

Terapias Anticitoquinas

Pedro Miranda C.

Depto. Reumatología, Hospital San Juan de Dios

El objetivo teórico del tratamiento de la AR es conseguir la remisión de la enfermedad y control de la inflamación, evitando el deterioro de las articulaciones afectadas por este proceso inflamatorio crónico. Sin embargo, sabemos que la mayoría de los pacientes no logran esta meta, aunque alcancen el control del dolor. La AR es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica, cuya etiología es, hasta la fecha, elusiva. No sabemos la causa de la AR y por ello los objetivos del tratamiento actual deben ser más realistas y menos ambiciosos: debemos lograr el mejor control posible de la actividad de la enfermedad, aliviar los síntomas, preservar la capacidad funcional y mantener la capacidad laboral y calidad de vida, enlenteciendo el deterioro estructural de las articulaciones (1).

La gran importancia que tiene actualmente la llamada Terapia Biológica con citoquinas en la transformación del tratamiento de la Artritis Reumatoidea nos motiva a revisar los alcances de estos nuevos tratamientos. Las implicaciones que puede tener en el pronóstico de la enfermedad reumatoidea, para cuando este nuevo tratamiento no sea una excepción, merecen ser analizadas tanto repetida como detenidamente.

Seguimos con gran interés el desarrollo farmacológico en este terreno y ya son dos los fármacos disponibles en Chile para bloquear el efecto del Factor de Necrosis Tumoral alfa ($TNF\alpha$) que tiene un papel fundamental en la inflamación reumatoidea. Por otra parte, han sido presentados, para ser aprobados por la FDA, otros bloqueadores de Interleuquina 1 (IL-1), bloqueadores de otras citoquinas y de algunas enzimas degradadoras de cartílago.

El desarrollo de los agentes biológicos diseñados de manera genética que, selectivamente, bloquean citoquinas (Terapia Anticitoquinas) representa, sin duda, el mayor avance en los últimos años en el tratamiento de la AR. Los más efectivos agentes anticitoquinas estudiados a la fecha son los antagonistas anti- $TNF\alpha$.

Las citoquinas son moléculas producidas por los linfocitos y otras células que se unen a sus receptores ubicados en las otras células inmunes, regulando los mecanismos que llevan a la inflamación crónica (2). Las citoquinas pueden favorecer o inducir inflamación o bien inhibirla. En la inflamación observada en la AR se ha descrito una compleja red de citoquinas. En los tejidos sinoviales existen más citoquinas proinflamatorias: IL-1, IL-6, IL-8, IL-17, IL-18, GM-CSF, etc., que citoquinas antiinflamatorias: sTNF-R, TGF beta, IL-1ra, IL-10, IL-13, IL-11 e IL-16. Existe un desequilibrio de la expresión y producción de citoquinas a favor de las que llevan a perpetuar la inflamación.

El $TNF\alpha$ es una de las tres formas del Factor de Necrosis Tumoral (TNF), que es un mediador esencial de la cascada de citoquinas inflamatorias en la AR y otras enfermedades autoinmunes. Es producido principalmente por los macrófagos y linfocitos T. Induce y regula la expresión de otras citoquinas proinflamatorias: IL-1, IL-6 y el GM-CSF (3). También induce la expresión de moléculas de adhesión, como ICAM y la Selectina E, que facilitan la llegada de células inmunes. Puede inducir la síntesis de enzimas degradadoras de la matriz cartilaginosa y ósea como las metaloproteinasas (10).

Dos agentes anti- $TNF\alpha$ están disponibles en nuestro país: **Etanercept**, una proteína de fusión soluble recombinante contra TNF-Fc, y el **Infliximab**, un anticuerpo monoclonal IgG quimérico (formado por una unión de proteína humana [75%] y proteína de ratón [25%]). El **Adalimumab** es otro anticuerpo monoclonal altamente específico del tipo IgG completamente humano que también fue admitido en la fase de registro en la FDA.

La demostración que el bloqueo del $TNF\alpha$ produce una disminución de los niveles séricos de IL-1 e IL-6, de la expresión de IL-8 y MCP 1 y del Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular (VEGF), fue la base teórica de su uso en AR (7, 10). Se ha determinado que, después de la admi-

nistración de anti-TNF α , también son afectados los niveles de metaloproteinasas y óxido nítrico.

El TNF α es importante también en el tráfico, infiltración y proliferación celular durante la patogenia de la AR (10). La expresión de las moléculas de adhesión E-selectinas y VCAM están disreguladas en la sinovial de la AR y también en la mucosa intersticial de pacientes con Enfermedad de Crohn. El tráfico e infiltración celular se ha verificado que están disminuidos después de cuatro semanas de tratamiento con Infliximab en AR y en la Enfermedad de Crohn (8).

Por otra parte, la exposición prolongada de células T a niveles elevados de TNF α produce un efecto inmunodepresor sobre esas células. Se atribuye a esta estimulación crónica el hallazgo de déficit de producción del IFN γ , IL-2 e IL-4 por las células T analizadas de pacientes con sinovitis reumatoídea.

El Infliximab y Etanercept tienen diferencias en cuanto a especificidad, farmacología y administración. El Infliximab tiene una vida media de 8 a 9,5 días. El esquema posológico aprobado por la FDA y usado con más frecuencia para Infliximab es de 3 mg/kg a las semanas 2^a y 6^a, seguido por una aplicación de mantención cada ocho semanas. Tiene una vida media más prolongada que Etanercept y actúa sólo sobre el TNF α . Etanercept se debe administrar en forma subcutánea, dos veces por semana, y actúa tanto sobre el TNF α como el TNF β (20).

En el año 1995 se describieron los primeros resultados de la utilización de Infliximab en la Enfermedad de Crohn refractaria a esteroides (9, 15). Se observó una notable mejoría endoscópica y clínica con una sola dosis de Infliximab. Hasta su aprobación por la FDA para el tratamiento de la Enfermedad de Crohn moderada a severa resistente al tratamiento y también para la Enfermedad de Crohn fistulizada, pasaron sólo pocos años (1999) (9).

Los tratamientos anti-TNF α , además de evidenciar una tasa de respuesta clínica superior a las otras DARME (Drogas Antirreumáticas Modificadoras de Enfermedad), tienen un nivel de seguridad sorprendentemente bueno en el corto y mediano plazo (21).

Estudios realizados con doble ciego, randomizados y controlados con placebo han demostrado la eficacia del Etanercept e Infliximab en mejorar los síntomas y signos clínicos en pacientes con AR, de acuerdo a los criterios de mejoría

ACR20, ACR 50 e incluso con ACR 70.

Estas drogas se han usado también en pacientes con AR inicial y en pacientes con AR activa en los cuales las DARME han fallado, demostrándose su utilidad.

Etanercept e Infliximab han mostrado ser beneficiosos cuando se usan en combinación con Metotrexato (MTX) en pacientes con AR activa, a pesar de una adecuada dosificación del tratamiento con MTX (20, 21).

Hay consenso que Infliximab es recomendado para usarse combinado con MTX, ya que está demostrado que los pacientes con el uso combinado tienen una mejor tasa de respuesta y una duración mayor del efecto. Por otra parte, el desarrollo de anticuerpos anti-Infliximab es menor en los pacientes que reciben MTX concomitantemente.

El importante estudio ATTRACT evaluó la eficacia y tolerancia de Infliximab a largo plazo en 428 pacientes con AR activa, a pesar de una adecuada terapia con MTX (recibían una dosis media de 15 mg semanales). Usando el criterio de mejoría ACR 20 y el score radiológico de van der Heijde, que es una modificación del criterio de Sharp, se demostró claramente que Infliximab en dosis de 3 mg/kg a las 0, 2 y 6 semanas y luego cada ocho semanas es bien tolerado y de beneficio clínico superior que MTX solo, con una clara detención de la progresión radiológica de la enfermedad (17, 21).

En estos estudios con Infliximab muchos pacientes mejoraron rápidamente, incluso en las primeras dos semanas de inicio de la terapia. Protocolos randomizados han demostrado que pacientes tratados con Etanercept como monoterapia o con Infliximab asociado a MTX retardan la progresión radiológica después de un año de tratamiento en comparación con aquellos pacientes tratados con MTX solamente.

En otro estudio, en que participaron pacientes con AR inicial, los síntomas y signos de la AR mejoraron más rápidamente con tratamiento con Etanercept que con tratamiento con MTX en un periodo de seis meses, aunque con eficacia comparable de estos dos agentes a los 12 meses.

Se ha determinado que la AR produce el mayor daño articular en los primeros años de enfermedad. El período en que comienza la AR hasta que se evidencian los primeros daños estructurales por los medios convencionales es una etapa en que tenemos la oportunidad de evitar o retardar el daño irreversible articular producido por la inflamación crónica. El inicio precoz de una terapia

agresiva está tomando cada vez más impulso, dados los resultados muy prometedores de diferentes megaestudios y con un seguimiento lo suficientemente prolongado para poder extraer conclusiones sólidas (por ejemplo, Estudio COBRA). Estos estudios muestran con claridad que una terapia inicial agresiva puede ser la forma de evitar el deterioro estructural que observamos en nuestros pacientes. La utilización de monoterapia tiene buen control de síntomas, pero con persistencia de inflamación y progresión radiológica.

Otras aplicaciones

Infliximab se ha utilizado con eficacia también en Espondiloartritis Anquilosante (8, 18) activa en estudios donde se empleó como monoterapia (12, 14); también se ha usado con buen resultado en Artritis Psoriática y Artritis Asociada a Enfermedad de Crohn (13, 15, 16).

El compromiso ocular del Behçet se ha beneficiado incluso desde las primeras 24 hrs de terapia con Infliximab, lo que implica que el TNF α tiene un papel importante en la patogenia de la Enfermedad de Behçet (5).

Se ha reportado también su efectividad en la Psoriasis cutánea, donde usado como monoterapia fue muy superior al placebo en pacientes con placas moderadas a severas, implicando también la acción de TNF en la patogénesis de la Psoriasis (6).

Seguridad

Aunque los datos de los estudios clínicos no han mostrado un aumento de la frecuencia de eventos adversos serios, tales como infecciones graves o desarrollo de malignidades, para ninguno de los tratamientos anti-TNF α la preocupación por la seguridad a corto y a largo plazo de estos agentes continúa (11).

El TNF α juega un rol fisiológico importante en la protección del huésped contra la infección y en la génesis tumoral. Reportes posmercado con estos productos indican que hay hospitalizaciones y fallecimientos en pacientes tratados con estos productos. Muchos de los pacientes que fallecieron tuvieron una infección crónica significativa o factores de riesgo de padecer una infección, a pesar de lo cual recibieron terapia con estas drogas,

fuera del marco de los protocolos de investigación que excluía a estos pacientes.

Hay consenso actual que los agentes anti-TNF α deben ser usados con precaución en pacientes con cualquier susceptibilidad a infección o con una historia de TBC pulmonar reciente y que deben ser evitados en pacientes con una infección crónica significativa y discontinuados temporalmente en todos los pacientes con infección aguda (11). Se debe establecer el riesgo de una infección TBC latente antes de iniciar una terapia anti-TNF α . Algunos autores plantean la posibilidad de iniciar profilaxis TBC concomitante al tratamiento.

En los estudios clínicos con Infliximab en AR y Enfermedad de Crohn ocurrieron 4,4% eventos adversos serios comparados con 1,8% en el grupo control, que incluyeron fiebre, disnea, neumonía y rash cutáneo. Sólo 6% de los pacientes con tratamiento con Infliximab debieron suspender la terapia por estos eventos adversos (11).

Estudios de farmacovigilancia posmarketing han recogido reportes de sepsis, TBC, infecciones por micobacterias atípicas, infecciones por hongos, Hepatitis B o C, VIH y otras infecciones oportunistas. Se han reportado como asociados algunos casos de empeoramiento de enfermedades desmielinizantes del Sistema Nervioso. Se debe recordar que Lenercept, un inhibidor del receptor soluble p55 del TNF α , fue discontinuado por su asociación con la severidad y duración de las crisis de Esclerosis Múltiple, lo que ha llevado a revisar el papel del TNF α en esta enfermedad.

Se han descrito también casos de meningitis aséptica y anemias aplásticas. Hay casos catalogados como Lupus Like o LES asociado a droga con Infliximab y Etanercept, que desaparecieron después de suspendida la terapia.

Con respecto al monitoreo del laboratorio de rutina, no aparece necesario, como el que se utiliza con otras DARME o inmunosupresores, ya que los reportes de disfunción hepática, renal o hematológica son aislados. Los pacientes deben ser advertidos de reportar cualquier signo o síntomas de infección.

Debido a que el seguimiento de los pacientes tratados con estos nuevos agentes es relativamente corto, y hasta el momento no se ha demostrado un incremento de la incidencia de malignidad en pacientes tratados con Etanercept o Infliximab en relación a la población general, debemos seguir evaluando ese riesgo.

Las desventajas prácticas de estos agentes

anti-TNF α son la necesidad de usar la vía parenteral de administración y el alto costo de esta medicación, lo que en todas partes del mundo y en todos los sistemas de salud hace difícil su uso extendido a la mayoría de los pacientes que lo necesitan.

Con la información actual no se debe usar en el embarazo ni en la lactancia y las pacientes en edad fértil deben ser advertidas de usar un método eficaz de anticoncepción. Además, no está claramente demostrada su teratogenicidad. El uso en varones en edad fértil tampoco está establecido.

Evolución

A pesar de la demostrada utilidad de Infliximab en la mayoría de los pacientes con AR y otros cuadros inflamatorios autoinmunes, no todos los pacientes responden a la terapia con anti-TNF. Hay un porcentaje de pacientes que son también refractarios a esta terapia. Adicionalmente, demostrando lo lejos que estamos de conocer la etiología de la AR, la enfermedad reaparece poco tiempo después (meses) que la droga es discontinuada.

Consenso actual

1. El uso de la Terapia Anticitocinas es muy efectivo en AR y en otras enfermedades autoinmunes y debe ser la alternativa de terapia cuando no se logra la remisión con las otras DARME (4).
2. Los parámetros clínicos más utilizados para definir esta condición de resistencia al tratamiento son: mejoría clínica menor de ACR 20, persistencia de más de 5 articulaciones inflamadas o persistencia de inflamación en una articulación que produzca impotencia funcional marcada, después de tres meses de terapia con MTX, solo o asociada a Sulfasalazina o LFN en dosis óptimas (19).
3. El uso de Infliximab debería asociarse a MTX (3).
4. El estudio y seguimiento de los efectos adversos debe ser similar a los realizados para las otras DARME.
5. El costo actual del fármaco y su necesidad de utilización por vía parenteral lo hace un fármaco de alto costo. Los estudios farmacoeconómicos deben determinar cuánto ahorro significa la utilización de este tipo de te-

rapia instaurada desde etapas tempranas de la enfermedad y no su uso en la enfermedad refractaria con daños estructurales articulares ya establecidos (4, 19).

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. F. Breedveld, V. Rodríguez Valverde, A. Laffón, P. Benito, E. Bouza, E. Domenech. Terapias anti-TNF. Situación actual. *Rev Esp Reumatol* 2001; 28:78-88.
2. Iacobelli S. Nuevos Tratamientos en Artritis Reumatoidea. *Reumatología* 2000; 16:5-8.
3. Remicade. Monografía del Producto. Laboratorio Schering Plough.
4. Sociedad Peruana de Reumatología. Consenso Peruano para el uso de Terapia Anti-Factor de Necrosis Tumoral. Lima, Julio 2001.
5. Sfikakis P, Theodossiadis PG et al. Effect of infliximab on sight-threatening panuveitis in Behçet's disease. *Lancet* 2001; 358: 295-96.
6. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT et al. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2001; 357:1842-47
7. Tak P, Taylor P, Breedveld F et al. Decrease in cellularity and expression of adhesion molecules by anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39:1077-81.
8. Baeten D, Demetter P, Kruithof E et al. Effect of TNF blockade on synovial histology in spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43 (suppl): abstr 2022. 2000; 42:428-35.
9. Schluter UG, Ledebuer M, Arndt JW et al. Very rapid anti-inflammatory effect of anti-TNF (Remicade) in Crohn's disease as assessed by 99mTc-WBC-cintigraphy. *Gastroenterology* 2000; 118 (suppl 2): abstr 2969.
10. Taylor PC, Peters AM, Paleolog E et al. Reduction of chemokine levels and leukocyte traffic to joints by tumor necrosis factor blockade in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43:38-47.
11. Day R. Adverse reactions to TNF-inhibitors in rheumatoid arthritis. *Lancet* 2002 (Feb. 16); 359:540-541
12. Van den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, De Keyser F. Effects of a loading dose regimen of three infusions of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (infliximab) in spondyloarthritis: an open pilot study. *Ann Rheum Dis* 2000; 59:428-433.
13. Van den Bosch F, Kruithof E, De Vos M et al. Crohn's disease associated with spondyloarthritis: effect of TNF-blockade with infliximab on articular symptoms. *Lancet* 2000 (Nov 25); 356:1821.
14. J Braun, J Brandt, J Listing, A Zink, R Alten, W Golder, E Gromnica-Ihle, H Kellner, A Krause, M Schneider, H Sörensen, H Zeidler, W Thriene, J Sieper. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002; 359:1187-93.
15. Van Dullemen HM, Van Devenser SJ, Hmms DW et al. Treatment of Crohn's Disease with anti-tumor necrosis Factor Chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology* 1995; 109:129-135.
16. Present DH, Rutgeerts P, Targan S et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's Disease. *N Engl J Med* 1999; 340:1398-1405.
17. 102 Clinical & Radiologic Results from the Attract Trial: a 2 year Randomized, Controlled, Phase 3 trial of Infliximab (Remicade) in Pts with Active RA despite MTX. Maine R, Van der Heijde D, Kalden J, Breedeld F, Emery P et al. EULAR 2001 Abstracts.
18. Cañete J. Justificación del uso de terapias anti-TNF- α en espondiloartropatías. *Rev Esp Reumatol* 2001; 28:395-399.
19. Actualización del consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la terapia con agentes inhibidores del TNF en la artritis reumatoide. Miembros del Panel (Comité de expertos de la SER). *Rev Esp Reumatol* 2002; 29(2):51-5.
20. Bathon JM et al. A Comparison of Etanercept and Methotrexate in Patients with Early Rheumatoid Arthritis. *NEJM* 2000; 343(22):1586-1593.
21. Lipsky PE et al. Infliximab and Methotrexate in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *NEJM* 2000; 343(22):1594-1602.