

Las perspectivas de NIPOCALIMAB en la miastenia gravis generalizada y el Síndrome de Sjögren.

Marta Estalrich Soliveres.

Colaboradora del grupo de Farmacología y Fisiología de las Enfermedades Neurodegenerativas (FARMAFISEN).

La FDA ha concedido la revisión prioritaria para la Miastenia Gravis (MG) generalizada en enero de 2025¹ y la designación de terapia innovadora para el Síndrome de Sjögren en adultos (SjD) en noviembre de 2024². Estas decisiones buscan agilizar el desarrollo clínico y la evaluación regulatoria de nipocalimab, un fármaco en investigación para tratar estas enfermedades graves o potencialmente mortales. La designación se basa en pruebas clínicas preliminares que sugieren que nipocalimab podría representar una mejora sustancial en al menos un criterio de valoración clínicamente significativo en comparación con los tratamientos disponibles.^{2,3}

El Síndrome de Sjögren (SjD) es una de las enfermedades autoinmunes mediadas por autoanticuerpos más prevalentes, con una incidencia estimada en aproximadamente cuatro millones de personas en todo el mundo, afectando a las mujeres hasta nueve veces más que a los hombres.⁴ Se caracteriza por la producción de autoanticuerpos, inflamación crónica e infiltración linfocítica en las glándulas exocrinas, lo que provoca sequedad en las mucosas, dolor articular y fatiga.⁵ Más del 50% de los pacientes presentan una forma moderada a grave de la enfermedad, cuya carga de morbilidad es comparable a la de la artritis reumatoide o el lupus eritematoso sistémico, lo que conlleva un deterioro significativo de la calidad de vida y un aumento del riesgo de mortalidad.^{4,6,7}

Se considera que la etiología del SjD involucra una predisposición genética relacionada con el complejo principal de histocompatibilidad, junto con factores desencadenantes ambientales que favorecen una respuesta inmunitaria aberrante.⁷ Actualmente, no existen tratamientos aprobados que aborden la causa subyacente y sistémica de la enfermedad. Su manejo requiere un enfoque multidisciplinar orientado a aliviar los síntomas de la exocrinopatía y controlar las manifestaciones extraglandulares. En 2019, el grupo EULAR recomendó tratar la sequedad con terapia tópica como primera línea, reservando los tratamientos

sistémicos para la enfermedad activa. Las manifestaciones sistémicas deben abordarse según el órgano afectado con pasos terapéuticos posteriores. Los corticoides deben emplearse en la dosis y duración mínimas necesarias, mientras que los inmunosupresores pueden utilizarse como ahorradores de esteroides. Por último, las terapias dirigidas a los linfocitos B se reservan para casos graves y refractarios.^{8,9}

Por otro lado, la Miastenia Gravis (MG) es una enfermedad neuromuscular autoinmune caracterizada por debilidad en los músculos voluntarios.^{10,11} Sus manifestaciones clínicas varían entre los pacientes, siendo los síntomas más frecuentes la ptosis, la diplopía y la fatiga excesiva. Aproximadamente el 75% de los pacientes con MG ocular evolucionan a MG generalizada en los primeros 2-3 años tras el diagnóstico, y entre el 15% y el 20% experimentarán al menos una crisis miasténica. Esta crisis se caracteriza por insuficiencia respiratoria y dificultad para la deglución, lo que supone un riesgo vital y una importante discapacidad para las actividades diarias.^{12,13}

Según un estudio sistemático basado en la población, CAR et al. estimaron una incidencia de 54 casos por millón de habitantes y una prevalencia de 77,7 por millón; sin embargo, diversos estudios han reportado variaciones significativas, con incidencias que oscilan entre 1,77 y

21,3 por millón y prevalencias entre 15 y 179 por millón de habitantes.¹⁴ La enfermedad es causada por la producción de autoanticuerpos dirigidos contra proteínas de la membrana sináptica, interfiriendo en la transmisión neuromuscular.^{15,16} En más del 85% de los casos, está asociada con autoanticuerpos contra el receptor de acetilcolina del músculo esquelético, aunque también pueden verse afectados otros componentes como el receptor de tirosina quinasa específico del músculo y la proteína 4 asociada a lipoproteínas.^{17,18,19}

Los tratamientos recomendados incluyen timectomía, rituximab para MG con anticuerpos contra el receptor de acetilcolina, eculizumab y metotrexato para la quinasa específica del músculo. También se recomienda inmunosupresión precoz en la MG ocular.²⁰

El nipocalimab es un anticuerpo monoclonal en fase de investigación con potencial terapéutico para el SjD y la MG generalizada. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición selectiva del receptor Fc neonatal (FcRn), al que se une con alta afinidad para bloquear su función. El FcRn prolonga la vida media de la inmunoglobulina G (IgG) al unirse a esta y a la albúmina, reciclandolas y evitando su degradación lisosomal intracelular.²¹ La inhibición de la interacción FcRn-IgG acelera el catabolismo de la IgG, reduciendo sus concentraciones circulantes, incluidos los autoanticuerpos patogénicos, y atenuando las respuestas celulares inflamatorias mediadas por estos. Se ha postulado, además, que el bloqueo de FcRn en la placenta podría impedir la transferencia transplacentaria de aloanticuerpos maternos al feto.^{22,23}

La reducción de los niveles de IgG mediada por nipocalimab podría representar un avance terapéutico significativo en enfermedades impulsadas por autoanticuerpos o aloanticuerpos.²⁴ En concordancia con este mecanismo de acción, los datos de ensayos clínicos en fase 2 respaldan su eficacia y seguridad en pacientes adultos con SjD de moderado a grave (DAHLIAS, NCT04969812) y con MG generalizada (VIVACITY, NCT03772587). En este último estudio, se observó una reducción dependiente de la dosis en la IgG sérica total en todos los grupos tratados con nipocalimab, alcanzando una disminución máxima del 83%. Estos hallazgos refuerzan la hipótesis de que la reducción de la IgG es el principal mediador de la eficacia de nipocalimab y subrayan el papel causal de los autoanticuerpos en la fisiopatología de la MG generalizada. Además, sugieren que la disminución de la IgG podría constituir un biomarcador potencial de respuesta terapéutica en esta enfermedad.²⁵

La incidencia de acontecimientos adversos fue similar entre los grupos de nipocalimab y placebo, siendo los efectos adversos más comunes las infecciones y cefaleas. Se notificaron eventos adversos graves en el 9% de los pacientes tratados con nipocalimab y en el 14% de los tratados con placebo (Vivacity-MG3, NCT04951622). La optimización del régimen de administración y uso de los inhibidores de FcRn será crucial para abordar la fisiopatología subyacente de las enfermedades mediadas por autoanticuerpos y aloanticuerpos, con el objetivo de reducir la carga de morbilidad tanto en los pacientes como en los sistemas de salud.²⁶

En conclusión, Nipocalimab representa una prometedora alternativa terapéutica para la MG generalizada y el SjD, al actuar sobre el FcRn para reducir los niveles de autoanticuerpos patogénicos. Los datos clínicos preliminares respaldan su eficacia y seguridad, sugiriendo un potencial cambio en el abordaje de estas enfermedades autoinmunes. La aprobación regulatoria y la optimización de su administración serán clave para consolidar su impacto en la práctica clínica y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Bibliografía

1. Jaymin Kang, P. (2025, January 9). Nipocalimab Gets Priority Review for Generalized Myasthenia Gravis. Medical Professionals Reference. https://www.empr.com/news/nipocalimab-gets-priority-review-for-generalized-myasthenia-gravis/#xd_co_f=OTgyZGU1ZTktY2NhMy00OWFILWFjZTItNjYyZzE3Yjk4MDA0~
2. Janssen Research & Development, L. and J. B. Inc. are J. & J. companies. (2024, November 11). Nipocalimab is the first and only investigational therapy granted U.S. FDA Breakthrough Therapy Designation for the treatment of adults living with moderate-to-severe Sjögren's disease. <https://www.jnj.com/media-center/press-releases/nipocalimab-is-the-first-and-only-investigational-therapy-granted-u-s-fda-breakthrough-therapy-designation-for-the-treatment-of-adults-living-with-moderate-to-severe-sjogrens-disease>
3. U.S Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (2024, May). Guidance for Industry Expedited Programs for Serious Conditions – Drugs and Biologics. <https://www.fda.gov/media/86377/download>
4. Beydon, M., McCoy, S., Nguyen, Y., Sumida, T., Mariette, X., & Seror, R. (2023). Epidemiology of Sjögren syndrome. *Rheumatology*, 20, 158–169.
5. Huang, H., Xie, W., Geng, Y., Fan, Y., & Zhang, Z. (2021). Mortality in patients with primary Sjögren's syndrome: A systematic review and meta-analysis. In *Rheumatology*

- (United Kingdom) (Vol. 60, Issue 9, pp. 4029–4038). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab364>
6. Hackett, K. L., Newton, J. L., Frith, J., Elliott, C., Lendrem, D., Foggo, H., Edgar, S., Mitchell, S., & Ng, W. F. (2012). Impaired functional status in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Care and Research*, 64(11), 1760–1764. <https://doi.org/10.1002/acr.21738>
 7. Carsons SE, Patel BC. (Updated 2023 Jul 31). Sjogren Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls (2025, Jan). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431049/>
 8. Negrini, S., Emmi, G., Greco, M., Borro, M., Sardanelli, F., Murdaca, G., Indiveri, F., & Puppo, F. (2022). Sjögren's syndrome: a systemic autoimmune disease. In *Clinical and Experimental Medicine* (Vol. 22, Issue 1, pp. 9–25). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s10238-021-00728-6>
 9. Ramos-Casals, M., Brito-Zerón, P., Bombardieri, S., Bootsma, H., de Vita, S., Dörner, T., Fisher, B. A., Gottenberg, J. E., Hernandez-Molina, G., Kocher, A., Kostov, B., Kruize, A. A., Mandl, T., Ng, W. F., Retamozo, S., Seror, R., Shoenfeld, Y., Sisó-Almirall, A., Tzioufas, A. G., ... Mariette, X. (2020). EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 79(1), 3–18. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216114>
 10. Sanders, D. B., Wolfe, G. I., Benatar, M., Evoli, A., Gilhus, N. E., Illa, I., Kuntz, N., Massey, J. M., Melms, A., Murai, H., Nicolle, M., Palace, J., Richman, D. P., Verschuuren, J., & Narayanaswami, P. (2016). VIEWS & REVIEWS International consensus guidance for management of myasthenia gravis Executive summary. <https://www.neurology.org>
 11. Salari, N., Fatahi, B., Bartina, Y., Kazeminia, M., Fatahian, R., Mohammadi, P., Shohaimi, S., & Mohammadi, M. (2021). Global prevalence of myasthenia gravis and the effectiveness of common drugs in its treatment: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Translational Medicine*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12967-021-03185-7>
 12. Hehir, M. K., & Silvestri, N. J. (2018). Generalized Myasthenia Gravis: Classification, Clinical Presentation, Natural History, and Epidemiology. In *Neurologic Clinics* (Vol. 36, Issue 2, pp. 253–260). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2018.01.002>
 13. Gajdos, P., Tranchant, C., Clair, B., Bolgert, F., Eymard, B., Stojkovic, T., Attarian, S., & Chevret, S. (n.d.). Treatment of Myasthenia Gravis Exacerbation With Intravenous Immunoglobulin A Randomized Double-blind Clinical Trial. <http://archneur.jamanetwork.com/>
 14. Carr, A. S., Cardwell, C. R., Mccarron, P. O., & Mcconville, J. (2010). A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. In *BMC Neurology* (Vol. 10). <http://www.biomedcentral.com/1471-2377/10/46>
 15. Conti-Fine, B. M., Milani, M., & Kaminski, H. J. (2006). Myasthenia gravis: Past, present, and future. In *Journal of Clinical Investigation* (Vol. 116, Issue 11, pp. 2843–2854). <https://doi.org/10.1172/JCI29894>
 16. Benatar, M. (2006). A systematic review of diagnostic studies in myasthenia gravis. *Neuromuscular Disorders*, 16(7), 459–467. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2006.05.006>
 17. Berrih-Aknin, S., Frenkian-Cuvelier, M., & Eymard, B. (2014). Diagnostic and clinical classification of autoimmune myasthenia gravis. *Journal of Autoimmunity*, 48–49, 143–148. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2014.01.003>
 18. Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. (2001 Mar 7). Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med*. (3):365-8. doi: 10.1038/85520. PMID: 11231638.
 19. Mehling, M., Hilbert, P., Fritz, S., Durovic, B., Eichin, D., Gasser, O., Kuhle, J., Klimkait, T., Lindberg, R. L. P., Kappos, L., & Hess, C. (2011). Antigen-specific adaptive immune responses in fingolimod-treated multiple sclerosis patients. *Annals of Neurology*, 69(2), 408–413. <https://doi.org/10.1002/ana.22352>
 20. Narayanaswami, P., Sanders, D. B., Wolfe, G., Benatar, M., Cea, G., Evoli, A., Gilhus, N. E., Illa, I., Kuntz, N. L., Massey, J., Melms, A., Murai, H., Nicolle, M., Palace, J., Richman, D., & Verschuuren, J. (2021). International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. In *Neurology* (Vol. 96, Issue 3, pp. 114–122). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001124>
 21. Roopenian, D. C., & Akilesh, S. (2007). FcRn: The neonatal Fc receptor comes of age. In *Nature Reviews Immunology* (Vol. 7, Issue 9, pp. 715–725). <https://doi.org/10.1038/nri2155>
 22. Lobato, G., & Soncini, C. S. (2008). Relationship between obstetric history and Rh(D) alloimmunization severity. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 277(3), 245–248. <https://doi.org/10.1007/s00404-007-0446-x>
 23. Roy, S., Nanovskaya, T., Patrikeeva, S., Cochran, E., Parge, V., Guess, J., Schaeck, J., Choudhury, A., Ahmed, M., & Ling, L. E. (2019). M281, an anti-FcRn antibody, inhibits IgG transfer in a human ex vivo placental perfusion model. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 220(5), 498.e1-498.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.02.058>
 24. Pyzik, M., Kozicky, L. K., Gandhi, A. K., and Blumberg, R. S. (2023). The therapeutic age of the neonatal fc receptor. *Nat. Rev. Immunol.* 23, 415–432. doi: 10.1038/s41577-022-00821-1
 25. Antozzi, C., Guptill, J., Bril, V., Gamez, J., Meuth, S. G., Nowak, R. J., Quan, D., Sevilla, T., Jouvin, M. H., Jin, J., Karcher, K., Ramchandren, S., Sun, H., Ling, L., Zhu, Y., & Arroyo, S. (2024). Safety and Efficacy of Nipocalimab in Patients with Generalized Myasthenia Gravis: Results from the Randomized Phase 2 Vivacity-MG Study. *Neurology*, 102(2). <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000207937>
 26. Leu, J. H., Vermeulen, A., Abbes, C., Arroyo, S., Denney, W. S., & Ling, L. E. (2024). Pharmacokinetics and pharmacodynamics across infusion rates of intravenously administered nipocalimab: results of a phase 1, placebo-controlled study. *Frontiers in Neuroscience*, 18. <https://doi.org/10.3389/fnins.2024.1302714>