



Terapéutica con agentes biológicos y riesgo de infecciones oportunistas

María Micaela Martínez Balbuena,* Pablo Adrián Sánchez Reyes,* Tania Teresa Mora Arias,* Federico Leopoldo Rodríguez Weber**

RESUMEN

En la actualidad se reconoce cada vez más la importancia del sistema inmunológico en los procesos fisiopatológicos que dan lugar a nuevas biotecnologías, como el desarrollo de agentes biológicos basados en anticuerpos monoclonales. Su sitio de acción se encuentra en los receptores de linfocitos T o B, que limitan los procesos inmunopatológicos. Los cuatro mecanismos básicos son: el bloqueo de la interacción entre el receptor y el ligando, lisis celular mediada por complemento, lisis celular mediada por anticuerpos y a través de vehículos. Su utilidad se ha demostrado en diversas enfermedades inmunológicas y neoplásicas, particularmente en pacientes con pobre respuesta al tratamiento convencional, y son una de las áreas más innovadoras de investigación clínica. Las complicaciones más frecuentes se relacionan con síntomas constitucionales asociados con la administración intravenosa, como: fiebre, hipotensión, artralgias y mialgias o a reacciones inflamatorias locales vinculadas con la administración subcutánea. Sin embargo, la complicación más grave es la infección por microorganismos oportunistas, por lo que todos los pacientes deben seguir un protocolo de escrutinio y prevención antes de iniciar el tratamiento.

Palabras clave: agentes biológicos, factor de necrosis tumoral, anticuerpos monoclonales, infecciones oportunistas.

ABSTRACT

In recent years, the role of the immune system in the physiopathology of disease processes has gained greater recognition, giving way to new biotechnologies such as monoclonal antibody based biological agents. These antibodies limit immunopathological processes by targeting T and B lymphocyte receptors. The four basic mechanisms are receptor to ligand blocking, complement mediated cellular lysis, antibody mediated cellular lysis and through vehicles. Their effectiveness in a variety of diseases has been demonstrated, especially for patients resistant to conventional therapy, and represents one of the most innovative areas of clinical research. The most frequent complications are related to constitutional symptoms with intravenous administration such as fever, hypotension, arthralgias and myalgias, and a local inflammatory response with subcutaneous administration. However, because infection by opportunistic microorganisms is the most severe complication, all patients require appropriate scrutiny and prevention measures before treatment is started.

Key words: Biological agents, tumor necrosis factor, monoclonal antibodies, opportunistic infections.

El sistema inmunológico adaptativo está constituido por dos partes: 1) *inmunidad celular* y 2) *inmunidad humoral*. Los principales responsables de la inmunidad celular son los linfocitos T, mientras

que los de la inmunidad humoral son los linfocitos B, ambos proceden de una célula madre común. La médula ósea es el principal lugar de maduración de las células B, mientras los precursores de las células T se originan en células madre hematopoyéticas y migran al timo para su maduración. El grupo celular compuesto por linfocitos T, linfocitos B, monocitos, células dendríticas y de Langerhans, penetra en la circulación y migra a los órganos linfoides, piel y mucosas, en espera de ser activado por un antígeno. Los macrófagos tisulares actúan como células presentadoras de antígenos para los linfocitos T y B.¹ Cuando los macrófagos envuelven al microorganismo, se liberan sustancias como: radicales oxidrilos, superóxido, óxido nítrico entre otros; que provocan reacciones tóxicas en el microorganismo encapsulado. Además, son responsables de la liberación del factor de necrosis tumoral α (FNT α), citosina que libera IL-1, IL-6, IL-8,

* Residentes de cuarto año de Medicina Interna. Hospital Ángeles del Pedregal. Facultad de Medicina de la Universidad La Salle. Servicio de Medicina Interna. Hospital Ángeles del Pedregal, México, DF.

** Profesor adjunto de Medicina Interna. Hospital Ángeles del Pedregal. Facultad de Medicina de la Universidad La Salle, jefe de la División de Enseñanza Médica. Hospital Ángeles del Pedregal.

Recibido: 14 de octubre, 2009. Aceptado: enero, 2010.
Correspondencia: Dra. María Micaela Martínez Balbuena
Correo electrónico: mi_alex@yahoo.com
Este artículo debe citarse como: Martínez-Balbuena MM, Sánchez-Reyes PA, Mora-Arias TT. Terapéutica con agentes biológicos y riesgo de infecciones oportunistas. Med Int Mex 2010;26(2):140-147.

www.nietoeditores.com.mx

tiene actividad antibacteriana y es capaz de activar a los monocitos y neutrófilos para que se adhieran a la superficie endotelial.^{1,2}

Los linfocitos T juegan un papel importante en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, ya que una pequeña población tiene receptores para IgG, y cuando se dirigen hacia un antígeno, esta célula T asesina (natural killer) atacará y destruirá al blanco. Además, se sabe que ofrecen protección contra virus, parásitos intracelulares, células tumorales malignas y células transplantadas. Los linfocitos B expresan en su superficie inmunoglobulinas, las cuales secretan anticuerpos específicos tras su interacción con el antígeno.² Las inmunoglobulinas están constituidas por dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras, que a la vez conforman el componente central de los receptores al antígeno de las células B. El antígeno es una molécula que puede ser reconocida como propia o extraña. Los anticuerpos pueden ser policlonales si derivan de la activación de varios clones de los linfocitos B o monoclonales si sólo derivan de un clon de linfocito B.³

HISTORIA

En 1975 Kohler y Cesar Milstein crearon una técnica para producir hibridomas productores de anticuerpos, que se originan a partir de la fusión de una célula oncológica (célula de mieloma generalmente, ya que crecen sin restricción y se multiplican con facilidad mediante cultivo) y una célula B. Se utiliza un fusógeno, como el polietilenglicol, para sensibilizar las membranas de ambas células. Cuando éste se elimina, las células se separan y algunas contienen elementos nucleares de ambos progenitores. Después, en un medio de cultivo especial compuesto por hipoxantina, aminopterina y timidina (medio HAT), se inhibe el crecimiento de la célula oncológica, de manera que no se altere el desarrollo de las células del hibridoma. El hibridoma también se conoce como anticuerpo monoclonal, y tiene la capacidad de reconocer al antígeno como objetivo y blanco.³

Los anticuerpos monoclonales pueden utilizarse para tratar numerosas enfermedades, destruyen células tumorales o estimulan el sistema inmunológico, solos o en combinación con agentes quimioterapéuticos.⁴

Debido a la alta hiperreactividad de los hibridomas de origen murino, a mediados de 1985 se crearon los primeros anticuerpos quiméricos, con la técnica del ADN recombinante, mediante la cual los genes que codifican la

región variable de las inmunoglobulinas de ratón se unen con los genes que codifican la región constante humana, para luego ser insertados a las células tumorales, donde se reproducirán nuevas moléculas de anticuerpos que tendrán una región humana y una unión específica del antígeno generada en los ratones.^{3,4} Hoy en día distintos anticuerpos monoclonales (más de 20) han sido aprobados por la Food and Drug Administration (FAD), para uso terapéutico en diversas enfermedades inflamatorias, oncológicas y autoinmunitarias. En la actualidad se encuentran en desarrollo e investigación más de 100.⁸ Sin embargo, diversos estudios han reportado que con el uso de estas sustancias aumenta el riesgo de infecciones de microorganismos convencionales y oportunistas.^{8,9}

El primer anticuerpo monoclonal de origen murino fue creado en 1986, el OKT3 o anti-CD3, que compite contra la molécula CD3 del linfocito T, y se aprobó como tratamiento para pacientes con rechazo renal. Sin embargo, con su uso se demostró una alta incidencia de reacciones alérgicas y producción de autoanticuerpos murinos, por lo que la industria farmacéutica buscó nuevas alternativas para disminuir estas reacciones. Fue así como se desarrollaron los anticuerpos quiméricos. Estos tienen baja inmunogenicidad. Actualmente existen varios grupos de anticuerpos monoclonales según la constitución de la región variable, la región constante y el mecanismo de acción de cada uno.⁴ Se enlistan en el Cuadro 1.

El nombre asignado a cada biológico creado depende del origen y el objetivo dirigido, de acuerdo con la siguiente nomenclatura: *u*= humano, *o*= ratón (*mouse*), *a*= rata (*rat*), *zu*= humanizado (*humanised*), *e*= hámster, *i*= mono (*primate*), *xi*= quimera (*chimera*), *axo*= raton o rata (*rat/mouse*), *xizu*= combinación de cadenas quiméricas y humanizadas. Y según el objetivo de la enfermedad: *vir*= viral, *bac*= bacteriana, *lim*= inmunológico, *kin*= interleucinas, *tum*= diversos, etc. Por ejemplo: *objetivo-lim*, *origen-zu*, *mab*- anticuerpo, *genérico: natalizumab* o *objetivo-tum*, *origen-xi*, *mab*- anticuerpo, *genérico: rituximab*.⁴

GENERALIDADES DE ALGUNOS AGENTES BIOLÓGICOS Y SU USO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Natalizumab

Es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado, que bloquea la acción de antígeno 4 muy tardío

Cuadro 1. Tipo de anticuerpo, composición y mecanismo de acción

<i>Tipo</i>	<i>Región variable</i>	<i>Región constante</i>	<i>Mecanismo de acción</i>	<i>Acción monoclonal</i>
Murino	Ratón	Ratón	Bloquea interacción entre receptor y ligando	Natalizumab Daclizumab Infliximab
Quimérico	Ratón	Humano	Lisis celular a través del complemento	Rituximab Alemtuzumab
Humanizado	Sólo una porción de la cadena ligera con ratón	Humano	Lisis celular mediada por anticuerpos	Rituximab
Humano	Humano	Humano	A través de vehículos	Alemtuzumab

Adaptado de Getting specific: monoclonal antibodies in multiple sclerosis. Lancet Neurology 2008;7, 538-547. Andreas Lutterotti, Roland Martin.

(very-late-antigen 4) o integrinas $\alpha 4$ o $\alpha 4 \beta 7$. Estas se encuentran en la superficie celular de las moléculas de adhesión, que median las interacciones intra o extracelulares de la matriz y se expresan en todos los leucocitos, excepto en los neutrófilos, evitando la interacción con las moléculas de adhesión durante el proceso de inflamación, e impide la migración de los linfocitos hacia el tejido dañado.⁷ Tiene una vida media de 7-15 días. Este fue el primer anticuerpo aprobado en Europa y Estados Unidos para el tratamiento de las recaídas-remisiones de esclerosis múltiple.¹⁵ Fue retirado del mercado en febrero del 2005 debido a que se reportaron casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) después de la administración de ese biológico. Se ha observado un riesgo de 0.1% para leucoencefalopatía multifocal progresiva a los 17 meses de tratamiento, esto en asociación con la inmunosupresión secundaria por el bloqueo de la activación de los linfocitos T.⁴ Sin embargo, en el 2006 se reincorporó en Estados Unidos, como monoterapia de segunda línea cuando existe falla en el tratamiento inicial. La decisión de reincorporarlo como monoterapia se debió a que el estudio TYGRIS demostró que en 21,000 pacientes tratados con natalizumab no hubo datos de infección por el virus Creutzfeldt-Jakob, causante de la leucoencefalopatía multifocal progresiva, después de 18 meses de tratamiento.^{4,5}

Inhibidores del factor de necrosis tumoral α

Se clasifican en antagonistas de citosinas: inhibidores del factor de necrosis tumoral α (FTN α): etanercept, infliximab y adalimumab, y bloqueadores de células T: como efalizumab y alefacep.⁶

Antagonistas de FNT α

El FNT alfa es una citosina secretada por los macrófagos y las células T, con afinidad para los receptores proteínicos de 55 kd y 75 kd conocidos como TNF-R1 y TNF R2. Los puentes formados con estos receptores resultan en una serie de reacciones biológicas, como la activación de factores de transcripción, factor de nuclear Kb, responsables del crecimiento y muerte celular, oncogénesis, inflamación, etc. Actúa sobre diferentes órganos y sistemas; causa: fiebre a nivel hipotalámico, aumento del catabolismo muscular, sintetiza reactantes de fase aguda en el hígado, estimula a colonias de granulocitos, produce óxido nítrico en los macrófagos para la eliminación de los microorganismos, induce IL-1 y otros componentes de la cascada de coagulación y apoptosis en varias células tumorales.³⁰ Además, en las enfermedades inflamatorias, el FNT se encarga de reclutar neutrófilos, activar la cascada de la coagulación y fibrinólisis e induce la formación de granulomas. Por eso los anticuerpos antagonistas tienen una importante interrupción de la cascada de la inflamación.^{6,7,37} Las infecciones comúnmente reportadas por el uso de estos agentes, son las relacionadas con la fisiología del FNT, como infecciones granulomatosas tipo tuberculosis, además de diversas infecciones bacterianas, virales, fúngicas y parasitarias.⁸ El mecanismo mediante el cual los inhibidores del FNT α aumentan la susceptibilidad a la infección por hongos, incluye la inhibición en la producción del interferón γ (IFN γ) y apoptosis de leucocitos. Así, la expresión en la membrana celular del receptor toll-like 4 (TLR-4) es potenciada por el FTN α e IFN γ y se encarga de reconocer patógenos como *Candida albicans* y *Aspergillus fumigatus*, por lo que su inhibición aumenta la susceptibilidad

de infección por estos patógenos.³⁷ Entre 1998 y 2002, la FDA reportó 716 infecciones granulomatosas asociadas con el uso de bloqueadores del FNT.⁹

Etanercept

Es un agente biológico compuesto por la fusión de proteínas solubles con el receptor de la subunidad p75 del FNT α y la fracción cristalizada de la IgG humana. Este compite con los receptores del FNT α , y previene la unión de receptores endógenos, inhibiendo la cascada de la inflamación. Fue aprobado por la FDA para el tratamiento de diversas enfermedades reumatológicas, como: artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y psoriasis. La aplicación es semanal por vía subcutánea.¹⁵ Su vida media es de sólo cuatro días y para mantener el efecto bloqueador se necesitan dosis de 1-2 inyecciones subcutáneas semanales.³⁰ Las reacciones que con mayor frecuencia se reportan son las localizadas en el sitio de la inyección y se caracterizan por: prurito, eritema, edema hasta en 14%. Por la inmunosupresión secundaria se ha reportado la frecuencia incluso hasta en 20% de infecciones de las vías respiratorias en pacientes que reciben este agente. Existen reportes en la bibliografía de infecciones oportunistas por *Histoplasma capsulatum* y *Listeria monocitogenes*, y también reactivación o infección de novo por *Micobacterium tuberculosis*.⁵ Se estima que la incidencia de pacientes con tuberculosis que utilizaron etanercept es de 10-35 casos por cada 100,000 pacientes año. Diversos estudios han comparado menor frecuencia de infección por *M. tuberculosis* en los usuarios de etanercept contra infliximab, esto secundario a la variabilidad en los mecanismos de acción.⁹ Se estima un tiempo promedio de 11.5 meses del diagnóstico de tuberculosis, después del inicio del tratamiento.¹⁰ Casos reportados de pacientes tratados con inhibidores de FNT α han demostrado el desarrollo de enfermedades linfoproliferativas y desmielinizantes, como esclerosis múltiple, comparado con la población general.³⁶ El uso de estos biológicos en pacientes con insuficiencia cardíaca es motivo de controversia, ya que se ha reportado deterioro de la función ventricular y de la clase funcional en pacientes con algún grado de insuficiencia cardíaca. Sin embargo, en un estudio reportado en el 2004, se mostró una incidencia baja de 3.1% de insuficiencia cardíaca en pacientes con artritis reumatoide que estaban en tratamiento con anti FNT α . Se sabe, además, que el grado de disfunción está en relación con la dosis

administrada, por lo que al igual que con el resto de los agentes biológicos utilizados, se valorarán los factores de riesgo, especialmente en quienes tienen riesgo importante para algún grado de insuficiencia cardíaca.^{11,36}

Infliximab

Es un anticuerpo monoclonal quimérico recombinado, compuesto por una región constante humana IgG1 y una región variable murina, que compite contra el FNT α uniéndose al complemento en la superficie de membrana e induciendo lisis celular por toxicidad directa.^{13,40} Se administra por vía intravenosa y tiene una vida media de 10 días y sus efectos pueden persistir durante dos meses y su eliminación total del organismo es de seis meses promedio.⁹ Está indicado en el tratamiento de enfermedades reumatológicas, inflamatorias y autoinmunitarias, como artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, vasculitis y algunas dermatopatías.^{15,30} El efecto adverso reportado más común es la fiebre y la hipotensión arterial inmediatamente después de la inyección, llegando a presentar anafilaxia hasta 20% de los pacientes. Como es un agente inmunosupresor, el riesgo de infección es hasta de 36%, similar al reportado con otros bloqueadores del FNT α . Sin embargo, la reactivación de tuberculosis es mayor con infliximab, hasta 20% más, comparado con etanercept ($p < 0.001$)⁴⁰, por lo que antes de iniciar el tratamiento se recomienda realizar pruebas de escrutinio, como la intradermo-reacción, con la prueba de tuberculina en población de riesgo.⁹ Alrededor de 75% de los pacientes con infección por *Micobacterium tuberculosis* con la administración de ese biológico padecen enfermedad tuberculosa extrapulmonar diseminada y en algunos casos llega a ser severa.¹² En comparación con un grupo placebo, las manifestaciones de infección extrapulmonar por tuberculosis son mayores de 65%. Paraskevi y colaboradores realizaron un estudio observacional de tratamiento con infliximab en pacientes con artritis reumatoide, y encontraron que la reactivación de infección latente por tuberculosis ocurre en los primeros 2-5 meses de iniciado el tratamiento.¹³ Se reporta también la asociación con enfermedades desmielinizantes. La leucopenia, neutropenia y trombocitopenia predisponen a mayor riesgo de infección y sangrado. Se ha observado la formación de anticuerpos antinucleares y anti DNA hasta en 27%, que condiciona un cuadro clínico de lupus eritematoso sistémico.³⁶ La terapia conjunta de metotrexato disminuye este riesgo, lo que permite a los pacientes con-

tinuar con la terapia biológica.¹³ Brunasso y colaboradores demostraron la existencia de anticuerpos antiplaquetarios en pacientes con psoriasis bajo tratamiento con infliximab, hasta en 5.9%, lo que condicionó trombocitopenia, reversible después de suspender el tratamiento, días o algunos meses después, 22 semanas promedio.²⁷ En un estudio se reportaron 10 casos de infección pulmonar por *Histoplasma capsulatum*, manifestada entre la primera semana y seis meses después de iniciado el tratamiento.⁷ En el año 2001 se reportaron tres casos de aspergilosis invasora asociada con la administración de inhibidores de FNT alfa, en pacientes con artritis reumatoide.¹⁵ Marty y colaboradores mostraron un riesgo aumentado de infecciones fúngicas invasoras en pacientes postrasplantados de células madre hematopoyéticas, tratados con infliximab. Por eso sugieren que la administración profiláctica con antifúngicos disminuye este riesgo.¹⁵ El tratamiento con infliximab para colitis ulcerosa crónica inflamatoria es seguro y eficaz, con reporte de reacciones adversas como anafilaxia, infecciones oportunistas y reactivación de infección por *M tuberculosis*, y es rara la asociación con enfermedades linfoproliferativas.^{14,41} En un estudio realizado en pacientes con colitis ulcerosa crónica inflamatoria tratados con infliximab y hemicolectomía, se reportó que 70% tenían infección en el sitio de la anastomosis y sólo 2% infecciones oportunistas.²²

En el aparato cardiovascular se ha observado que las dosis mayores a 10 mg/kg aumentan relativamente el riesgo de progresión de la insuficiencia cardíaca y de mortalidad, en particular en pacientes con clase III-IV de la NYHA. También aumenta las concentraciones de colesterol total, HDL y LDL.¹⁶

Adalimumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado, que inhibe al FNT α , que se une a los receptores que se expresan en la superficie celular y causa citotoxicidad mediada por el complemento y provoca lisis celular. La vida media es de aproximadamente dos semanas. La administración bisemanal por vía subcutánea o intravenosa está aprobada para el tratamiento de la artritis reumatoide y la artritis psoriásica.³⁰ Este agente es el más reciente de esta clase y su seguridad aún es limitada. Al igual que con la mayor parte de los agentes biológicos también sobrevienen efectos adversos relacionados con el sitio de la inyección hasta en 20%, que en ocasiones se requiere la suspensión del

fármaco.²¹ Son excepcionales las infecciones graves, neoplasias o enfermedades neurológicas como complicación. Sólo 5.5 casos por 100,000 pacientes por año se asocian con infecciones severas.³⁷ Cuando se manifiestan son tan graves como: sepsis, infecciones sistémicas por hongos oportunistas y tuberculosis, en casos raros linfoma y otras enfermedades malignas. Debido a su uso, este biológico está aumentando el riesgo de reactivación por virus de la hepatitis B crónica. Las infecciones de la vía respiratoria superior, bronquios o sistema urinario se presentan en menos de 1% al año. Casi 5% de los pacientes experimenta cefalea. La dosis utilizada es de 40 mg por vía subcutánea semanal, junto con metotrexato para disminuir los efectos adversos.²⁵ De diciembre de 2002 a junio de 2005 se identificaron 17 casos de tuberculosis (0.02 casos-año), en 78,522 pacientes con artritis reumatoide tratados con adalimumab, se observó que cinco tuvieron, clínicamente, tuberculosis extrapulmonar, con una mediana de tiempo de 4-6 meses desde el inicio de los síntomas al diagnóstico, además de la relación entre la dosis y la reactivación.⁹

El factor de necrosis tumoral aumenta las concentraciones de IL-6 y proteína C reactiva (PCR), sustancias relacionadas con cambios proaterogénicos en el perfil lipídico, con lo que aumenta el riesgo cardiovascular. En un estudio realizado por C Popa y colaboradores, en el que ingresaron a 33 pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con adalimumab, observaron que las concentraciones de colesterol total aumentaron después de dos semanas de tratamiento; sin embargo, las cifras de HDL aumentaron, y en las de triglicéridos y LDL no hubo cambios significativos. Se documentó disminución de la PCR, con mejoría clínica importante según la escala de actividad de la enfermedad, por lo que además, debido a este efecto, disminuyó el riesgo cardiovascular.²³

Agentes biológicos con blanco en las células T **Efalizumab**

Es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que tiene su blanco en la proteína de superficie de las células T (CD11a, subunidad de la fusión leucocitaria asociada con el antígeno tipo 1 *LFA-1*). El fármaco bloquea la acción entre LFA-1 y la unión intracelular de la molécula de adhesión 1 (ICAM-1) en la superficie del endotelio, lo que es importante para la función normal del linfocito T.³⁹ Por tanto, inhibe la activación y la migración de las células T en la piel (dermis y epidermis). Su uso está indicado para

el tratamiento de psoriasis severa. Se administra por vía subcutánea 1 mg/kg/ semana; y se ha observado disminución de CD11 24-48 horas después de su administración.³⁹ Se han reportado efectos adversos como: náusea, fiebre, cefalea, y en algunos casos trombocitopenia.^{13,27} El 29% llega a padecer infecciones no específicas y, generalmente, van de leves a moderadas y la gravedad es mayor cuando se afectan los sistemas respiratorio y gastrointestinal por infección del virus herpes simple (VHS).³² La reactivación de la tuberculosis latente con este biológico es relativamente baja, ya que en un estudio de 1,790 pacientes, no se reportó ningún caso; sin embargo, en la bibliografía existe sólo un caso de tuberculosis pulmonar.⁹

Alefacept

Es un anticuerpo monoclonal recombinante compuesto por una proteína de fusión totalmente humanizada y el antígeno asociado con la función linfocitaria 3 (LFA 3), el cual se une a la región Fc de la IgG1 humana, y evita la activación de linfocitos T con la unión de CD2 en la superficie, inhibiendo la señal co-estimulante entre segundos mensajeros de células T y LFA3. También induce apoptosis de linfocitos T, disminuye el número de linfocitos CD4 circulantes, que juegan un papel importante en la psoriasis.^{9,21,26,29} La disminución de CD4+ a menos de 250/ mcL ocurre en 5-10% en dosis de 7.5 mg IV o 15 mg IM semanal por 12 semanas; esto se relaciona con altos índices de infecciones oportunistas graves, que requerirían hospitalización.^{26,32}

Este fue el primer agente biológico aprobado para el tratamiento de la psoriasis. La linfopenia es un efecto adverso común, por lo que se sugiere se descontinúe cuando el conteo de células CD4+ esté por debajo de 250 cel/ mcL, para disminuir el riesgo de infecciones oportunistas. No se ha reportado asociación con el aumento de riesgo de enfermedades linfoproliferativas ni tuberculosis.^{5,9,13} En un estudio realizado por Legat y colaboradores, se observó que con el tratamiento conjunto con alefacept y rayos UV, los efectos adversos más frecuentes fueron: fatiga, mialgias, artralgias, y el mayor tiempo de presentación fue durante la primera semana de tratamiento. Dos pacientes (14%) descontinuaron el tratamiento por infecciones del aparato respiratorio y CD 4+ < a 250 cel/mcL.²⁹ La combinación de alefacept y metotrexato en pacientes con artritis psoriásica ofrece mejor respuesta sin efectos adversos serios.³³

Anticuerpos contra antígenos de las células B

Rituximab

Es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el antígeno CD20 presente en la superficie de los linfocitos pre-B y los linfocitos B maduros^{15,20,30} que se expresa en la mayor parte de los linfomas no Hodgkin y leucemias linfoides crónicas. En los pacientes con artritis reumatoide estas células B son responsables de la respuesta inflamatoria y se asocian con sinovitis crónica, por lo que su uso está aprobado en estos pacientes.¹⁶ A partir de 1997 es el primer anticuerpo aprobado para el tratamiento de diversas neoplasias hematológicas y enfermedades autoinmunitarias.^{35,42} Fassi y colaboradores realizaron un estudio en el que incluyeron 20 pacientes con enfermedad de Graves resistente al tratamiento farmacológico convencional, en quienes administraron rituximab y observaron que después de un mes postratamiento permanecían eutiroides.¹⁸ Reynolds y colaboradores realizaron un estudio con 11 pacientes con lupus eritematoso sistémico con manifestaciones pulmonares y neurológicas resistentes a fármacos modificadores de la enfermedad, y observaron una respuesta satisfactoria en 10 de los 11 pacientes, después del tratamiento con este biológico.³⁸ Se han descrito reactivaciones de infección por virus de la hepatitis B (VHB), citomegalovirus (CMV), VHS y paramixovirus B19. No así en pacientes con crioglobulinemia mixta secundaria a infección por virus de la hepatitis C, en donde se observó que tienen una respuesta favorable al tratamiento con rituximab, aunque con recaídas frecuentes después del tratamiento.^{19,28} Se han propuesto tres mecanismos presuntivos para la disminución en la producción de células B: 1) citotoxicidad directa por anticuerpos, 2) citotoxicidad mediada por complemento y 3) inhibición de la proliferación celular con inducción directa de apoptosis de la célula B.^{17,20,35} Su vida media es de 3.5 a 17 días, con pérdida de células B hasta por varios meses y se detecta en suero hasta 3-6 meses después del tratamiento.¹⁵ La incidencia de efectos adversos es baja; las reacciones a la infusión son las más frecuentes y sólo en la primera dosis hasta en 35% y con la segunda infusión disminuye a 10%. Son menos frecuentes si se administra simultáneamente una dosis de esteroides. Se han reportado sólo 2% de infecciones severas en comparación con el grupo placebo.^{10,18} Se reportaron recientemente dos casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) que recibieron tratamiento con agentes

inmunosupresores. Ya que rituximab provoca disminución de células B y de algunas inmunoglobulinas, en especial IgG, se recomienda que los pacientes sean vacunados para prevenir infecciones como neumonía por influenza.¹⁵ La seguridad de rituximab en niños fue demostrada en el estudio realizado por Moussa El-Hallak y colaboradores, en el que admitieron niños con lupus eritematoso sistémico resistente al tratamiento convencional, nueve de los 10 admitidos que recibieron rituximab obtuvieron mejoría clínica significativa, y sólo tres pacientes (30%) tuvieron infecciones por *Staphylococcus aureus*, uno de ellos con sepsis, además de infección por herpes cutáneo y candidemia asociada.²⁴ En un metanálisis que incluyó diversos estudios que comparaban la toxicidad de diversos biológicos, se observó que rituximab a dosis de 500 mg no presenta riesgo de infecciones severas; sin embargo, con dosis mayores a 1000 mg el riesgo de infecciones severas por *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*, principalmente en las vías respiratorias, se encuentra aumentado en 2.3%. En este metanálisis sólo hubo un caso de hepatitis B aguda. Sin embargo, no se reportaron infecciones por microorganismos oportunistas, como *Mycobacterium tuberculosis*.³⁴

CONCLUSIÓN

Hoy en día existen nuevas estrategias de tratamiento, como los agentes biológicos de origen recombinante aprobados por la FDA para diversas enfermedades autoinmunitarias o neoplásicas con excelentes resultados. Sin embargo, como la mayor parte de los fármacos, estos biológicos no se encuentran libres de reacciones adversas. Los efectos adversos que se reportan con mayor frecuencia son los derivados de la vía de administración y los que por el mecanismo de acción del fármaco aumentan la susceptibilidad a procesos infecciosos y, sobre todo, de microorganismos oportunistas, además de efectos cardiovasculares. El CDC ha propuesto medidas de prevención o escrutinio en pacientes de riesgo y en los que viven en zonas endémicas para diversos hongos y bacterias como *Mycobacterium tuberculosis*, *Histoplasma capsulatum*, *Aspergillus fumigatus*, *Coccidioides immitis*, antes de iniciar tratamiento con cualquier tipo de agente biológico. Estas medidas son tan simples como tomar una radiografía de tórax, serología IgG e IgM y prueba de tuberculina. En caso de ser positivos se deberá dar tratamiento específico profiláctico o terapéu-

tico. Es importante que antes de iniciar el tratamiento con biológicos, se individualice a cada paciente para disminuir, en la mayor medida posible, estos efectos y que el tratamiento logre su objetivo. Una vez iniciado el tratamiento con agentes biológicos es importante la vigilancia estrecha para prevenir complicaciones. Una limitante en nuestro país para el uso constante es el alto costo.

REFERENCIAS

1. Delves PJ, Roitt IM. The immune System: first of two parts. *The New England Journal of Medicine* 2000;343(1): 37-49.
2. Delves PJ, Roitt IM. The immune System: second of two parts. *The New England Journal of Medicine*, 2000;343(2):108-117.
3. Machado NP. Monoclonal antibodies: physical development and therapeutic perspectives. *Infectio* 2006;10(3):186-197.
4. Lutterotti A, Roland M. Getting specific: monoclonal antibodies in multiple sclerosis. *Lancet Neurology* 2008;7:538-547.
5. Kappos L, Bates D, Hans-Peter H. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurology* 2007;6:431-441.
6. Department of Dermatology, Mount Sinai Medical Center. Potential complications associated with the use of Biologic Agents for Psoriasis. *Dermatol Clin* 2007;(25):207-213.
7. Kozuch PL, Hanauer SB. General Principles and Pharmacology of Biologics in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2006;35:757-773.
8. Gea-Banacloche JC, Geoffrey AW. Monoclonal Antibody Therapeutics and Risk for Infection. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2007(26).
9. Hernandez C, Cetner AS. Tuberculosis in the age of biologic therapy. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:363-380.
10. Mohan AK, Cote TR, Block JA, et al. Tuberculosis following the use of etanercept, a tumor necrosis factor inhibitor. *Clin Infect Dis* 2004;39:295-299.
11. Wallis RS. Infections associated with anti-tumor necrosis factor therapy. *UpToDate* April 2008.
12. Wolfe F, Michaud K, Anderson J, Urbansky K. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis Rheum* 2005;50:372-379.
13. Paraskevi IV, et al. Infliximab therapy in established rheumatoid arthritis: An observational study. *Am J Med* 2005(118): 515-520.
14. Jagadeeshwar G, et al. Safety of Infliximab and other biologic agents in the inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology Clinics of North America* 2006;(35):837-855.
15. Lesley AS, Espinoza LR. Impact of biologic agents on infectious diseases. *Infect Dis Clin N Am* 2006;20:931-961.
16. De Furst, Breedveld FC, Kalden JR. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2007;66.
17. Kader El Tal A, Posner MR, Spigelman Z. Rituximab: A monoclonal antibody to CD20 used in the treatment of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:449-459.

18. Fassi D. B Lymphocyte depletion with the monoclonal antibody rituximab in Graves' Disease: A controlled pilot study. *J Clin Endocr Met* 2007; 92(5):1769-1772.
19. Cacoub P, Delluc A. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) treatment for cryoglobulinemic vasculitis: where do we stand? *Ann Rheum Dis* 2008;67:283-287.
20. Leveque D, Wisniewski S. Pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies used in oncology. *N Cancer Research* 2005;25:2327-2344.
21. Graves J, et al. Off-label uses of biologics in dermatology: Rituximab, omalizumab, infliximab, etanercept, adalimumab, efalizumab and alefacept. *J Am Dermatol* 2007;56:55-79.
22. Selvasekar, et al. Effect of Infliximab on short-term complications in patients undergoing operation for chronic ulcerative colitis. *J Am Coll Surg* 2007;204, 5 May.
23. Popa C, Netea MG, Radstake T. Influence of anti-tumour necrosis factor therapy on cardiovascular risk factors in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:303-305.
24. El-Hallak M, Binstadt BA, Leichtner AM. Clinical effects and safety of rituximab for treatment of refractory pediatric autoimmune diseases. *Journal Pediatric* 2007;150:376-382.
25. Welch B. Adalimumab (Humira) for the treatment of rheumatoid arthritis. *Steps New Drug Reviews* 2008.
26. Frampton JE, Wagstaff AJ. Alefacept. *Am J Dermatol* 2003;4(4):277-286.
27. Brunasso A, Cesare M. Thrombocytopenia associated with the use of anti-tumor necrosis factor- α agent for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:781-785.
28. Zaja F, Battista ML. Lower dose rituximab is active in adults patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2008;93(6):930-934.
29. Legat FJ, Hfer A, Wackernagel A. Narrowband UV-B phototherapy, Alefacept, and clearance of psoriasis. *Arch Dermatol* 2007;143(8):1016-1022.
30. Saketkoo LA, Espinoza LR. Impact of biologic agents on infectious diseases. *Infectious Disease Clinics of North America* 2006;20:931-961.
31. Askling J, Michael C, Brandt I, et al. Time-dependent increase in risk of hospitalization with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1339-1344.
32. Salvana EMT, Salata RA. Infectious complications associated with monoclonal antibodies and related small molecules. *Clinical Microbiology Reviews* 2009; 274-290.
33. Ravindran V, Scott DL. A systematic review and meta-analysis of efficacy and toxicity of disease modifying anti-rheumatic drugs and biological agents for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:855-859.
34. Salliot C, Dougados M, Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2009;68:25-32.
35. Zhou Xuhui, Hu Weiguo, Qin Xuebin. The role of complement in the mechanism of action of Rituximab for B-Cell lymphoma: implications for therapy. *The Oncologist* 2008;13:954-966.
36. Saini R, Weinberg TW. Advances in therapy for psoriasis: an overview of Infliximab, Etanercept, Efalizumab, alefacept, Adalimumab, Tazarotene and Pimecrolimus. *Current Pharmaceutical Design* 2005;11:273-280.
37. Tsiodoras Sotirios, Samonis G, Boumpas D, Kontoyiannis D. Fungal infections complicating tumor necrosis factor α blockade therapy. *Mayo Clinic Proc* 2008;83(2):181-194.
38. Reynolds J, Toescu V, Yee C, et al. Effects of rituximab on resistant SLE disease including lung involvement. *Lupus* 2009;18:67-73.
39. Joshi A, Bauer R, Kuebler P, et al. An overview of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of Efalizumab: a monoclonal antibody approved for use in psoriasis. *J Clin Pharmacol* 2006;46:10.
40. Wallis RS. Tumor necrosis factor antagonists: structure, function, and tuberculosis risks. *Lancet Infect Dis* 2008;8:601-611.
41. Atzeni F, et al. Potencial target of infliximab in autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmunity Reviews* 2007;6:529-536.
42. Fortun J. Principal infections in the oncology patient: practical treatment. *Ann Sist Sanit Naver* 2004;27:17-31.