

# Terapia con Antagonistas del TNF $\alpha$ en la Artritis Reumatoide

Jacques Sany

Chef du Service d'Immuno-Rhumatologie

El mejor conocimiento de la inmunopatología de la artritis reumatoide (AR) ha permitido el desarrollo de nuevas terapias, cuya eficacia es extraordinaria. Entre estas terapias, los inhibidores del TNF $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor) tienen un gran interés y constituyen un avance terapéutico capital.

Existe en la articulación reumatoide un desequilibrio entre la citoquinas de acción proinflamatoria, como el TNF $\alpha$ , la IL1 y la IL6 y el sistema antiinflamatorio formado por la IL4, la IL10 y la IL13, el antagonista de la IL1 y los receptores solubles del TNF $\alpha$ . En la práctica, se puede inhibir el TNF $\alpha$  de varias maneras: por medio de un anticuerpo monoclonal anti-TNF $\alpha$  o utilizando los receptores solubles del TNF $\alpha$ .

## Anticuerpos monoclonales anti-TNF $\alpha$

Disponemos hoy en día de los siguientes fármacos:

– Infliximab (Remicade®, Laboratorios Schering-Plough). Es un anticuerpo monoclonal quimérico IgG 1 kappa que tiene una vida media de 10 días. Se emplea en perfusiones intravenosas lentas (dos horas) a la dosis habitual de 3 mg/kg en el adulto. Las perfusiones se repiten a las dos semanas, a las seis semanas y cada ocho semanas. Es posible en caso de pérdida de eficacia del fármaco aproximar las perfusiones a razón de una perfusión cada mes y medio o de aumentar la dosis a 5 mg/kg. Es necesario asociar sistemáticamente Metotrexato a la posología mínima de 7,5 mg por semana para evitar la formación de anticuerpos anti-quiméricos.

– Adalimumab (Humira®, Laboratorios Abbott). Es un anticuerpo monoclonal completamente humano IgG 1 cuya vida media es de 12 días. Se administra por inyección subcutánea a razón de 40 mg cada 15 días.

## Receptores solubles del anti-TNF $\alpha$

Se trata de una proteína de fusión que consta, por una parte, del fragmento Fc de una IgG humana y, por otra parte, de dos moléculas del receptor soluble p75 del

TNF $\alpha$ . Esta proteína tiene una vida media de 115 horas. Se trata del Etanercept (Enbrel®, Laboratoires Wyeth). Se utiliza por vía subcutánea a razón de dos inyecciones por semana. Es el único producto utilizable en el niño para la artritis idiopática juvenil.

## Resultados en la AR

Ya se trate de anticuerpos monoclonales o de receptores solubles, los agentes que modulan el TNF $\alpha$  han demostrado en estudios doble ciego contra placebo una extraordinaria eficacia clínica y biológica en aproximadamente el 70% de los casos, con una mejora a veces espectacular de la calidad de vida, pero igualmente con una eficacia sobre el proceso biológico inflamatorio. Estos productos intervienen también en la deterioración estructural, frenando la evolución radiológica de la enfermedad, hecho completamente nuevo en Reumatología. El Etanercept puede utilizarse como tratamiento de fondo único, con resultados muy satisfactorios. Pero estos resultados son aun mejores cuando se asocia el Metotrexato, como ha sido demostrado recientemente por el estudio TEMPO. El Adalimumab como tratamiento único se revela bastante menos eficaz. Se recomienda, por tanto, combinarlo sistemáticamente con el Metotrexato. El Remicade debe igualmente asociarse al Metotrexato. En caso de que el tratamiento anti-TNF $\alpha$  resulte ineficaz o que la respuesta sea inadecuada, es posible utilizar otro agente anti-TNF $\alpha$ . Esto ocurre, según nuestra experiencia, en una tercera parte de los casos con 60% de éxito. Desgraciadamente, la eficacia de los anti-TNF $\alpha$  es sólo suspensiva y tampoco tiene efectos remanentes. Después de uno a dos meses de suspensión del tratamiento, la AR por lo común reemprende su evolución. Existen finalmente pocos pacientes que no responden a ningún anti-TNF $\alpha$ . Estos pacientes pueden ser tratados eventualmente por antagonistas de la IL1 o por nuevas moléculas, como el Rituximab (anticuerpo monoclonal antilinfocito B) o por el CTLA4 Ig.

La prescripción de un anti-TNF $\alpha$  en la AR necesita ciertas precauciones y una vigilancia estrecha y rigurosa. Hay que respetar las contraindicaciones de los agentes anti-TNF $\alpha$ : infección aguda o crónica evolutiva (bacteriana, viral, micótica y, sobre todo, tuberculosa), enfermedad

Service d'Immuno-Rhumatologie-Hôpital Lapeyronie-34295 Montpellier  
cédex 5.

E-mail : j.sany@chu-montpellier.fr

desmielinizante, neuritis óptica, afección hematológica y linfoide, neoplasia reciente de menos de cinco años, insuficiencia cardíaca y congestiva, embarazo y lactancia.

## Efectos adversos

Los efectos adversos del Infliximab son reacciones alérgicas a la perfusión. Estos efectos adversos son generalmente benignos. Los efectos adversos locales son reacciones en el sitio de inyección subcutánea del Etanercept o del Adalimumab: aparecen en 19,5% a 23% de los casos, pero son muy benignos, no conllevando la suspensión del tratamiento. El efecto adverso más grave es el del riesgo de infección grave. La frecuencia de las infecciones con tratamiento anti-TNF $\alpha$  no es mayor que con Metotrexato, pero las infecciones pueden ser, en cambio, más graves. Se han descrito algunas infecciones oportunistas y, sobre todo, tuberculosis que sobrevienen con más frecuencia en pacientes tratados con anticuerpos anti-TNF $\alpha$  que con Etanercept. Estas tuberculosis son en **uno de cada dos casos** atípicas, no pulmonares y muy severas. Por tanto, antes de empezar el tratamiento con Infliximab, debe evaluarse la existencia de una tuberculosis activa o latente a través de una detallada historia clínica. Ha sido descrita igualmente en pacientes tratados con anti-TNF $\alpha$  la aparición de anticuerpos antinucleares y a veces de anti-ADN nativo. Raramente se han notificado casos de lupus inducido, espontáneamente regresivos cuando se suspende el tratamiento anti-TNF. Con la experiencia clínica de que disponemos actualmente, se puede observar que no ha habido aumento del número de casos de neoplasias en los pacientes tratados por este tipo de fármaco.

Los anti-TNF están indicados para el tratamiento de AR cuando la respuesta a los fármacos inmunosupresores, sobre todo al Metotrexato, ha sido inadecuada. Estos productos son, en efecto, los únicos que poseemos hoy en día susceptibles de detener la progresión clínica, biológica y radiológica de la AR. Deben, por tanto, ser utilizados cada vez que aparezcan lesiones erosivas en un paciente afectado de AR, sea cual fuere la antigüedad de la enfermedad.

Desgraciadamente, estos tratamientos son muy costosos. Para el Infliximab, el costo medio para un año de tratamiento es aproximadamente de 18.000-20.000 euros; para el Adalimumab, 17.000 a 34.000 euros, en función de la dosis utilizada, y para el Etanercept, de 15.000 euros al año.

## Conclusión

La aportación de las nuevas bioterapias anti-TNF $\alpha$  para el tratamiento de la AR puede considerarse como capital incluso si estas drogas sólo tienen un efecto suspensivo. Contamos por fin con medicamentos capaces de detener completamente la enfermedad en el plano clínico, biológico y también radiológico, lo que constituye un progreso extraordinario. La mejora de la calidad de vida constatada en ciertos casos permite al paciente llevar una vida normal e incluso volver a trabajar. Estamos asistiendo actualmente a una verdadera revolución terapéutica que tendrá, sin lugar a dudas, consecuencias positivas en la evolución a largo plazo de la AR, aunque persistan aún algunas incógnitas.