de un agente biológico

En relación con los efectos adversos, se observaron en el 16%, en algunos casos sin poder determinar con seguridad que estuvieran directamente relacionados con la administración del fármaco. Los diferentes efectos adversos se exponen en la tabla V). Un efecto indeseable que merece una atención especial es el desarrollo de alteraciones clínicas compatibles con una enfermedad autoinmune, lo que en nuestro caso podría complicar las cosas y llevar a errores y confusiones diagnósticas. Al revisar la literatura encontramos más de 240 casos de pacientes que al recibir una terapia biológica, en concreto anti-TNF, desarrollaron clínica y/o alteraciones de laboratorio compatibles con una EAS, la mayoría de los casos Lupus y Vasculitis (tabla VI).

EAS	BIOLOGICO	Sexo	Edad	Efectos adversos	Relación con agente
LES	rituximab	F	42	Colitis	Poco probable
LES	rituximab	F	24	Neumonía intrahospitalaria	Probable
LES	rituximab	F	52	Neumonía	Probable
LES	rituximab	F	31	Reacc hipersensibilidad	Probable
LES	rituximab	M	29	Fascitis necrotizante	Improbable
DERMATOMIOSITI	infliximab	M	43	Reacc hipersensibilidad	Probable
DERMATOMIOSITI	infliximab	F	59	Infección x herpes	Probable
DERMATOMIOSITI	etanercept	F	75	Colecistitis CMV	Probable
WEGENER	rituximab	F	59	Vaginitis x trichomona	Probable
WEGENER	rituximab	M	48	Muerte súbita (sospecha)	Poco probable
PAN	infliximab	F	43	Reacc hipersensibilidad	Probable
STILL ADULTO	infliximab	F	45	Reacc hipersensibilidad	Probable
SJOGREN	rituximab	F	82	Neoplasia pulmonar	Improbable
BEHÇET	etanercept	F	24	Sospecha enf.	Probable
SAF	rituximab	F	51	ITU repetición	Probable
VOGT-KOYANAGI	infliximab	F	37	Reacc hipersensibilidad	Probable
VHC	rituximab	F	66	Endocarditis MRSA	Probable

Tabla V. Listado de los efectos adversos observados.

Lupus/lupus-like	96
Vasculitis leucocitoclástica	43
Vasculitis no clasificables	28
Fibrosis pulmonar/neumonitis intersticial	24
Vasculitis renal	9
Sarcoidosis/granulomatosis pulmonar	8
Vasculitis cutánea necrotizante	8
Neuropatía periférica	6
Vasculitis cutánea linfocítica	4
Miopatías inflamatorias	4
Hemorragia pulmonar	3
SAF/SAF-like	3
Vasculitis pulmonar	2
Púrpura de Henoch-Schonlein	2
Arteritis de la temporal	2
Urticaria vasculitis	1
PAN	1
Vasculitis intestinal	1
Bronconeumonía organizativa	1
Esclerodema	1

Tabla VI. Enfermedades autoinmunes desarrolladas en pacientes tratados con anti-TNF. Total 247 casos.

### Bibliografía Recomendada

- Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Muñoz S, Soria N, Galiana D, Bertolaccini L, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2007 Jul;86(4):242-51.
- Johnston SL. Biologic therapies: what and when? *J Clin Pathol*. 2007 Jan;60(1):8-17.
- Sibilia J. Biological therapies: evolution or revolution?. *Presse Med*. 2006 Apr;35(4 Pt 2):637-40.
- Accorinti M, Pirraglia MP, Paroli MP, Priori R, Conti F, Pivetti-Pezzi P. Infliximab treatment for ocular and extraocular manifestations of Behcet's disease. *Jpn J Ophthalmol* 2007; 51:191-6.
- Bartolucci P, Ramanoelina J, Cohen P, Mahr A, Godmer P, Le Hello C, Guillevin L. Efficacy of the anti-TNF-alpha antibody infliximab against refractory systemic vasculitides: an open pilot study on 10 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2002 Oct;41(10):1126-32.
- Brihaye B, Aouba A, Pagnoux C, Cohen P, Lacassin F, Guillevin L. Adjunction of rituximab to steroids and immunosuppressants for refractory/relapsing Wegener's granulomatosis: a study on 8 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25:S23-7.

7. Cavagna L, Caporali R, Epis O, Bobbio-Pallavicini F, Montecucco C. Infliximab in the treatment of adult Still's disease refractory to conventional therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 2001 May-Jun;19(3):329-32.
8. Chiappetta N, Steier J, Gruber B. Rituximab in the treatment of refractory dermatomyositis. *J Clin Rheumatol* 2005; 11:264-6.
9. Connolly M, Armstrong JS, Buckley DA. Infliximab treatment for severe orogenital ulceration in Behcet's disease. *Br J Dermatol* 2005; 153:1073-5.
10. Erdozain JG, Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Aguirre C. Sustained response to rituximab of autoimmune hemolytic anemia associated with antiphospholipid syndrome. *Haematologica*. 2004 Sep;89(9):ECR34.
11. Eriksson P. Nine patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis successfully treated with rituximab. *J Intern Med*. 2005 Jun;257(6):540-8.
12. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 2005; 352:351-61.
13. Fautrel B, Sibilia J, Mariette X, Combe B. Tumour necrosis factor alpha blocking agents in refractory adult Still's disease: an observational study of 20 cases. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:262-6.
14. Fra GP, Avanzi GC, Bartoli E. Remission of refractory lupus nephritis with a protocol including rituximab. *Lupus* 2003; 12:783-7.
15. Gottenberg JE, Guillevin L, Lambotte O, Combe B, Allanore Y, Cantagrel A, Larroche C, Soubrier M, Bouillet L, Dougados M, Fain O, Farge D, Kyndt X, Lortholary O, Masson C, Moura B, Remy P, Thomas T, Wendling D, Anaya JM, Sibilia J, Mariette X; Club Rheumatismes et Inflammation (CRI). Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis*. 2005 Jun;64(6):913-20.
16. Jonsdottir T, Gunnarsson I, Risselada A, Welin Henriksson E, Klareskog L, van Vollenhoven RF. Treatment of refractory SLE with rituximab plus cyclophosphamide: clinical effects, serological changes, and predictors of response. *Ann Rheum Dis* 2007.
17. Koukoulaki M, Smith KG, Jayne DR. Rituximab in Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2006 Apr;65(4):557-9.
18. Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JC, Ehrenstein MR, Isenberg DA. B-cell depletion in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 24 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44:1542-5.
19. Mok CC, Ho LY, To CH. Rituximab for refractory polymyositis: an open-label prospective study. *J Rheumatol*. 2007 Sep;34(9):1864-8.
20. Sfikakis PP, Boletis JN, Tsokos GC. Rituximab anti-B-cell therapy in systemic lupus erythematosus: pointing to the future. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17:550-7.
21. 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 Nov;45(11):1432-6.
22. Tokunaga M, Fujii K, Saito K, et al. Down-regulation of CD40 and CD80 on B cells in patients with life-threatening systemic lupus erythematosus after successful treatment with rituximab. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44:176-82.

