

# PROTOCOLO TERAPÉUTICO EN EL EMPLEO DE INMUNOSUPRESORES Y BIOLÓGICOS



Sociedad Oftalmológica  
de Madrid

Rosalía Méndez Fernández

Unidad de Superficie e Inflamación Ocular  
Hospital Clínico San Carlos. Madrid



## Principios generales del tratamiento



- **Objetivo: NO inflamación**
- **Conocer los fármacos.** Bien empleados los inmunosupresores y biológicos tienen menos efectos secundarios que el uso crónico de CE
- **Descartar enfermedad infecciosa y s. mascarada**
- **No toda pérdida de visión en uveítis significa “actividad inflamatoria”,** descartar otras causas (MNVSR, MER, EM, catarata, glaucoma...)

## Inmunosupresores y biológicos. Cuándo?



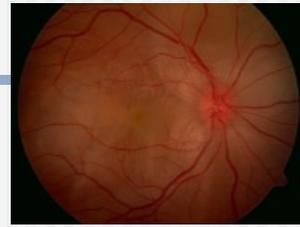
1. **No se controla con corticoides**
2. **Refractaria al descenso** (> 5-10 mg/día de Prednisona)
3. **Efectos secundarios** inaceptables de los esteroides
4. **Entidades concretas** con mal resultado en monoterapia CE (Behçet, Birdshot, serpiginosa, CMF+PU, oftalmia simpática, AIJ, escleritis necrotizante, PMM...)

## Inmunosupresores y biológicos. Cómo?



- **Valorar con el paciente**
- **Colaboración interdisciplinar.** Equipos entrenados y con experiencia.
- **Empezar precozmente** para evitar lesiones irreversibles
- **Utilizarlos en pauta adecuada,** dosis, tiempo...
- **Algoritmo escalonado racional**
- **Mantenerlos periodos prolongados de tiempo,** estabilización de los parámetros inflamatorios para evitar recaídas y brotes.

# Monitorización



## Evaluación basal:

- Analítica completa
- Anamnesis sobre infecciones recientes y neoplasias.
- Despistaje de tuberculosis latente: RX tórax, Mantoux +/- Booster
- Serología de hepatitis en los casos que sea necesario
- Descartar enfermedad desmielinizante si se va a utilizar anti-TNF

# Monitorización



- Cada 8 semanas durante el tratamiento, más frecuentes al inicio, incluso semanales
- Laboratorio:
  - Hemograma (recuento, fórmula y plaquetas)
    - Evitar leucos < 3500/ml
    - Neutrófilos < 1500 / ml
  - Bioquímica con perfil hepático y creatinina

# Inmunosupresores

| Grupo farmacológico           | Fármacos  |
|-------------------------------|---|
| <b>Inhibidor de células T</b> | Ciclosporina A (CyA) (Sandimmun®)<br>Tacrolimus (Prograf®)<br>Sirolimus                                       |
| <b>Antimetabolitos</b>        | Metotrexato (MTX)<br>Azatioprina (AZA) (Imurel®)<br>Micofenolato Mofetilo (Cellcept®)<br>Leflunomida (Arava®) |
| <b>Alquilantes</b>            | Ciclofosfamida (Genoxal®)<br>Clorambucilo (Leukeran®)   |

## Ciclosporina A

Único inmunosupresor que en **ficha técnica** dispone de la indicación “uveítis endógena” y “uveítis de la enfermedad de Behçet”.

**Eficaz** en más del 60%, **respuesta rápida**

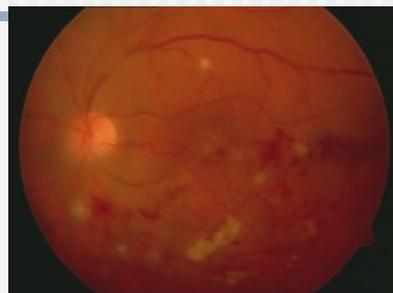
Primera elección en muchos centros

DOSIS:

- Inicial: **5 mg/kg/día** en dos dosis (hasta 10 mg/Kg/día)

- Tras el control de la inflamación:

- Bajar gradualmente el corticoide (hasta suspender o una dosis mínima aceptable)
- Después bajar la CyA (10% al mes) ht dosis de mantenimiento, que debe ser individualizada. < 1-2 mg/kg/día frecuente rebrote de la uveítis



# Metotrexate

Antagonista del ácido fólico que altera la replicación del ADN.

**Eficaz** en el 75%. **Respuesta lenta.**

Muy útil en uveítis de la **infancia** y en **UAC**

Inmunosupresor de 1ª elección en algunos centros

## DOSIS

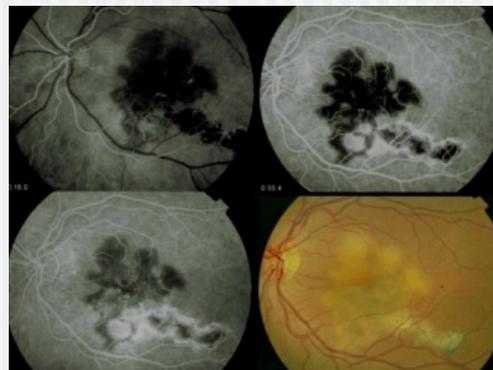
- Dosis: 7,5 - 25 mg semanales (el mismo día)
  - Inicialmente 7,5-10 mg/semana.
  - Recomendable escalada rápida según respuesta.
- Oral o parenteral (si intolerancia digestiva)
- 5 mg ácido fólico el día siguiente



# Azatioprina

- Análogo de las purinas, bloquea la replicación del ADN
- DOSIS: se inicia con 50 mg/día y se puede aumentar hasta 2,5 mg/Kg/día de forma progresiva, en función de la respuesta.

- **Inicio de acción muy lento**
- **En combinación** con bajas dosis de CE y CsA en formas concretas (Birdshot, serpiginosa, CMF+PU...).
- Fármaco de **2ª línea** si insuficiente control con CyA



# Micofenolato de mofetilo

- Eficaz en uveítis de distinta etiología.
- Dosis 500mg -1 gr/ 12 h
- **Fármaco de 2ª línea**



# Clorambucilo

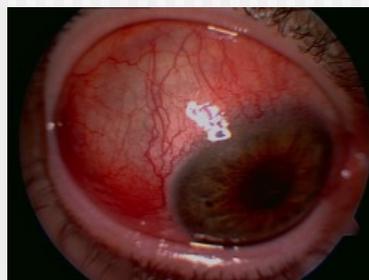
- Agente alquilante que induce destrucción de los ácidos nucleicos e impide la replicación celular.
- Series cortas de casos: Inflamación ocular grave con amenaza visual, refractaria a corticoides e inmunosupresores.
- En E. Behçet, serpinginosa, escleritis y POC se han publicado **remisiones** libres de enfermedad a largo plazo tras tto.



**SU EFICACIA PODRÍA NO SER SUPERIOR A SUS EFECTOS ADVERSOS**

# Ciclofosfamida

- Agente alquilante similar mecanismo de acción al clorambucilo.
- Empleado en enfermedades inflamatorias sistémicas graves: escleritis necrotizante asociada a **Wegener**, **PMM...**
- Dosis inicial 50 mg/día que se incrementa hasta 2-3 mg/Kg/día.
- Oral o en pulsos IV



# Sulfasalazina

**Eficaz en prevención de brotes de UAARU**, especialmente en UAAUR B27+ y sobre todo en las asociadas a espondiloartropatía.

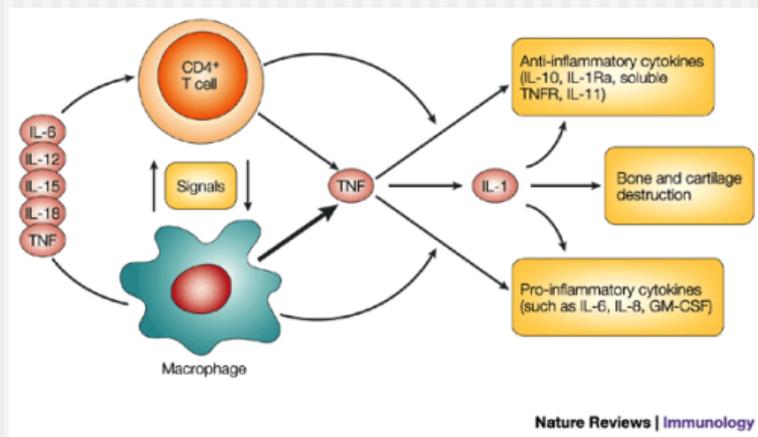
**INDICACIÓN:** Si existen 3 ó más brotes al año

**DOSIS:**

- Se inicia con 500 mg/12 h y se puede aumentar progresivamente hasta un máximo de 1 gr/8 h (2-2-2) si el paciente lo tolera.
- Frecuente intolerancia digestiva por encima de 1 gr/12 h.

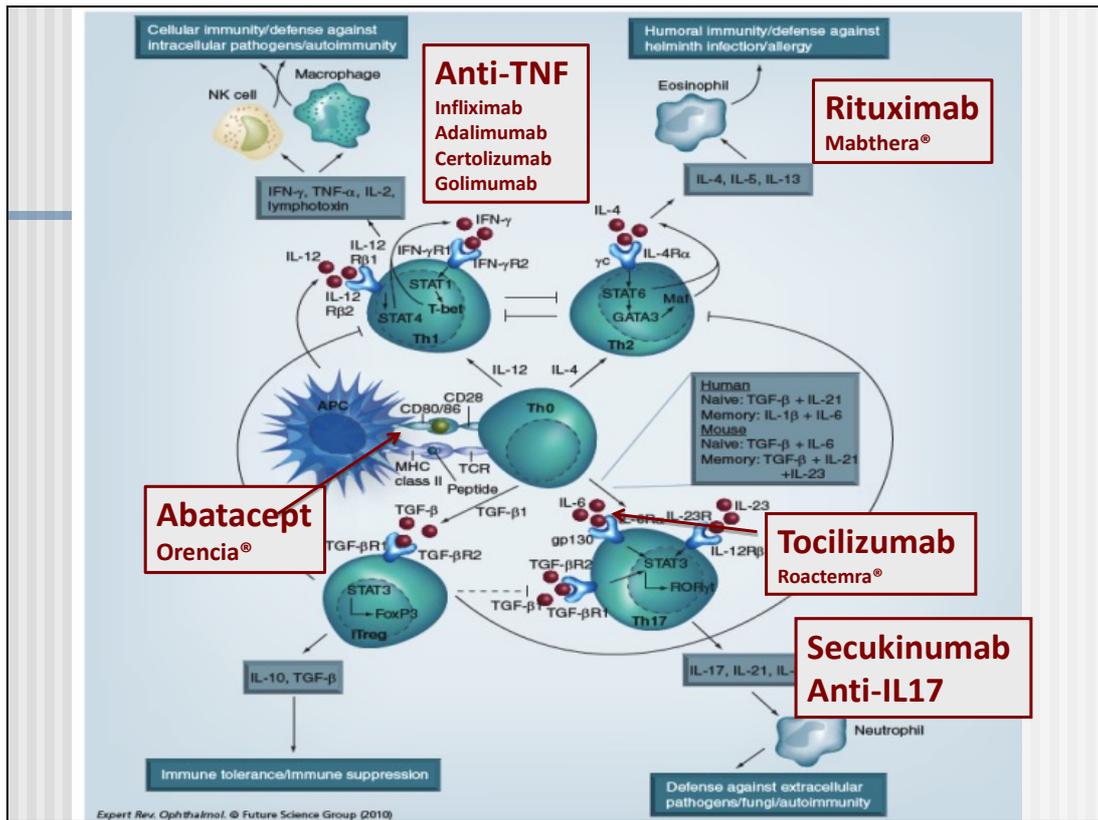


# Terapias biológicas



# Terapias biológicas

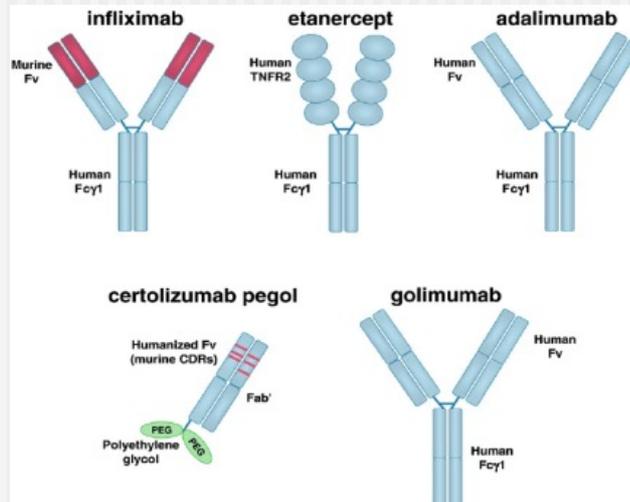
- Durante años, única alternativa en uveítis endógenas corticoides asociados a inmunosupresores.
- Avances en técnicas de biología molecular han permitido identificar **citoquinas** pro-inflamatorias (TNF-  $\alpha$ , IL-1, IL-2, IL-6...) y otras con efecto antiinflamatorio (IL-10, Interferon- $\alpha$ ...)
- **Fármacos modificadores de la respuesta biológica:** moléculas capaces de inhibir citoquinas específicas. Terapias frente a agentes de las superficies celulares o moléculas que median señales celulares.



| Nombre genérico                                  | Nombre comercial | Tipo                             | Target               | Ruta administración |
|--|------------------|----------------------------------|----------------------|---------------------|
| <b>1. Inhibidores del TNF</b>                    |                  |                                  |                      |                     |
| <b>Infiximab</b>                                 | Remicade®        | Quimérico (Humano /murino)       | TNF-α                | IV                  |
| <b>Adalimumab</b>                                | Humira ®         | Humanizado                       | TNF-α                | SC                  |
| Etanercept                                       | Enbrel®          | Proteína de fusión con Ig humana | TNF-α-β              | SC                  |
| Certolizumab                                     | Cimzia®          | Humanizado                       | TNF-α                | SC                  |
| Golimumab  | Simponi®         | Humanizado                       | TNF-α                | SC                  |
| <b>2. Inhibidores de linfocitos</b>              |                  |                                  |                      |                     |
| Daclizumab                                       | Zenapax®         | Humanizado                       | Cels T (IL-2)        | IV, SC              |
| <b>Rituximab</b>                                 | Mabthera®        | Quimérico                        | Cels B (CD20)        | IV                  |
| Abatacept  | Oencia ®         | Proteína de fusión con Ig humana | Cels T (CTLA-4)      | IV                  |
| Basiliximab                                      | Simultec®        | Quimérico                        | Cels T (IL-2R, CD25) | IV                  |
| <b>3. Antagonistas de receptores específicos</b> |                  |                                  |                      |                     |
| Anakinra   | Kineret®         | Humanizado                       | IL-1R                | SC                  |
| Alefacept  | Amevive®         | Proteína de fusión con Ig humana | CD-2R                | IM-IV               |
| <b>Tocilizumab</b>                               | Roactemra®       | Humanizado                       | IL-6                 | IV                  |
| Ustekinumab                                      | Stelara®         | Humanizado                       | IL-12 e IL-23        | SC                  |

# Anti- TNF

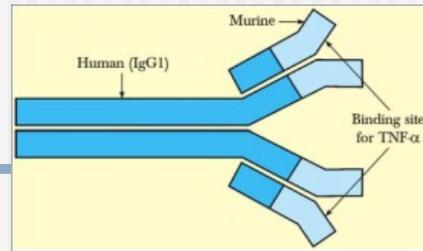
- Etanercept
- **Infliximab**
- **Adalimumab**
- Certolizumab
- Golimumab



# Etanercept

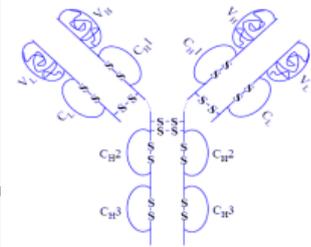
- Proteína de fusión con acción anti-TNF
- Administración subcutánea
- Casos de uveítis relacionadas con Etanercept
- En AIJ mejora la artritis, pero no los brotes de uveítis
- En uveítis, menor eficacia de Etanercept frente a Adalimumab e Infliximab
- **NO INDICACIÓN EN UVEÍTIS**

# Infliximab



- **Ac monoclonal anti-TNF**
- **Quimérico** 75% humano + 25% murino
- **Alta eficacia antiinflamatoria**, mejora la vitritis, la vasculitis, el EM
- **Rapidez de acción**, a las 24 horas de la inyección
- Administración intravenosa
- Pauta: 5mg/kg semanas 0-2-6 y cada 8 semanas asociado a IS (MTX)
- Indicaciones:
  - ✓ **Uveítis intermedias, posteriores y panuveítis graves o refractarias**
    - ❖ Behçet refractario o intolerante a ttº habitual o en casos muy agresivos
    - ❖ Uveítis con vitritis, vasculitis o EM
  - ✓ **Algún caso refractario y grave de uveítis anterior crónica, st AIJ**

# Adalimumab

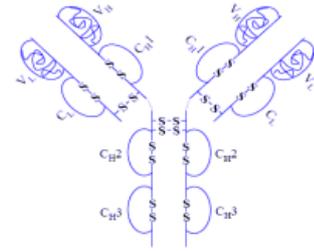


- Ac monoclonal anti-TNF alfa.
- Perfil de seguridad y eficacia similar al de infliximab.

## VENTAJAS SOBRE EL INFLIXIMAB:

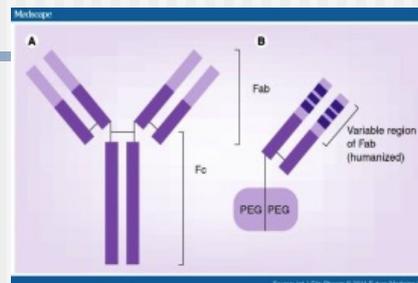
- ✓ **No componente murino**, menor riesgo inmunogenicidad
- ✓ **Vía subcutánea**
- ✓ **Aprobado por la European Medicines Agency (EMA) y por la Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios (AEMPS)** para el tratamiento de uveítis no infecciosa intermedia, posterior o panuveítis

# Adalimumab



- **Estudios Visual I** (en UI, UP o panuveítis activa) y **Visual II** (en UI, UP o panuveítis activa): redujo significativamente el riesgo de reagudización de la uveítis y de disminución de visión.
- PAUTA:
  - ✓ Dosis inicial 80mg
  - ✓ 40 mg / semanas alternas empezando la semana siguiente a la infusión inicial.
- INDICACIONES:
  - ✓ UI, UP o panuveítis
  - ✓ UA, como manifestación extraarticular de las espondiloartritis, especialmente en AIJ

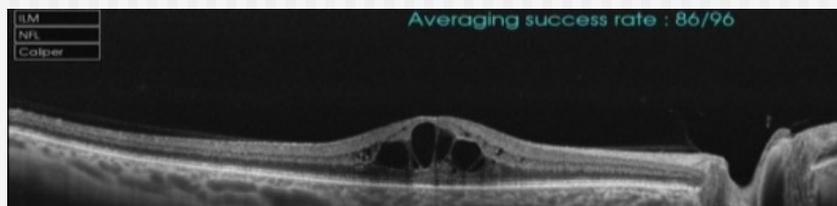
# Golimumab y Certolizumab



- Ac monoclonales anti-TNF alfa.
- No componente murino
- Vía subcutánea
- Menor experiencia que con Infliximab y Adalimumab.
- **Terapia de rescate en uveítis refractarias** a otros tratamientos, incluyendo Infliximab y Adalimumab.
- **Certolizumab** es un fármaco pegilado sin fragmento Fc. La pegilación supone la adición de polietilenglicol como «transportador». Esto podría explicar su eficacia cuando otros fármacos anti-TNF han fracasado.

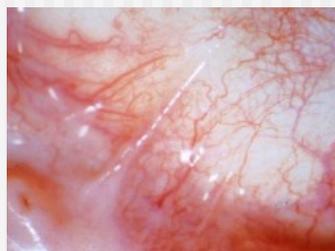
# Tocilizumab

- Anticuerpo monoclonal humanizado frente al receptor de la IL-6
- Intravenoso 8mg/Kg cada 4 semanas
- Subcutáneo 162 mg/semana
- Eficaz en uveítis asociadas a AIJ y Behçet
- Muy eficaz en **edema macular**



# Rituximab

- Ac monoclonal contra el receptor CD20 de los linfocitos B.
- Indicado ttº linfomas células B, eficaz en AR y LES.
- Dosis AR 1 g IV semanas 0-2. Evaluar respuesta 4 m.
- Eficaz en **PMM** y **escleritis necrotizante-Granulomatosis de Wegener** infusión semanal de 375 mg/m<sup>2</sup> x 4 semanas



# Otros biológicos

- **Abatacept**, proteína de fusión anti-CTL-A4 (linfocitos T)
  - ✓ especialmente en AIJ
- Canakinumab, Gevokizumab, Anakinra, antagonistas IL-1
- Secukinumab, anticuerpo monoclonal anti IL-17 A
- Ustekinumab, anticuerpo monoclonal anti IL-12 y IL-23
- **Interferon:**
  - ✓ sobre todo en Behçet

# Esquema terapéutico

## PRIMER NIVEL: CORTICOIDES

Corticoides tópicos / perioculares / intraoculares / sistémicos

## SEGUNDO NIVEL: INMUNOMODULADOR BAJA TOXICIDAD

Ciclosporina A / Tacrolimus  
Metotrexato  
Azatioprina / Micofenolato Mofetil

**Combinación de inmunomoduladores**

## TERCER NIVEL: TERAPIAS BIOLÓGICAS

Anti-TNF (Adalimumab, Infliximab, Golimumab, Certolizumab)  
Tocilizumab (EM)  
Rituximab, Interferon  $\alpha$ , Abatacept...

**Si no funciona un biológico cambiar a otro**

## CUARTO NIVEL: AGENTES ALQUILANTES

Ciclofosfamida



**Muchas gracias  
por vuestra  
atención**

rosalia-mendez@hotmail.com

Rosalía Méndez Fernández

Unidad de Superficie e Inflamación Ocular

Hospital Clínico San Carlos, Madrid

