

Anticuerpos monoclonales: uso en reumatología

Monoclonal antibodies: use in rheumatology

Eduardo Cabello-León¹

Resumen

El avance en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de varias enfermedades reumáticas ha permitido identificar definidos blancos a los cuales dirigir anticuerpos monoclonales con fines terapéuticos, una forma de tratamiento comúnmente denominado terapia biológica. Un importante número de estos medicamentos biológicos se encuentran aprobados por las agencias reguladoras y están incluidos en las recomendaciones para el manejo de varias enfermedades reumáticas; incluyendo enfermedades reumáticas sistémicas autoinmunes; pero además espondiloartritis y otras enfermedades. Un importante número de anticuerpos monoclonales se encuentran en fases de investigación y se espera que en un futuro cercano se disponga de un mayor número de estos medicamentos. Usados de manera adecuada son terapias seguras y eficaces, pero su uso puede asociarse a efectos colaterales, algunos de los cuales pueden ser serios. En general tienen un costo elevado y pese a la aparición de moléculas biosimilares el costo es aún alto. No suelen ser terapia de primera línea y su uso debe ser racional. Esta revisión ofrece una visión general de los anticuerpos monoclonales aprobados más importantes en las enfermedades reumáticas.

Palabras clave: Anticuerpos monoclonales, terapia biológica, DMARDs biológicos, terapia biológica dirigida al blanco.

Abstract

Advances in the knowledge of the pathophysiological mechanisms of rheumatic diseases have made it possible to identify defined targets to which to direct monoclonal antibodies with therapeutic purposes, a form of treatment commonly called biological therapy. A significant number of these biological drugs are approved by regulatory agencies and are included in the recommendations for the management of various rheumatic diseases; including autoimmune systemic rheumatic diseases; but also spondyloarthritis and other rheumatic diseases. A large number of monoclonal antibodies are in diverse research phases and it is expected that in near future more of these drugs will become available. Used properly they are safe and effective therapies, but they use can be associated with side effects, some of which can be serious. In general they have a high cost and despite the appearance of biosimilar molecules the cost is still high. They are not usually first-line therapy and their use should be rational. This review gives a general scope of most important and approved monoclonal antibodies in the rheumatic diseases.

Keywords: Monoclonal antibodies, biological therapy, biologic DMARDs, targeted biological therapy.

En la actualidad, en reumatología, se dispone de una serie de medicamentos dirigidos a blancos específicos en la cascada patogénica de diversas enfermedades. Algunos de estos medicamentos son moléculas pequeñas, sintéticas, como por ejemplo los inhibidores JAK de uso en artritis reumatoide, espondiloartritis y otras enfermedades; inhibidores de receptores de componentes del complemento, como el inhibidor del receptor de C5a, avacopan, en vasculitis por ANCA, entre otros. Otros medicamentos, también dirigidos a

blancos específicos, son moléculas más grandes, de naturaleza biológica-protéica, como los anticuerpos monoclonales y los productos derivados de éstos, las proteínas de fusión⁽¹⁾. De éstos últimos se ocupa la presente revisión que tiene como objetivo mostrar de manera panorámica el estado actual de las terapias aprobadas con anticuerpos monoclonales en reumatología. Existen una amplia diversidad de blancos y estudios en fases de investigación, solo se mencionará escasamente algunos.

¹Médico reumatólogo, Clínica Delgado. AUNA. Miraflores. Lima. ORCID; <https://orcid.org/0000-0002-7793-2792.jcabello@auna.pe>

Aparte de su elaboración y composición, los anticuerpos monoclonales han ido evolucionando en sus formas de presentación, desde las preparaciones para infusión intravenosa, a las aplicaciones subcutáneas, más cómodas para el paciente. Por otro lado, recientemente se han desarrollado moléculas similares para éstos medicamentos biológicos, los cuales se denominan biosimilares, para distinguirlos del medicamento originador, innovador o también llamado biológico de referencia.

En enfermedades como artritis reumatoide, por ejemplo, se conoce que algunos medicamentos actúan interrumpiendo la progresión de la enfermedad, son las conocidas como modificadoras del curso de la enfermedad (DMARDs); de acuerdo al conocimiento actual los medicamentos biológicos y biosimilares se reconocen como DMARDs, y se usan las siglas boDMARDs para referirse a los biooriginadores y bsDMARDs para hacer mención a la biosimilares⁽²⁾.

Los blancos terapéuticos son variados y van desde células, como la célula B⁽³⁾, mecanismos de activación celular como las intervenciones sobre la vía de la coestimulación del linfocito T⁽⁴⁾, el factor de necrosis tumoral (TNF)^(5,6), citokinas como IL12/23⁽⁷⁾, la vía IL-23/Th17⁽⁸⁾, Il1beta⁽⁹⁾, el factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) y las mismas inmuglobulinas, como IgE entre otros^(10,11).

Uso clínico:

Con pocas excepciones en la actualidad, los medicamentos biológicos son medicamentos de segunda línea en las enfermedades reumáticas y esto en gran parte debido a su alto costo.

1) Anticuerpos monoclonales en enfermedades reumáticas sistémicas autoinmunes:

▪ Artritis Reumatoide:

La artritis reumatoide (AR) es una de las enfermedades en las que probablemente se dispone de mayor número de medicamentos biológicos aprobados para su uso (Tabla 1), la evidencia que respalda el uso de terapia biológica en AR es amplia, consistente y se cuentan con estudios randomizados controlados placebo (RCT), así mismo, con algunos estudios "head to head" como el estudio ATTEST de abatacept versus infliximab⁽¹²⁾. ADACTA de tocilizumab versus adalimumab⁽¹³⁾. AMPLÉ de abatacept versus adalimumab⁽¹⁴⁾ y EXXELERATE de certolizumab pegol versus adalimumab⁽¹⁵⁾.

De acuerdo a las recomendaciones actuales para el tratamiento de AR, los medicamentos biológicos son terapia de segunda línea y deben ser usados tras falla a un DMARD sintético convencional. En general, la terapia combinada de un medicamento biológico como un anti TNF con un DMARD sintético convencional es superior a uso de monoterapia, sin embargo en los pacientes que no pueden usar la combinación con un DMARD sintético, elegir un agente anti IL6 podría tener más ventajas que la monoterapia con otros biológicos. Tocilizumab en monoterapia es superior a adalimumab en monoterapia como lo demostró el estudio ADACTA antes mencionado.

Otros aspectos, más allá de la artritis, influyen también en decidir sobre un biológico u otro. Por ejemplo, en presencia de enfermedad pulmonar intersticial (EPI), se ha planteado una preocupación en torno a los anti TNF. Por otra parte abatacept parece tener efectos favorables sobre este tipo de compromiso sistémico de la AR⁽¹⁶⁾. Así también rituximab como lo indican los datos del registro NEREA⁽¹⁷⁾.

▪ Lupus eritematoso sistémico:

Una diversidad de blancos terapéuticos han sido descritos, existen amplias y recientes revisiones sobre el tema y diversos estudios con anticuerpos dirigidos a dichos blancos⁽¹⁸⁾.

Especial atención merecen los medicamentos biológicos dirigidos a la célula B; las estrategias en éste punto son principalmente dos: el bloqueo de factores activantes de células B y la depleción de las mismas.

BAFF (B cell activating factor) es una citoquina esencial para la proliferación y maduración de la células B a células productoras de anticuerpos, además BAFF participa en la capacitación de la célula B como presentadora de antígeno; belimumab es un inhibidor BAFF y es el primer biológico aprobado para LES. Los estudios BLISS-52 y BLISS-76 mostraron la eficacia de belimumab en LES leve-moderado, sin nefritis^(19,20). Evidencia más reciente proveniente del estudio BLISS-LN, en relación a uso de belimumab más terapia estándar (micofenolato, ciclofosfamida o azatioprina) en pacientes con nefritis lúpica mostró que la combinación fue superior a la terapia estándar sola⁽²¹⁾.

La evidencia con rituximab en nefritis lúpica no ha sido hasta el momento lo suficientemente sólida y sustentada de manera consistente en los ensayos clínicos. La investigación con la célula B como blanco sin embargo continúa; una estrategia recientemente planteada es la propuesta por el

estudio BEAT-LUPUS, un estudio secuencial que inicia depletando células B con rituximab y es seguido por belimumab, ambos en aplicación intravenosa⁽²²⁾.

Otro agente, obinutuzumab, que es capaz de depletar células B de manera más eficaz que rituximab, el estudio NOBILITY con obinutuzumab es probablemente el inicio de resultados más prometedores en relación a los efectos de la depleción de células B sobre nefritis lúpica⁽²³⁾.

Las recomendaciones actuales y para el manejo de LES incluyen a belimumab como alternativa de segunda línea en LES no renal moderado refractario, mientras que rituximab podría ser usado en enfermedad renal o extrarenal (principalmente hematológica o neuropsiquiátrica) refractaria a otros agentes inmunosupresores. Excepto casos de trombocitopenia y anemia hemolítica severas en los que rituximab ha mostrado un mejor perfil de eficacia^(24,25).

• Síndrome de Sjogren:

El Síndrome de Sjogren (SS), es una enfermedad autoinmune que puede presentarse con compromiso glandular (lacrimonal, salival) y extraglandular, sistémico, variado; algunos pacientes pueden evolucionar a linfoma. La célula B tiene un rol importante en la patogenia de la enfermedad y es un blanco terapéutico importante, entre otros están el linfocito T y citocinas⁽²⁶⁾. Se han probado y se continúan estudiando varios medicamentos dirigidos a estos blancos, algunos de ellos, como los antiTNF, han fallado en mostrar eficacia. En general la terapia biológica con anticuerpos monoclonales no se recomienda como terapia de primera línea en la guía de manejo más reciente⁽²⁷⁾.

Rituximab es el medicamento con más estudios. En cuanto al compromiso glandular, dos estudios: TEARS⁽²⁸⁾ y TRACTISS⁽²⁹⁾, fallaron en su objetivo primario, aunque un subanálisis posterior mostró eficacia usando un score de ultrasonido de glándula salival⁽³⁰⁾ y recientemente sobre cambios histológicos de la misma⁽³¹⁾; por otro lado, en un estudio de fase II, la combinación de rituximab intravenoso con belimumab subcutáneo se mostró segura y con una tendencia a mejorar el flujo salival⁽³²⁾, esto pone en relieve que célula B en Síndrome de Sjogren todavía es un blanco para seguir explorando toda vez que, además, nuevos medicamentos dirigidos a la célula B se han ido incorporando. Respecto a lo recomendado en las guías de Síndrome de Sjogren con compromiso extraglandular, rituximab podría considerarse en adultos con Sjogren primario y manifestaciones sistémicas, refractarias. Las recomendaciones más recientes de EULAR en

el 2020, no han marcado un cambio significativo, según las mismas, rituximab podría ser considerado en pacientes con enfermedad sistémica, severa refractaria y la mejor indicación podría ser vasculitis asociada a crioglobulinemia; belimumab se sugiere como una posible terapia de rescate⁽²⁷⁾.

• Miopatías inflamatorias idiopáticas:

El creciente conocimiento de la patogenia de las miopatías inflamatorias, ha puesto en relieve una serie de blancos potenciales para la terapia biológica, el más explorado es la célula B, también se han estudiado varios antiTNF, algunos estudios se han hecho con abatacept y tocilizumab entre otros agentes^(33,34). El medicamento más estudiado es rituximab, y los pacientes con autoanticuerpos en especial antisintetasa, en especial anti-Jo-1, y anti-Mi-2 serían los que probablemente responden mejor⁽³⁵⁾.

• Esclerosis Sistémica

El uso de terapia biológica en Esclerosis Sistémica (ES) en la actualidad, está limitado principalmente efecto benéfico que algunos de estos agentes han mostrado en especial sobre enfermedad pulmonar intersticial (EPI). El linfocito B podría ser un importante blanco en ES y se ha sugerido que rituximab podría tener algún efecto favorable en EPI en ES⁽⁴⁰⁾. Recientemente un estudio con tocilizumab mostró que podría preservar la función pulmonar en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial temprana asociada a ES⁽³⁷⁾. Otros blancos también se ha propuesto, pero ningún medicamento biológico se encuentra formalmente aprobado al momento en ES⁽³⁸⁾.

• Vasculitis:

Vasculitis es otra área de amplia investigación para el uso de terapia biológica. En vasculitis asociada a ANCA, rituximab ha demostrado ser eficaz para inducción de remisión, como lo evidencian los estudios RAVE y RITUXVAS^(39,40). Así mismo, los estudios MAINRISTSAN y MAINRITSAN2 demostraron también su eficacia en la fase de mantenimiento de remisión^(41,42). Otras opciones de tratamiento también relacionada con células B, incluido belimumab se encuentra en estudio⁽⁴³⁾.

Tres citoquinas están relacionadas con el eosinófilo: IL3 y el GM-CSF estimulan la eosinofilo-poyesis pero tienen también efectos sobre otras líneas celulares; mientras que IL5 promueve exclusivamente el desarrollo y diferenciación terminal en la médula ósea del eosinófilo, influye en su supervivencia y en el tráfico de éstos de médula ósea a sangre y tejido, lo que la vuelve un blanco para las enfermedades

Tabla 1

Anticuerpos monoclonales en enfermedades reumáticas sistémicas autoinmunes

Enfermedad	Blanco Terapéutico	Actualmente indicado
Artritis reumatoide	TNF	Adalimumab Golimumab Certolizumab pegol Etanercept
	IL-6R	Tocilizumab
	IL6	Sarilumab
	CD80/CD86	Abatacept
	CD20	Rituximab
Lupus eritematoso sistémico	BAFF	Belimumab
	CD20	Rituximab
Síndrome de Sjogren	CD20	Rituximab
Miopatía inflamatoria idiopática	BAFF	Belimumab
	CD20	Rituximab

asociadas a eosinofilia. En poliangitis granulomatosa asociada a eosinofilia (antes Síndrome de Churg Strauss) recurrente y refractaria mepolizumab, un inhibidor de IL5, mostró ser superior a placebo para lograr y mantener remisión. Mepolizumab es actualmente un medicamento aprobado para el tratamiento de este tipo de vasculitis asociada a ANCA. Varios otros blancos se encuentran en estudio para esta entidad, entre ellos por ejemplo IgE; inhibida mediante omalizumab.

En arteritis de células gigantes, el estudio GiACTA mostró la eficacia de tocilizumab con remisión sostenida a un año⁽⁴⁴⁾.

2) Anticuerpos monoclonales en espondiloartritis:

Las espondiloartritis (EspA) son un grupo de enfermedades que incluyen espondilitis anquilosante (EA), artritis psoriásica, artritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y artritis reactiva. Enfoques más recientes de este grupo, consideran dos categorías: la EspA con compromiso predominantemente periférico y la EspA con compromiso predominantemente axial (EspAax), dentro de ésta última hay pacientes que tienen sacroiliitis definida radiológicamente y se denomina EspAax radiológica, estos corresponden a los pacientes con EA. Otros pacientes con EspAax no cumplen con dicho criterio radiológico y se denominan EspAax no radiológica (EspAax-nr).

La primera línea de tratamiento de la EspAax son los antiinflamatorios no esteroideos (AINES); la terapia biológica se convierte en una alternativa cuando hay falla o intolerancia a AINES, los agentes actualmente en uso se muestran en la tabla 2. En general los antiTNF son los agentes biológicos de primera

elección y al momento actual se prefieren a secukinumab e ixekizumab. La presencia de algunos escenarios clínicos, influye en la elección: 1) Uveítis o EII: se prefiere un anti TNF monoclonal ya que son superiores a etanercept en uveítis y éste último no cuenta con aprobaciones para su uso en EII. Por otro lado secukinumab no ha demostrado eficacia en uveítis y podría asociarse con EII de reciente inicio o exacerbación de la misma⁽⁴⁵⁾. Sobre ixekizumab no existe evidencia sobre eficacia en uveítis; 2) En presencia de insuficiencia cardíaca en los que un anti TNF esté contraindicado, así como enfermedad desmielinizante: secukinumab e ixekizumab serían de elección⁽⁴⁶⁾.

Artritis psoriásica (Aps), está también incluida en las espondiloartritis, la artritis que ocasiona puede ser periférica pero también puede ocurrir compromiso axial. Las recomendaciones para el manejo de APs incluyen terapia biológica: inhibidores de TNF, inhibidores de IL-12/23 así como de IL-17 e IL-23p19; estos medicamentos han mostrado eficacia para mejorar lesiones psoriásicas en piel y la artritis ya sea usados solos o combinados con otros DMARDs.

Las recomendaciones más recientes son las de GRAPPA 2021, en ellas los antiTNF, anti IL12/23, antiIL17 y antiIL23 tienen una fuerte recomendación para artritis periférica, artrositis y dactilitis, además de lesiones de piel. Los antiTNF, antiIL17 y anti IL23 se recomiendan además para la artritis periférica con respuesta inadecuada a otro biológico, mientras que para artritis axial recomiendan al momento antiTNF y antiIL17⁽⁴⁷⁾.

En general, tras respuesta inadecuada a un DMARD sintético convencional (metotrexato, leflunomida o sulfasalazina)

Tabla 2

Anticuerpos monoclonales en espondiloartritis		
Enfermedad	Blanco Terapéutico	Actualmente indicado
Espondiloartritis axial	TNF	Infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab pegol
	IL-17 A	Secukinumab Ixekizumab
Artritis psoriásica	TNF	Infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab pegol
	IL-17 A	Secukinumab Ixekizumab
	IL-12/23	Ustekinumab
	IL-23p19	Guselkumab

na) los agentes antiTNF, basados en su eficacia tanto en la enfermedad axial como en la artritis periférica, son los biológicos de elección. También los son si hay además enfermedad inflamatoria intestinal y uveítis.

Fuera de estas dos últimas condiciones y en pacientes con artritis periférica, con un compromiso relevante de piel debería preferirse un inhibidor de IL17 o inhibidor IL12/23 antes que un anti TNF; evidencia reciente proveniente de estudios “head to head” apoyan ésta propuesta; el estudio SPIRIT-H2H⁽⁴⁸⁾, comparó ixekizumab con adalimumab y el estudio EXCEED⁽⁴⁹⁾ sekukinumab versus adalimumab y ambos mostraron que la eficacia sobre artritis fue similar pero los IL17 fueron superiores en cuanto a controlar las lesiones en piel.

Por otro lado si el compromiso articular es predominantemente axial un inhibidor IL17, en ausencia de uveítis y enfermedad inflamatoria intestinal sería una alternativa al mismo nivel que un antiTNF. Recientemente, el estudio MAXIMISE⁽⁵⁰⁾ en pacientes con artritis psoriásica y compromiso axial, mostró la eficacia de secukinumab para mejorar el compromiso axial; aunque infrecuente, los anti IL-17 sin embargo tienen alertas de relación con nuevo inicio o empeoramiento de enfermedad inflamatoria intestinal. IL-23 está compuesta por dos subunidades p19 y p40; esta última, p40 es compartida con IL-12. Guselkumab es un inhibidor de IL23p19 y su uso está aprobado en artritis psoriásica; los estudios DISCOVER 1 y 2^(51,52) demostraron su eficacia; mayores evidencias son necesarias para saber si Guselkumab estaría a nivel de antiTNF e IL17 como opción en enfermedad axial.

3) Anticuerpos monoclonales en otras enfermedades reumatológicas:

Los agentes monoclonales se usan también en otras enfermedades incluido no inmunomediadas como la osteoporosis y artritis por cristales e inmunomediadas no autoinmunes (Tabla 3).

▪ Osteoporosis:

En osteoporosis también se han identificado varios blancos terapéuticos para los anticuerpos monoclonales⁽⁵³⁾.

Osteoprotegerina (OPG), el receptor activador del factor nuclear $\kappa\beta$ (RANK) y su ligando (RANKL), todos ellos pertenecientes a la superfamilia TNF, constituyen en conjunto el sistema OPG-RANK-RANKL, el cual puede ser intervenido en osteoporosis. RANKL y OPG son proteínas expresadas por los osteoblastos, la unión de RANKL a RANK, en la superficie de osteoclasto y sus precursores, estimula el desarrollo y actividad de osteoclastos y disminuye su apoptosis, aumentando de este modo la resorción ósea; después de la menopausia, la deficiencia de estrógenos, incrementa la exposición a RANKL; OPG inhibe la actividad de RANK al unirse al RANKL. Denosumab es anticuerpo monoclonal humano dirigido a RANKL bloqueando su unión a RANK e inhibiendo la resorción. El estudio FREEDOM⁽⁵⁴⁾ demostró la eficacia de denosumab para reducir fracturas vertebrales (68% versus placebo), de cadera (40% versus placebo) y no vertebrales.

Otra vía importante en la fisiología ósea, es la llamada “señalización canónica Wnt/ β catenin”, en la que proteínas Wnt

Tabla 3

Anticuerpos monoclonales en otras enfermedades reumatológicas

Enfermedad	Blanco Terapéutico	Actualmente indicado
Osteoporosis	RANKL	Denosumab
	Sclerostatin	Romosozumab
Artritis por cristales	IL1 β	Canakinumab
Enfermedad relacionada con IgG4	CD20	Rituximab
Enfermedad de Still del adulto	TNF IL1 β IL6	Canakinumab
Síndromes autoinflamatorios / fiebre periódica:		
• CAPS, TRAPS, HIDS, MKV, FMF	IL1 β	Canakinumab
• CAPS, DIRA, CINCA/NOMID	IL1ra	Anakinra
• CAPS. Síndrome Muckle Wells	IL1	Rilonacept

CAPS = Síndromes autoinflamatorios asociados a criopirina, TRAPS = Síndrome periódico asociado al receptor de TNF HIDS = Síndrome hiperinmunoglobulina D, MKS = Síndrome de deficiencia de mevalonato kinasa, FMF = Fiebre familiar mediterránea, DIRA = deficiencia humana del antagonista del receptor de IL-1. CINCA/NOMID (Síndrome infantil crónico neurológico cutáneo articular / Enfermedad multifactorial de inicio neonatal).

se unen a receptores en los osteoblastos, como LPR 5/6 (low density lipoprotein receptor-related proteins), activando la transcripción genética vía β catenin e incrementando la diferenciación, maduración y supervivencia de osteoblastos, e inhibiendo la generación de osteoclastos al aumentar la OPG. El resultado final es un aumento de la formación ósea y disminución la resorción. Sclerostatin es una glicoproteína producida por el gen SOST principalmente en los osteocitos, se une al receptor LPR 5/6 en la superficie del osteoblasto actuando como inhibidor de la señalización Wnt. La inhibición de sclerostatin resulta en un efecto dual: una potente estimulación de la formación ósea e inhibición de la resorción. Romosozumab es un anticuerpo monoclonal que se une a sclerostatin; la evidencia más importantes proviene del estudio FRAME, un ensayo contra placebo, en el que romosozumab mostró una reducción de fracturas vertebrales de 73% comparado con placebo⁽⁵⁵⁾; y del estudio ARCH, romosozumab comparado con la droga activa alendronato, y en el que se observó una reducción del riesgo de fractura a 24 meses, de 48% para vertebrales y 38% para fractura de cadera, así mismo, reducción en otras fractura no vertebrales⁽⁵⁶⁾.

Denosumab se encuentra recomendado en las guías actuales para el manejo de osteoporosis de alto o muy alto riesgo de fractura, mientras que romosozumab para pacientes con osteoporosis de muy alto riesgo de fractura⁽⁵⁷⁾.

La enfermedad relacionada con IgG4 (ER-IgG4) es una enfermedad caracterizada por inflamación, infiltrado

linfoplasmocitario con predominio de células plasmáticas IgG4⁺⁽⁵⁸⁾. Las manifestaciones clínicas pueden ser variadas, cualquier órgano puede ser afectado y la enfermedad puede comportarse como un gran imitador.

Los corticoides constituyen el tratamiento de primera elección. Se han identificado algunos predictores de recurrencia que plantearían la necesidad de uso de terapia inmunosupresora, por ejemplo, compromiso multiorgánico, elevación sérica de IgG4 e IgE al inicio y eosinofilia, aortitis, pericarditis, paquimeningitis, fibrosis retroperitoneal, agrandamiento pancreático⁽⁵⁹⁾. Varias drogas inmunosupresoras sintéticas se han usado con resultados variables. En una publicación reciente se ha revisado una serie de blancos terapéuticos específicos a los que podrían dirigirse diversos anticuerpos monoclonales. La mayoría de la evidencia al momento actual se relaciona con rituximab y proviene mayormente de estudios observacionales, no controlados o retrospectivos⁽⁶⁰⁾.

Enfermedad de Still del adulto y enfermedades autoinflamatorias:

La terapia biológica en enfermedad del Still del Adulto se ha revisado recientemente⁽⁶¹⁾. Basado en datos de perfil de citocinas, curso clínico y respuesta al tratamiento los pacientes con enfermedad de Still se agrupan en dos subtipos: predominantemente sistémico y predominantemente articular. Los agentes biológicos se usan en pacientes refractarios a

Agentes	Riesgo
- antiTNF - Romosozumab	CARDIOVASCULAR ICC moderada a severa Alto riesgo CV, IMA reciente, EVC
Tocilizumab - Secukinumab / Ustekinumab	GASTROINTESTINAL Perforación intestinal asociada a diverticulitis No recomendados en enfermedad inflamatoria intestinal Riesgo de desarrollo de EII de novo.
- Anti TNF	PULMONAR Enfermedad pulmonar intersticial
- Todos los agentes anticuerpos monoclonales y sus derivados	INFECCIONES Contraindicados en infección activa clínicamente importante, sepsis, infección oportunistas, TBC activa
- Sekukinumab / Ustenikinumab	Candidiasis
- antiTNF	NEUROLÓGICO Enfermedad desmielinizante

corticoides y a DMARDS sintéticos convencionales. Los anti IL1 al parecer son más efectivos en las manifestaciones sistémicas, anti IL6 en manifestaciones articulares y sistémicas, mientras que los antiTNF lo serían para las formas puramente articulares crónicas de patrón reumatoide.

Entre los agentes anti IL-1 se encuentran anakinra, un antagonista del receptor de IL1 por lo que reduce la actividad de $IL1\alpha$ e $IL1\beta$, canakinumab un agente anti $IL1\beta$ y rilonacept, una proteína de fusión, receptor soluble de IL1. IL18 es otro blanco potencial en enfermedad de Still del adulto.

Artritis por cristales:

En gota difícil de tratar o con opciones limitadas de tratamiento por diversos factores, canakinumab mostró eficacia y en un recientemente metaanálisis se encontró que es superior a otras opciones en el control de la gota aguda⁽⁶²⁾.

Eventos adversos, precauciones, contraindicaciones

Si bien los agentes monoclonales son importantes alternativas de tratamiento, los aspectos de su seguridad deben ser siempre tomados en cuenta, conocerse sus riesgos potenciales y contraindicaciones. Los eventos adversos pueden ser inmediatos como reacciones infusionales incluyendo anafilaxia, hasta efectos observados a largo plazo y tras uso prolongado. En general son de especial importancia, el riesgo de infecciones y en nuestro medio y para todos éstos agentes merece especial precaución la tuberculosis la cual debe ser excluida apropiadamente, este riesgo de tuberculosis no se

restringe a los agentes antiTNF sino que se extiende en general para estos medicamentos, por ejemplo que la célula B también tiene un rol en la defensa ante el mycobacterium⁽⁶³⁾. Estos medicamentos también acarrear riesgo de infecciones oportunistas e infecciones serias; y hay que ser cautos al prescribir un biológico después de infección seria. Se han establecido incluso modelos de predicción del riesgo infección⁽⁶⁴⁾. También se ha reportado riesgo de neoplasia y desarrollo de autoinmunidad, por ejemplo el desarrollo de lupus inducido por drogas⁽⁶⁵⁾.

La inmunogenicidad de estos agentes es un evento que depende de muchas variables y puede asociarse con efectos adversos y en especial con pérdida de eficacia del medicamento, los anticuerpos quiméricos acarrear mayor riesgo, pero también puede ocurrir con los humanizados y completamente humanos. Algunos riesgos específicos han sido descritos para determinados medicamentos por ejemplo pulmonar para algunos agentes, pero otros efectos además, como se describe en la tabla 4.

Se han establecido recomendaciones sobre su uso en relación al embarazo y el perioperatorio^(66,67).

Conclusiones

Los anticuerpos monoclonales y sus derivados las proteínas de fusión son importantes alternativas de tratamiento dirigidas a un blanco específico en la patogenia de diversas enfermedades reumatológicas. Son medicamentos eficaces, sin embargo son de elevado costo y en parte por ello, general-

mente, no son medicamentos de primera elección. Como otros medicamentos, no están libres de eventos adversos y su prescripción pasa por un adecuado conocimiento de los

mismos, deben ser adecuadamente indicados y conocerse también cuando están contraindicados.

Referencias bibliográficas

- Rider P, Carmi Y, Cohen I.** Biologics for Targeting Inflammatory Cytokines, Clinical Uses, and Limitations. *Int J Cell Biol.* 2016;2016(iv).
- Smolen JS, Van Der Heijde D, MacHold KP, Aletaha D, Landewé R.** Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):3-5.
- Pavlasova G, Mraz M.** The regulation and function of CD20: An “enigma” of B-cell biology and targeted therapy. *Haematologica.* 2020;105(6):1494-506.
- Edner NM, Carlesso G, Rush JS, Walker LSK.** Targeting costimulatory molecules in autoimmune disease. *Nat Rev Drug Discov* 2020;19(12):860-883.
- Croft M, Siegel RM.** Beyond TNF: TNF superfamily cytokines as targets for the treatment of rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13(4):217-233.
- Jones RE, Moreland LW.** Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *Bull Rheum Dis.* 1999;48(3):1-4.
- Cua DJ, Sherlock J, Chen Y, Murphy CA, Joyce B, Seymour B, et al.** Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature.* 2003;421(6924):744-748.
- Balato A, Scala E, Balato N, Caiazza G, Di Caprio R, Monfrecola G, et al.** Biologics that inhibit the Th17 pathway and related cytokines to treat inflammatory disorders. *Expert Opin Biol Ther* 2017;17(11):1363-1374.
- Lachmann HJ, Lowe P, Felix SD, Rordorf C, Leslie K, Madhoo S, et al.** In vivo regulation of interleukin 1? in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes. *J Exp Med* 2009;206(5):1029-1036.
- Avci AB, Feist E, Burmester GR.** Targeting GM-CSF in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34(4 Suppl 98):39-44.
- Jachiet M, Samson M, Cottin V, Kahn JE, Le Guenno G, Bonniaud P, et al.** Anti-IgE Monoclonal Antibody (Omalizumab) in Refractory and Relapsing Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (Churg-Strauss): Data on Seventeen Patients. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(9):2274-2282.
- Schiff M, Keiserman M, Coddling C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S, et al.** Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: A phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(8):1096-1103.
- Gabay C, Emery P, Van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, et al.** Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): A randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet* 2013;381(9877):1541-1550.
- Schiff M, Weinblatt ME, Valente R, Van Der Heijde D, Citera G, Elegbe A, et al.** Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: Two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):86-94.
- Smolen JS, Burmester GR, Combe B, Curtis JR, Hall S, Haraoui B, et al.** Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study. *Lancet.* 2016;388(10061):2763-2774.
- Vicente-Rabaneda EF, Atienza-Mateo B, Blanco R, Cavagna L, Ancochea J, Castañeda S, et al.** Efficacy and safety of abatacept in interstitial lung disease of rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Autoimmunity Reviews.* 2021 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33887489/>
- Vadillo C, Nieto MA, Romero-Bueno F, Leon L, Sanchez-Pernaute O, Rodriguez-Nieto MJ, et al.** Efficacy of rituximab in slowing down progression of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: Data from the NEREA Registry. *Rheumatol.* 2020;59(8):2099-2108.
- Murphy G, Isenberg DA.** Biologic therapies for systemic lupus erythematosus: Where are we now?. *Curr Opin Rheumatol.* 2020;32(6):597-608.
- Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, et al.** Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: A randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2011;377(9767):721-731.
- Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzová D, et al.** A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011;63(12):3918-3930.
- Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Teng YKO, Contreras G, et al.** Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med.* 2020;383(12):1117-1128.
- Shipa M, Embleton-Thirsk A, Parvaz M, Santos Ribeiro L, Muller P, Chowdhury K, et al.** OP0129 Belimumab after rituximab significantly reduced igg anti-dsDNA antibody levels and prolonged time to severe flare in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis;*80(Suppl 1):74.2-74.

23. **Two-Year Results from a Randomized, Controlled Study of Obinutuzumab for Proliferative Lupus Nephritis - ACR Meeting Abstracts [Internet]**. Available from: <https://acrabstracts.org/abstract/two-year-results-from-a-randomized-controlled-study-of-obinutuzumab-for-proliferative-lupus-nephritis/>
24. **Fanouriakis A, Tziolos N, Bertias G, Boumpas DT**. Update in the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2021; 14-25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33051219/>
25. **Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, Anders HJ, Aringer M, Bajema I, et al**. 2019 Update of the Joint European League against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2020; 79(6):S713-23.
26. **Mavragani CP, Moutsopoulos HM**. Sjögren's syndrome: Old and new therapeutic targets. *J Autoimmun*. 2020;110
27. **Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, Bootsma H, De Vita S, Dörner T, et al**. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):3-18.
28. **Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, Berthelot J-M, Perdriger A, Puéchal X, et al**. Treatment of Primary Sjögren Syndrome With Rituximab. *Ann Intern Med*. 2014;160(4):233-242.
29. **Bowman SJ, Everett CC, O'Dwyer JL, Emery P, Pitzalis C, Ng WF, et al**. Randomized Controlled Trial of Rituximab and Cost-Effectiveness Analysis in Treating Fatigue and Oral Dryness in Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(7):1440-1450.
30. **Fisher BA, Everett CC, Rout J, O'Dwyer JL, Emery P, Pitzalis C, et al**. Effect of rituximab on a salivary gland ultrasound score in primary Sjögren's syndrome: results of the TRACTISS randomised double-blind multicentre substudy. *Ann Rheum Dis* 2018;77(3):412-416.
31. **Pontarini E, Chowdhury F, Sciacca E, Grigoriadou S, Rivellese F, Lucchesi D, et al**. OP0136 Rituximab prevents the progression of B-Cell driven inflammatory infiltrate in the minor salivary glands of primary Sjogren's Syndrome by downregulating immunological pathways key in ectopic germinal centre organization: results from the tractiss trial. *Ann Rheum Dis* 2021;80(Suppl 1):79-80.
32. **Mariette X, Baldini C, Barone F, Bootsma H, Clark K, De Vita S, et al**. OP0135 Safety and efficacy of subcutaneous belimumab and intravenous rituximab combination in patients with primary Sjögren's Syndrome: a phase 2, randomised, placebo-controlled 68-week study. *Ann Rheum Dis* 2021;80(Suppl 1):78.2-79.
33. **Moghadam-Kia S, Aggarwal R, Oddis C V**. Biologics for idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(6):645-651.
34. **Khoo T, Limaye V**. Biologic therapy in the idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatol Int* 2020;40(2):191-205.
35. **Fasano S, Gordon P, Hajji R, Loyo E, Isenberg DA**. Rituximab in the treatment of inflammatory myopathies: A review. *Rheumatol* 2017;56(1):1-11.
36. **Jordan S, Distler JHW, Maurer B, Huscher D, Van Laar JM, Allanore Y, et al**. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: An analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun 1;74(6):1188-1194.
37. **Khanna D, Lin CJF, Furst DE, Goldin J, Kim G, Kuwana M, et al**. Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(10):963-974.
38. **Campochiaro C, Allanore Y**. An update on targeted therapies in systemic sclerosis based on a systematic review from the last 3?years. *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):155.
39. **Jones RB, Cohen Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al**. Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA-Associated Renal Vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363(3):211-20.
40. **Stone JH**. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363(3)221-232.
41. **Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P, et al**. Rituximab versus Azathioprine for Maintenance in ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* 2014;371(19):1771-1780.
42. **Charles P, Terrier B, Perrodeau É, Cohen P, Faguer S, Huart A, et al**. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: Results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Ann Rheum Dis* 2018;77(8):1144-1150.
43. **McClure M, Gopaluni S, Jayne D, Jones R**. B cell therapy in ANCA-associated vasculitis: current and emerging treatment options. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(10):580-591.
44. **Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, Aringer M, Blockmans D, et al**. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med* 2017;377(4):317-328.
45. **Deodhar A, Mease PJ, Mcinnes IB, Baraliakos X, Reich K, Blauvelt A, et al**. Long-term safety of secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: integrated pooled clinical trial and post-marketing surveillance data. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1882-2>
46. **Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D, Khan MA, et al**. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(10):1599-613.

47. Coates LC, Soriano E, Corp N, Bertheussen H, Callis-Duffin K, Barbosa Campanho C, et al. OP0229 the group for research and assessment of psoriasis and psoriatic arthritis (grappa) treatment recommendations 2021. *Ann Rheum Dis* 2021;80(Suppl 1):139-140.
48. Mease PJ, Smolen JS, Behrens F, Nash P, Liu Leage S, Li L, et al. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial. *Ann Rheum Dis* 2020; 79(1):123-131.
49. McInnes IB, Behrens F, Mease PJ, Kavanaugh A, Ritchlin C, Nash P, et al. Secukinumab versus adalimumab for treatment of active psoriatic arthritis (EXCEED): a double-blind, parallel-group, randomised, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet* 2020;395(10235):1496-1505.
50. Baraliakos X, Gossec L, Pournara E, Jeka S, Mera-Varela A, D'Angelo S, et al. Secukinumab in patients with psoriatic arthritis and axial manifestations: Results from the double-blind, randomised, phase 3 MAXIMISE trial. *Ann Rheum Dis* 2021;80(5):582-590.
51. Deodhar A, Helliwell PS, Boehncke WH, Kollmeier AP, Hsia EC, Subramanian RA, et al. Guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who were biologic-naïve or had previously received TNF α inhibitor treatment (DISCOVER-1): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2020;395(10230):1115-1125.
52. Mease PJ, Rahman P, Gottlieb AB, Kollmeier AP, Hsia EC, Xu XL, et al. Guselkumab in biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2020;395(10230):1126-1136.
53. Faienza MF, Chiarito M, D'amato G, Colaianni G, Colucci S, Grano M, et al. Monoclonal antibodies for treating osteoporosis. *Expert Opin Biol Ther* 2018;18(2):149-157.
54. Cummings SR, Martin JS, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *Obstet Gynecol Surv.* 2009;64(12):805-807.
55. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2016;375(16):1532-1543.
56. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2017;377(15):1417-1427.
57. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis- 2020 Update Executive Summary. *Endocr Pract.* 2020;26(5):564-570.
58. Perugino CA, Stone JH. IgG4-related disease: an update on pathophysiology and implications for clinical care. *Nat Rev Rheumatol* 2020;16(12):702-714.
59. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN, et al. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(7):1688-1699.
60. Lanzillotta M, Lanzillotta M, Mancuso G, Mancuso G, Della-Torre E. Advances in the diagnosis and management of IgG4 related disease. *BMJ.* 2020;369.
61. Yoo DH. Biologics for the treatment of adult-onset still's disease. *Expert Opin Biol Ther* 2019;19(11):1173-1190.
62. Zeng L, Qasim A, Neogi T, Fitzgerald JD, Dalbeth N, Mikuls TR, et al. Efficacy and Safety of Pharmacologic Interventions in Patients Experiencing a Gout Flare: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Arthritis Care Res* 2021;73(5):755-764.
63. Jacqueline M Chan J, Casadevall A, Nathan C. B cells and antibodies in the defense against Mycobacterium tuberculosis infection. *Immunol Rev.* 2015;264:167-181.
64. Jani M, Barton A, Hyrich K. Prediction of infection risk in rheumatoid arthritis patients treated with biologics: are we any closer to risk stratification? *Curr Opin Rheumatol.* 2019;31(3):285-292.
65. Hansel TT, Kropshofer H, Singer T, Mitchell JA, George AJT. The safety and side effects of monoclonal antibodies. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9(4):325-338.
66. Gerosa M, Argolini LM, Artusi C, Chighizola CB. The use of biologics and small molecules in pregnant patients with rheumatic diseases. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018;11(10):987-998.
67. Goodman SM, Springer B, Guyatt G, Abdel MP, Dasa V, George M, et al. 2017 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons Guideline for the Perioperative Management of Antirheumatic Medication in Patients With Rheumatic Diseases Undergoing Elective Total Hip or Total Knee Arthroplasty. *Arthritis Care Res.* 2017;69(8):1111-1124.

Contribución de autoría: Eduardo Cabello-León ha participado en la concepción del artículo, la recolección de datos, su redacción y aprobación de la versión final.

Conflicto de interés: El autor no tiene conflicto de interés con la publicación de este trabajo.

Financiamiento: Autofinanciado.

Citar como: Cabello-León E. Anticuerpos monoclonales: uso en reumatología. *Diagnóstico*(Lima). 2021;60(4):229-238. DOI: 10.33734/diagnostico.v60i4.331

Correspondencia: Eduardo Cabello León. Correo electrónico: educabello@hotmail.com