



## Farmacia HOSPITALARIA

www.elsevier.es/farmhosp



### EDITORIAL

## Terapias biológicas en las enfermedades autoinmunes sistémicas: ¿se cumplen las expectativas?

**L. Pallarés Ferreres<sup>a</sup> y M. Ramos-Casals<sup>b</sup>, en representación del Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y del registro de terapias biológicas del GEAS (registro BIOGEAS)**

<sup>a</sup>Unidad Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca, España

<sup>b</sup>Servicio de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Hospital Clínic, Barcelona, España

Las enfermedades autoinmunes y sistémicas (EAS) engloban a un conjunto de entidades que incluyen las antiguamente denominadas “colagenosis”, las vasculitis, el síndrome antifosfolípido y una serie de procesos con una base autoinflamatoria no siempre bien definidos. La etiología de todos ellos es múltiple y está relacionada con una conjunción de factores genéticos determinantes, de factores ambientales, hormonales, y la presencia de estructuras antigénicas posiblemente relacionadas con agentes infecciosos. En la patogenia de algunas de estas patologías intervienen de forma predominante la formación de autoanticuerpos, mientras que en otras nos encontramos la implicación de las moléculas de la inflamación, como el factor de necrosis tumoral (TNF) y otras citocinas y mediadores solubles.

Si bien la introducción a mediados del siglo pasado primero de los corticoides, y posteriormente de los inmunodepresores, ha cambiado la evolución y el pronóstico de estas enfermedades, no todos los pacientes se benefician de estos tratamientos. Por una parte, un porcentaje significativo de pacientes presenta falta de respuesta o una respuesta parcial o incompleta a pesar de iniciar tratamiento con los fármacos y las asociaciones correctas. Por otra parte, en otros pacientes no se puede conseguir el control de la enfermedad utilizando las dosis habituales de estos fármacos, bien por la aparición de efectos adversos o bien porque son necesarias dosis elevadas durante un período demasiado prolongado. Por tanto, no es infrecuente en la práctica clínica enfrentarse a un paciente en el que las medidas terapéuticas clásicas no funcionan o no pueden aplicarse.

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). Las indicaciones terapéuticas actualmente aprobadas para el uso de las terapias biológicas se centran en enfermedades reumáticas, enfermedades inflamatorias del aparato digestivo y de la piel. En las EAS su indicación está restringida a los ensayos clínicos y en los casos refractarios al tratamiento convencional, el denominado uso compasivo. Aun así, el uso de las terapias biológicas en las EAS se ha extendido en los últimos años debido a la observación de una buena respuesta en determinados pacientes, y a que se ha llegado a plantear a estas terapias como el tratamiento de rescate en determinadas situaciones clínicas. Pero no hay que olvidar que se trata de pacientes seleccionados por las circunstancias de mala respuesta (uso compasivo) y en un número de casos muy reducidos. Por ello, para acumular experiencia y conocimiento en el uso de estas terapias en las EAS, es básico recoger todos y cada uno de los pacientes que reciben estos tratamientos en los diversos hospitales.

Con este fin, se diseñó a principios de 2006 el registro de pacientes con EAS y que han recibido terapias biológicas, denominado registro BIOGEAS ([www.biogeas.org](http://www.biogeas.org)), en el que colaboran 25 miembros del GEAS que representan a 19 hospitales de nuestro país. Este proyecto ha logrado registrar a cerca de 300 pacientes con EAS que han recibido una o varias terapias biológicas, y ha permitido conocer con gran

exactitud los motivos y circunstancias clínicas que condicionaron optar por estas terapias, y poder conocer así las dosis, las respuestas obtenidas y los efectos secundarios relacionados. Aunque se ha acumulado experiencia en 15 EAS distintas, el 80 % de los casos incluye pacientes con lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, vasculitis sistémicas, miopatías inflamatorias y enfermedad de Behçet. En el 75 % de los casos se obtuvo una respuesta favorable, siendo el rituximab (terapia anti-CD20) el fármaco más utilizado, seguido por terapias anti-TNF. Al igual que ocurre con las terapias convencionales, un porcentaje de pacientes no responde, o lo hace de forma incompleta. En un 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 asimismo favorable. En relación con los efectos adversos, se observaron en el 16 %, especialmente infecciones, aunque en algunos casos sin poder determinar con seguridad que estuvieran directamente relacionados con la administración de la terapia biológica.

Un efecto indeseable que merece una atención especial relacionado con el uso de terapias biológicas es el desarrollo de alteraciones clínicas compatibles con una enfermedad autoinmune, lo que podría complicar las cosas y llevar a errores y confusiones diagnósticas. Al revisar la bibliografía 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.

Al igual que ocurrió con la introducción de los corticoides y los inmunodepresores, las expectativas depositadas en las terapias biológicas para el tratamiento y control de las EAS han sido altas, con una fase inicial de euforia contenida. Los resultados obtenidos a través del registro BIOGEAS, aunque son observacionales y de pacientes con el peor escenario que fracasan con las terapias convencionales, nos permiten mantener las expectativas de terapias de futuro. Ello es así, aun sin perder de vista que se reproducen los mismos esquemas que ya conocemos con el tratamiento convencional, es decir, que hay un porcentaje de pacientes que fracasan y no responden a estas terapias y que no están exentos de efectos secundarios relacionados.

Todavía queda mucho camino por andar, empezando por el momento en que estas terapias tengan las EAS como una de sus indicaciones y se reduzca así el progresivo aumento de los usos compasivos. Hay que definir la ubicación correcta de estas terapias en la estrategia terapéutica de estas enfermedades, sus indicaciones, y dejar de administrarlas sólo en los pacientes que fracasan con el tratamiento convencional, definición del uso compasivo, y que puede reducir o enmascarar su verdadero potencial. Tampoco está claro si estas terapias deben reemplazar al tratamiento de base, o si son un complemento puntual a dicho tratamiento y, por tanto, deben administrarse asociadas a éste. Tampoco tenemos respuesta a las eternas preguntas que nos formulamos quienes tratamos a estos pacientes, como ¿cuánto tiempo mantener el tratamiento? o ¿en qué momento podemos retirar el tratamiento? No tenemos respuestas respecto al tratamiento convencional, y menos aún sobre estas nuevas terapias.

Para responder a todas estas preguntas hemos de seguir acumulando experiencia real, como ya se está haciendo

desde hace 3 años, con la inclusión de estos pacientes en un registro multicéntrico nacional común (registro BIOGEAS). Sólo así podemos estar seguros de trabajar sobre lo que ocurre en la realidad del día a día, sin los sesgos de comunicación que siempre van unidos a las publicaciones de resultados de casos puntuales, y a la espera de estudios controlados y bien diseñados que contribuyan a definir el papel que estas prometedoras terapias puedan tener en la mejoría de la calidad de vida y de la supervivencia del paciente con EAS.

## Bibliografía general

- Accorinti M, Pirraglia MP, Paroli MP, Priori R, Conti F, Pivetti-Pezzi P. Infliximab treatment for ocular and extraocular manifestations of Behçet's disease. *Jpn J Ophthalmol*. 2007;51:191-6.
- Bartolucci P, Ramanoelina J, Cohen P, Mahr A, Godmer P, Le Hello C, et al. Efficacy of the anti-TNF-alpha antibody infliximab against refractory systemic vasculitides: an open pilot study on 10 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41:1126-32.
- 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.
- 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;19:329-32.
- Chiappetta N, Steier J, Gruber B. Rituximab in the treatment of refractory dermatomyositis. *J Clin Rheumatol*. 2005;11:264-6.
- Connolly M, Armstrong JS, Buckley DA. Infliximab treatment for severe orogenital ulceration in Behçet's disease. *Br J Dermatol*. 2005;153:1073-5.
- Erdozain JG, Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Aguirre C. Sustained response to rituximab of autoimmune hemolytic anemia associated with antiphospholipid syndrome. *Haematologica*. 2004;89: ECR34.
- Eriksson P. Nine patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis successfully treated with rituximab. *J Intern Med*. 2005;257:540-8.
- 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.
- Fra GP, Avanzi GC, Bartoli E. Remission of refractory lupus nephritis with a protocol including rituximab. *Lupus*. 2003;12:783-7.
- Gottenberg JE, Guillevin L, Lambotte O, Combe B, Allanore Y, Cantagrel A, et al; Club Rheumatismes et Inflammation (CRI). Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis*. 2005;64: 913-20.
- Johnston SL. Biologic therapies: what and when? *J Clin Pathol*. 2007; 60:8-17.
- 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*. 2008;67:330-4.
- Koukoulaki M, Smith KG, Jayne DR. Rituximab in Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:557-9.
- 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.
- Mok CC, Ho LY, To CH. Rituximab for refractory polymyositis: an open-label prospective study. *J Rheumatol*. 2007;34:1864-8.
- Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Muñoz S, Soria N, Galiana D, Bertolaccini L, et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted

- therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2007;86:242-51.
- 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.
- Sibilia J. Biological therapies: evolution or revolution? *Presse Med*. 2006;35:637-40.
- 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;45:1432-6.
- Tokunaga M, Fujii K, Saito K, Nakayamada S, Tsujimura S, Nawata M, 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.
- Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med*. 2005;352:351-61.