

## 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 habituales<sup>1</sup>.

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 maduras<sup>2</sup>. Comenzó utilizándose para el tratamiento de linfomas por células B al disminuir células normales y malignas<sup>3</sup>. 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<sup>4,5</sup>. 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 trasplantes<sup>6</sup>.

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<sup>7,8</sup>, pero su toxicidad ha hecho que no se haya extendido su uso.

### Agentes Biológicos contra citoquinas

Son los más extendidos, especialmente los antiTNF $\alpha$  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 Sarcoidosis<sup>9-13</sup>, 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; Sfrikakis 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<sup>14,15</sup>. Suhler et al. en 2005 publicaron un estudio prospectivo, en fase II de su uso en uveítis refractarias autoinmunes con excelentes resultados clínicos<sup>16</sup>. Para algunos autores de prestigio como Rosebaum<sup>17</sup>, 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<sup>+18</sup>.

- 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 idiopática<sup>19-21</sup>. 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 $\alpha$ , el TNF $\alpha$  y la linfoxina. Se ha utilizado con éxito en AR, artritis reumatoidea crónica juvenil y psoriasis<sup>22</sup>. 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 Infliximab<sup>23</sup>. 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 $\alpha$ . Se ha utilizado en AR y artritis psoriásica<sup>22</sup>. 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<sup>25,26</sup>. Por último, Diaz-Llopis en 2008 presenta un estudio prospectivo con un año de seguimiento con un 63 % de control de la inflamación al año<sup>27</sup>.

## **Agentes biológicos contra receptores**

### ***Daclizumab***

Es un anticuerpo monoclonal humanizado específico contra la unidad  $\alpha$  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 linfocitaria<sup>22</sup>.

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 meses<sup>28</sup>. Papaliodis publicó en 2003 una serie de 27 ojos en los que incluye uveítis, escleritis y penfigoide cicatricial refractario<sup>29</sup>. 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  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  son citoquinas que se producen frente a respuestas virales. Se comenzó su uso terapéutico con el interferon  $\alpha$  en enfermedad de Behçet sin afectación ocular, en oftalmología se han utilizado el IFN $\beta$ , pero sobre todo el IFN $\alpha$ 2a<sup>22</sup>.

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 semana<sup>30</sup>. 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 infecciones<sup>22</sup>. 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 ellos<sup>31</sup>. LeHoang et al. en el año 2000 presentaron su uso en algunos casos de Birdshot, con una mejoría en el 50 % de los casos<sup>32</sup>. 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