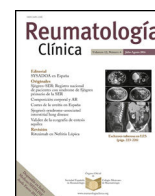




Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Carta al Editor

Terapia biológica secuencial con rituximab-belimumab en pacientes con nefritis lúpica recurrente



Biological sequential therapy with rituximab-belimumab in patients with recurrent lupus nephritis

Sr. Editor:

La nefritis lúpica (NL) sigue siendo, pese al avance en su conocimiento y abordaje terapéutico, una complicación grave, con recurrencias y fracasos en la remisión; y cuyo manejo no está cerrado.

Presentamos 2 casos, donde la terapia secuencial con rituximab y belimumab determinó el control adecuado de la NL recurrente.

Caso 1: Mujer de 31 años, diagnosticada de lupus eritematoso sistémico (LES) a los 18 años, presentando eritema malar, artritis no erosiva de predominio en carpos e interfalángicas de ambas manos, anemia hemolítica con trombocitopenia leve, junto al consumo de complemento y ANA positivos con anti-DNAc elevado, con anti-Ro y anti-La negativos. Los anticuerpos antifosfolípidos también fueron negativos. Se indicó tratamiento con hidroxicloroquina y azatioprina, con mejoría del cuadro clínico, y normalización de los parámetros de actividad bioquímica lúpica y las alteraciones hematológicas. Durante los siguientes años la paciente tuvo un excelente control clínico y analítico, permaneciendo solo con el antimalárico. A los 29 años, gestación normal, sin complicaciones destacables. A los 6 meses del parto, en una visita de rutina, refiere ligeros edemas en piernas, evidenciándose consumo de complemento y positividad de anti-ADNc, linfopenia, y sedimento de orina con cilindruria, hematuria microscópica y 3 cruces de proteínas. La creatinina era 1,8 g/dl (aclaramiento 59 ml/min) y la proteinuria de 24 h de 2.360 mg. La biopsia renal mostró una glomerulonefritis proliferativa difusa global, con un índice de actividad 10/24 y de cronicidad de 2/12, junto con proliferación extracapilar, sin trombopatía ni afectación túbulo-intersticial. Se indicó tratamiento con un protocolo euro-lupus y terapia adyuvante (IECA, estatina), consiguiéndose la remisión parcial de la afectación renal y mejoría de la actividad lúpica. A los 4 meses, se evidenció anemia hemolítica (Hb 7,4 g/dl) y trombocitopenia severa (12.000/dl), sin datos de microangiopatía trombótica, precisando pulsos de esteroides (500 mg de metilprednisolona/3 días consecutivos) y posteriormente prednisona (60 mg/día) junto al ácido micofenólico. Pese a la mejoría inicial, la paciente precisó altas dosis de esteroides, y además desarrolló lesiones cutáneas en manos y piernas, con una biopsia de vasculitis necrosante lúpica. Además, se constató empeoramiento de la función renal, con proteinuria nefrótica y creatinina de 2,1 mg/dl (aclaramiento 42 ml/min). La paciente rechazó una nueva biopsia renal. Ante la presencia de la vasculitis lúpica, la afectación hematológica y la progresión de la afectación

renal se pautó rituximab (2 dosis de 1 g separados 2 semanas) y al mes del anti-CD20 inició belimumab a dosis y pauta habitual. A los 6 meses, bajo presión de belimumab, ácido micofenólico (1.080 mg/d, por intolerancia digestiva no se pudo progresar hasta dosis superiores) e hidroxicloroquina, no solo se consiguió controlar la hemólisis y normalizar las cifras de plaquetas si no que, además, se negativizaron los parámetros analíticos de actividad lúpica y mejoró la función renal (CrCL 72 mg/dl, proteinuria 24 h/320 mg, sedimento normal). Persiste sin recidiva renal tras 19 meses con belimumab.

Caso 2: Mujer de 32 años, diagnosticada a los 17 años de LES en base a lesiones mucocutáneas, artritis en carpos y ANAS positivos, con anti-ADNc; siendo los anti-Sm, anti-RNP, antifosfolípidos negativos. Durante el primer año de enfermedad recibió tratamiento con AINE, dosis bajas de prednisona e hidroxicloroquina. A los 26 años se detecta alteración en el sedimento urinario con proteinuria nefrótica y consumo de completo, por lo que se realiza biopsia renal, evidenciando una nefropatía lúpica proliferativa focal y membranosa. Se inicia tratamiento de inducción con ciclofosfamida, según protocolo clásico NIH, durante 6 meses, y micofenolato mofetilo de mantenimiento, alcanzando respuesta completa al año de tratamiento. A los 2 años, tras cambio del micofenolato por azatioprina por deseo gestacional, desarrolla recidiva renal con síndrome nefrótico, microhematuria, alteración de la función renal (creatinina 1,29, ClCr 54 ml/min) y descenso del complemento. Una nueva biopsia renal evidencia la presencia de nefritis proliferativa difusa y membranosa con un índice de actividad de 6/24 y de cronicidad 2/12. Este nuevo brote renal se trata con 3 bolos de metilprednisolona y triple terapia con prednisona, micofenolato mofetilo y tacrolimus, introduciendo además hidroxicloroquina. Pese a ello no se consigue alcanzar ni siquiera la remisión parcial, con deterioro de la función renal (creatinina 1,38, ClCr 45 ml/min) y desarrollo de hasta 8 g de proteinuria/en 24 h. Se indica rituximab (2 dosis de 1 g separados 2 semanas), junto con ciclofosfamida (protocolo euro-lupus) e hidroxicloroquina, alcanzando respuesta parcial renal a los 3 meses. En ese momento se prescribe belimumab según dosis habitual. Tras 14 infusiones mensuales, la paciente se mantiene sin manifestaciones extrarrenales, sin consumo de complemento, anti-ADNc negativo, proteinuria inferior a 1 g/24 h, con resto del sedimento y función renal normal. En la actualidad, después de 6 años, se ha conseguido remisión completa mantenida renal y extrarrenal.

Es un hecho conocido que rituximab no ha podido posicionarse, en los grandes ensayos diseñados para ello (EXPLORER, LUNAR), como tratamiento del lupus ni más concretamente en la NL. Pero también conocemos el beneficio del fármaco para rescatar pacientes en estos mismos escenarios con su uso fuera de ficha técnica¹, e incluso existen ensayos monocéntricos que lo posicionan como pivotal en el abordaje de la nefritis². Pero un problema frecuente, tras la fase de inducción, es la dificultad para alcanzar la remisión y prevenir el desarrollo de recidivas. Una de las causas conocidas

de estas últimas es la reparación de linfocitos B autorreactivos tras el potente tratamiento inicial, de ahí lo importante del tratamiento de mantenimiento óptimo. En el caso de la inducción con rituximab, el BAFF (BLyS) aumenta con el agotamiento de las células B. La repoblación de células B en un entorno rico de BAFF favorecerá la aparición de células B autorreactivas, con el consiguiente riesgo de recidiva. En este nicho, el belimumab puede prevenir el desarrollo de las mencionadas células autorreactivas, ayudando al control de la actividad de la enfermedad lúpica^{3,4}. Además, existen evidencias de la utilidad clínica de la combinación de rituximab y belimumab para reducir la formación excesiva de *neutrophil extracellular traps* (NET) en pacientes con LES⁵. La NETosis participa en el desarrollo de mecanismos de autopropagación de reactividad contra antígenos, sustrato de la aparición de la enfermedad.

Varios ensayos, como el CALIBRATE y el SynBioSe, han explorado estos hallazgos. En el estudio CALIBRATE (NCT02260934), los investigadores han evidenciado que una combinación de rituximab y ciclofosfamida seguida de belimumab puede ser segura, pero con la baja población estudiada no se demostró beneficio clínico en nefritis lúpica. En el SynBioSe (NCT02284984), el objetivo principal del estudio es evaluar la reducción de los autoanticuerpos, y su impacto sobre la mejoría clínica, analizando el perfil de seguridad y la viabilidad del agotamiento a largo plazo de las células B. El recientemente publicado ensayo BEAT-Lupus ha evidenciado que belimumab, iniciado a las 4 a 8 semanas tras rituximab, redujo significativamente los niveles séricos de anticuerpos IgG anti-ADNc y redujo el riesgo de brote severo en pacientes con LES refractario a la terapia convencional, a las 52 semanas de seguimiento⁶.

No está aclarada la pauta óptima de la combinación secuencial de rituximab y belimumab; especialmente cuanto esperar a iniciar el belimumab tras el anti-CD20, o si el anti-BLyS debe pautarse con la reconstitución de anti-CD19/CD20 o de manera independiente.

Belimumab es un fármaco útil en pacientes con LES clínica e inmunológicamente activos, que no responden a terapia estándar. Existen datos sobre la utilidad de belimumab en la nefritis lúpica renal⁷, la evolución a medio y largo plazo de nuestras pacientes también lo sugiere, manteniendo la mejoría alcanzada y reduciendo la frecuencia de los brotes. Las terapias con belimumab de manera secuencial o en combinación con otros fármacos pueden potenciar los beneficios de las diversas moléculas pautadas, incluso en formas

recurrentes y escenarios, como el renal, donde la mejor estrategia no está definida^{8,9}.

Bibliografía

- Diaz-Lagares C, Croca S, Sangle S, Vital EM, Catapano F, Martínez-Berriotxo A, et al. Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis: Pooled data from European cohorts. *Autoimmun Rev*. 2012;11:357–64.
- Condon MB, Ashby D, Pepper RJ, Cook HT, Levy JB, Griffith M, 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;72:1280–6.
- Kraaij T, Huizinga TWJ, Ton J, Rabelink TJ, Teng YKO. Belimumab after rituximab as maintenance therapy in lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:2122–4.
- Gualtierotti R, Borghi MO, Gerosa M, Schioppo T, Larghi P, Geginat J, et al. Successful sequential therapy with rituximab and belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a case series. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36:643–7.
- Kraaij T, Kamerling SWA, de Rooij ENM, van Daele PLA, Bredewold OW, Bakker JA, et al. The NET-effect of combining rituximab with belimumab in severe systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*. 2018;91:45–54.
- Shipa M, Embleton-Thirsk A, Parvaz M, Santos LR, Muller P, Chowdhury K, et al., BEAT-LUPUS Investigators. Effectiveness of Belimumab After Rituximab in Systemic Lupus Erythematosus: A Randomized Controlled Trial. *Ann Intern Med*. 2021;174:1647–57, <http://dx.doi.org/10.7326/M21-2078>.
- Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Teng YKO, Contreras G, et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med*. 2020;383:1117–28.
- Shipa M, Embleton-Thirsk A, Parvaz M, Santos LR, Muller P, Chowdhury K, et al. OP0129 Belimumab after rituximab significantly reduced igg anti-dsDNA antibody levels and prolonged time to severe flare in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2021;80:74.
- Atisha-Fregoso Y, Malkiel S, Harris KM, Byron M, Ding L, Kanaparthi S, et al. Phase II Randomized Trial of Rituximab Plus Cyclophosphamide Followed by Belimumab for the Treatment of Lupus Nephritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73:121–31. Erratum in: *Arthritis Rheumatol*. 2021;73:2356.

Angel Robles-Marhuenda^{a,*}, Tatiana Cobo-Ibáñez^b, Ana Noblejas-Mozo^a y Santiago Muñoz-Fernández^b

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma, Madrid, España

^b Sección de Reumatología, Hospital Universitario Infanta Sofía, Universidad Europea, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aroblesmarhuenda@gmail.com (A. Robles-Marhuenda).