

Tratamiento biológico en reumatología

Erika Roxana Catay y Enrique Soriano

RESUMEN

El tratamiento de las enfermedades reumáticas ha sufrido un drástico giro en los últimos diez años. El desarrollo de anticuerpos monoclonales y proteínas recombinantes de fusión dirigidas contra moléculas implicadas en la patogénesis de enfermedades inflamatorias ha producido un cambio real en el tratamiento actual de estos padecimientos. Este tipo de fármacos, agrupados bajo el término de medicamentos biológicos, han demostrado mejoría del proceso inflamatorio, así como disminución del progreso de la enfermedad reumática y de otras entidades autoinmunes. Sin embargo, la incidencia de eventos adversos de estos agentes, principalmente infecciones, ha llevado al desarrollo de guías para una adecuada utilización de los mismos. Este último aspecto cobra gran importancia pues el alto costo de la terapia biológica hace que el uso generalizado de estos fármacos sea imposible para cualquier sistema de salud.

En reumatología las terapias biológicas se han convertido en una potente herramienta terapéutica para un grupo de pacientes con patologías crónicas, para quienes la esperanza de mejorar era prácticamente impensada.

Palabras claves: Agentes biológico, enfermedades reumáticas, eventos adversos, recomendaciones, artritis reumatoidea

BIOLOGIC THERAPY IN RHEUMATIC DISEASES

ABSTRACT

In the last 10 years, the treatment of rheumatic diseases suffered drastic changes. The development of monoclonal antibodies and fusion recombinant protein targeting specific molecules involved in the pathogenesis of inflammatory diseases have made real changes on the current treatment of these illness. These group of drugs, called biologic agents, proved to produce improvement in the inflammatory process, reduction of disease progression and efficacy in different autoimmune entities.

Nevertheless, the appearance of adverse events, mainly infections, led to the development of guidelines for their use. Guidelines are important because the high acquisition costs of biologic treatments makes the generalized use of these drugs untenable for any health system.

Biological therapies in rheumatology are nowadays a strong therapeutic option for a group of patients with chronic diseases, for whom the possibility of getting better were unexpected.

Key words: biological agents, rheumatic diseases, adverse events, recommendations, rheumatoid arthritis

Rev. Hosp. Ital. B. Aires 2014; 34(3): 76-83.

TRATAMIENTO BIOLÓGICO EN REUMATOLOGÍA

El advenimiento de las terapias biológicas en reumatología ha modificado significativamente el pronóstico de pacientes con artritis reumatoidea (AR), artritis psoriásica (APs), espondilitis anquilosante (EA), entre otras enfermedades. Se realizó una revisión general de los agentes biológicos disponibles actualmente para estas enfermedades.

INTRODUCCIÓN

El avance del conocimiento de la compleja patogenia de las enfermedades autoinmunitarias ha propiciado el desarrollo de productos o agentes biológicos diseñados para actuar sobre los diferentes componentes que participan en el inicio y perpetuación de la respuesta inmunitaria. Los blancos terapéuticos hacia los cuales se dirigen estos agentes incluyen: 1) una línea celular (células B, células

T u otras células inmunocompetentes) o moléculas de activación en ellas; 2) mediadores inflamatorios solubles como citocinas, quimiocinas, moléculas de la vía del complemento, enzimas e inmunoglobulinas (Ig); 3) receptores de superficie de estos mediadores y 4) vías de señalización intracelulares. El factor de necrosis tumoral α (TNF- α), la interleucina 1 (IL1), la interleucina 6 (IL 6), así como los linfocitos B y T, son las principales células blanco a las que van dirigidos estos agentes.¹

Las técnicas ADN recombinante e hibridoma, desarrolladas en las décadas de 1970 y 1980, han permitido el desarrollo de los productos biológicos. El término –agente o producto biológico–, sin embargo, se refiere en la mayoría de los casos a compuestos producidos por células vivas mediante la tecnología del ADN recombinante. En este grupo se hallan los anticuerpos monoclonales y las proteínas fabricadas por bioingeniería como son las proteínas de fusión.¹

La revolución de la terapia biológica fue posible gracias al esclarecimiento de los detalles de la relación estructura-función de las moléculas de Ig y la organización de los

genes subyacentes. Los anticuerpos (Ac) son moléculas adaptadoras multidominio, utilizados por el sistema inmunitario para neutralizar y/o destruir microorganismos invasores y sus productos (antígenos). Estos se encuentran constituidos por una región variable y otra constante. A su vez, los Ac contienen cuatro cadenas de polipéptidos unidos covalentemente: dos pesadas y dos ligeras. A nivel de la región variable de las cadenas livianas es donde se producen los cambios para la formación de los distintos Ac. Los anticuerpos monoclonales de uso en medicina pueden ser: quiméricos (la Ig tiene componentes humano y animal), productos en los cuales la región variable de la Ig de origen murino se une a la región constante de origen humano; anticuerpos humanizados, en los que solo la región determinante de complementariedad es de origen murino, siendo el restante componente del anticuerpo de origen humano, y, finalmente, anticuerpos monoclonales completamente humanos (Fig. 1).²

En el otro gran grupo se hallan las proteínas de fusión, que están compuestas por los dominios extracelulares de proteínas nativas transmembrana, como los re-

ceptores de superficie, unidos a otra molécula. En la mayoría de los casos, esta otra molécula es la fracción constante (Fc) de una Ig. El mecanismo primario de acción de estas proteínas es evitar competitivamente la unión de un ligando con su receptor, previniendo sus efectos posteriores, como la activación de la cascada inflamatoria.²

Actualmente se encuentran disponibles nueve terapias biológicas (Fig. 2), de las cuales 7 son inhibidores de citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL 1 e IL6) y dos actúan sobre los linfocitos T y B. Todas estas drogas tienen un perfil de eficacia similar y han sido aprobadas como tratamiento de primera o segunda línea para los distintos trastornos inmunológicos.

INHIBIDORES DE CITOCINAS PROINFLAMATORIAS

ANTI-TNF- α

La sobreproducción del TNF- α desencadenado por la respuesta inflamatoria de naturaleza autoinmunitaria tiene acción negativa sobre varios órganos y tejidos.

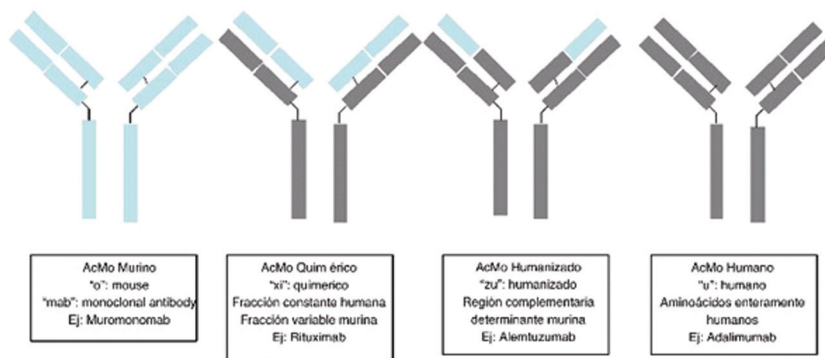


Figura 1. Anticuerpos monoclonales.

| Categoría del Ac | Sufijo | Tipo | Célula blanco | Indicaciones |
|--------------------|--------|--------------|---------------|-------------------|
| Quiméricos | ximab | Infliximab | TNF- α | AR-APs-EA-EI |
| | | Rituximab | CD-20 | AR-LES-Vasculitis |
| Humanizado | zumab | Tocilizumab | IL-6 | AR-AIJ |
| | | Certolizumab | TNF- α | AR-APs-EA |
| Humano | mumab | Adalimumab | TNF- α | AR-APs-EA-EI-AIJ |
| | | Golimumab | TNF- α | AR -EA-EI-AIJ |
| Proteína de fusión | cept | Etanercept | TNF- α | AR-APs-EA-AIJ |
| | | Abatacept | CD80/CD86 | AR-AIJ |
| | | Anakinra | IL-1 | AIJ |

TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa; IL-6: interleucina 6; IL-1: interleucina 1; AR: artritis reumatoidea; APs: artritis psoriásica; EA: espondilitis anquilosante; EI: enfermedad intestinal; LES: lupus eritematoso sistémico; AIJ: artritis idiopática juvenil.

Figura 2. Anticuerpos según su estructura e indicación.

Existen cinco agentes anti-TNF- α aprobados para su uso en reumatología: uno es una proteína de fusión (etanercept) y los otros cuatro son anticuerpos monoclonales (infliximab, adalimumab, golimumab y certolizumab).

ETANERCEPT (ETA)

Es una proteína de fusión recombinante, que une el receptor soluble del TNF a la Fc de la IgG. Funciona como un receptor señuelo, al unirse a la porción soluble del TNF y bloquear la unión a su receptor. Tiene una vida media corta (3-6 días) y se administra por vía subcutánea, en una dosis de 50 mg una vez a la semana o 25 mg dos veces por semana. La eficacia clínica se ha demostrado tanto en monoterapia como en combinación con metotrexato (MTX). A pesar de esto, la combinación etanercept-MTX proporciona mejores resultados que la monoterapia con MTX o ETA.³

Su uso en la Argentina ha sido aprobado en AR, APs, artritis idiopática juvenil (AIJ) y EA.

ADALIMUMAB (ADA)

Es el primer anticuerpo monoclonal totalmente humano unido al TNF. Se administra por vía subcutánea, tiene una vida media de aproximadamente 13 días, con una dosis de 40 mg cada 2 semanas.

Ha sido aprobado por su eficacia clínica en AR, APs, artritis asociada a enfermedades intestinales, EA y AIJ.

INFLIXIMAB (INF)

Es un anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico, dirigido contra el TNF. Se aplica vía intravenosa cada 4-8 semanas y la dosis recomendada es de 3-10 mg/kg. Se administra al inicio del tratamiento, luego en las semanas 2 y 6, y posteriormente cada 8 semanas.

Ha sido aprobado para AR, APs, EA y artritis asociada a enfermedades inflamatorias intestinales.

GOLIMUMAB (GOL)

Es un anticuerpo monoclonal humano, que forma complejos estables de gran afinidad con las dos formas bioactivas del TNF- α humano, impidiendo la unión a sus receptores. Tiene una vida media de aproximadamente 13 días y se administra por vía subcutánea, en una dosis de 50 mg una vez al mes. Recientemente, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó un formato intravenoso de este fármaco para el tratamiento de la AR, para ser administrado a las 0 y 4 semanas, luego cada 8 semanas. Su uso ha sido aprobado para AR, EA, AIJ y artritis asociada a enfermedades intestinales.

CERTOLIZUMAB PEGOL

Es un anti-TNF formado por el fragmento Fab' de un anticuerpo monoclonal humanizado unido a dos moléculas de polietilenglicol. El proceso de pegilación (adición de polietilenglicol) retrasa la eliminación de esta pequeña proteína derivada de Ac, prolongando su vida media

(aproximadamente a 14 días). Se administra por vía subcutánea; la dosis inicial es de 400 mg en las semanas 0, 2 y 4, y luego 200 mg cada 2 semanas o 400 mg cada 4 semanas como mantenimiento.

Su uso ha sido aprobado para AR, APs y EA.

INHIBIDORES DE IL 1

ANAKINRA

Es un antagonista recombinante humano del receptor de IL-1. Tiene una vida media muy corta (4-6 horas) y debe ser administrado por vía subcutánea una vez al día. Este agente biológico no es de uso común en la AR del adulto. Sin embargo, se ha utilizado con éxito en la artritis reumatoidea juvenil y otros trastornos autoinflamatorios. No se encuentra disponible en nuestro país.

INHIBIDORES DE IL-6

TOCILIZUMAB (TCZ)

Es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante IgG, que se une a la membrana soluble del receptor de IL-6. Tiene una vida media de 10-13 días y se administra por vía intravenosa (8 mg/kg) cada 4 semanas. Una presentación subcutánea se ha aprobado recientemente en los Estados Unidos. Se aplica (162 mg) una vez por semana a pacientes con AR y AIJ.⁴

INHIBIDORES DE IL-12

USTEKINUMAB (UST)

Es un anticuerpo monoclonal totalmente humano dirigido contra la subunidad p40 de IL-12 e IL-23. Se administra por vía subcutánea, en una dosis de 45 mg al inicio del tratamiento y en la 4ª semana; posteriormente cada 12 semanas.⁵

Fue aprobado en el año 2013 para el tratamiento de artritis psoriásica.⁵

AGENTES CONTRA CÉLULAS (LINFOCITOS B Y T)

RITUXIMAB (RTX)

Es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra CD20, un antígeno expresado por las células B en diferentes etapas de diferenciación, no así por células madre hematopoyéticas o células del plasma. Induce la depleción de las células B, que están involucradas en la producción de Ac, en la activación de células T y la producción de citocinas proinflamatorias. Su vida media es de 21 días y se administra en infusiones intravenosas (IV) (2 de 500 mg cada 15 días o 4 de 250 mg semanales). Debe realizarse premedicación con metilprednisolona IV y eventualmente paracetamol y antihistamínicos por vía oral. La mayoría de los pacientes requieren una reinfusión a las 24 semanas; sin embargo, esto debe ser evaluado de acuerdo con la respuesta clínica.

Este agente biológico fue aprobado originalmente para el tratamiento del linfoma no Hodgkin. Posteriormente, en 2006 fue aprobado como tratamiento de segunda línea

(ante el fracaso de la terapia anti-TNF) en pacientes con AR moderada a severa. La presencia de autoanticuerpos parece favorecer la respuesta clínica al RTX, como se evidencia en los estudios que muestran un mejor efecto entre los pacientes con AR seropositiva en comparación con pacientes seronegativos.⁶

Está indicado en pacientes con AR activa con inadecuada respuesta a uno o más agentes anti-TNF- α , y en vasculitis ANCA que no han respondido a tratamientos convencionales.

A pesar de no estar aprobado su uso en pacientes lúpicos con compromiso renal o hematológico, es considerado como un tratamiento alternativo.

Está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad severa al RTX u otras proteínas murinas, infecciones activas severas, infecciones crónicas e insuficiencia cardíaca severa.

AGENTES CON ACCIÓN EN LA COESTIMULACIÓN

ABATACEPT (ABA)

Es una proteína de fusión totalmente humana que comprende el dominio extracelular de linfocitos T citotóxicos antígeno asociado-4 (CTLA-4) ligado a la porción Fc de la IgG humana. La interacción antígeno-específica entre las células presentadoras de antígeno (APC) y células T está normalmente acompañado por la unión de un ligando en el APC (CD80 o CD86) al receptor coestimulador en las células T (CD28). Esta interacción se llama coestimulación y se traduce en una activación eficaz de las células T, caracterizada por la proliferación y producción de citocinas inflamatorias (IL-2, TNF- α). El ABA impide la coestimulación de las células T mediante la unión (con su porción CTLA-4) a CD80 y CD86, bloqueando de esta manera la activación de células T mediada por CD28.

Se administra en infusión IV (días 0, 15, 29, y luego cada 4 semanas) o por vía subcutánea (125 mg una vez por semana). La dosis recomendada para infusión es de 10 mg/kg, estandarizado según peso corporal en: < 60 kg: 500 mg (2 viales), 60-100 kg: 750 mg (3 viales) y > 100 kg: 1000 mg (4 viales).

Ha sido aprobado para el tratamiento de pacientes con AR moderada o severa que han tenido una respuesta inadecuada a una o más DMARD (drogas antireumáticas modificadoras de la enfermedad) convencionales o biológicos, y en AIJ.⁷

MODULADOR DE LA RESPUESTA DE LINFOCITOS B

BELIMUMAB

Es un anticuerpo monoclonal completamente humano que inhibe el factor activador de la célula B (BAFF), también conocida como estimulador de los linfocitos B (Blys). La unión específica del belimumab con el Blys soluble previene su interacción con los tres receptores e indirectamente disminuye la supervivencia de las células B y la producción de anticuerpos.⁸

Tiene una vida media de 19-20 días; la dosis recomendada es de 10 mg/kg por vía intravenosa. Se administra al inicio del tratamiento, luego en las semanas 2 y 4, y posteriormente cada 28 días.⁸

Fue aprobado en el año 2011 para el tratamiento de lupus eritematoso sistémico con anticuerpos anti-DNA positivos.^{9,10}

AGENTES CONTRA VÍAS DE SEÑALIZACIÓN

Las citocinas, al unirse a su receptor específico, envían señales al núcleo de la célula a través de diferentes vías de señalización que activan cinasas intracelulares. Una de estas vías es la Janus-cinasa, también conocida como vía JAK/STAT. Existen 4 cinasas del JAK: JAK-1, JAK-2, JAK-3 y tirosina-cinasa 2. Entendiendo la importancia de estas vías en la patogenia de la AR, se han desarrollado inhibidores del JAK que bloquean la unión del ATP al JAK, y consiguientemente impiden la activación del receptor y del STAT.¹⁰

Si bien estos no son agentes biológicos, sino pequeñas moléculas de origen sintético, se consideran aquí por tener similitud en su mecanismo de acción con los agentes biológicos.

TOFACITINIB

Es el primer inhibidor selectivo de JAK-1 y JAK-3. Se usa vía oral en dosis de 5 mg 2 veces al día. Su vida media es de 3 horas. Se metaboliza un 70% a nivel hepático y un 30% a nivel renal; por esta razón en pacientes con insuficiencia hepática o renal moderada la dosis debe ser reducida a la mitad. Las medicaciones que estimulan o inhiben las enzimas hepáticas pueden reducir o aumentar los niveles de tofacitinib en sangre.

Fue aprobada en pacientes con AR moderada a severa que no han respondido al tratamiento con MTX, otras DMARD no biológicas o a agentes biológicos anti-TNF.

INDICACIONES DE AGENTES BIOLÓGICOS

ARTRITIS REUMATOIDEA

Los cinco anti-TNF- α han mostrado eficacia clínica, funcional y radiológica con buen perfil de seguridad tanto en la AR temprana como en la establecida con falla previa o no a MTX. El etanercept es el primer inhibidor de TNF aprobado para la AR en 1998 en los Estados Unidos y el segundo en Europa.¹¹

Estos agentes están indicados en pacientes con AR activa que no han respondido en un tiempo adecuado (3 a 6 meses) al tratamiento con MTX en monoterapia (en dosis máximas de hasta 25 mg/sem) o combinado con otras DMARD o que han presentado intolerancia a las mismas. Pueden ser agregados o bien reemplazar al DMARD preexistente; se ha demostrado que la combinación de estos agentes biológicos con MTX aumentan la eficacia terapéutica.¹¹

El TCZ es el único anti-TNF que ha demostrado buena respuesta como monoterapia, en ensayos clínicos.¹² [12] El tofacitinib puede ser usado en monoterapia,

o bien combinado con MTX o con otras DMARD no biológicas.

Teniendo en cuenta su elevado costo, los agentes biológicos deben ser considerados como fármacos de primera elección en casos excepcionales, y únicamente en aquellos pacientes que presentan contraindicaciones formales para las DMARD.¹¹ No existe evidencia acerca de que alguno de los anti-TNF- α deba ser usado antes que otro, así como tampoco de que uno de ellos sea superior, ya que no hay estudios que comparen estas drogas entre sí.

El tratamiento solo debe mantenerse si se logra una respuesta adecuada a los 6 meses de iniciado, considerándose como “respuesta adecuada” una mejoría del DAS28 $> = 1,2$ con respecto al basal.¹¹

No se recomienda suspender el agente biológico, aun en aquellos pacientes que han alcanzado la remisión, ya que los síntomas reaparecen en la mayoría de los casos.¹¹ Sin embargo, recientes estudios han sugerido que en aquellos pacientes con AR establecida que han alcanzado remisión o baja actividad de la enfermedad en tratamiento con anti-TNF, es posible ampliar los intervalos de las dosis de administración del anti-TNF o disminuir la dosis, manteniendo la remisión.¹³ Esto agentes no deben ser utilizados en pacientes con infecciones agudas, crónicas activas, en insuficiencia cardíaca grados III y IV, y en aquellos con antecedentes de enfermedades desmielinizantes.¹¹

ESPONDILIOARTRITIS

Los anti-TNF (ETA, INF y ADA) han demostrado ser eficaces tanto en el tratamiento de EA como en APs. Están indicados como tratamiento de 2ª línea en pacientes refractarios a la terapia convencional.^{14,15}

Las dosis terapéuticas son iguales a las de la AR a excepción del INF, que se usa en una dosis de 5 mg/kg.¹⁴

Ninguno ha presentado superioridad sobre los demás; sin embargo se han publicado datos de que los Ac monoclonales (INF y ADA) son más eficaces en las espondiloartritis relacionadas con la enfermedad de Crohn y en las uveítis autoinmunitarias.¹⁶

El UST es la única terapia biológica no anti-TNF aprobada para APs. Ha demostrado mejoría de la piel, de dactilitis, entesitis y de la capacidad funcional.^{8,17}

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

El belimumab ha demostrado disminuir la actividad de la enfermedad, principalmente del compromiso constitucional, mucocutáneo y hematológico. Hasta el momento, no mostró eficacia en la nefritis lúpica grave ni en enfermedad severa del SNC.⁸

MONITORIZACIÓN DE PACIENTES EN TRATAMIENTO CON AGENTES BIOLÓGICOS

Con el fin de conocer el estado basal del paciente y poder monitorizar posibles eventos adversos relacionados a los agentes biológicos se debe realizar:

1. Laboratorio de rutina al inicio del tratamiento, cada 4 semanas durante los primeros 3 meses y luego cada 3 a 4 meses durante el seguimiento.
2. Serología para hepatitis B y C.
3. Radiografía de tórax y derivado proteico purificado (PPD) tomando como valor de corte 5 mm de pápula. Se deja a criterio del médico tratante la realización de *booster* o PPD seriada, ya que la evidencia no es concluyente al respecto.
4. Evaluación cardiológica en aquellos pacientes con sospecha o factores de riesgo para insuficiencia cardíaca (se recomienda la realización de ecocardiograma bidimensional con el fin de evaluar la fracción de acortamiento miocárdico).
5. Evolución cuidadosa de signos y síntomas de infecciones oportunistas además de la TBC, y posibles signos neurológicos que pudieran atribuirse a enfermedad desmielinizante.

También se sugiere realizar: serología para virus de inmunodeficiencia humana (HIV), VDRL, serología para la enfermedad de Chagas (ELISA, hemaglutinación indirecta e inmunofluorescencia indirecta), y prueba de embarazo.¹¹

PERFIL DE SEGURIDAD DE LOS AGENTES BIOLÓGICOS

Se ha postulado que la terapia biológica presenta un mayor riesgo de infecciones virales y bacterianas, procesos linfoproliferativos, procesos autoinmunitarios y enfermedad desmielinizante.¹⁸

INFECCIONES

Los pacientes tratados con anti-TNF- α tienen un aumento del riesgo (RR:2) de padecer infecciones, cuando se los compara con pacientes en tratamiento con DMARD convencionales. A su vez, estos pacientes presentan mayor riesgo de reactivación de la tuberculosis (TB).¹⁹ [19] La incidencia de reactivación de TBC latente es mayor en los primeros 12 meses de tratamiento con agentes biológicos. Está indicado tratamiento profiláctico con isoniácida en todos los pacientes que presenten una PPD ≥ 5 mm, radiografía de tórax anormal compatible con TBC, e historia previa de antecedentes y/o contacto con la enfermedad. El tratamiento con anti-TNF- α puede iniciarse al mes de la quimioprofilaxis o bien comenzar en forma simultánea.²⁰

Se suspenderá el tratamiento si se sospecha TBC activa hasta que el diagnóstico sea descartado, o la infección haya sido tratada de acuerdo con las pautas habituales.

El tratamiento con anti-TNF- α también se ha asociado con un mayor riesgo de herpes zóster, así como de infecciones oportunistas tales como legionelosis, nocardiosis, e infecciones por *Listeria monocytogenes*.²¹

En la Argentina, el registro BIOBADASAR encontró un riesgo 2-3 veces mayor de padecer infecciones en los pacientes tratados con terapia biológica.²²

La incidencia de herpes zóster es mayor con tofacitimid comparado con placebo.²³

La presencia de hepatitis B o C no impide el uso de anti-TNF- α ; sin embargo, se recomienda realizar monitorización de hepatitis presente o pasada y, en caso de infección, medir la carga viral. Debido a que el tratamiento con anti-TNF- α podría reactivar o agravar la enfermedad producida por virus de hepatitis B, se recomienda el uso concomitante de antirretrovirales, los cuales se inician 2-4 semanas previas al comienzo del tratamiento biológico y se continúa durante 3-6 meses luego de la suspensión de este.^{24,25} La reactivación según las diferentes series en la HBV crónica (HBsAg+) llega al 42% y a 1,5% en pacientes con anti-HBsAg+. ²⁰ En el caso de los pacientes con hepatitis pasada (HBsAg negativo, core+ y antiHBsAg+), la reactivación puede llegar hasta el 25%. Las reactivaciones presentan una mortalidad cercana al 52%.²⁰ Si bien la reactivación ocurre más frecuentemente dentro de los 6 meses de iniciada la administración de la droga, hay informes de casos hasta los 24 meses luego de finalizada. Por tanto, es estrictamente necesario conocer el estado serológico del paciente antes de iniciar el tratamiento con rituximab, ya que en caso de ser negativo se recomendará la vacuna y, si tiene marcadores positivos, deberá vigilarse y/o indicarse antivirales según corresponda.²⁰

El tratamiento con agentes biológicos parece ser seguro durante la infección con virus de hepatitis C, por lo cual los pacientes no requieren tratamiento antiviral concomitante; sin embargo, deben utilizarse con precaución y controles estrictos.^{25,26}

Los efectos de la terapia con anti-TNF α en pacientes HIV no son conocidos, pues los datos existentes son muy limitados. Se sugiere solicitar serología para HIV en todo paciente antes de iniciar tratamiento con agentes biológicos, evaluando cuidadosamente su uso con el infectólogo, según la necesidad estricta de cada paciente.²⁴

Diferentes metanálisis confirmaron que RTX no aumenta la incidencia de infecciones leves, infecciones oportunistas, TBC ni el riesgo de tumores. Si demostró un incremento de las infecciones serias, y del riesgo de reactivación de hepatitis B.^{20,27}

MALIGNIDADES

Los anti-TNF- α no parecen aumentar el riesgo de tumores malignos en general. El aumento del riesgo de linfoma, tumores sólidos o cáncer de piel no melanoma, expuesto en un inicio, no ha podido ser confirmado en estudios recientes.¹¹

ENFERMEADES DESMIELINIZANTES

Algunos informes sugieren un incremento del riesgo (1 caso cada 25 000 personas) de leucoencefalopatía multifocal progresiva debido a la reactivación del virus de John Cunningham (JC) en pacientes con AR tratados con RTX.²⁸

INSUFICIENCIA CARDÍACA (IC)

En dosis habituales, los anti-TNF no aumentan el riesgo de IC.

En los pacientes con IC clases I-II se aconseja ecocardiograma previo al tratamiento, mientras que en aquellos con clases III-IV está contraindicada la terapia con anti-TNF α .¹¹ A pesar de no haberse demostrado la hipótesis de que el UST incrementa el riesgo de eventos cardiovasculares mayores, se recomienda optimizar los riesgos cardiovasculares modificables, previamente al inicio de la medicación.^{17,29}

COMPROMISO PULMONAR

Se han comunicado casos de exacerbación de la patología pulmonar intersticial preexistente con el uso de los anti-TNF- α .³⁰

En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en tratamiento con abatacept, se recomienda monitorización estricta debido a la mayor incidencia de eventos adversos e infecciones respiratorias.³¹

COMPROMISO INMUNOLÓGICO

Se han informado casos de psoriasis nueva o exacerbación de una preexistente en pacientes en tratamiento con ETN, ADA, IFX y CTZ, así como con ABA. La forma más frecuente es la pustulosis palmoplantar, que puede presentarse en cualquier momento del tratamiento.³²

Durante el seguimiento de pacientes tratados con ABA se describieron síntomas o trastornos autoinmunitarios (principalmente psoriasis, vasculitis, eritema nudoso, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico [LES] y hepatitis autoinmunitaria).

REACCIÓN DE HIPERSENSIBILIDAD

La reacción de hipersensibilidad es el evento adverso más frecuente durante la infusión de RTX. Generalmente es de carácter leve a moderado caracterizada por HTA, náuseas, fiebre, *rash* (exantema), urticaria, rinitis y odinofagia.

ALTERACIÓN DEL LABORATORIO

El TCZ tiene un perfil de seguridad distinto del resto de los agentes biológicos. Aunque los eventos clínicos (infecciones y tumores malignos) ocurren en un rango similar a los otros agentes, se ha evidenciado alteración de las pruebas de laboratorio durante el seguimiento, que incluye elevación de las enzimas hepáticas, citopenias y aumento de los lípidos. Además, la inhibición de IL-6 por TCZ bloquea la producción de la proteína C-reactiva (PCR) en respuesta a la inflamación. Algunos informes de casos de pacientes tratados con TCZ que presentan infecciones bacterianas moderadas a severas y PCR normal apoyan la idea de que la PCR no puede ser utilizada como un marcador en caso de infección.³³

El tofacitimid puede producir una ligera disminución de los niveles de hemoglobina y neutrófilos. Por este motivo se encuentra contraindicado en pacientes con hemoglobina menor de 9 g% o con un recuento de neutrófilos menor de 1000/mm³. Al igual que con TCZ, se evidenció un incremento de los niveles de colesterol total, LDL y HDL.³⁴

VACUNACIÓN

Se recomienda vacunar antes del inicio de los agentes biológicos, contra influenza, neumococo, hepatitis B, virus del papiloma humano y herpes zóster. Esta última vacuna está contraindicada una vez iniciado el tratamiento. Las vacunas con virus vivos atenuados se encuentran formalmente contraindicadas.^{11,20}

Las vacunas contra influenza y neumococo resultaron ser seguras y eficaces en pacientes en tratamiento con anti-TNF- α ; las tasas de respuesta a ellas son comparables a las de los controles, si bien los títulos de anticuerpos fueron menores.

En los pacientes que van a recibir tratamiento con RTX se recomienda no vacunar 1 mes antes y hasta 6 meses posteriores al tratamiento.

EMBARAZO

Ante el deseo de embarazo o embarazo en curso, se debe suspender el tratamiento con terapia biológica, ya que hasta la actualidad no hay suficiente información sobre la seguridad de estos agentes durante el embarazo y la lactancia. Si bien la tasa de complicaciones fetales no parece ser mayor que la esperada para la población general, se han informado casos de síndrome de VATER (displasia renal, agenesia u otra malformación renal, cardiopatías congé-

nitias, defectos en los cuerpos vertebrales, malformaciones traqueoesofágicas, estenosis anal, etc.).³⁵

CIRUGÍAS

Se aconseja suspender el tratamiento biológico dos vidas y media antes si la cirugía es limpia y 5 vidas medias si es contaminada, aunque no existe evidencia en la actualidad de la conducta para seguir³⁶.

CONDUCTA FRENTE A LA FALLA TERAPÉUTICA DE UN AGENTE BIOLÓGICO

- No se recomienda el aumento de las dosis usuales previamente mencionadas; a excepción del INF, en el que existe evidencia de que el aumento de la dosis puede ser eficaz.
- Ante la falta de respuesta luego de 3 meses de tratamiento con anti-TNF, se recomienda rotar a otro anti-TNF o biológico no anti-TNF, según las diferentes enfermedades.¹¹

CONCLUSIÓN

Las terapias biológicas representan un avance significativo en el tratamiento de varias enfermedades reumáticas y permiten alcanzar mejoría clínicamente significativa e incluso remisión. El elevado costo de estos fármacos, así como la posible aparición de eventos adversos, requiere un conocimiento preciso de las indicaciones y monitorización de estas drogas.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Lee SJ, Chinen J, Kavanaugh A. Immunomodulator therapy: monoclonal antibodies, fusion proteins, cytokines, and immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):S314-23.
2. Isaacs JD. Antibody engineering to develop new antirheumatic therapies. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(3):225.
3. van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54(4):1063-74.
4. Burmester GR, Rubbert-Roth A, Cantagrel A, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study of the safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (SUMMACTA study). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):69-74.
5. Felquer ML, Soriano ER. New treatment paradigms in psoriatic arthritis: an update on new therapeutics approved by the U.S. Food and Drug Administration. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27(2):99-106.
6. Narvaez J, Díaz-Torné C, Ruiz JM, et al. Predictors of response to rituximab in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to anti-TNF agents or traditional DMARDs. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(6):991-7.
7. Genovese MC, Schiff M, Luggen M, et al. Efficacy and safety of the selective costimulation modulator abatacept following 2 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-tumour necrosis factor therapy. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(4):547-54.
8. Andreoli L, Reggia R, Pea L, et al. Belimumab for the treatment of refractory systemic lupus erythematosus: real-life experience in the first year of use in 18 Italian patients. *Isr Med Assoc J*. 2014;16(10):651-3.
9. Dubey AK, Handu SS, Dubey S, et al. Belimumab: First targeted biological treatment for systemic lupus erythematosus. *J Pharmacol Pharmacother*. 2011;2(4):317-9.
10. Gabay C, McInnes IB. The biological and clinical importance of the 'new generation' cytokines in rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(3):230.
11. Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res Hoboken*. 2012;64(5):625-39.
12. Dougados M, Kissel K, Sheeran T, et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Ann Rheum Dis*. 2013;72(1):43-50.
13. Smolen JS, Nash P, Durez P, et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;381(9870):918-29.
14. Coates LC, Tillett W, Chandler D, et al. The 2012 BSR and BHPH guideline for the treatment of psoriatic arthritis with biologics. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(10):1754-7.
15. Machado MA, Barbosa MM, Almeida AM, et al. Treatment of ankylosing spondylitis with TNF blockers: a meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2013;33(9):2199-213.
16. Magro F, Portela F. Management of inflammatory bowel disease with infliximab

- and other anti-tumor necrosis factor alpha therapies. *BioDrugs*. 2010;24 Suppl 1:3-14.
17. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PUSUMMIT 1 trial. *Lancet*. 2013;382(9894):780-9.
18. Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(3):529-35.
19. Listing J, Strangfeld A, Kary S, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum*. 2005;52(11):3403-12.
20. Jordan R, Valledor A. Guías de recomendaciones de prevención de infecciones en pacientes que reciben modificadores de la respuesta biológica. *Rev Soc Argent Reumatol*. 2014;25(2):8-26.
21. Salmon-Ceron D, Tubach F, Lortholary O, et al. Drug-specific risk of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(4):616-23.
22. de la Vega M, Gómez G, Casado G, et al. Tercer reporte de eventos adversos con tratamientos biológicos en Argentina. Informe de registro BIOBADASAR. *Rev Soc Argent Reumatol*. 2013;24(4):8-14.
23. Winthrop KL, Yamanaka H, Valdez H, et al. Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(10):2675-84.
24. Calabrese LH, Zein N, Vassilopoulos D. Safety of antitumor necrosis factor (anti-TNF) therapy in patients with chronic viral infections: hepatitis C, hepatitis B, and HIV infection. *Ann Rheum Dis*. 2004;63 Suppl 2:ii18-ii24.
25. Viganò M, Degasperi E, Aghemo A, et al. Anti-TNF drugs in patients with hepatitis B or C virus infection: safety and clinical management. *Expert Opin Biol Ther*. 2012;12(2):193-207.
26. Ferri C, Ferraccioli G, Ferrari D, et al. Safety of anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C virus infection. *J Rheumatol*. 2008;35(10):1944-9.
27. Lee YH, Bae SC, Song GG. The efficacy and safety of rituximab for the treatment of active rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatol Int*. 2011;31(11):1493-9.
28. Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: evolving role of biologic therapies. *Arthritis Rheum*. 2012;64(9):3043-51.
29. Puig L, Ruiz-Salas V. Long-term efficacy, safety and drug survival of ustekinumab in a Spanish cohort of patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Dermatology*. 2015;230(1):46-54.
30. Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, Diaz-Lagares C, et al. Interstitial lung disease induced or exacerbated by TNF-targeted therapies: analysis of 122 cases. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41(2):256-64.
31. Miller KL, Sawitzke AD, Doane J. Abatacept and serious respiratory infections in patients with previous lung disease. *Clin Rheumatol*. 2008;27(12):1569-71.
32. Collamer AN, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and possible immunopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;40(3):233-40.
33. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, et al. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(10):1580-4.
34. Kremer JM, Bloom BJ, Breedveld FC, et al. The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP-690,550 versus placebo. *Arthritis Rheum*. 2009;60(7):1895-905. Errata en: *Arthritis Rheum*. 2012;64(5):1487.
35. Roux CH, Brocq O, Breuil V, et al. Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti-tumour necrosis factor (TNF)-alpha therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(4):695-8.
36. Hirano Y, Kojima T, Kanayama Y, et al. Influences of anti-tumour necrosis factor agents on postoperative recovery in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2010;29(5):495-500.