

# Terapia deplectiva de células B en el Lupus Eritematoso Sistémico. Análisis de la eficacia y seguridad en pacientes graves y/o refractarios

*B cell depletive therapy in Systemic Lupus Erythematosus. Analyse of efficacy and safety in severe and/or refractory patients*

Cándido Díaz Lagares

Laboratorio de Enfermedades Autoinmunes "Josep Font", Hospital Clinic, Barcelona

Departamento: Medicina

Universidad: Universidad de Barcelona

Directores: Manuel Ramos-Casals (Profesor Colaborador Docente del Departamento de Medicina de la Universidad de Barcelona. Servicio de Enfermedades Autoinmunes, Hospital Clinic, Barcelona) y Munther A Khamashta (Reader Professor of the Women's Health Department of the King's College of London. Lupus Unit, St. Thomas Hospital, London, UK).

Fecha de Lectura: 8 de febrero de 2012

Calificación: Excelente Cum Laude

## Tesis Doctoral

El lupus eritematoso sistémico (LES) está considerado como una de las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) con mayor diversidad clínica y serológica, ya que puede afectar a cualquier órgano y producir una amplia variedad de manifestaciones clínicas. Dicha patología conlleva una importante morbilidad y mortalidad. Una de las afectaciones características del LES es la nefritis lúpica, que se asocia a una mortalidad del 8% a 10 años y al desarrollo de insuficiencia renal crónica hasta en un tercio de los pacientes<sup>1</sup>.

Pese a observarse una excelente respuesta al tratamiento inmunodepresor, un porcentaje de los pacientes se muestran refractarios o intolerantes a dichos tratamientos, o presentan nuevos brotes tras una buena respuesta inicial. En estas situaciones, en contexto de uso compasivo, podrían jugar un papel importante las terapias biológicas, como el rituximab y otros deplectores de células B.

En el año 2006, el Grupo de Enfermedades Autoinmunes (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) crea el registro BIOGEAS, un registro multicéntrico, prospectivo, en el que se incluyen de manera consecutiva los pacientes con EAS tratados con terapias biológicas por los miembros de dicho grupo.

Analizando la eficacia de los 196 primeros pacientes incluidos en el registro Biogeas observamos una respuesta superior al 75% en pacientes con EAS refractarias y/o graves tratadas con rituximab. La mayoría de la experiencia analizada en nuestro estudio proviene de pacientes con lupus eritematoso sistémico en los que los resultados son similares a los resultados globales<sup>2</sup>.

En un trabajo posterior<sup>3</sup> incluimos pacientes con nefropatía lúpica pertenecientes al registro BIOGEAS y pacientes de otros

centros de referencia radicados en el Reino Unido (proyecto UK-BIOGEAS). Tras analizar 164 pacientes con nefropatía lúpica tratados con rituximab, la mayoría de los cuales eran refractarios al tratamiento convencional, encontramos una respuesta favorable (completa o parcial) en el 67% de los pacientes tras un año de seguimiento. Identificamos como factores predictores de no respuesta la refractariedad al tratamiento previo, la insuficiencia renal, la proteinuria en rango nefrótico y la presencia de nefropatía tipo IV.

Además de la posible eficacia, un aspecto importante a tener en cuenta a la hora de realizar la indicación de un tratamiento biológico en pacientes con EAS es el posible riesgo de infección asociado a dicho tratamiento. Tras analizar los resultados de los primeros 344 pacientes incluidos en el registro BIOGEAS, observamos una tasa de infección de 91 eventos por 1.000 pacientes-año, obteniéndose en los pacientes con LES una cifra inferior (62,7 eventos por 1000 pacientes-año). El único factor de riesgo asociado a infección identificado en el estudio fue la edad<sup>4</sup>.

Aunque no se pueden establecer recomendaciones definitivas sobre el uso fuera de indicación de rituximab en EAS, los datos de nuestros trabajos aportarían una información sobre el perfil de eficacia y seguridad, que podría ser de utilidad en la toma de decisiones terapéuticas en la práctica clínica diaria.

## Artículos incluidos en la tesis doctoral

1. Sisó A, Ramos-Casals M, Bové A, Brito-Zerón P, Soria N, Nardi N, Testi A, Pérez de Lis M, Díaz-Lagares C, Darnell A, Sentís J, Coca A. Outcomes in biopsy-proven lupus nephritis: evaluation of 190 white patients from a single center. *Medicine (Baltimore)* 2010; 89: 300-7
2. Ramos-Casals, M, García-Hernández FJ, de Ramón E, Callejas JL, Martínez-Berrioxoa A, Pallarés L, Caminal-Montero L, Selva-O'Callaghan A, Oristrell J, Hidalgo C, Pérez-Álvarez R, Micó ML, Medrano F, Gómez de la Torre R, Díaz-Lagares C, Camps M, Ortego N, Sánchez-Román J and the Biogeas study group. Off-Label use of rituximab in 196 patients with severe, refractory systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Rheum* 2010; 28:468-76.
3. Díaz-Lagares C, Croca S, Sangle S, Vital EM, Catapano F, Martínez-Berrioxoa A, García-Hernández F, Callejas-Rubio JL, Rascón J, D'Cruz D, Jayne DW, Ruiz-Irastorza G, Emery P, Isenberg D, Ramos-Casals M, Khamashta MA. Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis: Pooled data from european cohorts. *Autoimmun Rev* 2012; 11: 357-64
4. Díaz-Lagares C, Pérez-Álvarez R, Gracia-Hernández F, Ayala-Gutierrez MM, Callejas JL, Martínez-Berrioxoa A, Rascón J, Caminal-Montero L, Selva-O'Callaghan A, Oristrell J, Hidalgo C, Gómez de la Torre R, Sáez L, Canora-Lebrato J, Camps MT, Ortego-Centeno N, Castillo-Palma MJ, Ramos-Casals M. Rates of, and risk factors for, severe infections in patients with systemic autoimmune diseases receiving biological agents off-label. *Arthritis Res Ther* 2011; 13:R112