

La terapia biológica en las enfermedades reumáticas

A. Juan Mas

Introducción

La terapia biológica (TB) ha representado una revolución en el tratamiento de las enfermedades reumáticas. En relación a la artritis reumatoide (AR) han sido los primeros fármacos que han superado en eficacia al metotrexato, fármaco que es un referente en Reumatología desde la década de los 80 del siglo pasado. En cuanto a las espondiloartritis o espondiloartropatías (ESPs), prácticamente no se disponían de fármacos útiles a excepción de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que por otro lado no eran capaces de enlentecer la evolución de la enfermedad en un elevado número de pacientes. Mención aparte se merece la artritis psoriásica (APS), englobada en el grupo de las ESPs, donde la TB se ha mostrado más eficaz que los tratamientos habituales como el metotrexato o la leflunomida. El coste de la TB es muy superior al de los fármacos tradicionales, si bien han aparecido estudios de fármaco-economía que mejora la relación coste-efectividad; éste dato juntamente con la posibilidad de efectos secundarios, desconocimiento de su seguridad a largo plazo y distinta respuesta según el tipo de paciente, han promovido, por parte de un panel de expertos de la Sociedad Española de Reumatología (SER), un consenso sobre su uso en AR y en ESPs.

Artritis reumatoide

La AR es una enfermedad autoinmune sistémica de origen desconocido que se caracteriza por una inflamación crónica que puede afectar a diferentes estructuras, principalmente la membrana sinovial. Su prevalencia en España es del 0,5% de la población adulta; puede presentarse a cualquier edad, aunque lo más frecuente es entre los treinta y sesenta años. La evolución natural es la aparición de erosiones óseas, que son un signo de fracaso terapéutico ya que su presencia muestra una destrucción articular difícilmente recuperable. El diagnóstico de una AR establecida y evolucionada es sencillo, son AR que presentan suficientes criterios de clasificación de la American College of Rheumatology (ACR); el reto diagnóstico aparece cuando no se cumplen los criterios suficien-

tes, es decir en AR de inicio que aún no han mostrado los signos y síntomas definitorios de la enfermedad, o bien cuando las manifestaciones clínicas articulares son atípicas o destacan las manifestaciones extraarticulares. La aparición del metotrexato, y en especial de la TB, indica la importancia del tratamiento precoz, ya que se ha demostrado la posibilidad de enlentecimiento de la enfermedad y/o parada de la progresión radiológica. La evolución habitual, sin tratamiento, es hacia la cronicidad con una progresiva destrucción estructural articular, deterioro funcional, de calidad de vida, y un aumento de la morbi-mortalidad.

El tratamiento de la AR ha ido evolucionando a lo largo de los años. Persigue varios objetivos como la disminución de la actividad inflamatoria (dolor y tumefacción articular), mejorar la capacidad funcional y calidad de vida, el evitar la progresión de la lesión estructural articular y prevenir las posibles complicaciones. Los parámetros que se utilizan para objetivar la eficacia de un fármaco en la AR se basan en parámetros clínicos y analíticos, en ensayos clínicos habitualmente se usan los criterios de mejoría de la ACR 20, 50 o 70, según mejoren un 20, 50 o 70% una serie de variables. En la práctica clínica es habitual calcular el DAS o el DAS28 que engloban datos de reactantes de fase aguda y evaluación de la enfermedad con parámetros clínicos de recuentos articulares dolorosos y de tumefacción.

Los AINE son fármacos muy utilizados para mejorar los síntomas, sin embargo no modifican la evolución de la enfermedad. Los fármacos que sí han demostrado ser capaces de modificarla o bien enlentecerla, se denominan fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME). Son las sales de oro, la cloroquina-hidroxicloroquina, la sulfasalacina, la leflunomida y el metotrexato (MTX). La TB también ha demostrado modificar la evolución de la AR, mejorar el perfil de eficacia de los FAME y ser útiles en pacientes refractarios a ellos. El tratamiento precoz de la AR condiciona un mejor pronóstico y la tendencia actual es a administrar el tratamiento con FAME al diagnosticar la AR, contrariamente a la tradicional pirámide terapéutica que se usaba hace años, según la cual los fármacos más potentes no se indicaban hasta que la enfermedad ya

estaba bien establecida. La tendencia actual es a iniciar la TB al fracasar el FAME y existe evidencia, en el caso de los antagonistas del factor de necrosis tumoral (anti-TNF), de su eficacia desde el inicio de la enfermedad. Según el consenso de la SER los FAME más relevantes, atendiendo a su rapidez de acción, eficacia clínica, influencia en la evolución radiológica y tolerabilidad, son el MTX, la sulfasalazina y la leflunomida. La mayoría de los pacientes reciben el MTX en algún momento de la enfermedad y se asocian a gran parte de los que reciben TB. Se recomienda que se hayan intentado al menos dos de los tres FAME citados antes de iniciar la TB, en monoterapia o asociación, aunque en situaciones especiales como alta agresividad de la AR puede iniciarse sin estos requisitos. La dosis de MTX de inicio suele ser de 7,5 mg a la semana vía oral, intramuscular o subcutánea aumentándose en escalada rápida hasta 25 mg; la leflunomida se administra vía oral a dosis de 20 mg cada día; mientras que la sulfasalazina se administra hasta 2-3 gramos cada día.

En España tienen aprobada la indicación en AR 6 fármacos incluidos en el apartado de la TB. Entre los tres anti-TNF, se encuentran la proteína de fusión con el receptor soluble (etanercept) y dos anticuerpos monoclonales (infliximab y adalimumab). El anakinra es la forma humana recombinante del antagonista del receptor de la interleucina IL-1. El rituximab es un anticuerpo monoclonal, específico contra el CD20, molécula expresada en la superficie de las células B, que produce una depleción selectiva de células B de larga duración y el Abatacept es una proteína de fusión constituida por el receptor CTLA4 unido a IgG humana, que inhibe la unión del B7 con el CD80, e interfiere así con la llamada segunda señal necesaria para la activación de los linfocitos T.

El infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico (75% humano y 25% murino) que se dirige contra la forma soluble y transmembrana del TNF, al adalimumab actúa de forma similar y es un anticuerpo monoclonal totalmente humano dirigido contra el TNF-alfa. El etanercept es una proteína dimérica de fusión recombinante del receptor p75 del TNF-alfa unido a la porción Fc de la IgG1 humana, que actúa como inhibición competitiva de la unión del TNF-alfa con los receptores de la superficie articular. Los tres anti-TNF han demostrado, en estudios controlados, una alta eficacia en mejorar los parámetros clínicos de actividad y producen el entecimiento o la detención de las lesiones radiográficas en un elevado porcentaje de pacientes con AR rebeldes al trata-

miento convencional con FAME. Por otro lado en pacientes con AR de inicio reciente han demostrado que el tratamiento precoz con cualquier anti-TNF, especialmente si se lo combina con MTX, es capaz de remisión duradera en una proporción de pacientes considerable, así como evitar el desarrollo de lesiones radiográficas o de detener su progresión. Este dato es de especial relevancia al conocerse que la mayor actividad de la AR se produce durante los primeros años de la enfermedad.

Estas conclusiones de eficacia clínico-radiológica han mostrado su superioridad en comparación con el MTX en escalada rápida. Sin embargo no hay datos que avalen la superioridad de un anti-TNF sobre otro, por lo que la elección concreta depende del criterio médico y de las circunstancias particulares de cada paciente. Por otro lado los distintos anti-TNF presentan una diferente estructura, antigenicidad y mecanismos de acción, por lo que la falta de respuesta a uno de ellos no indica la ineficacia de otro. Han aparecido trabajos que muestran que debe indicarse uno u otro alternativamente ya que hay datos que demuestran que unos pacientes que no han respondido a un anti-TNF pueden responder satisfactoriamente a otro. Siguiendo las recomendaciones de la SER, se considera que los 3 anti-TNF son necesarios y no sustituibles entre sí. Se ha establecido que el adalimumab y el etanercept se pueden administrar en monoterapia aunque su eficacia es mayor al pautarlos junto con el MTX a dosis de 15-20 mg cada semana. Los distintos anti-TNF se han asociado con cualquiera de los FAME, no se conoce exactamente la ventaja de esta práctica aunque pueden ser asociaciones útiles ante la presencia de efectos secundarios o intolerancias al MTX, en estos supuestos la leflunomida es el fármaco del que se dispone más información.

El anakinra es otro fármaco biológico que ha demostrado su eficacia frente a placebo tanto en su acción contra los síntomas de la AR como en su progresión radiográfica.

Existe la percepción generalizada de que su eficacia es inferior a los anti-TNF. Estudios no controlados han mostrado su eficacia, y posible superioridad a los FAME y resto de TBs, en el tratamiento de la enfermedad de Still tanto del niño como del adulto, siendo posiblemente el fármaco de elección. Otros dos nuevos agentes con la indicación de tratamiento de la AR son el rituximab, anti-CD20, utilizando ampliamente en linfomas, y el abatacept, que es una proteína de fusión constituida por el receptor CTLA4

unido a IgG humana. En estudios controlados, los dos fármacos han demostrado su eficacia en pacientes con AR rebelde al MTX, y a fallo de anti-TNF, tanto por ineficacia como por efectos secundarios. Estos 3 últimos agentes son potencialmente útiles como TB inicial en pacientes en que esté contraindicado el tratamiento con anti-TNF, como podrían ser las enfermedades desmielinizantes o la insuficiencia cardíaca.

No se conoce la posible eficacia de la suma de más de un fármaco del grupo de la TB, no recomendándose en ningún caso, incrementando de forma significativa la posibilidad de efectos secundarios y de infecciones.

El objetivo del tratamiento de la AR es conseguir la remisión de la enfermedad, en la actualidad aún se considera una enfermedad crónica, sin curación. Sin embargo la remisión es posible en una proporción importante de enfermos. Si ésta no es posible se debe controlar la actividad de la enfermedad lo mejor posible, buscando los objetivos de alivio sintomático, preservación de la capacidad funcional, tanto para las actividades cotidianas como las laborales, mantener la calidad de vida. Se debe pretender enlentecer o detener la lesión estructural articular y prevenir la comorbilidad y la mortalidad relacionadas con la AR.

Una vez iniciado el tratamiento con anti-TNF, debe valorarse el paciente de forma estrecha para detectar posibles efectos secundarios y evaluarse la respuesta terapéutica a los 4 meses. En el momento actual no se dispone de información para poder avalar una retirada de la TB una vez ésta sea efectiva, debe continuarse de forma indefinida y realizarse monitorizaciones cada 3-6 meses. En ausencia de respuesta o pérdida de la misma, el infliximab se puede aumentar la dosis a 5 mg/Kg o bien disminuir el plazo de administración a cada 6 semanas, esta posibilidad no existe con las otras TBs, aunque el adalimumab ha sido utilizado ocasionalmente de forma semanal. Otra consideración a tener en cuenta es que si el rituximab ha sido eficaz y pierde eficacia después de un ciclo de tratamiento, se puede volver a administrar a partir de los 6 meses.

Espondiloartropatías

Las ESPs son un grupo heterogéneo de enfermedades reumáticas que comparten unas características inmunogenéticas, destacando una predisposición por ser portador del HLA-B27, clínicas, radiológicas y de

buena respuesta al tratamiento con AINE . Se incluyen en este grupo la espondilitis anquilosante (EA), las artritis reactivas, la artritis psoriásica (APS), la artritis asociada a las enfermedades inflamatorias intestinales (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), un subgrupo de la artritis crónica juvenil (Espondilitis anquilosante juvenil) y las ESP indiferenciadas, que no cumplen criterios de ninguna de las entidades citadas con anterioridad, aunque se sabe que muchas pueden ser un estadio precoz y se definirán con el tiempo.

Se considera que la prevalencia de las ESPs oscila entre el 0,1 y 2'5% de la población, presentando marcadas diferencias según la raza y el ámbito geográfico estudiados. La evolución clínica de las ESPs suele mostrar una tendencia a anquilosis, discapacidad y deterioro de la calidad de vida. Entre las manifestaciones clínicas las localizaciones más frecuentes son el raquis y las articulaciones sacroilíacas (síndrome pelvi-raquídeo). Cuando afectan a las articulaciones periféricas suelen tener preferencia por las articulaciones de las extremidades inferiores, de forma oligoarticular y asimétrica.

En general cualquiera de las ESPs puede presentar manifestaciones extraarticulares, siendo la uveítis la más frecuente, y otras como uretritis, colitis, lesiones cutáneas, lesiones cardíacas (en forma de bloqueos cardíacos o insuficiencia aórtica), fibrosis apical pulmonar u osteoporosis, entre otras.

El control de la evolución de las ESPs se realiza con tests que analizan preguntas de actividades diarias, los más utilizados son el BASDAI, así como valoración de los reactantes de fase aguda, valoración global y recuento de entesitis. En relación a la APS, especialmente en la forma poliarticular, se utilizan medidores similares a la AR.

El tratamiento de la EA se basa fundamentalmente en el uso de fármacos AINE y terapia física. Existe escasa evidencia sobre la eficacia de los FAME como el MTX, la leflunomida, las sales de oro, los anti-maláricos u otros en las ESPs. Existen datos que orientan que quizás la sulfasalazina sea parcialmente eficaz en las manifestaciones periféricas articulares de la EA. Algunos estudios demuestran que el MTX, la ciclosporina, la sulfasalazina y la leflunomida son eficaces en el tratamiento sintomático de las formas periféricas de la APS, sin embargo ninguno de ellos parece ser beneficioso en la progresión del daño estructural.

Un número importante de pacientes afectados de ESP no responde a los AINE ni a los FAME. Durante los últimos años han aparecido distintos estudios controlados en pacientes con EA y APS que han demostrado el beneficio clínico de los anti-TNF. Los tres anti-TNF, infliximab, adalimumab y etanercept han demostrado ser eficaces tanto en el tratamiento de la EA como en la APS y en la actualidad están aceptados para su tratamiento en pacientes refractarios a la terapia convencional. Las dosis terapéuticas son iguales a las de la AR a excepción del infliximab que se pauta a una dosis de 5 mg./kg. Ninguno de ellos ha presentado una superioridad sobre los demás, la indicación dependerá del criterio clínico y de circunstancias especiales. Sin embargo parece ser que los anticuerpos monoclonales (infliximab y adalimumab) son más eficaces en las ESPs relacionadas con enfermedad de Crohn o en las uveítis. En las ESPs, a diferencia de la AR, el anti-TNF se suele prescribir en monoterapia, a excepción de la APS dónde suele pautarse conjuntamente con MTX, aunque no hay evidencia clara de mayor eficacia ni disminución de toxicidad.

El objetivo ideal del tratamiento en la EA es conseguir la remisión de la enfermedad. Al ser un objetivo demasiado ambicioso en muchos pacientes, se intentará reducir al mínimo la inflamación para mejorar la artritis, entesitis, rigidez raquídea, articular periférica y mantener en la medida de lo posible la capacidad funcional y la calidad de vida. Obviamente, controlar el daño estructural sería otro objetivo deseable, aunque existe controversia de qué fármacos son capaces de conseguirlo, únicamente algún ensayo clínico ha mostrado datos que indican una parada de la evolución radiológica características de las ESPs. Los protocolos clínicos actuales tienen la prioridad de un diagnóstico precoz ya que se ha objetivado una mejoría en el pronóstico tras un tratamiento adecuado desde el inicio de la enfermedad.

La indicación de la TB en las ESPs depende de la enfermedad de que se trate y de las manifestaciones clínicas que se presenten. Si la raquialgia inflamatoria es la principal manifestación, deben haberse ensayado al menos dos AINEs con potencia antiinflamatoria conocida, a dosis plenas, al menos durante tres meses, sino presenta toxicidad o contraindicación. El fallo de respuesta a este tratamiento se valora según aumento de reactantes de fase aguda (VSG y PCR), resultado del BASDAI,

presencia de rigidez raquídea y valoración global del paciente. Si además han aparecido manifestaciones articulares periféricas debe haberse utilizado sulfasalazina a dosis de 2-3 g/día durante al menos 3 meses. Es recomendable practicar infiltraciones con glucocorticoides locales si las manifestaciones son mono u oligoarticulares, así como en las entesitis o dactilitis. Se considera fracaso terapéutico si persiste artritis o entesitis con aumento de reactantes de fase aguda y una disminuida valoración global del paciente.

En relación a la APS con manifestaciones poliarticulares se recomienda al menos uno de los FAME habitualmente usado ante esta indicación, nos referimos al MTX a dosis de al menos 20-25 mg. /semana, sulfasalacina 2-3 gr./día, ciclosporina A 3-5 mg./Kg./día o leflunomida 20 mg./día al menos durante 3 meses.

Existen otras indicaciones de TB en las ESPs, se trata de pacientes determinados donde, aún habiéndose logrado el objetivo terapéutico, se objetive progresión radiológica o una afectación de una articulación o entesis que provoque una marcada impotencia funcional, así como aparezcan manifestaciones extraarticulares no controladas como la uveítis anterior aguda de difícil control o de repetición, o manifestaciones cutáneas, como por ejemplo psoriasis extensa, refractarias a los tratamientos habituales.

Al igual que en la AR, un fármaco anti-TNF puede ser eficaz ante el fracaso de otro, tampoco se dispone de información de la posibilidad de espaciamiento del tratamiento o retirada una vez éste es efectivo, recomendándose continuar la pauta eficaz de forma permanente.

Conclusión

La terapia biológica ha representado un avance significativo en el tratamiento de varias enfermedades reumáticas como la artritis reumatoide y las espondiloartropatías. El elevado coste de estos fármacos, así como la posibilidad de aparición de efectos adversos, aconsejan un conocimiento exhaustivo de tales enfermedades, así como de las indicaciones precisas en los pacientes que las padecen. El tratamiento precoz tanto de la AR como de las ESPs mejora el pronóstico y disminuye la progresión radiológica que es la marca de la evolución de tales enfermedades.

Es recomendable seguir un protocolo consensuado tanto en la indicación de la TB como en el seguimiento de la respuesta clínica y en la detección precoz de efectos secundarios, por tales razones estos pacientes deben ser estudiados en unidades especializadas en estas enfermedades reumáticas de forma estrecha e individualizada.

Bibliografía recomendada

- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-24

- Carmona L, Villaverde V, Hernández et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology* 2002; 41(1): 88-95

- Rodríguez Valverde V, Cáliz R, Álvaro-Gracia JM, Marengo JL, Mulero J, Tornero J, et al. III Actualización del Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre terapia biológica en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2006;2 Supl 2:S52-9

- Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M et al. Infliximab versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *Lancet* 1999;354:1932-9

- Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, Van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*. 2006;54:26-37

- Klareskog L, Van der Heijde D, De Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;363:675-81

- Genovese MC, Bathon JM, Fleischmann RM, Moreland LW, Martín RW, Withmore JB, et al. Longterm safety, efficacy, and radiographic outcome with etanercept treatment in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32:7

- Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor inhibition. *N Engl J Med*. 2005;353:1114-23

- Higashida J, Wun T, Schmidt S, Naguwa SM, Tuscano JM. Safety and efficacy of rituximab in patients with rheumatoid arthritis refractory to disease modifying antirheumatic drugs and anti-tumor necrosis factor-alpha treatment. *J Rheumatol*. 2005;32:2109-15

- Classification of spondyloarthropathies. En: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weissman MH, editores. *Rheumatology*. Edinburgh: Mosby (Elsevier); 2003. p. 1149-51

- Gran JT, Husby G. The epidemiology of ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum*. 1993;22:319-34

- Panel de expertos de la Sociedad Española de Reumatología. Primer documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de antagonistas del TNF alfa en las espondiloartritis. *Reumatol Clin*. 2005;1:32-7

- Calin A, Dijkmans BA, Emery P, Hakala M, Kalden J, Leirisalo-Repo M, et al. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1594-600

- Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet*. 2000;356:385-90

- Van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens J, Dewoody K, Williamson P, Braun J. Efficacy and safety of infliximab in patients with spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum*. 2005;52:582-91

- Antoni CE, Krueger GC, De Vlam K, Birba C, Beutler A, Guzzo C, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: Results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64:1150-7

- Haibel H, Rudwaleit M, Brandt HC, Grozdanovic Z, Listing J, Kupper H, et al. Adalimumab reduces spinal symptoms in active ankylosing spondylitis: clinical and magnetic resonance imaging results of a fifty-two-week open-label trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54:678-81

- Van der Heijde D, Da Silva JC, Dougados M, Geher P, Van der Horst-Bruinsma I, Juanola X, et al. Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1572-7

- Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EH. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-

bo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3279-89

- Galor A, Perez VL, Hammel JP, Lowder CY. Differential effectiveness of etanercept and infliximab in the treatment of ocular inflammation. *Ophtalmology.* 2006;113:2317-23

- Cantina F, Niccoli L, Benucci M, Chindamo D, Nannini C, Olivieri I, et al. Switching from infliximab to once-weekly administration of 50 mg etanercept in resistant or intolerant patients with ankylosing spondylitis: results of a fifty-four week study. *Arthritis Care Res.* 2006;55:812-6



Inmunoterapia en hematología

J. Besalduch

Introducción

Desde la introducción de la administración de la inmunoglobulina anti-D para profilaxis de la isoimmunización Rh del recién nacido, en madres Rh negativas, no ha existido ningún tratamiento inmunológico efectivo en Hematología hasta la aparición de los anticuerpos monoclonales, dirigidos contra epítopes de células tumorales.

El primer fármaco que ha abierto un camino para el tratamiento de las enfermedades hematológicas es el rituximab, un anticuerpo monoclonal híbrido de ratón y humano fabricado por ingeniería genética. A partir de este, existe una larga lista de anticuerpos monoclonales (ACMO) diseñados para incidir en células que poseen un determinado antígeno contra el cual van dirigidos.

Existen dos ACMO's aprobados antes que el rituximab; el ortoclone CD3 para evitar el rechazo de los trasplantes de órganos y el Reo-Pro, dirigido contra las glicoproteínas de membrana GP2a/3b de las plaquetas en la angioplastia.

Desde entonces disponemos de unos 14 ACMO's dirigidos al tratamiento de diversas patologías.

Rituximab

ACMO de actividad anti-CD20. Molécula quimérica de ratón y hombre. Se une a los receptores de membrana de las células con CD 20 produciendo su destrucción. El mecanismo de apoptosis parece ligado a la actividad del complemento de la acción natural killer (NK).

Los estudios clínicos disponibles indican que unido a la quimioterapia convencional produce un porcentaje mayor de respuestas si lo comparamos sólo con la quimioterapia. Esta acción es especialmente importante en el ámbito de los linfomas foliculares, linfomas del manto, la leucemia linfática crónica y linfomas difusos de célula grande. Esta ventaja tam-

bién se observa en las curvas de supervivencia global y en las de supervivencia libre de recidiva.

Otra área de investigación, en la que el rituximab ha demostrado su utilidad, es en el mantenimiento de la respuesta. Así se ha visto que en linfomas foliculares, en un estudio aleatorizado entre mantenimiento con rituximab una vez conseguida la respuesta y abstención terapéutica, la rama de mantenimiento con rituximab obtenía significativamente mayor supervivencia.

En ciertas enfermedades benignas hematológicas también se ha utilizado el fármaco para obtener remisiones, al fallar los tratamientos de primera línea. Se ha utilizado en pacientes con Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), anemia hemolítica autoinmune (AHAI), síndrome de Evans y en hemofílicos con inhibidores.

Todas estas patologías son de carácter autoinmune. Se piensa que la inhibición de los linfocitos B pudiera frenar la respuesta inmune hacia los tejidos del propio organismo.

Otra patología en la que el Rituximab se ha encontrado efectivo es el la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT). Se ha utilizado en pacientes refractarios a las plasmaféresis y recambios plasmáticos.

Ibritumomab (Zevalin)

Se trata de un ACMO de especificidad anti-CD20 unido a un isótopo radiactivo (Itrio 90), mediante el tiutexano. Este isótopo radiactivo emite radiación beta que origina un fuego cruzado hacia el tumor en donde se ha adherido el ACMO. Al ser una radiación beta permite su utilización en régimen ambulatorio sin peligro de irradiación para las personas que conviven con el paciente. Hace que los tejidos normales queden sin dañar y en comparación con la irradiación exógena permite dirigir la irradiación hacia los tejidos tumorales exclusivamente.

Está aprobado para el tratamiento de los linfomas foliculares en segunda línea

Mepoluzimab

El síndrome hipereosinofílico (SHEO) no tenía un tratamiento eficaz a pesar de la respuesta parcial a los corticoides en algunos pacientes, hasta la aparición del Imatinib (inhibidor específico de una serie de tirosin-quinasa). Sin embargo este efecto terapéutico solamente se produce en aquellos SHEO que presentan la fusión del gen del receptor del factor derivado de las plaquetas (PDGFR) con el gen FIPILI del cromosoma 4, que codifica una tirosin-quinasa anómala. En aquellos pacientes de SHEO sin dicho reordenamiento, el ACMO mepoluzimab, dirigido contra la interleuquina 5, produce respuestas que hacen posible la reducción o suspensión del tratamiento con corticoides.

Eculizumab

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad adquirida de escasa incidencia, que en general es grave y cursa con anemia hemolítica crónica con crisis agudas, trombosis venosa y aplasia medular. El eculizumab es un ACMO humanizado que se une a la proteína C5 del complemento impidiendo su separación en C5a y C5b previniendo la generación del complejo terminal C5b-9, que es responsable de la lisis de los hematíes afectados por esta alteración. Es altamente eficaz en la prevención de las crisis hemolíticas, aunque tiene dos inconvenientes, uno su gran coste económico, ya que debe darse de forma continuada y otro que los enfermos que lo reciben son más susceptibles a infecciones meningo-

cócicas, siendo imprescindible la vacunación antes de comenzar el tratamiento. Antes de la aparición de este fármaco el tratamiento de la HPN se basaba en las transfusiones periódicas o el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, que está reservado en los casos de pacientes jóvenes que disponen de un donante.

Se encuentra en fase de investigación el galiximab para tratar el linfoma folicular y el lumiliximab para la leucemia linfática crónica.

Bibliografía

Baccarani M, Cilloni D, Rondoni M, et al, The efficacy of imatinib mesylate in patients with FIP1L1-PDGFR-positive hypereosinophilic syndrome. Results of a multicenter prospective study. *Haematologica* 2007; 92:1173-1179.

Rothenberg ME, Klion AD, Roufosse FE, et al. Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. *N Engl J Med* 2008;358:1215-28.

Dmytrijuk A, Robie-suh K, Cohen MH, Rieves D, Weiss K, Pazdur R. FDA report: eculizumab (Soliris) for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *The Oncologist* 2008;13:993-1000

Plsker GL, Figgitt DP. Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs* 2003;63(8):803-43



Terapéutica biológica en la enfermedad de Crohn y en la colitis ulcerosa

C. Dolz

Concepto

La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa son las dos enfermedades que se agrupan, por sus similitudes, bajo el término genérico de enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

La preocupación social por ambas enfermedades se ha acrecentado en los últimos años dado que, no conociéndose sus causas, afectan a individuos jóvenes a los que incapacitan desde el punto de vista social y deterioran gravemente su calidad de vida.

Ambas enfermedades son la consecuencia de una inflamación crónica del tubo digestivo de causa desconocida, aunque se sospecha que, bajo la influencia de ciertos factores genéticos y algunos factores ambientales, se desencadena una respuesta autoinmunitaria de carácter crónico y progresivo en la totalidad del organismo, aunque de modo predominante en el tubo digestivo.

Aunque ambas enfermedades inflamatorias intestinales (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) pueden aparecer a cualquier edad, el 30% de los casos se inician entre los 10 y los 19 años y la mayoría entre los 15 y los 35 años. La edad media en la cual se establece el diagnóstico es de unos 27 años, por lo que debe considerarse como una enfermedad de personas jóvenes.

En cuanto a la presencia de la enfermedad en relación al sexo, no hay diferencia significativa entre el femenino y el masculino. En los europeos descendientes de judíos la posibilidad de padecer una enfermedad inflamatoria intestinal es unas cinco veces mayor que en el resto de la población, así como también en los que tienen un antecedente familiar cercano: entre aquellos individuos en los que tanto el padre como la madre padecen o padecieron la enfermedad, la posibilidad de sufrirla es del 50%. Para los que viven en áreas urbanas o en un país industrializado, se incrementa la probabilidad de sufrir una enfermedad inflamatoria intestinal.

A pesar de las similitudes patológicas entre ambos tipos de enfermedad inflamatoria intestinal, existen algunas diferencias. Mientras que en la enfermedad de Crohn la inflamación de la mucosa puede aparecer en cualquier lugar del tubo digestivo, desde la boca hasta el ano, y extenderse desde la mucosa hasta las capas más profundas de la pared, en la colitis ulcerosa la inflamación se limita estrictamente a la capa mucosa de la pared del colon y del recto.

La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa comparten los siguientes síntomas y signos:

- Diarrea crónica, causada por la inflamación de la mucosa en las áreas afectadas.
- Dolor abdominal cólico, debido a las dificultades que presenta el paso de su contenido a través de segmentos en los que la pared intestinal se encuentra engrosada o a alteraciones en el peristaltismo intestinal.
- Sangre en las heces.
- Astenia relacionada con la anemia por la pérdida de sangre en las heces.
- Fiebre en los casos graves con intensa reacción general del organismo ante la autoagresión inmunitaria. Además, en la enfermedad de Crohn, la inflamación de la pared del intestino delgado dificulta la absorción a su través de los alimentos convertidos en nutrientes, lo que contribuye a la pérdida de peso.

A pesar de estas similitudes sintomáticas existen claras diferencias entre enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa:

- En la enfermedad de Crohn, aunque las lesiones predominan en la porción más distal del intestinal delgado (el íleon) e incluso en la más proximal del colon, no obstante pueden aparecer en cualquier lugar del tubo digestivo, desde la boca al ano. Las zonas de la pared intestinal afectadas por la inflamación, en las que se desarrollan úlceras, se extienden discontinuamente por la mucosa digestiva, a modo de segmentos separados por áreas sanas.

- En la colitis ulcerosa, por el contrario, la inflamación, en la que pueden desarrollarse úlceras pequeñas que sangran, sólo afecta al colon y al recto, se limita a la mucosa y se extiende de modo continuo, y no en forma de islotes por lo general.

Bases terapéuticas

El tratamiento de la enfermedad lo constituyen una serie de fármacos que de forma secuencial se introducen en función de la gravedad de la enfermedad. En el primer nivel de tratamiento se incluyen el ácido 5-aminosalicílico, algunos antibióticos como el metronidazol, el ciprofloxacino y esteroides de liberación tópica o ileal como la budesonida. En el segundo nivel de tratamiento se incluyen los corticosteroides, la azatioprina, la 6-mercaptopurina y el methotrexate. Hasta hace sólo una década el tercer nivel lo constituía el tratamiento quirúrgico rescectivo. En la actualidad el tercer nivel lo ocupan un conjunto de fármacos denominados “biológicos” constituidos los inhibidores de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y los inhibidores de las moléculas de adhesión de leucocitos. (Figura 1 y Figura 2)

Tratamiento de mantenimiento de la remisión

Una vez se consigue la remisión del brote de actividad en la EII, el objetivo terapéutico debe orientarse hacia un mantenimiento de la remisión. En este sentido, no se ha demostrado que ninguno de los fár-

macos utilizados en el primer nivel terapéutico sea eficaz en la Enfermedad de Crohn, aunque el ácido 5-aminosalicílico podría ser útil a dosis de 4 gr / día en determinados casos. Por el contrario, el ácido 5-aminosalicílico es eficaz definitivamente en el mantenimiento de la remisión en la colitis ulcerosa.

En el segundo nivel terapéutico, el único grupo de fármacos que se ha demostrado eficaz para mantener en remisión la actividad, tanto de la Enfermedad de Crohn como de la colitis ulcerosa, son los inmunomoduladores.

La práctica tradicional de tratamiento de la EII, consiste en tratar con los fármacos con menor eficacia pero con mejor perfil de seguridad. Es decir, ir de menos a más. Utilizando los corticoides para conseguir la remisión de los brotes de actividad que no se consiguen controlar con los fármacos de primer nivel terapéutico.

Actuación sobre la historia natural

Los objetivos tradicionales del tratamiento de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa han sido la inducción y el mantenimiento de la remisión de la actividad inflamatoria. La introducción del tratamiento biológico ha suscitado la posibilidad de modificar la historia natural de ambas enfermedades, modificando de forma significativa parámetros tales como la dependencia a los corticoides, la duración de la enfermedad en la mucosa intestinal, la reducción



Figura 1. Pirámide terapéutica clásica



Figura 2. Pirámide terapéutica actual.

en la hospitalización y la necesidad de tratamiento quirúrgico.

Tratamiento biológico

Los agentes biológicos son anticuerpos creados para atacar componentes específicos de la cascada inflamatoria que aparece en la Enfermedad de Crohn y en la colitis ulcerosa. Los estudios pilotos randomizados y controlados han demostrado que cuatro fármacos pueden ser eficaces en el tratamiento de la Enfermedad de Crohn, unos ya se han comercializado, otros pueden serlo próximamente. Estos fármacos son tres inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF): (infiximab, adalimumab y certolizumab) y una α -4 integrina inhibidor de la molécula de adhesión de leucocitos (natalizumab). En la colitis ulcerosa, el infiximab es el único fármaco que ha mostrado efectividad en el mantenimiento y remisión de la colitis ulcerosa leve o moderada.

La literatura médica más relevante que refrenda estas indicaciones es la siguiente:

Infiximab en la Enfermedad de Crohn. Lancet. 2002

Infiximab	1 año	significación
5 m g /kg (0,2,6 semanas + mantenimiento)	29%	P < 0,007
Placebo	9%	

Infiximab en la colitis ulcerosa. N Engl J Med. 2005

Infiximab	1 año	significación
5 m g /kg (0,2,6 semanas + mantenimiento)	45%	P < 0,001
Placebo	20%	

Adalimumab en la Enfermedad de Crohn moderada o grave. Gastroenterology. 2007

Adalimumab	1 año	significación
40 mg sc. / semana	36%	P < 0,001
Placebo	12%	

Cetrolizumab en la Enfermedad de Crohn. N Engl J Med. 2007

Cetrolizumab	6 meses	significación
400 mg / 4 semanas	48%	P < 0,001
Placebo	29%	

Natalizumab en la Enfermedad de Crohn. N Engl J Med. 2005

Infiximab	1 año	significación
5 m g /kg (0,2,6 semanas + mantenimiento)	29%	P < 0,007
Placebo	9%	

Es decir, en la Enfermedad de Crohn se ha demostrado que el infiximab, el adalimumab son eficaces tanto en la inducción como en el mantenimiento de la remisión. Mientras que el cetrolizumab y el natalizumab pueden ser eficaces en el mantenimiento de la remisión en brotes de actividad de intensidad moderada o grave. Sin embargo, la bibliografía que sustenta todo ello es más consistente y amplia con infiximab y con adalimumab.

En la colitis ulcerosa el único agente biológico efectivo en la inducción y mantenimiento de la remisión, es el infiximab en brotes de actividad moderada o grave.

A día de hoy, en España, los únicos fármacos comercializados son infiximab y adalimumab. Los resultados de eficacia, entre ambos fármacos, en la Enfermedad de Crohn en -"naive patients"- son equiparables a corto plazo, a largo plazo, probablemente en la enfermedad fistulizante y en su perfil de seguridad. La principal diferencia residiría en la vía de administración, intravenosa en infusión de 2 horas cada 8 semanas para el infiximab, y subcutánea cada 2 semanas para el adalimumab.

Infiximad y Adalimumab. Dosis y vía de administración

	Dosis inducción	de	Dosis mantenimiento	de	Vía de administración
Infiximab	5/mg/Kg (0 ,2,6 semanas)		5 mg/kg/cada 8 semanas	8	intravenosa
Adalimumab	160,80 mg (0,4 semanas)		40 m g/ cada 2 semanas	2	Subcutánea

Inmugenicidad creada por el tratamiento biológico

Los anticuerpos anti-TNF crean inmunogenicidad, dada su condición de proteínas exógenas. Ello se traduce en la formación de autoanticuerpos dirigidos contra los anti-TNF. Con el paso del tiempo, estos los anti-TNF ven reducida su eficacia y se aumenta la probabilidad de reacciones post infusionales al infiximab. Para evitar estos dos efectos colaterales se ha recomendado la administración, de forma concomitante, de azatioprina o 6-mercaptopurina. Sin embargo, recientemente se han descrito algunos casos de linfoma hepato esplénico en pacientes afectos de Enfermedad de Crohn en edad pediátrica, que recibían tratamiento concomitante con infiximab e inmunosupresores. Una alternativa a la utilización simultánea de inmunosupresores puede ser el mantener un programa estable de infusión de anti-TNF, que se

establecería en 8 semanas para infliximab y 2 semanas para el adalimumab.

La inmunogenidad puede conllevar la pérdida de eficacia del infliximab. Antes de considerar este hecho como verdadero, debe descartarse una serie de circunstancias como: la ausencia de actividad inflamatoria de forma cierta, las formas de enfermedad estenóticas, síntomas relacionados con síndrome del intestino corto, o inclusive el síndrome del intestino irritable. Para los casos de verdadera disminución, pérdida o acortamiento del periodo de eficacia a la terapéutica biológica, la estrategia recomendada es el aumento de la dosis a 10 mg/Kg o bien disminuir el periodo de infusión a 4 o 6 semanas. Otra opción en estos casos, al igual que para los pacientes que presentan reacciones postinfusionales al infliximab, es la introducción de un anticuerpo anti-TNF diferente, el adalimumab a dosis e intervalos estándar. En aquellos pacientes que no responden, de entrada al tratamiento con infliximab, es probable que tampoco lo hagan con adalimumab.

Bases para situar en el tercer nivel terapéutico a los agentes biológicos

Existen tres factores que favorecen que los agentes biológicos se sitúen en el tercer nivel terapéutico en la EII. El primer factor es perfil de seguridad en su utilización a largo plazo. El segundo es el coste económico. El tercero es el que ni mucho menos todos los pacientes van a necesitar el tratamiento con fármacos biológicos, a lo largo de su vida, para tener un control satisfactorio de su EII.

El tratamiento con inhibidores del factor de necrosis tumoral α se asocia a un riesgo superior de infecciones oportunistas, entre las que destacan la tuberculosis y la infección por pneumocystis. También existe un riesgo pequeño, pero superior al riesgo normal de desarrollar linfoma. De forma ocasional, se han comunicado casos de linfoma de células T con infliximab y leucoencefalopatía multifocal progresiva con natalizumab.

Bases para situar en un nivel terapéutico precoz a los agentes biológicos

La hipótesis que sustentaría esta estrategia se cimentaría en que los agentes biológicos serían capaces de modificar en sentido positivo la historia natural de la enfermedad, produciendo una mejoría de la dependencia a los corticoesteroides, reduciendo la

necesidad de intervenciones quirúrgicas y promoviendo una curación de la enfermedad en la mucosa intestinal. En la artritis reumatoide, la estrategia de introducir la terapia biológica de forma precoz, ha demostrado una mejoría clínica funcional de los pacientes y una disminución de las lesiones radiológicas al cabo de 1 y 2 años de tratamiento. En niños afectos de Enfermedad de Crohn, está emergiendo información que indicaría que el tratamiento precoz con agentes biológicos en fases iniciales de la enfermedad, podría mejorar la historia natural. También en adultos afectos de enfermedad de Crohn y tratados con fármacos biológicos, los resultados podrían ser mejores si se tratan a pacientes con enfermedad inferior a 2-3 años de evolución, que si se tratan pacientes con una mayor duración de la enfermedad. Esta línea argumental se sustenta en pocos estudios y los datos no tienen un periodo evolutivo suficiente para soportar de forma concluyente la tesis que tratar a los pacientes de enfermedad de Crohn de forma precoz con terapia biológica presenta ventajas sobre la historia natural de la enfermedad.

Enfoque racional del tratamiento biológico

Se puede opinar que la estrategia de iniciar el tratamiento biológico de forma precoz puede ofrecer un beneficio en aquellos pacientes que un riesgo elevado de presentar una evolución desfavorable de forma rápida. La predicción de un curso desfavorable ante un paciente que presenta debut de su enfermedad, equivale a adivinar la historia personal de la enfermedad en un paciente dado. A nadie se escapa que esta tarea de predicción no está resuelta hoy en día, pues permanece sujeta a múltiples factores endógenos y exógenos. Se podría apuntar como posibles factores de evolución desfavorable la necesidad de corticoesteroides a dosis elevadas o la pancolitis grave en el debut de la enfermedad, más de dos episodios de ingreso hospitalario por crisis de actividad durante un periodo de un año, la corticodependencia permanente a los 12 meses de diagnosticarse la enfermedad, la ausencia de control clínico a pesar de tratamiento intensivo durante los primeros 12 meses de la enfermedad. En consecuencia, aquellos pacientes en los que concurren algunos de estos factores, podrían ser candidatos a iniciar tratamiento con fármacos biológicos precozmente, soslayando niveles intermedios de tratamiento

Por el contrario, aquellos pacientes que puedan controlarse con los fármacos del primer nivel de trata-

miento, aquellos que se controlarían con inmunosupresores o aquellos que puedan precisar de forma muy ocasional y esporádica corticoesteroides no serían candidatos a recibir tratamiento biológico de forma precoz.

El refinamiento estratégico terapéutico consistiría en adivinar, con alta precisión, aquellos pacientes que fueran a sufrir una EII grave y proceder a administrarles el tratamiento biológico de forma precoz, puesto que podrían modificar la historia natural de la enfermedad. Esta predicción clínica constituye un reto candente, que nos plantea la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa a los gastroenterólogos.

Bibliografía

1. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P; ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002 May 4;359(9317):1541-9.

2. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, Schreiber S, Li J, Kent JD, Pollack PF. Adalimumab for maintenance of clinical res-

ponse and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*. 2007 Jan;132(1):52-65.

3. Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, Feagan BG, Hanauer SB, Lawrance IC, Panaccione R, Sanders M, Schreiber S, Targan S, van Deventer S, Goldblum R, Despain D, Hogge GS, Rutgeerts P; International Efficacy of Natalizumab as Active Crohn's Therapy (ENACT-1) Trial Group; Evaluation of Natalizumab as Continuous Therapy (ENACT-2) Trial Group. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2005 Nov 3;353(18):1912-25.

4. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OØ, Hanauer SB, McColm J, Bloomfield R, Sandborn WJ; PRECISE 2 Study Investigators. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19;357(3):239-50.

5. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005 Dec 8;353(23):2462-76.



Terapéutica biológica en la psoriasis

A. Vila, R. Taberner, C. Nadal

Introducción

La psoriasis es una enfermedad cutánea inflamatoria crónica que afecta al 2% de la población y supone un importante impacto físico y emocional en la calidad de vida de los que la padecen. Se acompaña de una artropatía psoriásica entre el 5 y el 36% de los casos y hasta un 25% de los pacientes presentan una psoriasis moderada o grave que requiere tratamiento sistémico o con fototerapia¹. Hasta el momento no hay ningún tratamiento curativo; por tanto, el propósito es minimizar la extensión y la gravedad de la enfermedad hasta el punto que no altere sustancialmente la calidad de vida del paciente. Los tratamientos sistémicos clásicos disponibles (metotrexato, acitretina y ciclosporina) y la fototerapia se asocian a potenciales efectos secundarios graves, sobre todo en tratamientos prolongados, y por ello se utilizan de forma rotatoria, combinada o secuencial, para disminuir el riesgo de toxicidad. La terapia biológica es el último eslabón terapéutico incorporado y ha supuesto, en cierta forma, una revolución en cuanto al modo de enfocar el manejo de los pacientes.

Etiopatogenia de la psoriasis

La psoriasis es una enfermedad multifactorial, en la que intervienen la acción conjunta de numerosos genes y una serie de factores desencadenantes (estrés, infecciones, fármacos, factores hormonales,...) capaces de propiciar o exacerbar un brote previo de psoriasis en los individuos predispuestos. Los mecanismos patogénicos por los cuales la situación previa daría lugar a la psoriasis clínica son parcialmente conocidos y se ha reconocido el papel de las células T como principales efectoras en la patogenia de la enfermedad, de modo que actualmente existe cierta unanimidad en considerar la psoriasis como una enfermedad inmunológica mediada por células T. El resultado final de la reacción inmune celular da lugar a una hiperproliferación epidérmica y queratinización alterada, angiogénesis y proliferación vascular, así como a una infiltración por células inflamatorias, que en la clínica se traduciría en la formación de la placa de psoriasis.

Formas de valoración de la psoriasis

En la última década se han realizado numerosos estudios clínicos de fase I-III con fármacos biológicos para la psoriasis. Los índices más utilizados para analizar la respuesta al tratamiento son el PASI (Psoriasis Area and Severity Index), la evaluación del PGA (Physician's Global Assessment) y el índice de calidad de vida dermatológico (DLQI: Dermatology Life Quality Index). El PASI es un valor numérico que oscila entre 0 y 72 y mide el porcentaje de superficie afectada, la descamación, el eritema y la infiltración de las lesiones. Permite evaluar el grado de afectación, la respuesta al tratamiento y monitorizar la evolución del paciente con el tiempo y su respuesta a diferentes tratamientos, y hoy en día se ha convertido en el "patrón oro" de los ensayos clínicos. En la mayoría de los estudios clínicos realizados con fármacos biológicos se define el PASI superior a 10 ó 12 como criterio de inclusión definitorio de una psoriasis moderada a grave. El objetivo principal de los estudios es conocer el porcentaje de pacientes que alcanza por lo menos el 75% de mejoría de su PASI (PASI 75).

Indicaciones y contraindicaciones

Los fármacos biológicos aprobados para el tratamiento de la psoriasis son efalizumab, infliximab, etanercept y adalimumab. Están indicados en pacientes adultos con una psoriasis en placas moderada o grave, que no han respondido o que tienen contraindicada, o no toleran, otra terapia sistémica, incluyendo ciclosporina, metotrexato o PUVA. Las contraindicaciones son las mismas que para las enfermedades reumatológicas.

Efalizumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado antiCD11a que interfiere en la unión LFA-1/ICAM-1, la cual ocurre en diversos puntos del mecanismo patogénico de la psoriasis. Ello se traduce en un bloqueo de la activación de linfocitos T "vírgenes" en el ganglio, pero también, interfiere en la circulación y migración de los linfocitos T efectoras de memoria a la piel, bloquea la reactivación de dichos linfocitos T

- Unidad de Dermatología. Hospital Son Llatzer. Palma

en el foco inflamatorio e interfiere en la adhesión del linfocito T con el queratinocito en la epidermis.

Es el único fármaco biológico que se dispensa de forma ambulatoria. Es autoadministrado por el paciente de forma subcutánea. La primera dosis es de 0,7 mg/kg y después de 1 mg/kg semanalmente, hasta la semana 12 en la que se evalúa la respuesta. Si ésta no es la esperada, se debe suspender el tratamiento, con un solapamiento con el nuevo fármaco que se indique para prevenir un posible rebote de la enfermedad. En pacientes con buena respuesta se mantendrá el tratamiento, aunque también cabe la posibilidad de suspenderlo en cualquier momento, y reiniciarlo tras la reaparición de la enfermedad dado que la tasa de respuesta posterior es similar a la inicial. Se debe realizar una analítica básica mensual durante los tres primeros meses y luego cada tres meses durante el tratamiento continuado.

Respecto a la eficacia del fármaco, los estudios iniciales realizados en más de 3500 pacientes han demostrado que el porcentaje de pacientes que alcanzan un PASI ≥ 75 es de entre un 22 y un 39% (frente a un 2 y un 5% en el grupo placebo) y el PASI ≥ 50 se obtiene entre un 52 y un 61% (frente a un 14 y un 16% en el grupo placebo), con grados de eficacia obtenidos en el PGA y en los cuestionarios de calidad de vida similares. Las diferencias son significativas en relación a placebo ya entre la semana 2 y 4²⁻⁶. En el estudio CLEAR el tiempo medio de recidiva, tras la suspensión de efalizumab, es de 58 días y el retratamiento durante 12 semanas restablece el control de la enfermedad, con una mejoría media del PASI del 62,3%⁶. Un estudio realizado a lo largo de tres años ha demostrado que en terapia continua efalizumab mantiene la respuesta e incluso puede mejorar con el tiempo⁷.

Los estudios clínicos y la experiencia tras su comercialización han demostrado que se trata de un fármaco seguro, aunque los datos son más limitados en términos del número de pacientes tratados y la duración del tratamiento que los disponibles sobre las terapias con anti-TNF. Es un fármaco bien tolerado, no hepatotóxico ni nefrotóxico, y con un bajo riesgo de efectos adversos graves. Respecto al riesgo de infecciones, los análisis de seguridad a largo plazo demuestran que no aumenta su incidencia comparado con placebo. Si aparecen, suelen ser leves y no requieren interrumpir el tratamiento. No se ha detectado evidencia de infecciones oportunistas ni de reactivación de la tuberculosis. En los diferentes estudios, la incidencia de neoplasias malignas fue similar en las cohortes de

efalizumab y de placebo. Durante las primeras semanas de tratamiento puede aparecer un cuadro pseudo-gripal autolimitado. También pueden detectarse alteraciones hematológicas frecuentes como leucocitosis y linfocitosis; y más raras como la plaquetopenia, que suele aparecer entre la semana 8 y 12 y puede ser grave. Otros efectos secundarios conocidos son los cutáneos, en forma de una erupción de pápulas inflamatorias transitorias en cuello, pliegues y tronco, que no precisa la interrupción del tratamiento; de forma más rara, puede aparecer un brote inflamatorio generalizado de psoriasis, que requiere añadir un nuevo fármaco o bien suspender efalizumab. En un 6% de casos se han detectado anticuerpos antiefalizumab, los cuales no se relacionan con pérdida de eficacia ni efectos adversos.

Etanercept

Es una proteína recombinante completamente humana y dimérica, obtenida por la fusión de dos receptores solubles (p75) humanos naturales del TNF y la fracción constante (Fc) de una IgG1 humana.

Actúa mediante la unión reversible, competitiva, tanto al TNF- α como al TNF- β libre circulante y unido a membrana, evitando así su unión a los receptores específicos en la superficie celular de las células diana, lo cual conlleva la inhibición de la acción proinflamatoria del TNF. De esta manera, refuerza el mecanismo natural de inhibición del TNF, imitando el sistema de regulación fisiológico con dos ventajas añadidas: mayor afinidad y vida media más prolongada en plasma que los receptores solubles fisiológicos.

Se recomienda iniciar el tratamiento con 50 mg dos veces por semana administrados por el paciente por vía subcutánea y durante 12 semanas, dado que se obtienen mejores porcentajes de eficacia y mayor rapidez de acción, sin aumentar la toxicidad. En ese momento se evaluará la respuesta; si es superior al 75% se puede reducir la dosis a 25 mg dos veces por semana o 50mg una vez por semana y si es entre el 50-75%, dependerá del criterio médico la decisión de mantener la dosis o reducirla. El tratamiento se mantendrá hasta un máximo de 24 semanas; con posibilidad de repetirlo en un futuro, dado que los diferentes ciclos de tratamiento demuestran tasas similares de respuesta; no obstante, la tendencia es a utilizarlo como tratamiento de mantenimiento. Al interrumpir el fármaco no se ha descrito un efecto rebote y el tiempo de reaparición de las lesiones es variable, aunque suele ser alrededor de los tres meses.

Su eficacia se ha corroborado en múltiples estudios. En un estudio realizado a 652 pacientes, se observó que a las 24 semanas, el 44% de los pacientes tratados con 25 mg dos veces a la semana y el 59% de los pacientes con 50 mg de etanercept dos veces a la semana habían alcanzado el PASI 75, siendo la mejora ya evidente en la segunda semana de tratamiento⁸.

Los estudios indican que la reducción de la dosis de etanercept de 50 mg dos veces por semana a 25 mg dos veces por semana tras 12 semanas de tratamiento no supone un deterioro del control de la enfermedad en la semana 24. En el estudio que lo refleja, a las 12 semanas de tratamiento con 50 mg dos veces por semana, el 49% de los pacientes ha conseguido un PASI 75; y tras la reducción de la dosis, el 54% logró un PASI 75 en la semana 24, lo que demuestra el mantenimiento de la respuesta⁹. Los resultados a las 48 semanas en un estudio en fase III de 2 años de duración con etanercept 50 mg dos veces por semana demuestran la eficacia a largo plazo de la dosis mayor, sin aumento del riesgo de efectos adversos durante el tratamiento prolongado. A las 12 semanas del tratamiento con 50 mg dos veces por semana, se registró una respuesta PASI 75% en el 47% de los pacientes. Después de mantener el tratamiento durante 36 semanas más, el 63% de los pacientes logró una respuesta PASI 75¹⁰.

Es un fármaco bien tolerado en la mayoría de pacientes. No existen diferencias significativas con el placebo en la incidencia o el tipo de reacciones adversas descritas, con la excepción de las reacciones locales en el punto de inyección, que aparecen entre el 10 y el 20% de los pacientes y suelen ser leves o moderadas.

Tras su comercialización se han descrito diferentes procesos en pacientes tratados, como infecciones graves, neoplasias, insuficiencia cardíaca, enfermedades desmielinizantes, autoinmunes y hematológicas. Por ello, si existe alguna de estas situaciones se desaconseja el uso del fármaco, así como la valoración cuidadosa de la necesidad del tratamiento, en individuos con predisposición a ellas. En aproximadamente el 6% de los casos aparecen anticuerpos anti-etanercept, los cuales no son neutralizantes, ni se correlacionan con la efectividad o la aparición de efectos adversos.

Infliximab

Es un anticuerpo monoclonal quimérico formado por la unión de la región constante de la inmunoglobuli-

na humana y la región variable de origen murino específica para TNF- α . Neutraliza la actividad de TNF- α y se une con alta afinidad tanto a la forma soluble como a la transmembrana de TNF- α . Provoca, además, la lisis celular mediada por complemento de las células que sintetizan TNF- α .

Se administra mediante infusión endovenosa lenta; la dosis recomendada para la psoriasis es de 5 mg/kg y se administra en la semana 0, 2, 6 y después cada 8 semanas.

Los primeros estudios publicados en psoriasis demuestran que el tratamiento con infliximab es altamente eficaz para conseguir la remisión de la enfermedad. La mejora se empieza a observar ya en las primeras 2-4 semanas y alcanza su nivel máximo antes de la semana 10 en la mayoría de los casos. El 87% de los pacientes que recibieron un ciclo de inducción (5 mg/kg en las semanas 0,2 y 6) consiguió una respuesta PASI 75 a las 10 semanas. El tiempo transcurrido hasta sufrir una recaída tras el tratamiento de inducción varía mucho de una persona a otra y puede depender de la dosis inicial administrada¹¹⁻¹².

El estudio EXPRESS realizado en 378 pacientes y destinado a evaluar la eficacia de infliximab como tratamiento de mantenimiento hasta la semana 50, confirmó la tasa de respuesta del 80'4% (PASI 75) y del 57% (PASI 90) de los pacientes a la semana 10. El PASI 75 se mantiene en el 82% de los casos a la semana 24 y, posteriormente decae paulatinamente, aunque a la semana 50 el 60'5% de los pacientes que iniciaron el estudio y el 70'5% de los que recibieron el tratamiento completo según protocolo, mantienen una mejoría del 75% con respecto al PASI basal. El porcentaje de pacientes que mantienen una mejoría superior o igual al 90% del PASI inicial es del 45% y 55%, respectivamente¹³.

En el estudio EXPRESS II, los pacientes reciben un tratamiento de inducción (semana 0, 2 y 6) de 3 o 5 mg/kg, y posteriormente son asignados de forma aleatoria a recibir infusiones, con la misma dosis inicial, cada 8 semanas o según la respuesta clínica, hasta un total de 50 semanas. Los resultados de este estudio indican que la dosis de 5 mg/kg y la pauta fija ofrecen resultados superiores en cuanto al mantenimiento de la respuesta conseguida tras la inducción¹⁴. En los ensayos clínicos no se ha demostrado de forma significativa un aumento en el número de efectos adversos (incluyendo el porcentaje de infecciones, tumores, muertes o efectos secundarios graves en

general) excepto en lo que respecta a las reacciones infusionales. Éstas, son más frecuentes en las primeras infusiones y aparecen en el 19% de los pacientes. Al igual que con otros anti-TNF, se ha descrito con más frecuencia, dentro de la rareza, la aparición de infecciones graves (tuberculosis, neumonía o sepsis), tumores, procesos autoinmunes, enfermedades desmielinizantes e insuficiencia cardíaca, aunque no está claramente definida la relación entre los anti-TNF y estos riesgos potenciales. Todo ello nos indica la necesidad de una correcta monitorización de estos pacientes.

Se ha demostrado que en algunos casos, infliximab pierde ligeramente su eficacia con el tiempo lo que puede traducirse en la necesidad de dosis más altas, infusiones más frecuentes o combinación con otros inmunosupresores; probablemente se deba al desarrollo de anticuerpos frente a infliximab (entre 18-28% y neutralizantes), lo cual también se asocia a una mayor incidencia de reacciones infusionales.

Adalimumab

Es un anticuerpo monoclonal totalmente humano del isotipo IgG 1 que se une con una alta afinidad y especificidad al TNF. Se une tanto al TNF soluble como al fijado, evitando la unión del TNF a los receptores p55 y p75 en la superficie celular e induciendo apoptosis de las células que expresan TNF en su membrana.

La indicación de adalimumab en psoriasis ha sido recientemente aprobada en nuestro país y la pauta posológica establecida es de una dosis de inicio de 80 mg, vía subcutánea, 40 mg en la semana siguiente y después cada 2 semanas.

En un estudio realizado en 1212 pacientes, durante 52 semanas se comparó frente a placebo, en tratamiento continuo o intermitente. En la semana 4 de tratamiento ya se observó una respuesta rápida y significativa en los parámetros evaluados (PASI 75/90, porcentaje medio de PASI y PGA). En la semana 16, un 71% de los casos tratados con adalimumab y un 7% de los casos tratados con placebo obtuvieron un PASI \geq 75. En la semana 24 un 49% de los pacientes alcanzó un PASI 90 y un 24% un blanqueamiento de las lesiones de la psoriasis. Durante las semanas 33 a 52, tras una nueva aleatorización de pacientes respondedores, el porcentaje de pacientes con una pérdida de respuesta adecuada (definida como una mejoría < 50% de la respuesta de PASI respecto a la puntuación basal de la semana 0 y un aumento de 6 puntos

del PASI en la semana 33) fue de 28% frente al 5% de los pacientes que continuaron con adalimumab, lo cual sugiere que puede ser necesario un tratamiento continuo con el fármaco para mantener su eficacia en el tiempo¹⁵.

En el estudio CHAMPION se compara adalimumab con metotrexato (dosis de 7'5 hasta 25 mg/s) y placebo; los resultados obtenidos a las 16 semanas demostraron una mayor eficacia significativa de adalimumab frente a metotrexato y placebo¹⁶.

La experiencia clínica desde hace más de 10 años fuera del ámbito dermatológico y el amplio número de pacientes tratados permiten afirmar el buen perfil de seguridad del fármaco. En los pacientes con psoriasis no se han encontrado efectos adversos diferentes a los ya conocidos en reumatología. Los más frecuentes descritos en ensayos clínicos son nasofaringitis, cefalea, náuseas, e infecciones de vías respiratorias superiores. Las reacciones en punto de inyección aparecen en menos del 5% de los pacientes. Se ha descrito un riesgo numéricamente superior de cáncer de piel no melanoma, por lo que estaría justificada una evaluación apropiada para detectarlos de forma precoz, sobre todo en aquellos pacientes con antecedentes de tratamiento con fototerapia. Asimismo, se recomienda una monitorización estrecha de los pacientes para la detección precoz de infecciones, así como su uso con precaución en paciente con insuficiencia cardíaca leve. Los autoanticuerpos contra adalimumab aparecen en el 2'6% y no son neutralizantes, por lo que no disminuye su eficacia con el tiempo.

Elección del biológico

Respecto a la elección del fármaco biológico a indicar, no hay estudios que comparen directamente la eficacia entre ellos. La extrapolación de los datos de estudios a corto plazo controlados con placebo, sugieren un posible orden de eficacia encabezado por infliximab y adalimumab seguido por etanercept, siendo efalizumab el menos eficaz a las 12 semanas. En períodos de tiempo más largos, no existen evidencias sólidas que indiquen que un agente sea superior a los demás en términos de eficacia o seguridad global, como tampoco hay evidencias que indiquen que la ausencia de respuesta a un tratamiento augure la ausencia de respuesta a otro¹⁷. La elección del tratamiento debe ser individualizada para cada paciente y dependerá del patrón clínico de la psoriasis y su gravedad o necesidad de rapidez

de acción, de la comorbilidad preexistente (artritis psoriásica, alteraciones analíticas y serológicas, insuficiencia cardíaca, deseo gestacional, flexibilidad laboral, etc.), la preferencia del médico y del paciente, y las instalaciones locales.

En aquellos pacientes con un elevado riesgo de tuberculosis, evidencias de enfermedad desmielinizante, o insuficiencia cardíaca, debe considerarse efalizumab como primera opción. En los pacientes que presenten una artropatía psoriásica grave asociada, se considerarán los fármacos anti-TNF, y en el caso de que se requiera un rápido control de la enfermedad, como en las formas de psoriasis inestables, eritrodérmicas o pustulosas, nos inclinaremos por infliximab o adalimumab.

Para concluir, podemos decir que en la última década la terapia biológica, por su especificidad de acción y eficacia, ha representado un avance en el manejo de la psoriasis en placas moderada-grave, especialmente en aquellos pacientes en los cuales ha fracasado, está contraindicada o son intolerantes a los tratamientos sistémicos convencionales, permitiendo el control de los síntomas clínicos en la mayoría ellos y, por tanto, mejorar de forma notable su calidad de vida. Asimismo hay destacar que los resultados obtenidos hasta ahora son muy esperanzadores, aunque todavía quedan interrogantes por resolver, como por ejemplo los efectos adversos a largo plazo, la eficacia en las diferentes variantes de psoriasis, la seguridad en niños, etc. En un futuro es posible, que no sólo la psoriasis, sino también muchas otras patologías en el campo de la dermatología, como los linfomas cutáneos, el pénfigo vulgar, la dermatomiositis, la dermatitis atópica, el pioderma gangrenoso, la pitiriasis rubra pilar, etc., se beneficien del tratamiento con fármacos biológicos.

Bibliografía

- Gamo R, López-Esteban JL. Terapia biológica y psoriasis. *Actas Dermosifiliogr* 2006;97(1):1-17.
- Lebwohl M, Tying SK, Hamilton TK, et al. A novel targeted T-cell modulator, efalizumab, for plaque psoriasis. *N Eng J Med* 2003;349:2004-20013.
- Gordon KB, Papp KA, Hamilton TK, et al. Efalizumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:3073-3080.
- Leonardi CL, Papp KA, Gordon KB, et al. Extended efalizumab therapy improves chronic plaque psoriasis: results from a randomized phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:425-433.
- Menter A, Gordon KB, Carey W, et al. Efficacy and safety observed during 24 weeks of efalizumab therapy in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 2005;141:31-38.
- Dubertret L, Sterry W, Bos JD, et al. Clinical Experience Acquired with Raptiva (CLEAR) trial in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a phase III international randomized, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2006;155(1):170-81.
- Leonardi C, Menter A, Hamilton T, et al. Efalizumab: results of a 3-year continuous dosing study for the long-term control of psoriasis. *Br J Dermatol* 2008 Mar 27; [Epub ahead of print]
- Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Eng J Med* 2003;349:2014-22.
- Papp KA, Tying S, Lahfa M et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol* 2005;152:1304-1312.
- Tying S, Poulin Y, Langley R, Gordon K, Jahreis A. A 2-year phase 3 study of safety and efficacy of etanercept 50 mg twice weekly in patients with psoriasis: 48-week results. Presentado en la American Academy of Dermatology, July 20-24, 2005, Chicago, Illinois. Abstract P134.
- Chaudari U, Romano P, Mulcahy LD et al. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2001;357:1842-7.
- Gottlieb AB, Evans R, Li S et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:534-42.
- Reich K, Nestle FO, Papp K, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 2005;366(9494):1367-74.
- Menter A, Fedman SR, Weinstein GD, Papp K, Evans R, et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Jan;56(1):31.e1-15.
- Menter A, Tying SK, Gordon K, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2008 Jan;58(1):106-15.
- Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, Unnebrink K, Kaul M, Camez A; CHAMPION Study Investigators. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol*. 2008 Mar;158(3):558-66.
- Recommendations in British Association of Dermatologists guidelines. *Br J Dermatol* 2005 Sep;153(3):477-8.

Terapéutica biológica en oftalmología

J. L. Olea, M. Sastre, E. Rigo

En la última década se ha producido un gran desarrollo de una unos nuevos fármacos, conocidos como terapia biológica, para el tratamiento de enfermedades inflamatorias. Muchos de ellos han sido aprobados por la FDA para su uso en enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide pero, por extensión, se han utilizado también en enfermedades oculares inflamatorias, especialmente en aquellos casos graves y resistentes a los tratamientos habituales¹.

Dada la baja frecuencia de este tipo de patología, todavía sólo podemos encontrar casos aislados y series pequeñas retrospectivas de algunos de estos fármacos, si bien están en marcha varios estudios prospectivos en distintas enfermedades oculares.

Estos fármacos son proteínas producidas por DNA recombinante o anticuerpos monoclonales que actúan a nivel molecular sobre los distintos mecanismos de la inflamación. También se incluyen bajo esta denominación el interferón y las inmunoglobulinas. Vamos a hacer una pequeña revisión de los que se han comenzado a utilizar en oftalmología y la experiencia que hay con ellos hasta ahora.

Agentes Biológicos contra subpoblaciones linfocitarias

Rituximab

Es un anticuerpo monoclonal quimérico (humano/murino), específico contra el Ag CD20 presente en los linfocitos B hasta que se diferencian en células plasmáticas maduras². Comenzó utilizándose para el tratamiento de linfomas por células B al disminuir células normales y malignas³. También se ha utilizado en enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide (AR), el Lupus Eritematoso Sistémico (LES) o la enfermedad granulomatosa de Wegener, lo que indica que probablemente los linfocitos B tiene un papel de activación de los linfocitos T.

Hay publicados algún caso de tratamiento en escleritis en enfermedad de Sjögren y en Wegener^{4,5}. En

general, es bien tolerado y son raras la infecciones graves durante la depleción de células B.

Alemtuzumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado contra el Ag CD52, que se encuentra en la superficie de los linfocitos y los monocitos. Se ha utilizado en leucemias B y T y para prevenir rechazo en trasplantes⁶.

En oftalmología existen algunas publicaciones: Dick et al. publicaron una serie pequeña de 10 pacientes con enfermedades oculares inflamatorias y existe otra serie de casos de uveítis en la enfermedad de Behçet^{7,8}, pero su toxicidad ha hecho que no se haya extendido su uso.

Agentes Biológicos contra citoquinas

Son los más extendidos, especialmente los antiTNF α que es una citoquina inflamatoria producida por múltiples células que promueve la inflamación activando los macrófagos, produciendo la migración y maduración de las células dendríticas, activando los neutrófilos y las células NK, etc.

Infliximab

Es un Ac monoclonal quimérico (humano/murino) que bloquea el TNF circulante y el unido a membrana, se ha utilizado con gran eficacia en AR, Espondilitis Anquilosante (EA), Crohn, Behçet y Sarcoidosis⁹⁻¹³, y por su carácter quimérico se suele utilizar asociado con corticoides o inmunosupresores, generalmente metotrexato. Se administra por vía endovenosa. En oftalmología comenzó utilizándose en uveítis refractarias en enfermedad de Behçet; Sfikakis et al y Ohno et al publican en 2004 sendas series de 25 y 13 casos tratados con 5mgrs./Kgr. con resolución completa en un mes de las lesiones retinianas y vasculares^{14,15}. Suhler et al. en 2005 publicaron un estudio prospectivo, en fase II de su uso en uveítis refractarias autoinmunes con excelentes resultados clínicos¹⁶. Para algunos autores de prestigio como Rosebaum¹⁷, probablemente, el infliximab es el "gold standard" del tratamiento de la uveítis refractaria en el Behçet. También se han publicado buenos resultados en uveítis HLAB 27⁺¹⁸.

- Servicio de Oftalmología. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca

Se ha usado en otras enfermedades inflamatorias oculares, así en la serie de Murphy et al. hay 4 escleritis, y algún caso de miositis orbitaria idiopática¹⁹⁻²¹. El principal problema reside en la exacerbación de tuberculosis latente, por lo que antes de comenzar cualquier tratamiento es imprescindible descartarla. Otros efectos adversos sistémicos del fármaco son el fallo cardíaco congestivo y la exacerbación o aparición de enfermedad desmielinizante. En el desarrollo del tratamiento es frecuente la aparición de un aumento de los ANA, pero no parece influir en el efecto terapéutico o la toxicidad.

Etanercept

Es una proteína de fusión dimérica consistente en ligar la porción del receptor p75 al FC de la Inmunoglobulina humana. Sólo bloquea las citoquinas circulantes, pero bloquea el TNF α , el TNF α y la linfoxina. Se ha utilizado con éxito en AR, artritis reumatoidea crónica juvenil y psoriasis²². Aunque se ha utilizado en uveítis del adulto e infantil, Galor et al en su estudio de 2006 afirman que el etanercept es menos efectivo que el Infliximab²³. Se han ensayado otros usos oftálmicos como en el exoftalmos de Graves-Basedow, con cierto éxito. A pesar de la ventaja del uso subcutáneo, su menor efectividad ha hecho que hay disminuido su uso en patología ocular.

Adalimumab

Es un anticuerpo monoclonal totalmente humanizado, contra TNF α . Se ha utilizado en AR y artritis psoriásica²². Es el último en comercializarse y el más moderno de los tres por lo que hay menos bibliografía, se administra por vía subcutánea a dosis de 40 mgrs. bisemanales.

Musthqaq et al. en 2007 publicaron su efectividad en panuveítis de Behçet. Vazquez-Cobian en el 2006 y Biester en el 2007 presentan los primeros resultados en niños, con una buena eficacia y pocos efectos secundarios^{25,26}. Por último, Diaz-Llopis en 2008 presenta un estudio prospectivo con un año de seguimiento con un 63 % de control de la inflamación al año²⁷.

Agentes biológicos contra receptores

Daclizumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado específico contra la unidad α del receptor de la IL2 en la

superficie de los linfocitos T. La activación a través de la IL2 es esencial para la proliferación y diferenciación linfocitaria²².

Se aprobó para su uso en el rechazo del trasplante y ha sido útil en algunos estudios de esclerosis múltiple, enfermedad injerto contra huésped, psoriasis y neoplasias que expresan el CD25.

En uveítis se han publicado algunas series pequeñas con resultados aceptables, Nussemblat et al. trataron 8 pacientes con un seguimiento de 12 meses²⁸. Papaliodis publicó en 2003 una serie de 27 ojos en los que incluye uveítis, escleritis y penfigoide cicatricial refractario²⁹. Hoy en día se ha visto superado por los antiTNF.

Los efectos secundarios incluyen rash cutáneos, linfadenopatías, edemas periféricos e infecciones.

Otros agentes biológicos

Interferón

Los interferones α , β y γ son citoquinas que se producen frente a respuestas virales. Se comenzó su uso terapéutico con el interferon α en enfermedad de Behçet sin afectación ocular, en oftalmología se han utilizado el IFN β , pero sobre todo el IFN α 2a²².

Después de los primeros casos a finales de los 90, van apareciendo las series más grandes Kotter et al. en 2003 presentaron un estudio multicéntrico de 50 pacientes y logran mejorar el 90 % de los pacientes con uveítis posteriores y panuveítis refractarias. Utilizaban 3-9 mill. UI subcutáneas diarias durante 14 días y todos mejoraron al menos durante 24 semanas, los que recidivaron fueron tratados con 3 mill UI 3 días a la semana³⁰. Sin embargo tiene muchos efectos adversos, el 100% presentan artralgias y fiebre en las primeras semanas de tratamiento, el 40 % presentan leucopenia, el 24 % alopecia y depresión el 8 %. Se han visto desplazados por el uso de los antiTNF.

Inmunoglobulinas

Las inmunoglobulinas intravenosas han demostrado efecto terapéutico en algunas enfermedades autoinmunes como el Guillem-Barre o la enf. de Kawasaki, probablemente actúen inhibiendo las citoquinas o suprimiendo la respuesta de las células B. Un hecho importante es que no producen supresión inmune y por tanto no aumentan el riesgo de infecciones²². En

uveítis, Rosenbaum et al publico en 1999 una serie de 10 pacientes con uveítis bilaterales refractarias tratadas con inmunoglobulinas y tuvo buen resultado en 5 de ellos³¹. LeHoang et al. en el año 2000 presentaron su uso en algunos casos de Birdshot, con una mejoría en el 50 % de los casos³². No se ha extendido su uso, probablemente por su elevado costo, el riesgo de efectos colaterales, como tromboembolismos y meningitis aséptica, y la aparición de otros fármacos.

Bibliografía

1. Lim L, Suhler EB, Smith JR. Biologic therapies for inflammatory eye disease. *Clin Experiment Ophthalmol* 2006; 34:365-374.
2. Stashenko P, Nadler LM, Hardy R, Schlossman SF. Characterization of a human B lymphocyte-specific antigen. *J Immunol* 1980; 125:1678-1685.
3. Coiffier B, Lepage E, Briere J et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346:235-242.
4. Ahmadi-Simab K, Lamprecht P, Nolle B et al. Successful treatment of refractory anterior scleritis in primary Sjögren's syndrome with rituximab. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1087-1088.
5. Cheung CM, Murray PI, Savage CO. Successful treatment of Wegener's granulomatosis associated scleritis with rituximab. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 1542-1547.
6. Frampton JE, Wagstaff AJ. Alemtuzumab. *Drugs* 2003; 63:1229-1243.
7. Dick AD, Meyer P, James T et al. Campath-tH therapy in refractory ocular inflammatory disease. *Br J Ophthalmol* 2000; 84:107-109.
8. Lockwood CM, Hale G, Waldman H, Jayne DR. Remission induction in Behçet's disease following lymphocyte depletion by the anti-CD52 antibody CAMPATH t-H. *Rheumatology* 2003; 42:1539-1544.
9. Maini R, St. Clair WE, Breedveld F et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. *Lancet* 1999; 354:1932-1939.
10. Heiberg MS, Nordvag BY, Mikkelsen K et al. The comparative effectiveness of tumor necrosis factor-blocking agents in patients with rheumatoid arthritis and patients with ankylosing spondylitis: a six-month, longitudinal, observational, multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005; 52:2506-2512.
11. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003; 350:876-885.
12. Sarwar H, McGrath H Jr, Espinoza LR. Successful treatment of long-standing neuro-Behçet's disease with Infliximab. *J Rheumatol* 2005; 32:181-183.
13. Doty JD, Mazur JE, Judson MA. Treatment of sarcoidosis with Infliximab. *Chest* 2005; 127:1064-1071.
14. Sfrikakis PP, Kaklamanis PH, Elezoglou A et al. Infliximab for recurrent, sight-threatening ocular inflammation in Adamantiades-Behçet disease. *Ann Intern Med* 2004; 140:404-406.
15. Ohno S, Nakamura S, Hori S et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of multiple administration of Infliximab in Behçet's disease with refractory uveoretinitis. *J Rheumatol* 2004; 31:1362-1368.
16. Suhler EB, Smith JR, Wertheim MS et al. A prospective trial of Infliximab therapy for patients with refractory uveitis: preliminary safety and efficacy outcomes. *Arch Ophthalmol* 2005; 123:903-912.
17. Rosenbaum JT. Blind insight: eyeing anti-tumor necrosis factor treatment in uveitis associated with Behçet disease. *J Rheumatol* 2004; 31:1241-1243.
18. El-Shabrawi Y, Hermann J. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy with Infliximab as an alternative to corticosteroids in the treatment of human leukocyte antigen B27-associated acute anterior uveitis. *Ophthalmology* 2002; 109:2342-2346.
19. Murphy CC, Ayliffe WH, Booth A et al. Tumor necrosis factor alpha blockade with Infliximab for refractory uveitis and scleritis. *Ophthalmology* 2004; 111:352-356.
20. Lindstedt EW, Baarsma GS, Kuijpers RW, van Hagen PM. Anti TNF-alpha therapy for sight threatening uveitis. *Br J Ophthalmol* 2005; 89:533-536.
21. Joseph A, Raj D, Dua HS, Powell PT et al. Infliximab in the treatment of refractory posterior uveitis. *Ophthalmology* 2003; 110:1449-1453.
22. Lim L, Suhler EB, Smith JR. Biologic therapies for inflammatory eye disease. *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2006; 34:365-374.
23. Galor A, Perez VL, Hammel JP, Lowder CY. Differential effectiveness of etanercept and Infliximab in the treatment of ocular inflammation. *Ophthalmology* 2006; 113:2317-2323.
24. Mushtaq B, Saeed T, Situnayaque RD, Murray PI. Adalimumab for sight-threatening uveitis in Behçet's disease. *Eye* 2007; 21:824-825.
25. Vazquez-Cobian LB, Flynn T, Lehman TJA. Adalimumab therapy for childhood uveitis. *J Pediatr* 2006; 149:572-575.
26. Biester S, Deuter C, Michels H et al. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. *Br J Ophthalmol* 2007; 91:319-324.
27. Diaz-Llopis M, Garcia-Delpech S, Salom D et al. Adalimumab therapy for refractory uveitis: a pilot study. *J Ocul Pharmacol Ther* 2008; 24:351-361.
28. Nussenblatt RB, Thompson DJ, Li Z et al. Humanized anti-interleukin-2 (IL-2) receptor alpha therapy: long-term results in uveitis patients and preliminary safety and activity data for establishing parameters for subcutaneous administration. *J Autoimmun* 2003; 21:283-293.
29. Papaliodis GN, Chu D, Foster CS. Treatment of ocular inflammatory disorders with daclizumab. *Ophthalmology* 2003; 110:786-789.
30. Kotter I, Zierhut M, Eckstein AK et al. Human recombinant interferon alfa-2a for the treatment of Behçet's disease with sight threatening posterior or panuveitis. *Br J Ophthalmol* 2003; 87:423-431.
31. Rosenbaum JT, George RK, Gordon C. The treatment of refractory uveitis with intravenous immunoglobulin. *Am J Ophthalmol* 1999; 127:545-549.
32. LeHoang P, Cassoux N, George F, Kullmann N, Kazatchkine D. Intravenous immunoglobulin (IVIg) for the treatment of birdshot retinochoroidopathy. *Ocul Immunol Inflamm* 2000; 8: 49-57

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).

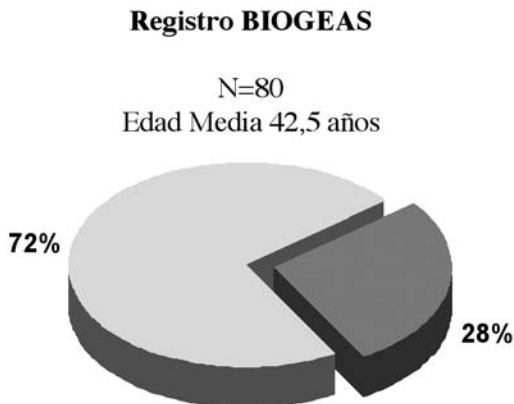


Figura 1. Distribución por sexos de los pacientes incluidos en el Registro BIOGEAS (31-12-2007)

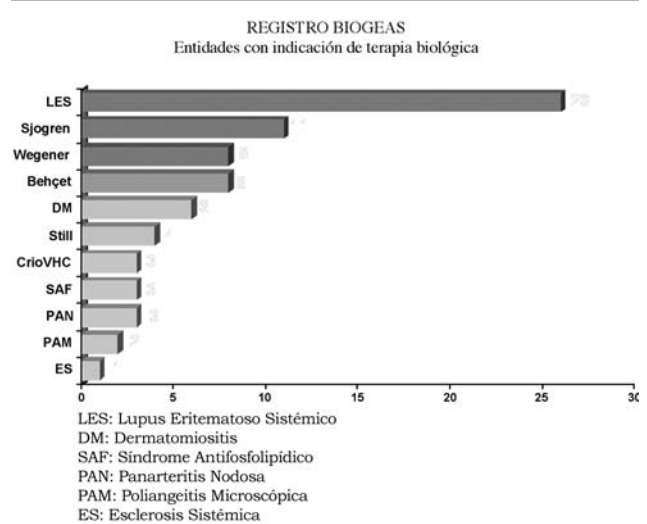


Figura 2. Enfermedades Autoinmunes Sistémicas que han tenido indicación de tratamiento con terapias biológicas. Registro BIOGEAS (31-12-2007)

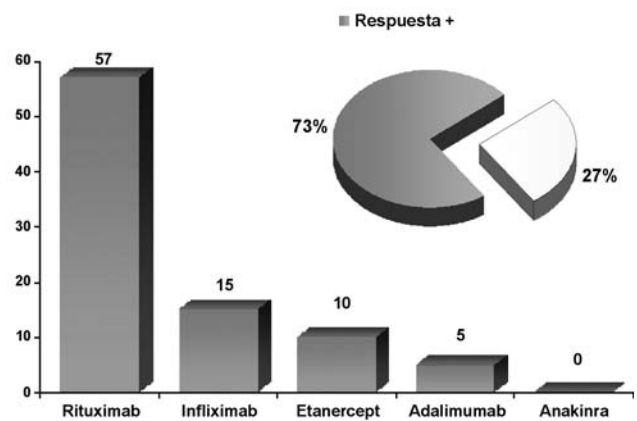


Figura 3. Respuesta al tratamiento con terapias biológicas, y fármacos utilizados en el global de los casos. Registro BIOGEAS (31-12-2007)

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 Rhumatismes 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.

