



REUMA CIMEQ 2024

Efecto terapéutico de Jusvinza en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil (AIJ)

*DraC. Dolores Teresa Cantera Ocegüera
Hospital Pediátrico Borrás- Marfan.*

*DraC. María del Carmen Domínguez Horta
Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología
La Habana, Cuba*



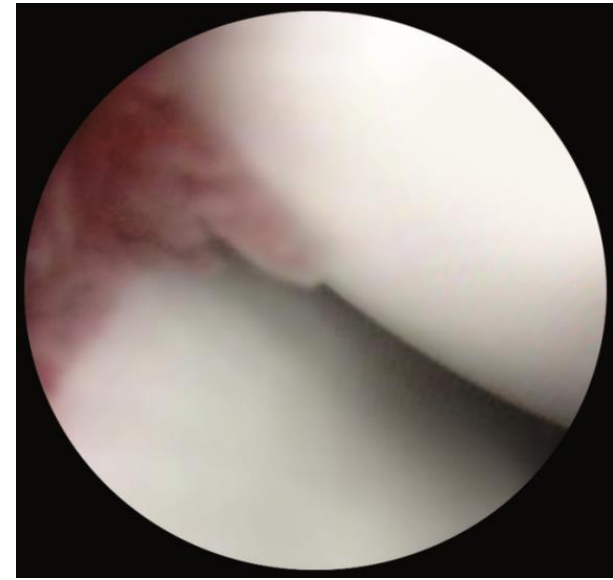
- La Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) es una enfermedad autoinmune crónica y multifactorial, caracterizada por afectación de la homeostasis inmunológica, aumento de citocinas proinflamatorias y la secreción de auto anticuerpos.



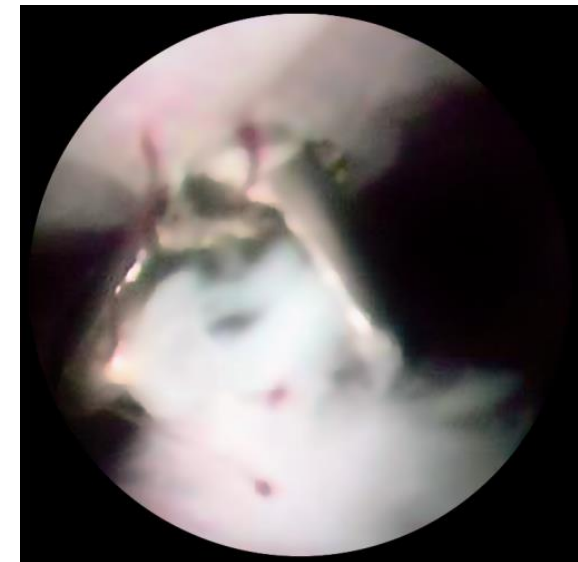
- El inicio de la enfermedad antes de los 18 años y la artritis «establecida» durante más de 6 semanas, son criterios necesarios para el diagnóstico clínico.



Alberto Martini y cols: *Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps*, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *J Rheumatol* 2019;46;190-7

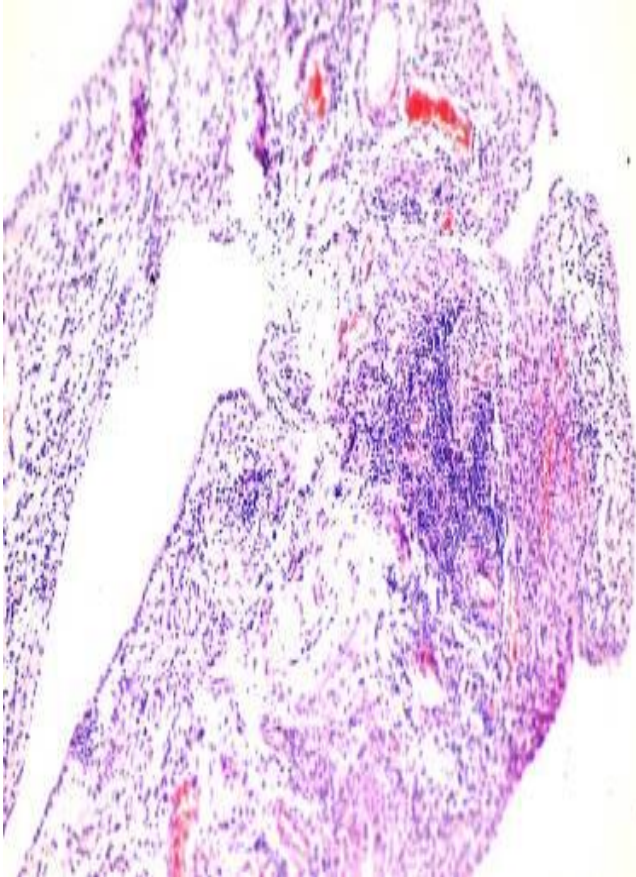


- **El diagnóstico es clínico y de «exclusión», apoyado en estudios de laboratorio y de imágenes que muestran afectación articular (sinovial).**



- **Incidencia: 2 - 20 casos nuevos x 100 000 niños en riesgo/año, Prevalencia: 16 a 150 enfermos x 100 000 individuos < 18 años de edad.**

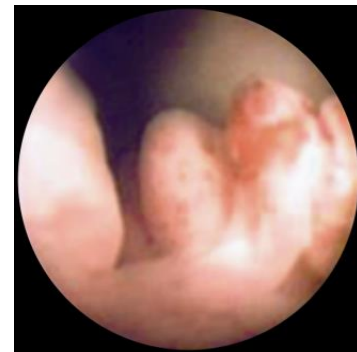
Patrón morfológico de sinovitis compatible con AIJ



- Infiltrado inflamatorio crónico
- Mastocitos
- Tejido de granulación
- **Necrosis Fibrinoide**
- **Folículos Linfoides**
- **Edema Estromal**
- **Invasión de membrana sinovial a cartílago**
- **Poca resistencia al corte de biopsia**

Biopsia sinovial MO

Clasificación de la AIJ en su inicio



Sistémica
4 - 17 %

Oligoarticular
27 - 56 %

Poliarticular FR +
2 - 7 %

Poliarticular FR-
11 - 28 %

Psoriásica
2 - 11 %

**Artritis -
Entesitis**
3 - 11 %

Indiferenciadas
11-21 %

Valoración de la actividad de la enfermedad (JADAS)



- .- Evaluación global de la enfermedad por parte del médico (EVAc 0-10 cm).
- .- Evaluación global de la enfermedad por parte del paciente y su familia (EVAp 0-10 cm).
- .- Elevación de reactantes de fase aguda. Incluye la valoración de la proteína C reactiva o de la VSG normalizada de acuerdo con la siguiente fórmula: $[VSG \text{ (mm/h)} - 20] / 10$.



Oligoartritis

JADAS 10/71

JADAS 27

cJADAS 10

Inactiva	≤1	≤1	≤1
Actividad leve	1,1-2	1,1-2	1,1-1,5
Actividad moderada	2,1-4,2	2,1-4,2	1,51-4
Actividad alta	>4,2	>4,2	>4

Poliartritis

Inactiva	≤1	≤1	≤1
Actividad leve	1,1-3,8	1,1-3,8	1,1-2,5
Actividad moderada	3,9-10,5	3,9-8,5	2,51-8,5
Actividad alta	>10,5	>8,5	>8,5

Medicamentos principales utilizados en el manejo de la AIJ

Medicamentos	Dosis (Dosis máxima)	Laboratorio /monitoreo
Diclofenaco	2-3 mg/ kg/ día (máx 200 mg/día)	Urinálisis
Ibuprofeno	20-40 mg/kg/día	BHC, urinálisis, creatinina, transaminasas
Naproxeno	10- 20 mg/kg/día (máx.1000 mg/día)	BHC, urinálisis, transaminasas, creatinina
Indometacina	1-4mg/kg/día (máx. 150 mg/día)	TP y TTP inicialmente
Sulfasalazina	30-50 mg/kg/día (máx. 2g/día)	BHC
Prednisona	1-2 mg/kg/día diario dosis única matutina	BHC, presión arterial
Metotrexate	10-15 mg/m²/sem (máx.30mg/sem)	BHC, transaminasas
Hidroxicloroquina	3- 6,5 mg/kg/día (máx. 400 mg/día)	BHC
Leflunomida	10 mg/kg/dia - 40kg de peso 20 mg/kg/dia +40kg de peso	BHC

Agentes biológicos en el tratamiento de AIJ (FDA)

Agente biológico	Blanco terapéutico	Vía de administración
Etanercept (Enbrel)	TNF- α	Subcutánea
Infliximab (Remicade)	TNF- α	Intravenosa
Adalimumab (Humira)	TNF- α	Subcutánea
Anakinra (Kineret)	IL-1	Subcutánea
Riloncept (IL-1 TRAP)	IL-1	Subcutánea
Canakinumab (Ilaris)	IL-1	Subcutánea o intravenosa
Tocilizumab (Actemra)	IL-6	Intravenosa
Abatacept (Orencia)	Activación CPAs a Células T	Intravenosa
Rituximab (Rituxan)	B cells	Intravenosa



Artritis Idiopática Juvenil (AIJ)

2008.- Consulta Reumatología del Hospital Pediátrico Pedro Borrás/ Convenio CIGB - Borrás

Primer estudio de Lectura Células Treg en pacientes AIJ del Hospital Pediátrico Pedro Borrás – William Soler (2015)

Una alternativa terapéutica para la AIJ :

Inducción de tolerancia inmunológica mediante el uso de ligandos peptídicos modificados (APL, por sus siglas en inglés)

El principio activo de **Jusvinza es un APL derivado de la proteína de estrés celular humana de 60 kDa.**

Este péptido inhibió la inflamación en varios modelos experimentales de AR

Ensayo clínico compasional conducido por el Investigador

Bases:

- Perfil de seguridad del péptido
- Pacientes AIJ con actividad clínica severa o alta
- **Noviembre 2021**

Objetivos del estudio:

- Describir la evolución clínica
- Variaciones en la concentración de citocinas proinflamatorias, anticuerpos anti-CCP y el FR.

El estudio fue aprobado por el Consejo Científico y el Comité de Ética del Hospital Borrás Marfan.

Los tutores de los pacientes proporcionaron su consentimiento informado por escrito, acorde con los procedimientos éticos para investigaciones en humanos descritos en la Declaración de Helsinki.



Criterios de Inclusión

- **Alta Actividad Clínica de la Enfermedad**
- **Mas de cinco años de evolución**
- **Sin respuesta a los tratamientos estándares**
- **Curso clásico de AIJ**

Esquema de tratamiento

Bases:

- Protocolo de Estudio fase I y II en AR (dosis 1mg y0,5mg):
 - Inducción de Treg
- COVID-19 en alto riesgo: 1 mg
 - acción anti-inflamatoria
- **Ruta: Subcutánea**

Esquema para AR y AIJ:

Primer mes: 1mg tres veces a la semana
(lunes, miércoles y viernes)

Segundo mes: 0,5 mg dos veces a la semana
(lunes y viernes)

Primera semana del tercer mes: 0,5 mg

Se tomaron **muestras de sangre** mediante punción venosa antes de iniciar el tratamiento y **cada 30 días luego de culminado.**

.- Hemograma con diferencial (hemoglobina, hematocrito, conteo de leucocitos, linfocitos y plaquetas) y **cuantificación de los parámetros bioquímicos** (glicemia, transaminasas, triglicéridos y creatinina)

.- Niveles de citocinas proinflamatorias: TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-17 e interleucina-2 (IL-2); y de anticuerpos FR y anti-CCP.

.- La identificación de posibles eventos adversos se realizó durante la administración de Jusvinza y en cada consulta. Fueron clasificados según la **Regulación 45-2007 de la Autoridad Reguladora de Cuba.**

Presentación de casos:

Los criterios para la inclusión de los pacientes fueron los siguientes:

- Pacientes diagnosticados con AIJ.
- Pacientes con actividad clínica alta según la Puntuación de la Actividad de la Artritis Juvenil (JADAS, por sus siglas en inglés).
- Pacientes con **más de cinco años** de diagnosticada la enfermedad, **sin respuesta a los tratamientos estándares.**

Caso 1

Adolescente femenina de trece años con **AJ poliarticular FR positivo**, inicio de la enfermedad desde los cuatro años de edad.

Tratamiento por vía oral con:

Metotrexato 12,5 mg por semana

Arava (leflunomida) 20 mg diarios

Prednisona 5 mg por día.

Infiltración intraarticular con esteroide, dos meses antes del estudio.

VSG /35 mm/h y el valor de JADAS-27 / 4,39, lo cual indicaba una **actividad moderada** de la enfermedad.

Caso 1

Al mes de tratamiento

VSG: 3 mm/h.

El valor de JADAS-27 disminuyó a 1,57.

Aumento de IL-6 y TNF- α al segundo mes de haber culminado el tratamiento. Posteriormente, tuvo una disminución de ambas citocinas hasta el límite de detección del inmunoensayo.

El resto de las citocinas se mantuvieron sobre los niveles inferiores de detección.

Caso 2

- Adolescente masculino 18 años de edad, inicia **AIJ subtipo sistémica** a los 8 años de edad. Tratamiento Metrotexate 10mg, Prednisona 10mg, ácido fólico y naproxeno. Se retira tratamiento de forma gradual por buena respuesta clínica.
- Se enferma por COVID-19 y aparece artritis de rodillas, fiebre y rigidez matinal sin otras manifestaciones sistémicas. VSG: 8 mm/h, JADAS 10 / actividad ligera , En la primera muestra de sangre después de culminado el tratamiento con Jusvinza, se detectó TNF- α en suero (18,46 pg/mL), IL-17 e IL-2 elevadas pero al tercer mes no se detectaron. FR y ACCP negativos en todas las lecturas. La artritis y fiebre desapareció al terminar las dosis de Jusvinza.

Caso 3

Adolescente femenina 14 años de edad que inicia clínica de **AIJ poliarticular FR negativo** a los 9 años, con tratamiento de Metrotexate 10 mgs semanal, Prednisona 10mg diarios, con 8 articulaciones dolorosas e inflamadas, VSG en 45 mm/h y JADAS 27 = 9 que indicaba actividad alta de la enfermedad.

A los 2 meses del tratamiento Jusvinza siente alivio en articulaciones con JADAS-27 disminuido =1, y se retiró la prednisona en el tratamiento. Antes de iniciar Jusvinza la paciente presentaba valores de 42,77 pg/mL de IL-2, 44,61 pg/mL de TNF- α y 44,32 pg/mL de IL-6. Una vez culminado el tratamiento, estos niveles disminuyeron progresivamente.

Efectos adversos

- Los tres pacientes expresaron dolor y ardor intenso localizado en el sitio de puntura con 1 y 3 minutos de duración después de la inoculación del fármaco.

Conclusiones:

- Jusvinza induce la mejoría clínica de pacientes con AIJ de subtipos poliarticular y sistémico.
- Los esquemas utilizados en la pandemia COVID-19 y en pacientes con AR resultaron efectivos y seguros en los tres pacientes pediátricos.
- El péptido podría evitar estadios clínicos avanzados de la AIJ y facilitar mejor calidad de vida.
- La cuantificación de las citocinas proinflamatorias no debe considerarse como biomarcadores para diagnóstico de AIJ, por las variaciones de sus niveles en sangre. Es posible relacionado por la actividad redundante del sistema inmunitario y no con la actividad clínica de la enfermedad.

- La mejoría clínica y la inactividad clínica inducida por el tratamiento con Jusvinza, así como la disminución de las citocinas que caracterizan la patogénesis de la enfermedad y el hecho de que no aumentaran los niveles de anticuerpos patogénicos en los pacientes, sustentan las potencialidades de Jusvinza como candidato terapéutico para la AIJ.
- Esto debe comprobarse rigurosamente en estudios clínicos controlados, donde se incluyan pacientes con los diferentes subtipos de AIJ.

Perspectivas futuras:

2025: Terminar los estudios toxicológicos obligatorios (CECMED) para iniciar los ensayos clínicos en pacientes con AIJ.
Estudios de reproducción

2026: Ejecución de ensayo clínico fase I/II en AIJ. Estudios de dosis de Jusvinza.



**MUCHAS
GRACIAS !!!**