



Medicamentos biológicos en artritis reumatoide

Tania Teresa Mora Arias,* Lilia Andrade Ortega,** René Alfredo Bourlon Cuéllar***

RESUMEN

La artritis reumatoide es una enfermedad crónica, sistémica, inflamatoria, de origen autoinmunitario, que frecuentemente produce deformación y destrucción de las articulaciones y se asocia con discapacidad física y morbilidad psicosocial. El tratamiento temprano y agresivo de la enfermedad es decisivo para evitar la progresión y destrucción de las articulaciones. Los medicamentos biológicos representan una opción terapéutica muy efectiva, con efectos adversos tolerables. Este grupo de medicamentos ha demostrado disminuir de manera importante la inflamación, inhibir la progresión radiográfica e inducir remisión. En este artículo se revisan: la farmacocinética, los efectos biológicos y los estudios que han demostrado la eficacia y seguridad de los agentes biológicos indicados como monoterapia y tratamiento combinado.

Palabras clave: artritis reumatoide, medicamentos biológicos, FARME, fármacos modificadores de la enfermedad.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is a chronic, systemic, inflammatory disease, with an autoimmune origin, which frequently produces deformation and destruction of joints and is associated to physical disability and psychosocial morbidity. The early and aggressive treatment is decisive to avoid progression and destruction of joints. Biological drugs represent a very effective therapeutic option, with tolerable adverse effects. This group of drugs has demonstrated to reduce inflammation in an important manner, to inhibit radiographic progression and to induce remission. This paper reviews: pharmacokinetics, biological effects and the studies demonstrating efficacy and safety of biological agents indicated as monotherapy and combined treatment.

Key words: rheumatoid arthritis, biological therapies, DMARD, disease modifying antirheumatic drugs.

La artritis reumatoide es una enfermedad crónica, sistémica, inflamatoria, de origen autoinmunitario, que frecuentemente deforma y destruye las articulaciones; tiene como tejido diana al sinovial. Afecta, aproximadamente, a 0.8% de todos los adultos del mundo y es más frecuente en mujeres (3:1), en quienes el inicio es más temprano.¹ El pico de inicio de la enfermedad es

entre los 35 y 45 años de edad. La artritis reumatoide tiene una repercusión importante en la funcionalidad, en las emociones, en los ámbitos social y físico de los pacientes, incluso en etapas muy tempranas de la enfermedad.¹³ Los estudios han demostrado que después de 10 años, hasta 30% de los pacientes serán incapaces de trabajar. La remisión de la enfermedad es rara.^{13,14}

En la mayoría de los pacientes las erosiones articulares pueden verse en el transcurso de los primeros seis meses de evolución y ocurren más rápidamente en el primer año, lo que hace muy importante la intervención temprana e intensiva para evitar la progresión del daño articular.^{13,14} Está demostrado que la prescripción temprana de fármacos modificadores de la enfermedad (FARME), de preferencia antes de que aparezcan los primeros cambios radiográficos, es efectiva y previene el daño y la discapacidad.¹⁴

En este artículo se discutirán las principales indicaciones clínicas, mecanismo de acción y efectos adversos de los principales medicamentos biológicos, así como de los nuevos biológicos en estudio para el tratamiento de la artritis reumatoide.

* Residente de Medicina Interna. Universidad La Salle. Hospital Ángeles del Pedregal.

** Médica adscrita al servicio de Reumatología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

*** Médico internista y profesor invitado del Curso de Medicina Interna. Hospital Ángeles del Pedregal. México, DF.

Correspondencia: Dra. Tania Teresa Mora Arias. Sur 79 A núm. 408, colonia Ampliación Sinatel, México 09470, DF. Correo electrónico: tanmora03@yahoo.com.mx

Recibido: 26 de febrero, 2010. Aceptado: marzo, 2010

Este artículo debe citarse como: Mora-Arias TT, Andrade-Ortega L, Bourlon-Cuéllar RA. Medicamentos biológicos en artritis reumatoide. Med Int Mex 2010;26(3):259-268.

www.nietoeditores.com.mx

PRINCIPIOS GENERALES DE TRATAMIENTO

El Colegio Americano de Reumatología expidió, en junio de 2008, sus recomendaciones para la indicación de fármacos modificadores de la enfermedad no biológicos y biológicos. Nuestra meta es la remisión de los síntomas articulares, regreso de la funcionalidad y el mantenimiento de la remisión con FARME.¹

Las claves para optimizar nuestras metas terapéuticas son:

1. Hacer un diagnóstico temprano
2. Iniciar los fármacos modificadores de la enfermedad en los tres primeros meses de inicio de los síntomas.
3. Buscar la remisión en todos los pacientes.
4. Prescribir corticoesteroides como puente para tratamiento efectivo con FARME.
5. Reconocer y tratar enfermedades coexistentes.

Las recomendaciones del Colegio Americano de Reumatología para el uso de biológicos en artritis reumatoide se dividen para pacientes con artritis reumatoide por menos de seis meses y para los que han padecido artritis reumatoide por seis meses o más (Figuras 1, 2, 3).¹

Antagonistas de factor de necrosis tumoral- α (TNF)

El TNF- α es una citocina inflamatoria liberada por monocitos activados, macrófagos y linfocitos T, que promueve

la respuesta inflamatoria. La actividad biológica del TNF- α puede ser atenuada por receptores para TNF soluble.³

El factor de necrosis tumoral juega un papel muy importante en la defensa del huésped en contra de las infecciones bacterianas. En altas concentraciones lleva a un exceso en el proceso de inflamación y finalmente daña los órganos.¹⁶

El TNF- α se localiza en la unión del pannus inflamatorio con el cartílago sano, por lo que las concentraciones altas de TNF- α se han asociado con erosiones óseas.³

Biológicos anti-TNF

Infliximab, adalimumab y los nuevos anti-TNF, como cerolizumab, son anticuerpos monoclonales; el etanercept es una proteína de fusión. Su vida media depende del grado de humanización de los anticuerpos monoclonales: es menor para los químéricos y mayor para los humanizados.¹⁷

La unión de estos medicamentos al receptor del factor de necrosis tumoral inhibe su unión al receptor, lo que disminuye las concentraciones séricas de citocinas proinflamatorias, como IL-6, metaloproteinasas de la matriz 1 y 3, el factor de crecimiento endotelial vascular y los anticuerpos antípепtidos citrulinados o del factor reumatoide; esto se correlaciona con la disminución en los reactantes de fase aguda (VSG y PCR), de la actividad de la enfermedad, o ambas.^{4,16,19}

Una consideración importante al indicar medicamentos basados en proteínas es su riesgo de producir anticuerpos

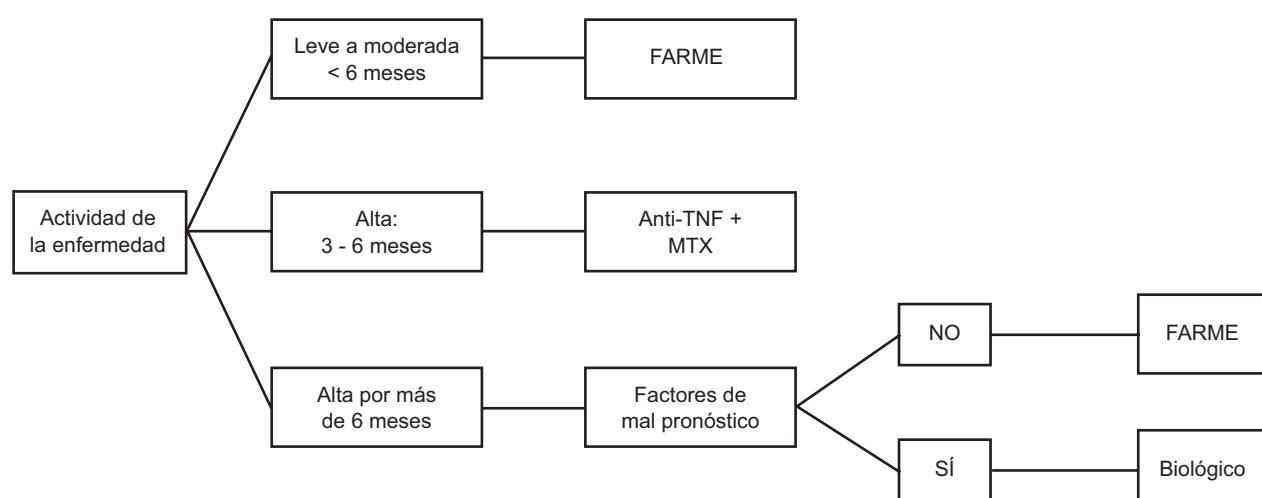


Figura 1. Recomendaciones ACR para pacientes con artritis reumatoide por menos de 6 meses. MTX= Metotrexate, TNF= Factor de necrosis tumoral.

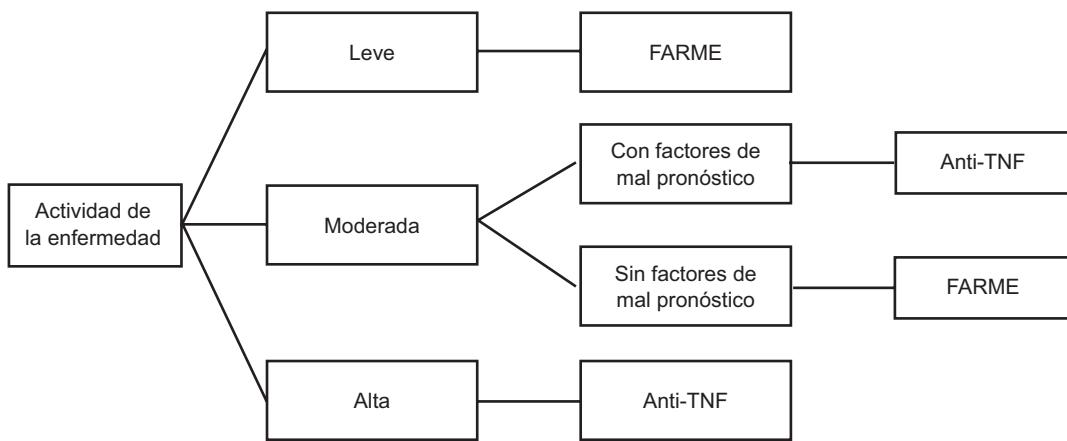


Figura 2. Recomendaciones de tratamiento para pacientes con artritis reumatoide de 6 o más meses que han fallado a la monoterapia con MTX. Factores de mal pronóstico: limitación funcional, enfermedad extraarticular, factor reumatoide positivo y/o anti-CCP positivos, y/o erosiones en la radiografía.

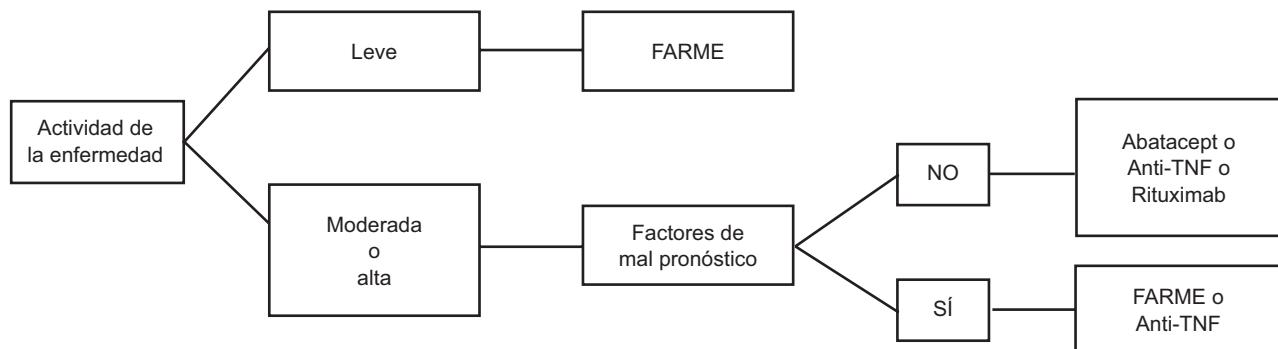


Figura 3. Pacientes con artritis reumatoide por 6 o más meses que han fallado a combinación con MTX o posterior a la administración secuencial de otro FARME no biológico.

antimedicamento, lo cual podría disminuir su eficacia o aumentar el riesgo de efectos adversos. Como monoterapia, el infliximab es el más inmunogénico de los tres anti-TNF. La prescripción concomitante de cualquiera de estos tres medicamentos con metotrexate reduce su inmunogenicidad, quizás por el efecto inmunosupresor del metotrexate.^{16,17,35}

Etanercept

El etanercept es una proteína de fusión compuesta de dos dímeros, cada uno con un ligando extracelular de alta afinidad para el receptor de TNF unido a la porción Fc de la IgG1 humana.^{3,4,16}

Se ha documentado la formación de autoanticuerpos, sin correlación con la eficacia ni con efectos adversos.^{4,22}

Propiedades farmacocinéticas

Su administración es subcutánea y se absorbe lentamente con concentraciones pico en suero aproximadamente a las 50 horas. Su dosis habitual en artritis reumatoide es de 50 mg una vez a la semana o 25 mg dos veces a la semana separando cada dosis por 72 a 96 horas.²² El medicamento se distribuye ampliamente, incluido el sinovio. Se elimina lentamente del cuerpo y su vida media es de 70 a 100 horas, aproximadamente, lo que permite su administración una o dos veces a la semana. Su depuración es más lenta en

los pacientes con artritis reumatoide, en comparación con voluntarios sanos.^{4,16,22}

Infliximab

El infliximab es un anticuerpo monoclonal químérico de tipo IgG1 dirigido en contra del TNF α .⁵

Propiedades farmacocinéticas

Existe poca información al respecto y está basada en mediciones de las concentraciones séricas mediante ELISA con anticuerpos monoclonales.⁵ La eficacia disminuye significativamente cuando la concentración sérica cae por debajo de 1 μ g/mL.⁵ La dosis recomendada en artritis reumatoide es de 3 mg/kg (semanas 0, 2, 6 y subsecuentemente cada 8 semanas) por vía intravenosa.^{3,5}

Adalimumab

El adalimumab es un anticuerpo monoclonal que se obtiene mediante tecnología de ADN recombinante, totalmente humano, de clase IgG1, que se une específicamente al TNF- α impidiendo, por lo tanto, su acoplamiento con los receptores p55 y p75, lo que resulta en neutralización de sus efectos biológicos.³

Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración subcutánea de adalimumab se produce una absorción lenta que llega a su máximo al cabo de 130 horas, cuando alcanza su concentración óptima de 4.7 μ g/mL. La vida media promedio del medicamento es de dos semanas, con límites de 10 a 20 días. La adición de metotrexato reduce la depuración de adalimumab, no se necesita ajustar la dosis del biológico. La dosis recomendada de adalimumab es de 40 mg en dosis única por vía subcutánea cada dos semanas.³

Eficacia clínica de los anti-TNF

No existe ningún estudio aleatorizado que compare la eficacia de un anti-TNF contra otro. Algunos estudios de cohorte reportan una respuesta más rápida para etanercept durante los primeros meses pero ninguna diferencia importante en la eficacia. Estas diferencias se han atribuido al menor apego de los pacientes al tratamiento con infliximab en comparación con etanercept.^{8,21,24}

Las comparaciones indirectas ajustadas demostraron que no había diferencia en la eficacia entre los anti-TNF

(etanercept, adalimumab, infliximab), con respecto al ACR 20 y al ACR 50.^{8,21,23}

En el metanálisis de Alonso-Ruiz se encontró que la respuesta a los anti-TNF era mejor cuando previamente los pacientes habían tenido una respuesta insuficiente a metotrexate.¹⁵

La combinación de anti-TNF y metotrexate produce mejor respuesta clínica y radiográfica, demostrada por varios estudios, que la monoterapia, lo que parece reflejar un mecanismo sinérgico.^{8,10,16,20,39,54,56,58} La combinación de etanercept y sulfasalazina no obtuvo mejores resultados que la monoterapia con etanercept.⁵⁷

En cuanto a la combinación de biológicos no se ha demostrado ningún beneficio, y se ha reportado mayor incidencia de eventos adversos serios con la combinación de biológicos, sobre todo infecciones serias.^{8,52,53}

De acuerdo con el estudio de Hyrich, cambiar a un segundo anti-TNF mejora la escala de discapacidad de los pacientes.²⁰

Existen varios estudios que demuestran la eficacia de etanercept, entre los más significativos está el ERA, que incluyó a pacientes con artritis reumatoide de menos de tres años de evolución. Se comparó etanercept contra metotrexate y hubo mejoría clínica evaluada por el ACR 20, 50 y 70 así como disminución estadísticamente significativa en la progresión radiográfica. En el estudio de extensión a dos años persistió la disminución en la progresión radiográfica.^{8,43,45}

El estudio TEMPO incluyó 686 pacientes con artritis reumatoide activa y falta de respuesta a por lo menos dos FARM, uno de ellos metotrexate. A las 52 semanas, la respuesta clínica evaluada por ACR 20 fue mejor en el grupo de combinación (85%) en comparación con la monoterapia.^{8,10,23} En la extensión a dos años se observó menor progresión radiográfica en la combinación.¹¹

Combe comprobó que la combinación de etanercept más sulfasalazina producía un ACR 20 de 77% y la monoterapia con sulfasalazina sólo 67%.²¹

En cuanto a infliximab, el estudio ATTRACT incluyó pacientes con artritis reumatoide establecida activa que no habían tenido respuesta a metotrexate. Se encontró que la respuesta clínica evaluada por ACR 50 fue superior en el grupo de infliximab (10 mg/kg cada 8 semanas) en 31% de los pacientes. De la misma forma, en el estudio de extensión se observó menor progresión radiográfica.^{5,12}

En cuanto a artritis reumatoide temprana activa el estudio ASPIRE incluyó a pacientes vírgenes al tratamiento

con metotrexate. El cambio más significativo se encontró en la progresión radiográfica en el grupo de tratamiento combinado.^{23,24} La mejoría radiográfica se ha evidenciado en la resonancia magnética.³⁶

En el estudio BeSt también se encontró que el inicio temprano de infliximab más metotrexate en pacientes con artritis reumatoide temprana logra una remisión más rápida, en comparación con la terapia secuencial y al añadir FARME.^{31,34}

No existe ventaja al aumentar la dosis de infliximab en los pacientes con respuesta parcial.³² Al discontinuar el medicamento el periodo de remisión varía de 14 hasta 29 meses.^{33,34}

En el estudio ATTEST se demostró que infliximab y abatacept tenían eficacia similar, pero mejor perfil de seguridad y tolerabilidad para abatacept.²⁹

En el caso de adalimumab los estudios más significativos incluyen al estudio PREMIER, que reclutó pacientes con artritis reumatoide temprana y vírgenes al tratamiento con metotrexate. Al año se logró un ACR 50 de 62% y a los dos años menor progresión radiográfica con el tratamiento combinado con metotrexate. Se logró la remisión (DAS28 < 2.6) en 49% con tratamiento combinado.^{8,13,23}

En el estudio ARMADA, a la semana 24 se habían obtenido mejores respuestas en el ACR 20/50/70 en los grupos con tratamiento combinado en comparación con el grupo con monoterapia ($p < 0.001$).^{23,25} En la extensión a cuatro años 43% logró la remisión, lo cual es similar a otros estudios.^{23,26-28}

Efectos adversos

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas son las secundarias a la infusión del medicamento. Pueden causar varios tipos de reacciones de hipersensibilidad, y las más frecuentes son con infliximab.³⁹ No se ha encontrado aumento del riesgo de infecciones posterior al ajuste para severidad de la enfermedad, comorbilidades, tratamiento con esteroides y tabaquismo, comparado con uso exclusivo de FARME. La tasa de incidencia bruta para tuberculosis fue 0.5, 1.5 y 0.9 eventos /1 000 personas-años con etanercept, infliximab y adalimumab respectivamente, principalmente de localización extrapulmonar.^{37,39} En otros artículos se refiere un riesgo de infección bacteriana severa 2 a 4 veces mayor.^{40,41} No se ha encontrado aumento de la mortalidad asociada con cáncer en pacientes tratados con anti-TNF.^{39,40}

Se han reportado casos de enfermedades desmielinizantes en estudios clínicos y casos reportados por la FDA.³⁹

No se recomienda el uso de anti-TNF en pacientes con insuficiencia cardiaca NYHA III y IV.³⁹

Rituximab

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico humano/murino, con ávida capacidad para unirse específicamente al antígeno CD 20 que se expresa en casi todas las células B malignas. El antígeno CD 20 es un marcador específico de superficie celular de las células B, excepto en células plasmáticas.⁴³

Propiedades farmacocinéticas

En enfermedades autoinmunitarias la dosis recomendada de rituximab es de un ciclo de dos infusiones de 1 gramo cada 15 días, para alcanzar un pico sanguíneo de alrededor de 400-500 μ g/mL. Rituximab se metaboliza con una vida media de 20 días posterior a la dosis completa y permanece en cantidades detectables hasta seis meses después de su administración.⁴³

Efectos biológicos

La administración de rituximab disminuye de manera muy importante las células B en sangre periférica, por lo general a niveles de menos de 5 células-B por microlitro. La reducción de células B no se acompaña de cambios importantes en otras células sanguíneas. El tratamiento con rituximab también se asoció con la disminución en las concentraciones de factor reumatoide.⁴³ Debido a su naturaleza humana/murina, la respuesta inmunitaria del paciente se ha asociado con la producción de anticuerpos humanos anti-quiméricos (HACA), al parecer no disminuye su eficacia ni se relaciona con reacciones adversas.⁴³

Eficacia clínica

La eficacia de rituximab en artritis reumatoide se ha demostrado en estudios como el estudio DANCER, que incluyó a pacientes con artritis reumatoide activa y con falla de respuesta a más de un FARME o biológico. Los pacientes en el grupo con rituximab lograron un ACR 20 a las 24 semanas de 54 y 55%, respectivamente.⁴²

El estudio REFLEX incluyó a pacientes con artritis reumatoide activa con respuesta inadecuada a uno o más anti-TNF. A la semana 24 el ACR 20 en los pacientes

tratados con un curso de rituximab tuvieron una respuesta más significativa con $p < 0.0001$. Respuestas similares se observaron en el ACR 50 y ACR 7.⁴³

Efectos adversos

La revisión de Ornust refiere que 85 a 94% de los pacientes que se trataron con rituximab sufrieron reacciones adversas, de las cuales 90% fueron leves a moderadas. Las molestias más frecuentes, por lo general transitorias, fueron la aparición de síntomas semejantes al resfriado común (calosfríos, cefalea, hipertermia, mialgias o artralgias) durante la primera infusión en aproximadamente 50-87% de los pacientes, mismos que remitieron por completo en menos de tres horas, tras la administración de paracetmol, difenhidramina, o sin tratamiento.⁵²

La tasa de infecciones por cada 100 pacientes al año fue de 138.2, ligeramente menor comprada con placebo, y la tasa de infecciones serias fue de 5.2 en el estudio REFLEX, mientras que el estudio DANCER reporta una tasa de infecciones serias de 4.74.^{42,43}

Anakinra

La anakinra es la forma no glucosilada del antagonista del receptor de IL-1 (IL-Ra) humano obtenido por tecnología de ADN recombinante.⁵³

Farmacocinética

Tiene una biodisponibilidad absoluta de 95% después de la inyección subcutánea de 70 mg; la vida media a través de esta vía es de 4-6 h, un poco mayor que cuando se administra por infusión IV, se depura por vía renal.⁵³ Debido a la eficacia demostrada se propuso la dosis fija de 200 mg de anakinra como dosis estándar.⁴⁷

Efectos biológicos

La anakinra se une a receptores de IL-1 en linfocitos T, células sinoviales y condrocitos con una afinidad prácticamente igual a la de la IL-1, bloquea la proliferación de células T, la producción de prostaglandina E y colagenasa, inhibe también la producción de ácido hialurónico.^{53,54}

Eficacia clínica

La anakinra fue aprobada por la FDA para indicarse a pacientes con artritis reumatoide en el año 2001, aunque se considera un fármaco de segunda línea.

En el primer ensayo de eficacia clínica de anakinra a la semana 24, de los pacientes que recibieron 150 mg de anakinra 43% habían alcanzado la mejoría del ACR 20 vs 27% el grupo placebo.⁴⁴ A las 52 semanas la eficacia observada en el periodo inicial se mantuvo.⁴⁵ La combinación de metotrexate y anakinra logró un ACR 20 de 46 y 38% en los pacientes que recibieron anakinra en dosis de 1 y 2 mg/kg, respectivamente.⁴⁶

La combinación de etanercept y anakinra no ofreció ventajas clínicas adicionales, sólo el riesgo de sufrir efectos adversos se incrementó.⁴⁹

Efectos adversos

En el metanálisis de Salliot se observó que el riesgo de infecciones severas aumentaba con dosis mayores de anakinra. Los procesos infecciosos graves fueron más frecuentes en pacientes con comorbilidades.^{48,52} En otro análisis se concluyó que el único efecto adverso atribuible al medicamento fue la reacción en el sitio de inyección.^{48,50,51}

Abatacept

El abatacept es una proteína de fusión recombinante, completamente humana, formada por el dominio extracelular humano del antígeno CTLA-4 (CD152) al cual, mediante técnicas de ingeniería genética, se le ha unido la región constante de la IgG1 humana.^{55,56,57}

Efectos biológicos

El abatacept bloquea la segunda señal requerida para activar los linfocitos T, por lo tanto previene la liberación de mediadores de la inflamación.^{55,56,57}

Farmacocinética

Su vida media varía de 10 a 19 días. La depuración del abatacept no se ve alterada ni por la edad ni por el sexo del paciente.⁵⁸

El abatacept se administra en infusión intravenosa continua de 30 minutos a una dosis de 10 mg/kg en los días 1, 15 y 30. Posteriormente se administra cada 28 días.^{58,66}

Eficacia clínica

En el año 2002 Moreland determinó que la dosis apropiada de abatacept es de 2-10 mg/kg.^{59,67} Kremer encontró que los pacientes tratados con abatacept a dosis de 10 mg/kg alcanzaron una mejoría estadísticamente significativa en

ACR 20, 50 y 70.⁶⁰ En el estudio de extensión 50% de los pacientes alcanzó a los doce meses la remisión, misma que se mantuvo hasta por 24 semanas.^{61,62,67}

El estudio AIM evaluó abatacept más metotrexate en pacientes con respuesta inadecuada a este último. A los seis meses y un año 67 y 73.1% de los pacientes alcanzaron el ACR 20 ($p < 0.001$).^{63,67} En el estudio de extensión a dos años, la respuesta en ACR 20, 50 y 70 fue similar en el primer y segundo años del estudio.

En el estudio ATTAIN se evaluó a pacientes con artritis reumatoide activa y respuesta inadecuada a anti-TNF. A los seis meses 50% de los pacientes en el grupo de abatacept alcanzó ACR 20 con $p < 0.001$.^{64,67}

Efectos adversos

El estudio ASSURE determinó la seguridad del abatacept en pacientes con uso concomitante de terapia modificadora biológica y no biológica. Los efectos adversos fueron similares entre el grupo de abatacept y placebo en los pacientes que recibían FARME no biológico. Los pacientes que recibieron abatacept y FARME biológico o no biológico tuvieron más infecciones serias al compararse con el grupo tratado con placebo, sobre todo al combinar abatacept y biológico, por lo que su uso, en conjunto, no se recomienda. De igual forma, los pacientes en tratamiento con abatacept y FARME biológico tuvieron neoplasias con más frecuencia en comparación con los demás brazos del estudio. En general, los efectos adversos más frecuentes fueron: cefalea, infecciones de vías respiratorias altas y náusea.^{52,64-67}

Tocilizumab

El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, es una molécula de inmunoglobulina de subclase IgG1, dirigida contra el receptor de IL-6.⁶⁸

Efectos biológicos y farmacocinética

Disminuye la concentración de proteína C reactiva y fibrinógeno, suprime la destrucción articular y normaliza las concentraciones séricas de factor de crecimiento endotelial (VEGF).^{70,71} La vida media a la tercera dosis de 8 mg/kg fue de 240 h, cercana a la vida media de la inmunoglobulina humana IgG1.⁷²

Eficacia clínica

En un ensayo clínico con 45 pacientes que recibieron una sola dosis de tocilizumab, se observó diferencia sig-

nificativa con la dosis de 5 mg/kg en comparación con placebo.⁷³

La monoterapia con tocilizumab ha demostrado ser eficaz al lograr ACR 20 desde 70 a 89% con diferencia estadísticamente significativa al compararla con placebo, así como disminución en la progresión radiográfica.^{74,76,80,81}

Al combinar tocilizumab con metotrexate en pacientes con respuesta inadecuada a FARME, incluso biológico, los estudios RADIATE, TOWRD y OPTION han reportado, de forma similar, un rápido inicio de acción alrededor de dos semanas y altos índices de remisión, aproximadamente de 30%, con la dosis de 8 mg/kg. También se ha documentado una rápida y sostenida disminución en el PCR, VSG y hemoglobina.^{75,77,78,79}

Efectos adversos

Las reacciones adversas más frecuentes han sido: diarrea, congestión nasal, cefalea, prurito, eritema y estomatitis. En cuanto a los estudios de laboratorio, se encontró un aumento significativo en las concentraciones de colesterol, triglicéridos y lipoproteínas de alta densidad, así como incremento de las enzimas hepáticas, neutropenia y leucopenia. Se han detectado anticuerpos anti-tocilizumab en 1.8% de los pacientes.^{73,74,76,77}

Agentes en el horizonte

En cuanto a los anti-TNF existen dos nuevos fármacos en investigación: el golimumab y el certolizumab.

El estudio de Keystone compara certolizumab contra placebo, se logró un ACR 20 de 46% de los pacientes.⁸² En los estudios RAPID I y II en tratamiento combinado con metotrexate, a los seis meses se observó disminución en las erosiones y en la progresión radiográfica.^{83,84}

Golimumab es un agente anti-TNF totalmente humanizado que logra un ACR 20 hasta de 79% con distintas dosis golimumab.⁸⁵

Ambos medicamentos parecen ser eficaces y algunos pacientes que no respondieron a un anti-TNF inicialmente o perdieron efectividad pueden responder al cambio por otro agente de la misma clase.⁸⁹

En cuanto a los medicamentos dirigidos contra las células B, se ha desarrollado el ocrelizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido en contra del CD20. El ACR 20 logrado con la dosis de 1 g fue de 50%.⁸⁶ Existen otros dos medicamentos dirigidos contra CD20 en estudio: el ofatumumab y la molécula TRU015, cuando ambos se

compararon con placebo lograron un ACR 20 de 41 y 65%, respectivamente.^{87,88}

El baminercept es un receptor de linfotoxina β de fusión, que se une a la linfotoxina $\alpha 1\beta 2$, produciendo ACR 20 de 67%, y mejoría importante en comparación con placebo.⁹⁰

CONCLUSIÓN

Los medicamentos biológicos han revolucionado el tratamiento y la calidad de vida de los pacientes con artritis reumatoide. Son relativamente rápidos en su inicio de acción y producen efectos sostenidos por tiempo prolongado. La mayor parte de los medicamentos comentados disminuyen o inhiben la progresión radiográfica al reducir la sinovitis. Existe mucha preocupación en cuanto a su seguridad y la relación costo-beneficio. Al revisar el costo-beneficio de este grupo de medicamentos debe tomarse en consideración que, aunque su costo es más alto, tienen la ventaja de disminuir los costos asociados con visitas médicas y hospitalizaciones, sin olvidar los costos asociados con discapacidad y desempleo.

Es importante recordar que los estudios clínicos han comprobado que el tratamiento inicial agresivo, con la combinación de medicamentos biológicos con FARME aunada a una monitorización cercana, ha logrado resultados muy favorables y de larga duración.

REFERENCIAS

- James R O'Dell. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2591-2602.
- Kenneth G, Gim Gee, et al. American College of Rheumatology 2008 Recommendations for the use of Nonbiological and Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:6;762-784.
- Olsen N. New drug for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2167-2179.
- Sohita D, et al. Etanercept a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs* 2007;67(8):1211-1241.
- Ulrich K. Clinical pharmacokinetics and use of infliximab. *Clin Pharmacokinet* 2007;46(8): 645-660.
- Buch MH. Long-term infliximab treatment in rheumatoid arthritis: subsequent outcome of initial responders. *Rheumatology* 2007;46:1153-1156.
- Zintzaras E. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of dosage regimens. *Clin Ther* 2008;30(11):1939-1955.
- Donahue K, et al. Systematic review: Comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2008;148:124-134.
- ERA.
- Lars Klareskog, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomized controlled trial. *Lancet* 2004;363:675-681.
- Désiréé van der Heijde, et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54(4):1063-1074.
- Ravinder M, 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.
- Ferdinand CB, et al. The PREMIER study. A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54(1): 26-37.
- Bernard C. Early rheumatoid arthritis: strategies for prevention and management. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21(1):27-42.
- Alonso-Ruiz A. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and metaanalysis of efficacy and safety. *BMC Musculoskelet Disord* 2008;9:52.
- Daniel T. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review. *Pharmacol Ther* 2008;117:244-279.
- Ternant D. Pharmacokinetics and concentration-effect relationships of therapeutic monoclonal antibodies and fusion proteins. *Expert Opin Biol Ther* 2005;5(1): S37-S47.
- Kievit W, et al. The efficacy of anti-TNF in rheumatoid arthritis, a comparison between randomized controlled trials and clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1473-1478.
- Valesini G. Biological and clinical effects of anti-TNF α treatment. *Autoimmuni Rev* 2007;7:35-41.
- Hyrich KL, et al. Effects of switching between anti-TNF therapies on HAQ response in patients who do not respond to their first anti-TNF drug. *Rheumatology* 2008;47:1000-1005.
- Combe B, et al. Efficacy, safety, and patient-reported outcomes of combination etanercept and sulfasalazine versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis: a double-blind randomized two-year study. *Ann Rheum Dis* 2009;68(7):1146-1152.
- Boulos H. Etanercept in the treatment of rheumatoid Arthritis. *Ther Clin Risk Manag* 2007;3(1) 99-105.
- Gibofsky A. Combination therapy for rheumatoid arthritis in the era of biologicals. *HSS J* 2006;2:30-41.
- StClair WE, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50(11):3432-3443.
- Weinblatt ME. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate. The arthritis rheumatoid trial. *Arthritis Rheum* 2003;48(1):35-45.
- Keystone EC, Kavanaugh A, Sharp J, et al. Adalimumab (D2E7), a fully human anti-TNF monoclonal antibody inhibits the progression of structural joint damage in patients with active RA despite concomitant methotrexate therapy [Abstract]. *Arthritis Rheum* 2002;46.

27. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:1400-1411.
28. Weinblatt ME, et al. Long term efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: arthritis rheumatoid 4 year extended study. *Ann Rheum Dis* 2006;65:753-759.
29. Schiff M, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs. placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomized, double blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1096-1103.
30. Radstake TR, Svenson M, Eijsbouts AM, et al. Formation of antibodies against infliximab and adalimumab strongly correlates with functional drug levels and clinical responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68(11):1739-1745.
31. Van der Kooij SM, et al. Clinical and radiological efficacy of initial versus delayed treatment with infliximab plus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68(7):1153-1158.
32. Pavelka K et al. Increasing the infliximab dose in rheumatoid arthritis patients : a randomized, double blind study failed to confirm its efficacy. *Ann Rheum Dis* 2009;68(8):1285-1289.
33. Masao Nawata. Discontinuation of infliximab in rheumatoid arthritis patients in clinical remission. *Mod Rheumatol* 2008;18:460-464.
34. Gekkoop-Ruiterman YP, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeST Study). *Arthritis Rheum* 2008;58(2 Suppl):S126-135.
35. Bruns A. Prospective cohort study of effects of infliximab on rheumatoid factor, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and antinuclear antibodies in patients with long-standing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2009;76(3):248-253.
36. Mark A. Quinn, et al. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal. *Arthritis Rheum* 2005;52(1):27-35.
37. Dixon WG, et al. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 2006;54(8):2368-2376.
38. Askling J, Bongartz T. Malignancy and biologic therapy in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20(3):334-339.
39. Lee SJ. Biologic agents in rheumatology: safety considerations. *Rheum Dis Clin North Am* 2006;32(1):3-10.
40. Bongartz T, et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA*. 2006;295(19):2275-2285.
41. Furst DE. The risk of infections with biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2010;39(5):327-346.
42. Emery P, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54(5):1390-1400.
43. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 2006;54(9):2793-2806.
44. Bresnihan B, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 1998;41:2196-2204.
45. Nuki G, Bresnihan B, Bear MB, et al. Long-term safety and maintenance of clinical improvement following treatment with anakinra (recombinant human interleukin-1 receptor antagonist) in patients with rheumatoid arthritis: extension phase of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002;46(11):2838-2846.
46. Cohen SB, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate; results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002;46(3):614-624.
47. Cohen SB, et al. A multicentre, double blind, randomized, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin-1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(9):1062-1068.
48. Schiff MH, et al. Safety of combination therapy with Kineret (anakinra) and etanercept in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(suppl. 1):185.
49. Genovese MC, et al. Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been unsuccessfully with methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004;50:1412-1419.
50. Fleischmann RM, et al. Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:927-934.
51. Fleischmann RM, et al. Safety of extended treatment with anakinra in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65(8):1006-1012.
52. Salliot C, et al. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomized placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2009;68:25-32.
53. Furst DE. Anakinra: review of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 2004;26(12):1960-1975.
54. Kineret (Anakinra) Package inserts. Amgen Inc 2001;p:1-11.
55. Nadler S, Townsend R, Mikesell G. Abatacept (CTLA4Ig; BMS-188667) significantly inhibits T-cell proliferation in vitro at clinically relevant concentrations. *Ann Rheum Dis* 2004;63(suppl 1):142.
56. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001;344:907-916.
57. Budd RC, Fortner KA. T Lymphocytes. In: Harris ED, Budd RC, Firestein GS, et al. eds. *Kelley's textbook of rheumatology*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2005;p:133-152.
58. Maxwell L, Singh JA. Abatacept for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. CD007277. DOI: 10.1002/14651858.CD007277.pub2.
59. Moreland LW, Alten R, Van den Bosch F, et al. Co stimulatory blockade in patients with rheumatoid arthritis: a pilot, dose-finding, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating CTLA-4Ig and LEA29Y eighty-five days after the first infusion. *Arthritis Rheum* 2002;46:1470-1479.

60. Kremer JM, Westhovens R, Leon M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. *N Engl J Med* 2003;349:1907-1915.
61. Kremer J, Sherry W, Tindall E, et al. Sustained clinical efficacy demonstrated by the selective co-stimulation modulator abatacept (CTLA4Ig) in combination with methotrexate at 2 years in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004;50:S182.
62. Westhovens R, Emery P, Aranda R, et al. Abatacept provides sustained clinical benefit through 3 years in rheumatoid arthritis (RA) patients with inadequate responses to methotrexate (MTX). *Ann Rheum Dis* 2006;65:S512.
63. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2006;144:865-876.
64. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 2005;353:1114-1123.
65. Weinblatt M, Combe B, Covucci A, et al. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: a one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2006;54:2807-2816.
66. Bruce S, Boyce EG. Update on abatacept: a selective costimulation modulator for rheumatoid arthritis. *Ann Pharmacother*. 2007;41(7):1153-1162.
67. Maxwell L, Singh JA. Abatacept for rheumatoid arthritis (review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7;(4).
68. Mihara M, et al. Tocilizumab inhibits signal transduction mediated by both mIL-6R and sIL-6R, but not by the receptors of other members of IL-6 cytokine family. *Int Immunopharmacol* 2005;5:1731-1740.
69. Mihara M, et al. Humanized antibody to human interleukin-6 receptor inhibits the development of collagen arthritis in cynomolgus monkeys. *Clin Immunol* 2001;98:319-326.
70. Matsuno H, et al. Treatment of rheumatoid synovitis with anti-reshaping human interleukin-6 receptor monoclonal antibody: use of rheumatoid tissue implants in the SCID mouse model. *Arthritis Rheum* 1998;41:2014-2021.
71. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat Med* 1995;1:27-31.
72. Nishimoto N, et al. Toxicity, pharmacokinetics, and dose finding study of repetitive treatment with the humanized anti-interleukin 6 receptor antibody MRA in rheumatoid arthritis. Phase I/II clinical study. *J Rheumatol* 2003;30:1426-1435.
73. Choy EH, et al. Therapeutic Benefit interleukin-6 activity with an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Arthritis Rheum*. 2002;46:3143-3150.
74. Nishimoto N, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1761-1769.
75. Nishimoto N, et al. Inhibition of IL-6 for the treatment of inflammatory diseases. *Curr Opin Pharmacol* 2004;4:386-391.
76. Nishimoto N, et al. Blocking interleukin-6 by Tocilizumab (a humanized anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody) monotherapy reduces joint damage in active rheumatoid arthritis: evidence from a X-ray reader-blinded randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:4109.
77. Emery P, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008;67(11):1516-1523.
78. Smolen JS, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008;371(9617):987-997.
79. Genovese MC, McKay JD, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum* 2008;58:2968-2980.
80. Jones J, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jan;69(1):88-96.
81. Nishimoto N, et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an X-ray reader blinded controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1162-1167.
82. Keystone E, Mason D, Fleischmann R. Certolizumab pegol 400 mg every 4 weeks as monotherapy rapidly reduces disease activity in active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56(Suppl 9):S156.
83. Keystone E, Mason D, Combe B. The anti-TNF certolizumab pegol in combination with methotrexate is significantly more effective than methotrexate alone in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis: 1-year results from the RAPID 1 study. *Arthritis Rheum*. 2007;56(Suppl 9):S300-S301.
84. Landewe RB, Strand V, Smolen J, et al. Liquid formulation certolizumab pegol with methotrexate decreases progression of structural joint damage in rheumatoid arthritis patients: the RA-PID 2 study. *Arthritis Rheum* 2007;56(Suppl 9):S298-S299.
85. Kay J, Matteson EL, Dasgupta B, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum* 2008;58(4):964-975.
86. Genovese M, Kaine J, Lowenstein MB, et al. Ocrelizumab, a humanized anti-CD20 monoclonal antibody, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis: a phase I/II randomized, blinded, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum* 2008;58(9):2652-2661.
87. Ostergaard M, Baslund B, Rigby W, et al. Ofatumumab, a human CD20 monoclonal antibody, in the treatment of rheumatoid arthritis: Early results from an ongoing, double-blind, randomized, placebo controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2007;56(Suppl 9):S793-S794.
88. Burge D, Martin R, Wallace D, et al. Safety and pharmacodynamics of repeat administration of TRU-015, a CD20-directed SMIP™ therapeutic, in subjects with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56(Suppl 9):S168-S169.
89. Clifton O. Emerging Therapeutics for rheumatoid arthritis. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases* 2008;66(3):210-215.
90. Baldassare A, Fiechtner J, Filipowicz-Sosnowska A, et al. Preliminary safety and efficacy of LT β R-Ig (BG9924) in the treatment of rheumatoid arthritis (RA). *Arthritis Rheum* 2007;56(Suppl 9):S394.