

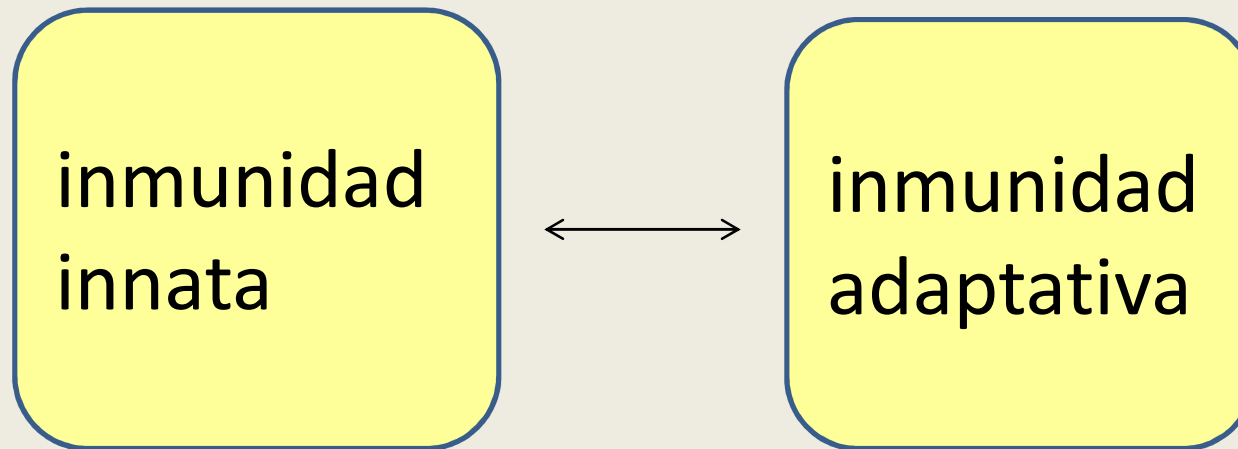


38 Congreso Argentino de Pediatría Córdoba 2017

INMUNOMODULACION-INMUNOSUPRESION

María Elena Rama
Hospital de Niños de la Santísima Trinidad

Sistema inmunológico: reconocimiento y posterior eliminación de elementos extraños al organismo



actúan sinérgicamente

Inmunomoduladores

Fin: restablecer la respuesta inmune alterada

Inmunoestimuladores: Interferón, IL 2, Factores estimulantes de colonias, vacunas

Inmunosupresores: Suprimen la respuesta inmune

INMUNOSUPRESORES

Década del 50

- Mecanismo de acción por el cual afectan los diversos pasos del proceso de la respuesta inmune, es variado:
 - distintas fases de la inflamación: glucocorticoides
 - interfieren en la síntesis ADN
 - interfieren en la síntesis de nucleótidos
 - inhibición de calcineurina
 - Fase efectora: BIOLOGICOS

Chacón Díaz R, Abadí I. Inmunosupresores. Tratado Hispanoamericano de Reumatología. 2006.

glucocorticoides

- Son las drogas antiinflamatorias mas potentes.
- 1950-1960
- Usos: AIJs con manif sistémicas, AIJ p , intraarticular
LES
DMJ
Vasculitis, Uveítis

falla de crecimiento, pubertad retardada,
osteoporosis prematura

Table 1. Tissue-Specific Side Effects of High-Dose or Prolonged Glucocorticoid Therapy.

Tissue	Side Effects
Adrenal gland	Adrenal atrophy, Cushing's syndrome
Cardiovascular system	Dyslipidemia, hypertension, thrombosis, vasculitis
Central nervous system	Changes in behavior, cognition, memory, and mood (i.e., glucocorticoid-induced psychoses), cerebral atrophy
Gastrointestinal tract	Gastrointestinal bleeding, pancreatitis, peptic ulcer
Immune system	Broad immunosuppression, activation of latent viruses
Integument	Atrophy, delayed wound healing, erythema, hypertrichosis, perioral dermatitis, petechiae, glucocorticoid-induced acne, striae rubrae distensae, telangiectasia
Musculoskeletal system	Bone necrosis, muscle atrophy, osteoporosis, retardation of longitudinal bone growth
Eyes	Cataracts, glaucoma
Kidney	Increased sodium retention and potassium excretion
Reproductive system	Delayed puberty, fetal growth retardation, hypogonadism

Turk Rhen, Ph.D., and John A. Cidlowski, Ph.D N Engl J Med 2005;353:1711-23.

GLUCOCORTICOIDES

estadios temprano : edema

depósitos de fibrina

dilatación capilar

migración de linfocitos a las áreas de inflamación

fases tardías:

proliferación de capilares y fibroblastos

depósito de colágeno

Rhen T, Cidlowski J, J n engl j med 353;16 2005

Se consideran dosis inmunosupresoras:

- pulsos ev
- $\geq 2\text{mg/kg/día}$ durante > 2 semanas
- $\geq 1\text{ mg /kg/día}$ >28 días
- $> 10\text{ kg}$, $\geq 20\text{ mg/día}$ durante > 2 semanas

Tratamiento con esteroides

- dosis altas lo suficiente para lograr el control de la enfermedad
- bajar gradualmente hasta el mínimo que mantenga la enfermedad controlada

DROGAS INMUNOSUPRESORAS, CITOTÓXICAS , ANTIMETABOLITOS

Causan la muerte celular o impiden la división celular

- Agentes alquilantes : CFM, cloranbucil
- Análogos de las purinas: AZA
- Antagonistas del ácido fólico: MTX
- interfieren en la síntesis de nucleótidos:
Micofenolato M

Pocos han sido probados y aprobados

Droga	Mec Acción	Dosis y vía	Indicaciones	Ef. Adversos
AZATIOPRINA	Inhibe la síntesis de purinas, afectando la síntesis de ADN	1-2 mg/kg/día Max: 150 mg	LES Vasculitis Otras enf del colágeno	GI, hematológico Hepático , pulmonar , piel páncreas: raros
CICLOFOSFAMIDA	Inhibe el ADN e interfiere en el ciclo celular. Actúa sobre Linfocitos T y B	VO : 1-2 mg/kg/día EV bolos: 0,5-1 g/m ²	Nefritis lúpica Complicación de LES. DMJ- ESP Vasculitis	GI, alopecia Cistitis Infertilidad Infecciones Malignidad

Droga	Mec Acción	Dosis y vía	Indicaciones	Ef. Adversos
CICLOSPORINA	Inhibe la producción de IL2 a través de la interacción con calmodulina	VO o EV 3-5 mg/kg/día	AIJ, DMJ, Uveítis, MAS Nefritis lúpica	Toxicidad hepática, renal, HTA, hipertricosis, hiperplasia gingival
MICOFENOLATO MOFETIL	Efecto sobre la síntesis de novo de purinas, inhibi selectivo sobre Linfocitos act	VO 12-25mg/kg/día o 600mg/m2 Max: 3g	Rechazo de trasplante GN lúpica grave Vasculitis. ESP	GI Mayor riesgo infección Aumenta incidencia de linfoma

DMARS

Drogas de Acción lenta o Modificadoras de la Enfermedad

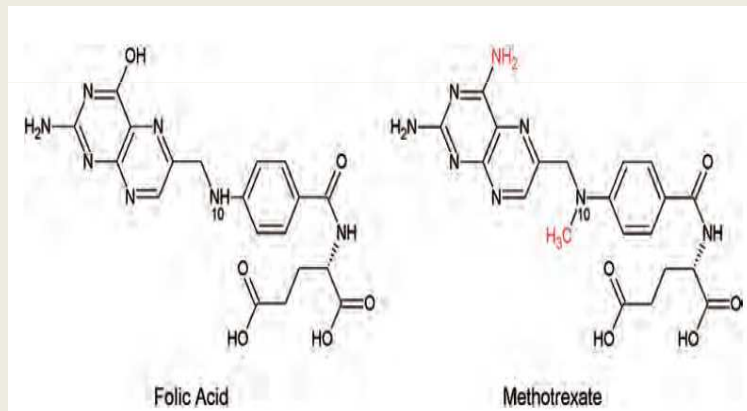
(en referencia al tratamiento de AIJ)

- Metotrexato
- Sulfazalacina
- Leflunomide
- Hidroxicloroquina

METOTREXATO

- Es la droga de acción lenta mas usada.

Análogo del ácido fólico



Inhibidor de la dihidrofolato reductasa, y otras enzimas, interrumpe la síntesis de purinas

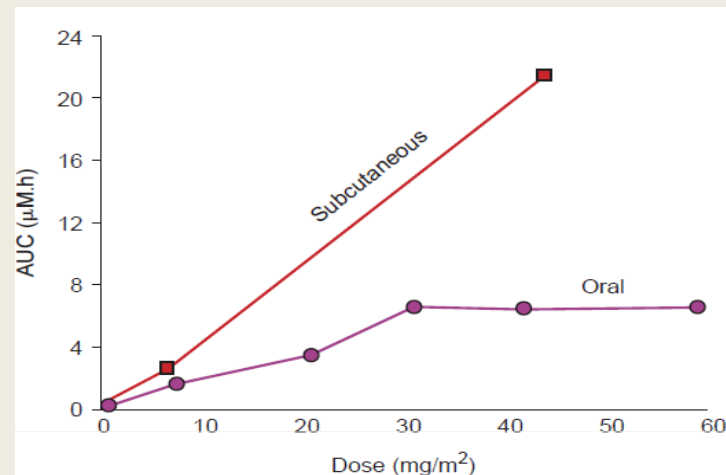
Inhibe la adherencia de neutrófilos al endotelio vascular (por lo tanto protege a este del daño inducido por neutrófilos)

Tiene efectos antimetabolitos, antiinflamatorias e inmunomoduladoras (reduce la producción de TNF alfa y otras citoquinas)

A nivel articular: inhibiría la proliferación de células sinoviales.

METOTREXATO

Vía: oral o parenteral.
Biodisponibilidad vo es
0,7 con respecto a la ev.



Dosis 10-15 mg/m²/sem o 0,3-0,6 mg/kg/sem.
Acido fólico

Monitoreo: hemograma, transaminasas y albúmina cada 15 días inicialmente luego cada 3-4 meses.

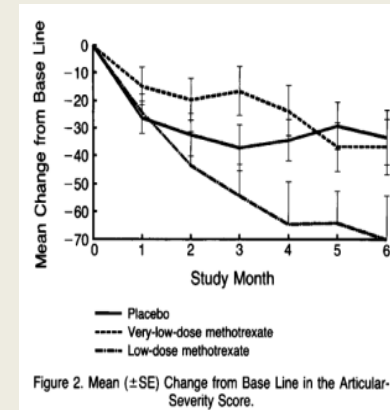
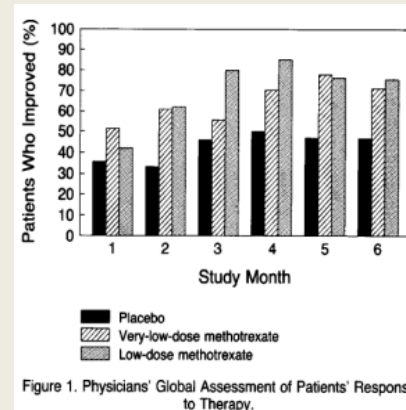
Mara L. Becker, Dan Lovell, Steven J. Leed Pediatric Rheumatology 2015

METOTREXATO

Giannini EH, et al: Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial.. N Engl J Med 1992

127 AIJ, 10 mg- 5 mg- placebo. Mejoría 63% 10 mg, 32% 5 mg y 36% placebo .

Conclusión: MTX semanal es efectivo y seguro en ARJ resistente.



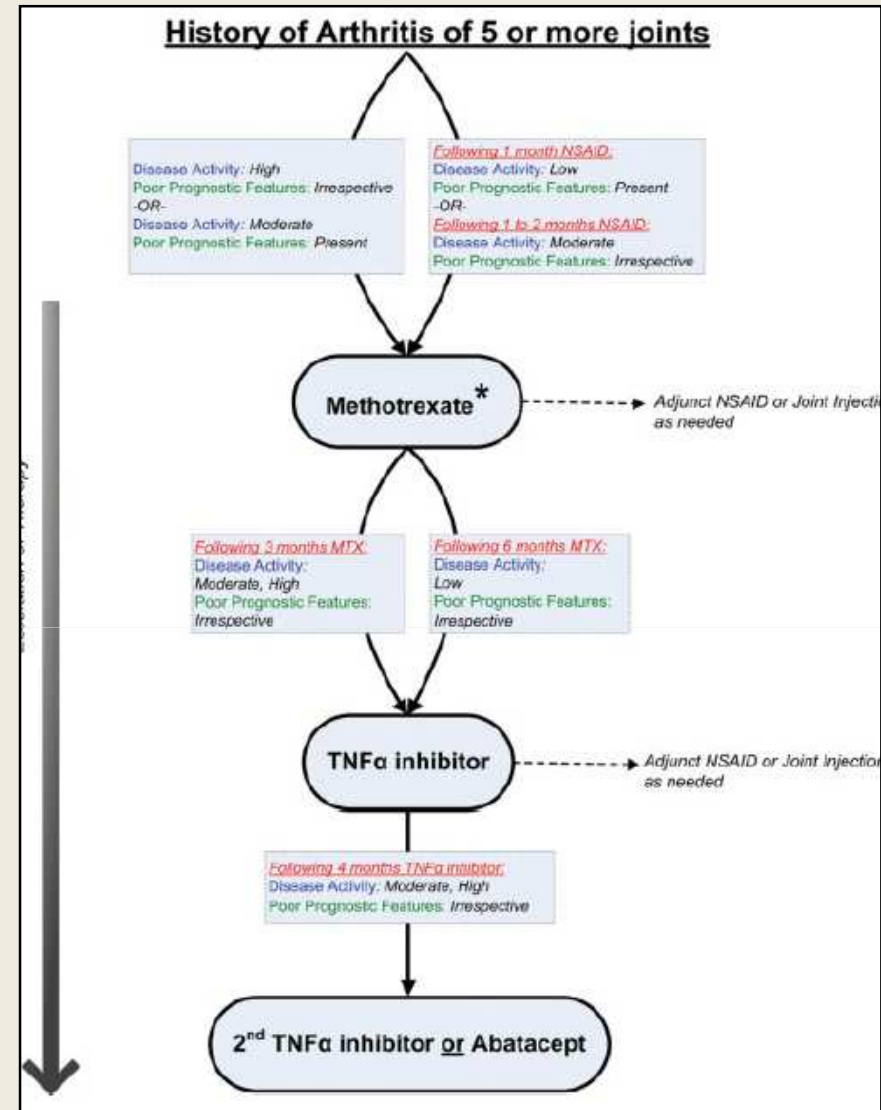
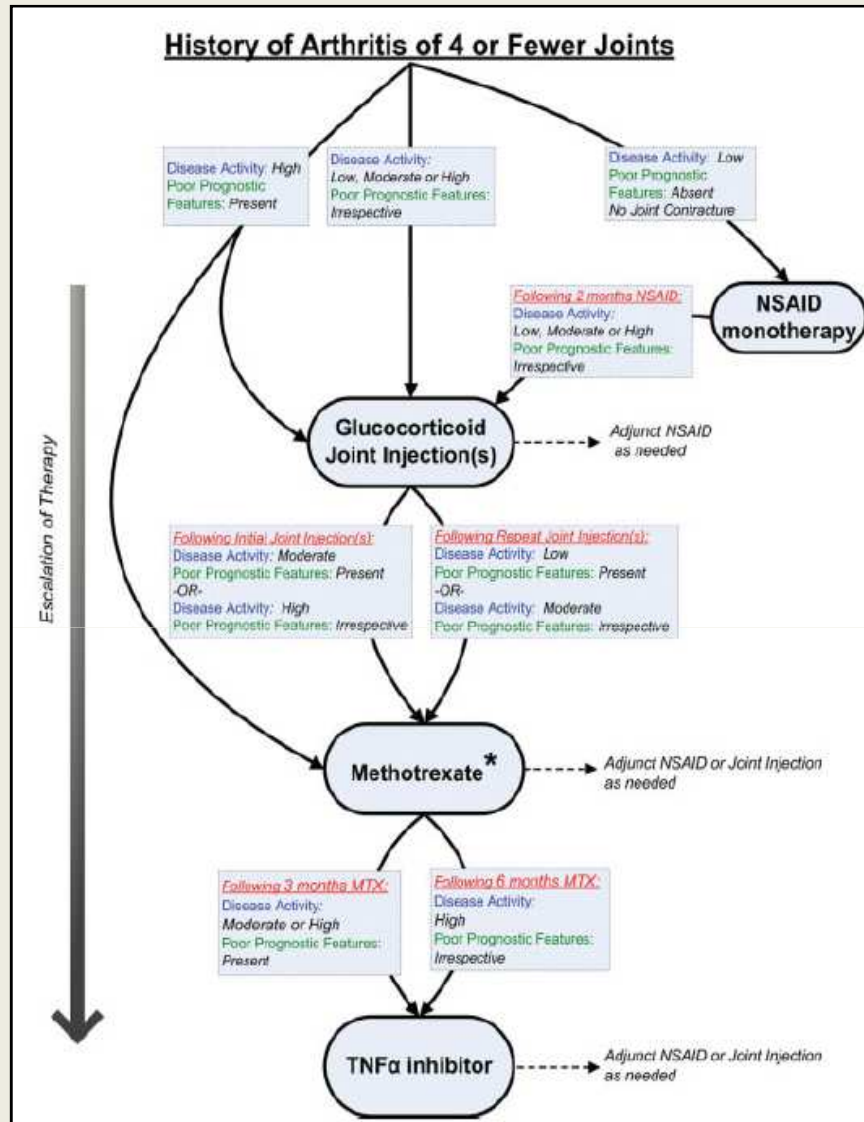
- Klein A, Kaul I, Foeldvari I, Ganser G, Urban A, Horneff G: Efficacy and safety of oral and parenteral methotrexate therapy in children with juvenile idiopathic arthritis: an observational study with patients from the German Methotrexate Registry. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012
- Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V, Wulffraat N, de Oliveira SK, Falcini F, Dolezalova P, Alessio M, Burgos-Vargas R, Corona F, Vesely R, Foster H, Davidson J, Zulian F, Asplin L, Baildam E, Consuegra JG, Ozdogan H, Saurenmann R, Joos R, Pistorio A, Woo P, Martini A: A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. Arthritis Rheum 2004.
- Becker ML, Rose CD, Cron RQ, Sherry DD, Bilker WB, Lautenbach E: Effectiveness and toxicity of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: comparison of 2 initial dosing regimens. J Rheumatol 2010.

**2011 American College of Rheumatology
Recommendations for the Treatment of Juvenile
Idiopathic Arthritis: Initiation and Safety
Monitoring of Therapeutic Agents for the
Treatment of Arthritis and Systemic Features**

TIMOTHY BEUKELMAN,¹ NIVEDITA M. PATKAR,¹ KENNETH G. SAAG,¹ SUE TOLLESON-RINEHART,²
RANDY Q. CRON,¹ ESI MORGAN DEWITT,³ NORMAN T. ILOWITE,⁴ YUKIKO KIMURA,⁵
RONALD M. LAXER,⁶ DANIEL J. LOVELL,³ ALBERTO MARTINI,⁷ C. EGLA RABINOVICH,⁸ AND
NICOLINO RUPERTO⁷

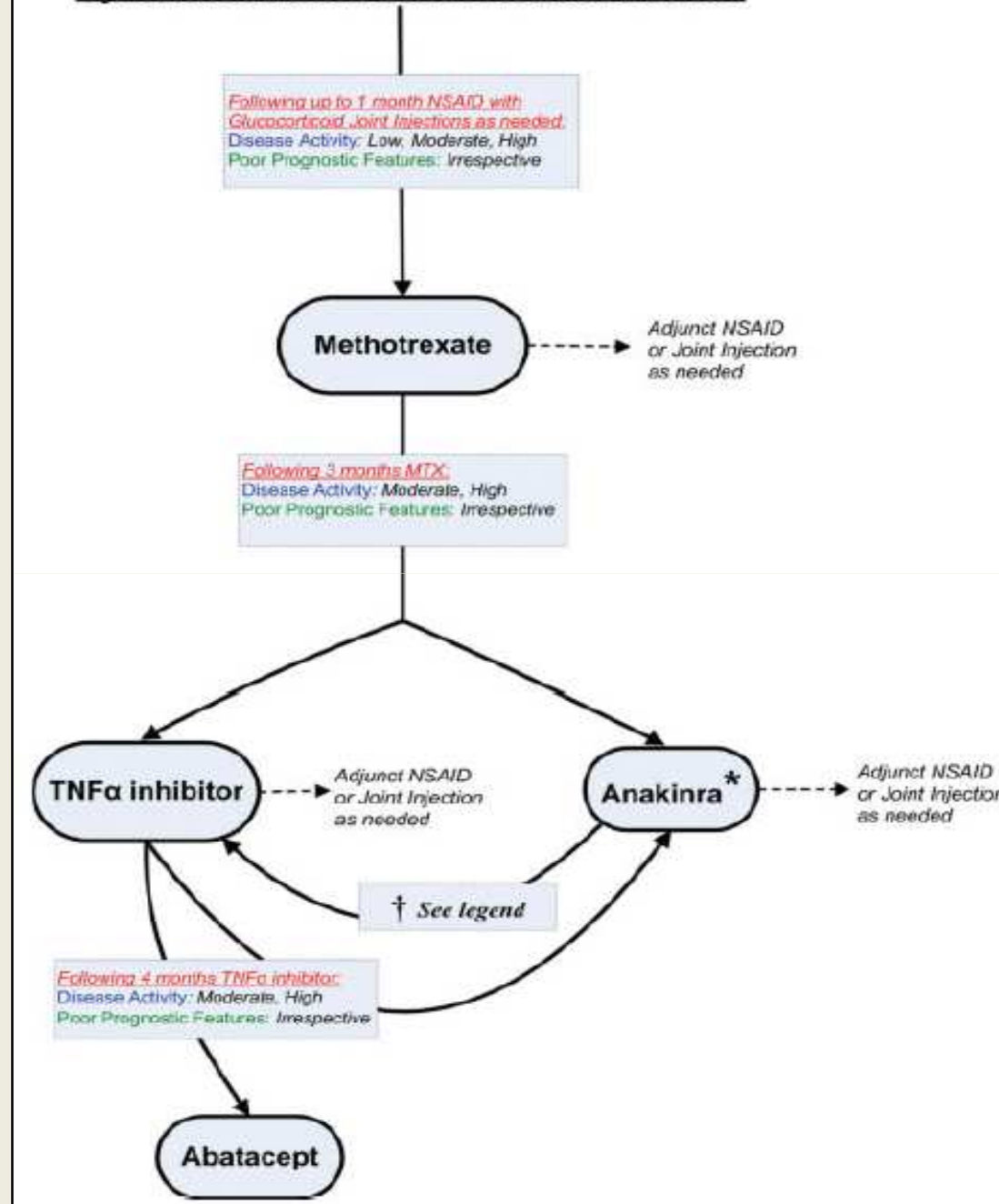
MTX is recommended in all JIA subtypes

METOTREXATO



Beukelman T, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. Arthritis Care Res (Hoboken) 2011

Systemic Arthritis with Active Arthritis



METOTREXATO

LES: manif cutáneas y articulares, y como ahorrador de esteroides.

Double blind, randomized, placebo controlled clinical trial of methotrexate in systemic lupus erythematosus. *Carneiro JR, Sato EI. J Rheumatol. 1999*

Efficacy and safety of methotrexate in articular and cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. *Islam MN, Hossain M, Haq SA, Alam MN, Ten Klooster PM, Rasker JJ. Int J Rheum Dis. 2012*

Vasculitis: terapia de mantenimiento, ahorrador de esteroides

P.H. Nachman, Vasculitis syndromes: which maintenance therapy for ANCA vasculitis? *Nat. Rev. Nephrol. 2009.*

A.K. Shetty, et al, Low-dose methotrexate as a steroid-sparing agent in a child with Takayasu's arteritis, *Clin. Exp. Rheumatol. 1998*

METOTREXATO

Dermatomiositis Juvenil: inducción y mantenimiento

- Enders FB, et al. Consensus-based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis. Ann Rheum Dis 2017

Esclerodermia localizada y sistémica

- S.R. Johnson, et al Shifting our thinking about uncommon disease trials: the case of methotrexate in scleroderma, J. Rheumatol. 2009

Uveítis

- A.H. Weiss, et al, Methotrexate for resistant chronic uveitis in children with juvenile rheumatoid arthritis, J. Pediatr. 1998

Saroidosis

- R.P. Baughman, et al Treatment of sarcoidosis, Clin. Chest Med. 2008

DROGA	Mec Acción	Dosis y vía	Indicaciones	Ef. Adversos
HIDROXICLOROQUINA	Actúa sobre IL 6- IL 1B, TNF Interfiere con el procesamiento Ag macrófagos y CPA	Vo 5mg/kg/dia Max 400 mg	AIJ DMJ LES	GI, Toxidermia Miopatía SNC: cefalea, ansiedad Depósitos retinianos
SULFASALAZINA	Inhibidor de AICAR transformilasa Disminuye la liberación citoquinas	Vo 40-60 mg/kg/dia Cada 8 hs. Max 2g/dia	EII leve a mod ARE	Toxic hepática, leucopenia, rash
LEFLUNOMIDA	Actúa sobre DHorotato desh Inhibe la síntesis de pirimidinas. Afecta la replicación de Linfocitos T activados	VO Dosis carga 100 mg/3 días 10-25 mg/día EV: 0,5-1g/m2	AIJ poli refractarios a MTX	GI, hepático Rash, alopecia

Estrategias complejas

- estrecha línea divisoria entre los efectos beneficiosos y el riesgo potencial de presentar efectos colaterales

Chacón Díaz R, Abadí I. Inmunosupresores. Tratado Hispanoamericano de Reumatología. 2006.

- falta de respuesta o respuesta parcial de algunas patologías a ciertos medicamentos (AIJ a MTx)

mejor conocimiento de la patogénesis de las enfermedades reumáticas

avance de la biotecnología



“BIOLOGICOS”

Revolucionando las opciones de tratamiento y mejorando el pronóstico de ciertas patologías

“BIOLOGICOS”- Modificadores de la respuesta biológica

Un producto *biológico* es un agente terapéutico destinado a ser utilizado en el tratamiento de enfermedades en seres humanos, a través *de reemplazar o modificar* la actividad de sustancias naturalmente presentes en el cuerpo (enzimas, Ac, hormonas)

- El proceso de manufactura es extremadamente complejo. Derivan de material vivo, usualmente células o a través de técnicas de ADN recombinante.
- Actúan sobre dianas mas especificas que las drogas sintéticas

Diferencia con Drogas Sintéticas

	Drogas Sintéticas	Biológicos
Síntesis	química	A partir de células vivas
Tamaño	Moléculas pequeñas	Moléculas grandes
Estructura	Bien definida y no modificable	Compleja y heterogénea
Proceso de producción	Etapas bien conocida, copias idénticas	Protegido por patente
Estabilidad	si	Muy sensibles
Inmunogenicidad	no	si

Table 1

Types of biologic agents and examples

Type of Biologic Agents	Examples
Cytokines	IFN- α , IFN- β , IL-2
Antibodies directed to:	<p>Soluble proteins like cytokines: anti-TNF-α (infliximab, adalimumab, certolizumab, and golimumab), anti-IL-2 (daclizumab), anti-IL-5 (mepolizumab, reslizumab)</p> <p>Cell surface molecules: anti-CD20 (rituximab); anti-IL-2 receptor (basiliximab); anti-LFA-1 (efalizumab)</p> <p>IgE (omalizumab)</p> <p>Tumor antigens (eg, EGFR-, cetuximab, anti-HER2-trastuzumab)</p> <p>Receptors (eg, IL-5Rα, benralizumab)</p>
Fusion proteins (soluble receptors for cytokines or soluble cellular ligands)	TNF- α RII (etanercept), CTLA4-Ig (abatacept), IL-1 receptor antagonist (anakinra, which is not a fusion protein but has a similar mechanism of action)

Modified from Pichler WJ. Adverse side-effects to biological agents. *Allergy* 2006;61(8):913; with permission.

Mecanismo acción

- ***Inhiben TNF alfa:*** Etanercept, Adalimumab, Infliximab, Golimumab, Certolizumab
- ***Inhiben IL1:*** Canakinumab, Anakinra, Rilonacept
- ***Inhiben IL 6:*** Tocilizumab,
- ***Inhiben coestimulación :*** Abatacept
- ***anti CD 20:*** Rituximab
- ***Contra linf B:*** Belimumab

Biologic	FDA-approved indications (as of 1 November 2016) ^a	RR of TB compared to that in the general population
Adalimumab	AS, JIA, RA, Ps, PsA, Crohn's, UC	29.3 (95% CI, 20.3–42.4) (3) based on SIR (standardized for age and sex)
Infliximab	AS, RA, Ps, PsA, Crohn's, UC	18.6 (95% CI, 13.4–25.8) (3) based on SIR (standardized for age and sex)
Etanercept	AS, JIA, RA, Ps, PsA	1.8 (95% CI, 0.7–4.3) (3) based on SIR (standardized for age and sex) 3.5
Certolizumab pegol	AS, RA, PsA, Crohn's	No definite increase in RR in pooled data from RCTs (4)
Golimumab	AS, RA, PsA, UC	No definite increase in RR in pooled data from RCTs (5)
Rituximab	Chronic lymphocytic leukemia, non-Hodgkin lymphomas, granulomatosis with polyangiitis, microscopic polyangiitis, RA	No definite increase in RR in pooled data from RCTs (6)
Tocilizumab	JIA, RA	No definite increase in RR in pooled data from RCTs (7)
Vedolizumab	UC, Crohn's	No definite increase in RR from drug safety data (8)
Ustekinumab	Ps, PsA, Crohn's	No definite increase in RR from drug safety data (9) First choice in patients with PsA at high infection and TB risk (10)
Abatacept	JIA, RA	No definite increase in RR in pooled data from RCTs (6)

^aAS, ankylosing spondylitis; Crohn's, Crohn's disease; JIA, juvenile idiopathic arthritis; Ps, plaque psoriasis; PsA, psoriatic arthritis; RA, rheumatoid arthritis; RCTs, randomized controlled trials; UC, ulcerative colitis.

Aprobado en AIJ: Etanercept, Adalimumab, Abatacept, Tocilizumab y Canakinumab

BIOLOGICOS

- **Perfil de seguridad aceptable**

Efectos adversos

TBC y otras infecciones

Enfermedades Autoinmunes

Posible riesgo de malignidad.

Inmunogenicidad

la capacidad de diferentes sustancias para desencadenar una respuesta inmunitaria.

L. Valor, I. de la Torre / Reumatol Clin. 2013;9(1):1-4

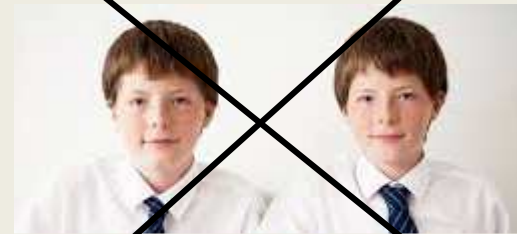
- desarrollo de anticuerpos frente a moléculas o **proteínas terapéuticas** y , en particular, a moléculas transformadas como los anticuerpos monoclonales y las proteínas de fusión.
- Significado clínico: posiblemente reacción de hipersensibilidad, disminución de la eficacia, inducción de procesos inmunitarios.

L. Valor, I. de la Torre . Reumatol Clin. 2013

BIOSIMILARES

Son aquellos que siguen a un producto biológico original o innovador después de que dicho producto ha perdido su exclusividad de comercialización.

Debido al tamaño y a las complejidades de los productos biológicos es imposible demostrar igualdad de los biosimilares y los biológicos innovadores correspondientes.



Deberían ser: igual de efectivos y seguros
mas económicos

2015: primer biosimilar

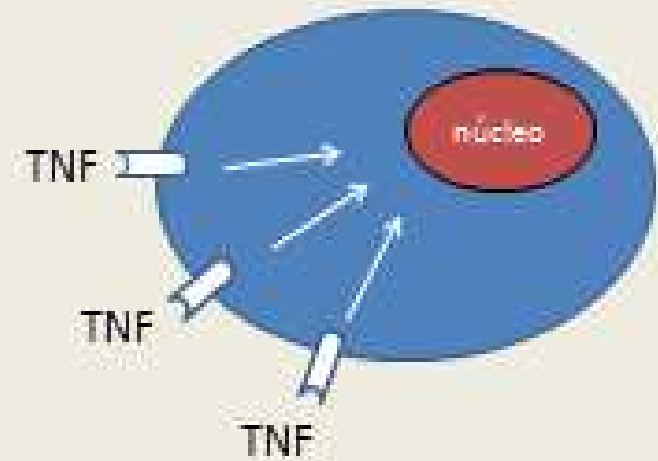
2016: infliximab, etanercept, adalimumab

Joseph S. Ross. JAMA, 2017

En investigación:

Moléculas pequeñas inhibidores de JAK (Jakinibs)

(inhiben vías intracelulares de señalización)



Tofacitinib , aprobado para AR, en investigación en AIJ

baracitinib, ruxolitinib, fostamatinib, VX-509

Boris Hügler & Gerd Horneff (2015): The Role of Synthetic Drugs in the Biologic Era: Therapeutic Strategies for Treating Juvenile Idiopathic Arthritis, Expert Opinion on Pharmacotherapy,

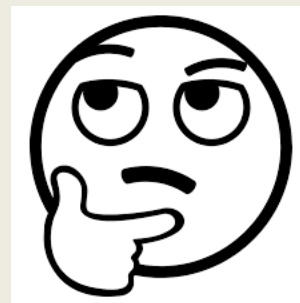
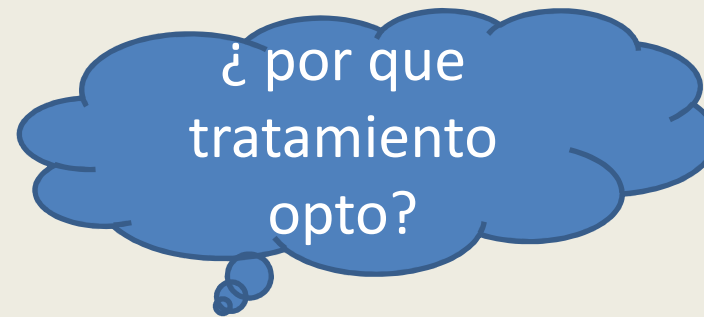
- **GCD:** son los antiinflamatorios mas potentes y mas rápidos en suprimir la inflamación . Darlo a la menor dosis y el menor tiempo posible
- **MTx** sigue siendo de elección en inicio del tto AIJ
- **Citotóxicos:** son una opción, tanto para inducción como para mantenimiento. Ahorradores de esteroides. EA
- **Biológicos:** cambiaron el pronóstico de ciertas patologías
- Futuro???.Moléculas pequeñas??....nueva generación

Antes.....falta de experiencia, reportado en adultos

Ahora.....indicaciones, guías, recomendaciones

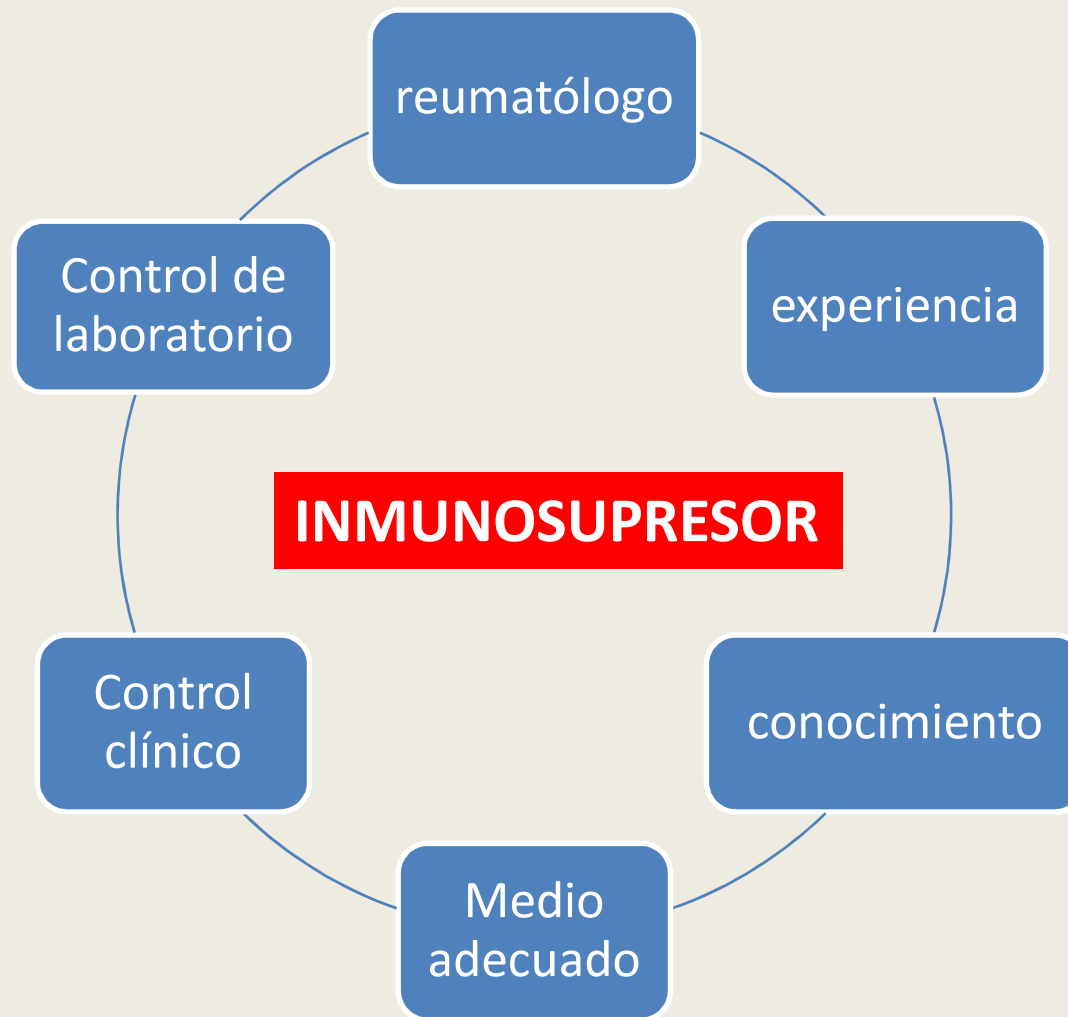
Antes.....reportes de casos, opinión de expertos

Ahora.....ensayos clínicos controlados



Opciones de tratamiento

- ✓ Tipo de enfermedad
- ✓ Actividad y Severidad de la enfermedad (factores pronósticos)
- ✓ Efectos colaterales de la medicación a elegir (relación riesgo/beneficio)
- ✓ Situación de aprobación de la droga
- ✓ Consenso con el paciente



Detección temprana de intolerancia



MUCHAS GRACIAS