

Resultados de los tratamientos biológicos en las enfermedades autoinmunitarias

Paloma Vela Casasempere

Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. España.

El uso de los tratamientos biológicos ha revolucionado en los últimos años el manejo de numerosos procesos autoinmunitarios. Ello ha llevado a numerosos investigadores y clínicos a intentar aplicar estas terapias en otras enfermedades (lupus, síndrome de Sjögren, vasculitis, etc.). Desde la introducción de los corticoides e inmunosupresores, las vasculitis pasaron de ser enfermedades mortales a tener tasas de remisión elevadas. Sin embargo, son tardías, no son permanentes y requieren el uso mantenido de fármacos. En este contexto, los nuevos fármacos biológicos han de superar el reto de inducir una remisión temprana y permanente que minimice el daño orgánico irreversible, reducir (o eliminar) la exposición a esteroides e inmunosupresores y mejorar la función del paciente. En este capítulo se revisan los datos que existen actualmente en la literatura respecto a la utilidad de los fármacos biológicos en las vasculitis sistémicas.

Palabras clave: Agentes biológicos. Anti-TNF α . Rituximab. Interferón alfa. Vasculitis. Arteritis de células gigantes. Arteritis de Takayasu. Enfermedad de Behçet. Síndrome de Churg-Strauss. Granulomatosis de Wegener.

Results of Biological Treatments in Autoimmune Diseases

The use of the biological therapies has revolutionized in the last years the handling of numerous autoimmune processes. It has taken to numerous physicians and investigators to try to apply these therapies in other diseases (lupus, Sjögren, vasculitis, etc). From the introduction of corticosteroids and immunosuppressives, vasculitis were no more a mortal diseases, and it was possible to obtain high rates of remission. Nevertheless, they are delayed, they are not sustained, and require of

the use of maintained drugs. Against this background, the new biological drugs have to surpass the challenge to induce an earlier and permanent remission that diminishes irreversible organ damage, to reduce (or to eliminate) the exposition to steroids and immunosuppressives and to improve the patient function. This article reviews data present until now in literature with respect to the utility of biological drugs in systemic vasculitis.

Key words: Biologic agents. Anti-TNF α . Rituximab. Interferon alpha. Vasculitis. Giant cell arteritis. Takayasu's arteritis. Behçet disease. Churg-Strauss syndrome. Wegener granulomatosis.

Introducción

El uso de los tratamientos biológicos ha revolucionado en los últimos años el manejo de numerosos procesos autoinmunitarios. Enfermedades como la artritis reumatoide, la artritis psoriásica o las espondiloartropatías han visto modificado de forma sustancial su pronóstico. Ello ha llevado a numerosos investigadores y clínicos a intentar aplicar estas terapias en otras enfermedades autoinmunitarias, como el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Sjögren, el síndrome antifosfolípido, las miopatías inflamatorias, la esclerodermia o las vasculitis. En este capítulo se revisan los datos que existen actualmente en la literatura respecto a la utilidad de los fármacos biológicos en las vasculitis sistémicas.

Situación actual. Racionalidad del uso de las terapias biológicas en las vasculitis sistémicas

Desde la introducción de los corticoides, y especialmente tras la adición de inmunosupresores, las vasculitis pasaron de ser enfermedades mortales a tener tasas de remisión elevadas, incluso del 90%. Sin embargo, estas remisiones son tardías, no son permanentes (a los 6 meses se mantiene en remisión menos del 75% de los pacientes, y a los 5 años ha recidivado el 50%) y requie-

Correspondencia: Dra. P. Vela Casasempere.
Hospital General Universitario de Alicante.
Maestro Alonso, 109. Alicante. España.
Correo electrónico: palomavela@coma.es; vela_pal@gva.es

ren el uso mantenido de fármacos, todo lo cual merma la calidad de vida de los pacientes¹. En este contexto, los nuevos fármacos biológicos han de superar el reto de inducir una remisión temprana y permanente que minimice el daño orgánico irreversible, reducir (o eliminar) la exposición a esteroides e inmunosupresores y mejorar la función del paciente y su riesgo cardiovascular y de neoplasia.

Vasculitis de grandes vasos

Arteritis de células gigantes (ACG) y polimialgia reumática (PMR)

El hallazgo por técnicas inmunohistoquímicas de grandes cantidades de factor de necrosis tumoral (TNF) en las paredes arteriales de los pacientes con ACG hizo pensar en la posible utilidad de los inhibidores del TNF en estas entidades, y diversas publicaciones de casos y series de casos así lo mostraron². Sin embargo, dos recientes trabajos echan por tierra esta teoría: ambos ensayos controlados con placebo utilizando infliximab en ACG³ y en PMR⁴, sorprendentemente, no muestran beneficio. Aunque Luqmani⁵, en un editorial de la misma revista, plantea algunas posibles limitaciones de los ensayos (muestra de tamaño insuficiente, bajada de esteroides excesivamente rápida o proponer infliximab como primer tratamiento y no como alternativa en casos refractarios), no hay evidencia actual para recomendar fármacos anti-TNF en PMR o ACG.

Arteritis de Takayasu (AT)

Hoffman et al⁶ publican su experiencia en un estudio abierto con fármacos anti-TNF en 15 pacientes con AT y necesidad de corticoterapia mantenida o múltiples recidivas. Administran etanercept a 7 e infliximab inicialmente a 8 y posteriormente a 3 más que no responden a etanercept (11 en total): consiguen remisión en 10/15 (no aparecen nuevas lesiones vasculares y se suprimen los corticoides), y en 4 de las 5 que no remiten consiguen reducir los corticoides al 50%. Della Rossa et al⁷ describen a 2 pacientes más, tratados con infliximab: obtienen respuesta en ambos, aunque sólo uno puede suspender los corticoides.

Vasculitis de mediano calibre

Poliarteritis nudosa asociada a hepatitis B (PAN-VHB)

Las pautas más eficaces han resultado ser las que utilizan interferón alfa (IFN α): Guillevin et al⁸ lo asocian a

plasmaféresis en un estudio prospectivo abierto, obteniendo respuesta clínica en todos los casos (6/6) y seroconversión en el 66% (4/6). Asociado a lamivudina, hay ensayos clínicos que demuestran eficacia en hepatitis, pero hasta la fecha sólo hay casos publicados de respuesta en PAN-VHB.

Síndrome de Kawasaki

El tratamiento de elección continúa siendo aspirina e inmunoglobulina intravenosa⁹. Pero en casos refractarios y basados en el hallazgo de niveles elevados de TNF α , especialmente en niños que desarrollan aneurismas coronarios, dos grupos han mostrado buenos resultados utilizando infliximab: Weiss et al¹⁰ administran a 3 pacientes 5 mg/kg (en 2, dosis única; en 1, 3 dosis), y obteniendo respuesta en los 3. Burns et al¹¹ describen 17 casos a los que tratan con 5 mg/kg en dosis única (en 2 pacientes, 10 mg/kg), respondiendo 15 de los 17.

Vasculitis de pequeño vaso asociadas a ANCA

Granulomatosis de Wegener (GW) y poliarteritis microscópica (PAM)

Los primeros estudios abiertos con etanercept e infliximab se mostraron esperanzadores¹². Pero el estudio WGET (Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial)¹³ no ha confirmado las primeras impresiones: el estudio aleatorizado, doble ciego y multicéntrico incluye 180 pacientes a cuyo tratamiento estándar se añade etanercept. No se obtienen remisiones más prolongadas ni se reduce el nivel de actividad de la enfermedad, y además aparecen más neoplasias en el grupo que recibe etanercept (6 en el grupo de etanercept, ninguna en el grupo a placebo). Con rituximab hasta la fecha los resultados en series de casos son alentadores¹⁴⁻¹⁶: se obtienen remisiones completas o parciales, con descenso o supresión de corticoides e inmunosupresores. Hay en marcha un estudio multicéntrico de fase II/III, a doble ciego y controlado con placebo, que pretende comparar eficacia y seguridad de rituximab con ciclofosfamida en inducción de remisión (RAVE: Rituximab Therapy for the Induction of Remission and Tolerance in ANCA-Associated Vasculitis).

Síndrome de Churg-Strauss (SCS)

Hay pocos datos en la literatura respecto al uso de fármacos biológicos en la vasculitis de Churg-Strauss. Arbach et al¹⁷ tratan a 3 pacientes con afección resistente a ciclofosfamida y corticoides: 1 con etanercept alcanza remisión completa, y 2 con infliximab obtienen mejoría o no progresión. Con rituximab, Koukoulaki et al¹⁸ ob-

tienen respuesta en 2 casos resistentes a corticoides e inmunosupresores.

Por su parte, Tatsis et al¹⁹ utilizan INF α en 4 pacientes también con afección rebelde al tratamiento: se consigue remisión y reducción de necesidad de corticoides en todos ellos. Resultados similares obtienen Kroegel et al²⁰ en 4 pacientes con INF α .

Vasculitis de pequeño vaso asociadas a inmunocomplejos

Vasculitis reumatoide

El efecto de los fármacos anti-TNF α no ha sido estudiado de forma específica en la vasculitis reumatoide, pero existen numerosas comunicaciones de casos o pequeñas series resueltas con INF α ²¹. En una serie de 43 pacientes con enfermedades autoinmunitarias tratados con rituximab, el único paciente con vasculitis reumatoide falleció por síndrome de distrés respiratorio²².

Vasculitis crioglobulinémica asociada a VHC (VC-VHC)

El tratamiento de elección es, sin duda, el INF α : en monoterapia es eficaz, pero la respuesta no se mantiene: el 80% de los respondedores recidiva a los 6 meses de suspender el tratamiento. Combinado con ribavirina, la respuesta clínica y virológica aumenta del 77 al 100% y se reducen las recidivas²³. Cuando se utiliza INF α pegilado, la respuesta es más prolongada²⁴.

En los últimos años han aparecido publicaciones sobre rituximab en monoterapia: Sansonno et al²⁵, en un estudio prospectivo abierto, administran rituximab a 20 pacientes refractarios a INF. En 16 obtienen respuesta completa, y 12 mantuvieron remisión a los 12 meses. Pero se duplica la cantidad de VHC-ARN, por lo que los autores plantean la conveniencia de asociarlo a terapia antiviral. Zaja et al²⁶ obtienen también excelentes resultados en 14 pacientes, con negativización de crioglobulinas en el 30%.

Enfermedad de Behçet

La eficacia del INF α en la enfermedad de Behçet se ha demostrado en numerosas publicaciones. Es especialmente útil en las manifestaciones oculares²⁷, pero también se muestra eficaz en manifestaciones mucocutáneas y articulares²⁸. Tan sólo existe un ensayo clínico controlado que evalúa las manifestaciones mucocutáneas: hay respuesta en 15/23 pacientes con INF α , frente a 3/21 con placebo²⁹.

Los fármacos anti-TNF se han mostrado igualmente eficaces: infliximab, en varios estudios abiertos y series

de casos no controlados, demuestra que es eficaz y rápido en panuveítis rebelde al tratamiento, mantiene el efecto a largo plazo de infusiones repetidas (5 mg/kg cada 8 semanas), previene la recidiva ocular, mantiene la agudeza visual y reduce la necesidad de tratamiento inmunosupresor. En las manifestaciones extraoculares también es útil. Adalimumab permite mantener sin recurrencias a 3 pacientes con uveítis tratados inicialmente con infliximab³⁰. Con etanercept, en el único ensayo clínico controlado y a doble ciego publicado, se consigue mejoría de las úlceras orales y lesiones nodulares y la respuesta es rápida (en la primera semana). Sin embargo, los resultados no son concluyentes en las manifestaciones articulares, son pocos casos, el seguimiento es corto, no se valoran las manifestaciones oculares y se excluye a los pacientes con manifestaciones graves³¹. Con todo ello, parece que infliximab es más recomendable que etanercept, especialmente en casos graves³². Sfikakis et al³³ plantean incluso su uso como primera elección en caso de uveítis posterior bilateral o unilateral con agudeza visual inferior a 0,2 y como alternativa en casos rebeldes.

¿Pueden inducir enfermedad autoinmunitaria los tratamientos biológicos?

Los fármacos anti-TNF inducen la producción de autoanticuerpos, fundamentalmente ANA. Ello ocurre independientemente de la enfermedad de base (artritis reumatoide, espondiloartropatía), con menor frecuencia con etanercept que con infliximab, y desaparecen al suprimir el fármaco anti-TNF³⁴. Cuando aparecen anticuerpos anti-ADN, son de isotipo IgM e IgA (no patógenos). La aparición de otros autoanticuerpos, como anti-ENA, antihistona o antinucleosoma, ocurre muy raras veces. También se ha demostrado la inducción de anticuerpos anticardiolipina: en un estudio retrospectivo de Jonsdottir et al³⁵ en 121 pacientes con artritis reumatoide, se detecta, en los pacientes tratados con infliximab, un incremento de los anticuerpos anticardiolipina del 14% (basal) al 28%, y en los tratados con etanercept, del 18 al 25%. Sin embargo, no hubo diferencia en la aparición de fenómenos trombóticos, por lo que parece que estos anticuerpos pueden no tener un papel patógeno importante.

La inducción de seudolupus es excepcional: en los estudios prospectivos (artritis reumatoide, espondiloartropatías) no se detecta. Sin embargo, se han publicado numerosos casos. Cursa con derrame pleural/pericárdico, poliartritis, eritema, lupus discoide y fotosensibilidad, mientras que no se detecta afección renal ni neurológica. Son numerosos los casos publicados en que se atribuye al anti-TNF la génesis de vasculitis. La mayoría de ellos son vasculitis cutáneas, aunque hay descritas alteraciones neurológicas o viscerales^{12,21}.

Conclusiones

Con los datos actuales, no se puede recomendar el uso sistemático de los fármacos anti-TNF en las vasculitis sistémicas. En situaciones seleccionadas pueden tener indicación, como en la enfermedad de Behçet y el síndrome de Kawasaki. El IFN α es útil en PAN-VHB, en VC-VHC y en enfermedad de Behçet. Nuevos datos con rituximab estarán disponibles en un futuro próximo y pueden aportar opciones de interés.

Bibliografía

- Jayne D. What place for the new biologics in the treatment of necrotising vasculitides. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24 Suppl 41:1-5.
- Koenig CL, Langford CA. Novel therapeutic strategies for large vessel vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2006;32:173-86.
- Hoffman GS, Cid MC, Rendt-Zagar KE, et al. Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis. A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146:621-30.
- Salvarani C, Macchioni P, Manzini C, et al. Infliximab plus prednisone or placebo plus prednisone for the initial treatment of polymyalgia rheumatica: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146:631-9.
- Luqmani R. Treatment of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: are we any further forward? *Ann Intern Med*. 2007;146:674-6.
- Hoffman GS, Merkel PA, Brasington RD, Lenschow DJ, Liang P. Anti-tumor necrosis factor therapy in patient with difficult to treat Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum*. 2004;50:2296-304.
- Della Rossa A, Tavoni A, Merlini G, Baldini C, Sebastiani M, Lombardi M, et al. Two Takayasu arteritis patients successfully treated with infliximab: a potential disease-modifying agent? *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:1074-5.
- Guillevin L, Lhote F, Sauvaget F, Deblois P, Rossi F, Levallois D, et al. Treatment of polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus with interferon-alpha and plasma exchanges. *Ann Rheum Dis*. 1994;53:334-7.
- Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, Beiser AS, Chung KJ, Duffy CE, et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med*. 1986;315:341-7.
- Weiss JE, Eberhard B, Chowdhury D, Gottlieb B. Infliximab as a novel therapy for refractory Kawasaki disease. *J Rheumatol*. 2004;31:808-10.
- Burns JC, Mason WH, Hauger SB, Janai H, Bastian JF, Wohrley JD, et al. Infliximab treatment for refractory Kawasaki syndrome. *J Pediatr*. 2005;146:662-7.
- Samuels J, Spiera R. Newer therapeutic approaches to the vasculitides: Biologic Agents. *Rheum Dis Clin North Am*. 2006;32:187-200.
- Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med*. 2005;352:351-61.
- Specks U, Fervenza FC, McDonald TJ, et al. Response of Wegener's granulomatosis to anti-CD20 chimeric monoclonal antibody therapy. *Arthritis Rheum*. 2001;44:2836-40.
- Eriksson P. Nine patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis successfully treated with rituximab. *J Intern Med*. 2005;257:540-8.
- Keogh KA, Wylam ME, Stone JH, et al. Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2005;52:262-8.
- Arbach O, Gross WL, Gause A. Treatment of refractory Churg-Strauss Syndrome by TNF-alpha blockade. *Immunobiology*. 2002;206:496-501.
- Koukoulaki M, Smith KG, Jayne DR. Rituximab in Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:557-9.
- Tatsis E, Schnabel A, Gross WL. Interferon-alpha treatment of four patients with the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med*. 1998;129:370-4.
- Kroegel C, Mock B, Reissig A. Interferons and their application in lung diseases. *Chest*. 2003;124:2406.
- Genta MS, Genta RM, Gabay C. Systemic rheumatoid vasculitis: A review. *Semin Arthritis Rheum*. 2006;36:88-98.
- Gottenberg JE, Guillevin L, Lambotte O, et al. Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:913-20.
- Cacoub P, Lidove O, Maisonneuve T, Duhaut P, Thibault V, Ghillani P, et al. Interferon-alpha and ribavirin treatment in patients with hepatitis C virus-related systemic vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2002;46:3317-26.
- Cacoub P, Saadoun D, Limal N, Sene D, Lidove O, Piette JC. Pegylated interferon alfa-2b and ribavirin treatment in patients with hepatitis C virus-related systemic vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2005;52:911-5.
- Sansonno D, De Re V, Lauletta G, Tucci FA, Boiocchi M, Dammacco F. Monoclonal antibody treatment of mixed cryoglobulinemia resistant to interferon alpha with an anti-CD20. *Blood*. 2003;101:3818-26.
- Zaja F, De Vita S, Mazzaro C, Sacco S, Damiani D, De Marchi G, et al. Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinemia. *Blood*. 2003;101:3827-34.
- Köster I, Zierhut M, Eckstein A, et al. Human recombinant interferon-alpha2a for the treatment of Behçet's disease with sight-threatening posterior or panuveitis. *Br J Ophthalmol*. 2003;87:423-31.
- Köster I, Günaydin I, Zierhut M, Nicole Stübiger. The use of interferon α in behçet disease: Review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;33:320-35.
- Alpsoy E, Durusoy C, Yilmaz E, Özgürel Y, Ermis O, Yazar S, et al. Interferon alfa-2a in the treatment of Behçet disease: A randomized placebo-controlled and double-blind study. *Arch Dermatol*. 2002;138:467-71.
- Mushtaq B, Saeed T, Situnayake RD, Murray PI. Adalimumab for sight-threatening uveitis in Behçet's disease. *Eye*. 2006;21:824-5.
- Melikoglu M, Fresko I, Mat C, Ozyazgan Y, Gogus F, Yurdakul S, et al. Short-Term Trial of Etanercept in Behçet's Disease: A double blind, placebo controlled study. *Rheumatol*. 2005;32:98-105.
- Pipitone N, Olivieri I, Cantina F, Triolod G, Salvarani C. New approaches in the treatment of Adamantiades-Behçet's disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2006;18:3-9.
- Sfikakis PP, Markomichelakis N, Alpsoy E, et al. Anti-TNF therapy in the management of Behçet's disease: review and basis for recommendations. *Rheumatology*. 2007;46:736-41.
- Haraoui B, Keystone E. Musculoskeletal manifestations and autoimmune diseases related to new biologic agents. *Curr Opin Rheumatol*. 2006;18:96-100.
- Jonsdottir T, Forslid J, Vollenhoven A, et al. Treatment with tumour necrosis factor α antagonists in patients with rheumatoid arthritis induces anticardiolipin antibodies. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1075-8.