

ENSAYO

## Perspectivas en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico

Ricard Cervera<sup>1</sup>

### Resumen

El reto para los próximos años en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico (LES) consistirá en mejorar la calidad de vida de los pacientes y reducir su mortalidad, dado que la actual es todavía tres a cuatro veces superior a la esperable en una población de similar edad y género. Para ello, se deberá incidir, fundamentalmente, en tres frentes terapéuticos: 1) mejorar las pautas de administración de los fármacos que ya se utilizan en la actualidad, 2) introducir en la práctica clínica los fármacos actualmente en fase de ensayo terapéutico y 3) incrementar la investigación básica para reconocer nuevas moléculas diana sobre las que actuar con fármacos inmunomoduladores específicos.

**Palabras clave:** Lupus eritematoso sistémico, tratamiento del lupus.

### Summary

**The challenges for the years to come in the management of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) will be to improve the quality of life of these patients and to reduce the mortality—the current mortality is still 3-4 times higher than expected for the similar age and gender population. In order to achieve these objectives, three main**

**goals should be addressed: 1) To improve the use of some drugs already available; 2) to introduce in the clinical practice some drugs that are currently in phase I-III trials; and 3) to increase the basic research in order to discover targets for new selective immunomodulators.**

**Key words:** Systemic lupus erythematosus, lupus treatment.

El pronóstico de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) ha experimentado una mejoría espectacular en los últimos 40 años. Así, de una mortalidad a los cinco años, superior al 50%, en la década de los 60 del siglo XX, se ha pasado a una supervivencia a los diez años, superior al 90%, en los últimos estudios prospectivos comunicados a principios de este siglo<sup>1</sup>. El reto para los próximos años en el tratamiento de esta enfermedad consistirá en mejorar la calidad de vida de los pacientes y reducir su mortalidad, dado que la actual es todavía tres a cuatro veces superior a la esperable en una población de similar edad y género.

El primer aspecto a considerar es que el arsenal terapéutico disponible actualmente permite un razonable control de la actividad de la enfermedad en la

---

<sup>1</sup> Servicio de Enfermedades Autoinmunes. Instituto Clínico de Medicina y Dermatología. Hospital Clínic. Barcelona. Cataluña. España.

---

Recibido para publicación: mayo 30/ 2005  
Aceptado en forma revisada: junio 15/ 2005

mayoría de los pacientes, pero con una alta incidencia de efectos indeseables. Entre los más importantes, por su elevada frecuencia de aparición y su potencial gravedad, destacan la propensión a las infecciones (glucocorticoides y citostáticos) y a ciertas neoplasias (citostáticos), la ateromatosis precoz (glucocorticoides), la toxicidad gonadal (ciclofosfamida) y retiniana (cloroquina), la osteoporosis (glucocorticoides y heparina) y las lesiones ulcerosas digestivas (antiinflamatorios no esteroideos).

Muchos de estos efectos pueden reducirse con el uso más juicioso de estos fármacos. Entre las medidas que deberían generalizarse con esta finalidad, cabe destacar las siguientes: a) uso de las menores dosis de glucocorticoides que sean necesarias para controlar las manifestaciones “inflamatorias” de la enfermedad y evitar su uso en el tratamiento de otras manifestaciones sin una clara naturaleza inflamatoria (trombosis, astenia crónica, artralgias, elevación asintomática de las concentraciones séricas de autoanticuerpos...); b) utilización de antiinflamatorios no esteroideos, de antipalúdicos de síntesis y de algunos inmunodepresores, como la azatioprina y el metotrexate, que permiten el “ahorro” de glucocorticoides; c) asociación sistemática de protectores gástricos cuando se utilicen antiinflamatorios y de calcio y vitamina D cuando se prescriban glucocorticoides; d) vigilancia activa de la aparición de infecciones, especialmente tuberculosis o infecciones por agentes oportunistas; e) control estricto de la presión arterial y de las concentraciones séricas de lípidos, con la recomendación generalizada de medidas higiénico-dietéticas y la utilización precoz de fármacos hipotensores e hipolipemiantes, cuando estos sean precisos; f) empleo de pautas más reducidas de ciclofosfamida para el tratamiento de la nefropatía lúpica, como la utilizada en el “*Euro-Lupus Nephritis Trial*” (seis pulsos quincenales de 500 mg), que permiten un control similar de la nefropatía a corto<sup>2</sup> y a largo plazo<sup>3</sup>, pero con menor incidencia de efectos secundarios que con las pautas clásicas de los “*National Institutes of Health*” (NIH)<sup>4</sup>; g) sustitución de la cloroquina por la hidroxicloloroquina; h) utilización de fármacos protectores ováricos, como los agonistas sintéticos de la hormona liberadora de gonadotropina<sup>5</sup>, en las mujeres jóvenes que requieran ciclofosfamida; i) valoración de la utilización de las gammaglobulinas endovenosas como alternati-

va eficaz y menos iatrogénica, aunque más cara, a las dosis altas de glucocorticoides o citostáticos endovenosos para las situaciones de grave riesgo vital (hemorragia pulmonar, trombocitopenia intensa, síndrome antifosfolípido catastrófico...)<sup>6</sup>. Cabe remarcar que un aspecto que debe contribuir al uso más juicioso de estos fármacos es la generalización de la elaboración y el seguimiento de guías consensuadas de práctica clínica que sigan los postulados de la medicina basada en la evidencia<sup>7</sup>.

Un segundo frente terapéutico contra el LES consistirá en la introducción en la práctica clínica de algunos fármacos o procedimientos terapéuticos que actualmente se encuentran en fase de ensayo clínico. La mayoría de ellos han sido ideados para actuar frente a los linfocitos B, que son las células productoras de anticuerpos y las principales responsables de las lesiones inflamatorias que se producen en el LES. En estos momentos están en marcha en la Unión Europea y en los Estados Unidos diversos ensayos que siguen, básicamente, tres tipos de estrategias: a) modular funcionalmente los linfocitos B y otros elementos del sistema inmune, mediante la utilización de nuevos agentes, como algunos inmunodepresores más selectivos (micofenolato de mofetilo<sup>8,9</sup>, tacrólimus<sup>10</sup>, leflunomida<sup>11</sup>...), anticuerpos monoclonales (AcMo) (anti-CD40L<sup>12</sup>, anti-CD20<sup>13</sup>, anti-C5b<sup>14</sup>, anti-IL10<sup>15</sup>...), tolerógenos frente al DNA (LJP 394)<sup>16</sup> o la b<sub>2</sub>-glicoproteína I (b2GPI) (LJP 1082)<sup>17</sup> u hormonas androgénicas (dehidroepiandrosterona)<sup>18</sup>; b) reconstituir el sistema inmune, a través del trasplante autólogo o alogénico de precursores hematopoyéticos<sup>19</sup> y c) depleccionar el sistema inmune de linfocitos B, mediante la inmunoblación con dosis masivas de ciclofosfamida<sup>20</sup>. Los resultados de los que se dispone todavía son preliminares en la mayoría de los ensayos pero permiten albergar esperanzas sobre su efectividad, al menos en determinados casos difíciles de tratar con los fármacos en uso actualmente.

Entre los nuevos fármacos que se están ensayando en fase I-III merecen especial atención los denominados agentes biológicos, entre los cuales cabría destacar los siguientes: 1) AcMo anti-CD40L: el antígeno CD40 y su ligando (CD40L) son miembros de la superfamilia del factor de necrosis tumoral (FNT) y su interacción es esencial en la co-

estimulación entre los linfocitos T y B; los AcMo anti-CD40L bloquean esta interacción y evitan la co-estimulación y la consiguiente activación de los linfocitos B<sup>12</sup>; 2) AcMo anti-BLyS: estos anticuerpos bloquean el antígeno BLyS (*B Lymphocyte Stimulator*) que también forma parte de la superfamilia del FNT y que juega un papel crucial en la regulación de la maduración y el desarrollo de los linfocitos B<sup>21</sup>; 3) AcMo anti-4-1BB (CD137): van dirigidos frente a otro miembro de la superfamilia del FNT (CD137) que también interviene en la co-estimulación<sup>22</sup>; 4) CTLA4Ig: es una sustancia obtenida por la fusión del dominio extracelular de la molécula CD152 (CTLA4) y el dominio Fc de las IgG, que bloquea la unión de aquella molécula con el ligando B7 de las células presentadoras de antígenos, lo cual también evita la co-estimulación entre los linfocitos T y B<sup>23</sup>; 5) AcMo anti-CD20 (Rituximab): son unos anticuerpos quiméricos dirigidos frente al antígeno CD20, que se encuentra en los precursores de los linfocitos B y en los linfocitos B maduros, pero que desaparece cuando estos se diferencian a células plasmáticas<sup>13</sup>; 6) AcMo anti-CD22 (Epratuzumab): son unos anticuerpos humanizados que bloquean el antígeno CD22, que se encuentra en la superficie de los linfocitos B maduros<sup>24</sup>; 7) AcMo anti-C5b: son unos anticuerpos quiméricos que bloquean el factor C5b del complemento y evitan la formación del complejo de ataque a la membrana (C5b-9)<sup>14</sup>; 8) AcMo anti-IL-10: la interleucina 10 (IL-10) induce la activación del LES y la administración de estos anticuerpos frena dicha actividad<sup>15</sup>; 9) LJP 394: es una sustancia compuesta de cuatro oligonucleótidos de doble cadena unidos a un sustrato no inmunogénico de polietilenglicol que induce tolerancia frente al DNA nativo (DNA<sub>n</sub>) en los linfocitos B, de forma que estos disminuyen la síntesis de anticuerpos anti-DNA<sub>n</sub><sup>16</sup>; 10) LJP 1082: es otra sustancia bioconjugada que contiene cuatro copias de recombinante humano del dominio I de la  $\beta_2$ GPI (proteína esencial en la patogenia del síndrome antifosfolípido) unidas a un sustrato tetravalente de polietilenglicol; esta sustancia induce tolerancia frente a la  $\beta_2$ GPI y provoca una disminución en la síntesis de anticuerpos dirigidos frente a esta proteína<sup>17</sup>.

Finalmente, el tercer frente contra el LES deberá ser incrementar la investigación traslacional que dedique sus esfuerzos a reconocer nuevas moléculas

diana sobre las que incidir con fármacos inmunomoduladores específicos. Algunas moléculas sobre las que los inmunólogos tienen puestas sus esperanzas por su probable papel patogénico en el LES y en otras enfermedades autoinmunes son los miembros de la superfamilia del FNT $\alpha$ , el interferón  $\gamma$ , el receptor del factor de crecimiento transformador  $\beta$  de los linfocitos T y las moléculas STAT (*Signal Transducer and Activator of Transcription*) 3 y 4, entre otras<sup>25</sup>.

## Referencias

1. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period. A comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 299-308.
2. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, de Ramón E, Danieli MG, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis. The Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2121-2131.
3. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, de Ramón E, Danieli MG, et al. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: lessons from the long-term follow-up of the Euro-Lupus Nephritis Trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3934-3940.
4. Austin HA III, Klippel JH, Balow JE, le Riche NGH, Steinberg AD, Plotz PH, Decker JL. Therapy of lupus nephritis. *N Engl J Med* 1986; 314: 614-619.
5. Blumenfeld Z, Shapiro D, Shteiberg M, Avivi I, Nahir M. Preservation of fertility and ovarian function and minimizing gonadotoxicity in young women with systemic lupus erythematosus treated with chemotherapy. *Lupus* 2000; 9: 401-405.
6. Gómez-Puerta JA, Cucho M, Cervera R, Font J. Inmunoglobulinas endovenosas en las enfermedades autoinmunes sistémicas. *Rev Clin Esp* 2003; 203: 548-554.
7. Font J, Cervera R, Ramos-Casals M, Espinosa G, Jiménez S, Ingelmo M. Guías clínicas 2004. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas. MRA Ediciones, Barcelona, 2003.
8. Chan TM, Li FK, Tang C, Wong RWS, Fang GX, Ji YL, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1156-1162.
9. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, O'Nan P, Roth D. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004; 350: 971-980.
10. Yoshimasu T, Ohtani T, Sakamoto T, Oshima A, Furukawa F. Topical FK506 (tacrolimus) therapy for facial erythematous lesions of cutaneous lupus erythematosus and dermatomyositis. *Eur J Dermatol* 2002; 12: 50-52.
11. Remer CF, Weisman MH, Wallace DJ. Benefits of leflunomide in systemic lupus erythematosus: a pilot observational study. *Lupus* 2001; 10: 480-483.

12. Huang W, Sinha J, Newman J, Reddy B, Budhai L, Furie R, et al. The effect of anti-CD40 ligand antibody on B cells in human systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1554-1562.
13. Silverman GJ, Weisman S. Rituximab therapy and autoimmune disorders. Prospects for anti-B cell therapy. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1484-1492.
14. Strand V. Monoclonal antibodies and other biologic therapies. *Lupus* 2001; 10: 216-221.
15. Llorente L, Richaud-Patin Y, García-Padilla C, Claret E, Jakez-Ocampo J, Cardiel MH, et al. Clinical and biologic effects of anti-interleukin-10 monoclonal antibody administration in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1790-1800.
16. Furie RA, Cash JM, Cronin ME, Katz RS, Weisman MH, Aranow C, et al. Treatment of systemic lupus erythematosus with LJP 394. *J Rheumatol* 2001; 28: 257-265.
17. Cockerill KA, Smith E, Jones DS, Branks MJ, Hayag M, Victoria EJ, et al. In vivo characterization of bioconjugate B cell toleragens with specificity for autoantibodies in antiphospholipid syndrome. *Int Immunopharmacol* 2003; 3: 1667-1675.
18. Van Vollenhoven RF, Park JL, Genovese MC, West JP, McGuire JL. A double-blind, placebo-controlled, clinical trial of dehydroepiandrosterone in severe systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1999; 8: 181-187.
19. Tyndall A, Passweg J, Gratwohl A. Haemopoietic stem cell transplantation in the treatment of severe autoimmune disease 2000. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 702-707.
20. Brodsky RA, Petri M, Smith BD, Seifter EJ, Spivak JL, Styler M, et al. Immunoablative high-dose cyclophosphamide without stem-cell rescue for refractory, severe autoimmune disease. *Ann Intern Med* 1998; 129: 1031-1035.
21. Cheema GS, Roschke V, Hilbert DM, Stohl W. Elevated serum B lymphocyte stimulator levels in patients with systemic immune-based rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1313-1319.
22. Sun Y, Chen HM, Subudhi SK, Chen J, Koka R, Chen L, et al. Costimulatory molecule-targeted antibody therapy of a spontaneous autoimmune disease. *Nat Med* 2002; 8: 1404-1413.
23. Daikh DI, Wofsy D. Cuttingedge: reversal of murine lupus nephritis with CTLA4Ig and cyclophosphamide. *J Immunol* 2001; 166: 2913-2916.
24. Juweid M. Technology evaluation: epratuzumab, Immunomedics/Amgen. *Curr Opin Mol Ther* 2003; 5: 191-198.
25. Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases. *N Engl J Med* 2001; 345: 340-350.