

Tema de Revisión

Terapia moderna de la artritis reumatoide

Victor Camargo Madrid¹, Carlos Glave Testino²

Introducción

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica autoinmune caracterizada principalmente por la inflamación de la membrana sinovial (membrana que alimenta, protege y cubre los cartílagos) de las articulaciones, produciendo su destrucción progresiva y generando distintos grados de deformidad e incapacidad funcional, para el cuidado personal y el trabajo. En algunos casos puede comprometer diferentes órganos extra articulares⁽¹⁻³⁾.

Es impostergable reconocer que la AR es un problema de salud pública, en su dimensión más amplia y global, pues representa una carga socioeconómica y de salud, por ser una causa frecuente de discapacidad e incluso de mortalidad de la persona que la padece; especialmente cuando no recibe un tratamiento apropiado.

El tratamiento de la AR debe estar a cargo de un equipo multidisciplinario e involucra la educación del paciente, la terapia física, la rehabilitación, el tratamiento ortopédico en algunos casos, el apoyo o soporte psicológico y la terapia farmacológica⁽⁴⁾.

Actualmente no existe medicación que cure la AR. El propósito de la terapia farmacológica es el control de la actividad de la enfermedad, aliviar los signos y síntomas, mantener la función física, optimizar la calidad de vida, reducir el daño articular, y de ser posible, inducir una completa remisión de la enfermedad.

Previo a la disponibilidad de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos originales (boFARMES) o biosimilares (bsFARMES) y de los sintéticos dirigidos (tsFARMES), el armamento farmacológico tradicional para la AR comprendía los corticoides, los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales (csFARMES) como: los antimaláricos, la leflunomida, el metotrexate, la sulfazalacina, la azatioprina, la ciclosporina, y muy ocasionalmente la D-penicilamina y las sales de oro; que utilizados bajo diversos esquemas de administración, consiguen diferentes grados de beneficio clínico, que abarca desde la remisión hasta una total falta de respuesta a la enfermedad⁽⁵⁻⁸⁾.

El descubrimiento de la tecnología para producir anticuerpos monoclonales por Kohler y Milstein en 1975, anunció una nueva era en la terapia farmacológica; haciendo

posible diseñar una molécula con efecto biológico predeterminado muy específico, para su uso en una enfermedad relevante. Aplicaciones de esta tecnología encontraron rápida utilidad en el campo de la oncología y el trasplante de órganos. Los primeros intentos de terapia biológica en AR se centraron en los linfocitos T, con gran entusiasmo inicial y subsecuente decepción, ya que los tratamientos eran ineficaces (anti-CD4) o demasiado tóxicos (anti-CD52)⁽⁹⁻¹¹⁾.

A inicios de la década de los 90, un desarrollo paralelo de antagonistas del factor de necrosis tumoral (anti-TNF) para su uso en shock séptico fue desalentador. Sin embargo, en un giro notable, los investigadores del Instituto de Reumatología Kennedy en Londres, encabezados por Feldmann, Maini y Brennan, demostraron por primera vez que los anti-TNF podrían tener una eficacia terapéutica en AR y una nueva época en la terapia de la AR se empezó a desarrollar⁽¹²⁻¹³⁾.

Posterior a este descubrimiento, gracias al avance vertiginoso del conocimiento y mejor comprensión de la compleja patogenia de la AR, se han desarrollado nuevos agentes biológicos, diseñados para actuar sobre los diferentes componentes que participan en el inicio y la perpetuación de la AR, y de esta forma el espectro de la efectividad de estos agentes biológicos, dirigidos contra blancos específicos, se ha ido ampliando poco a poco^(5,14).

Modulación de la respuesta inmune en la patogénesis de la AR

El TNF es una citocina pleiotrópica considerada como la citocina centinela o "la alarma de incendio" del organismo, debido a que inicia una respuesta inmediata a la injuria local y por ende representa la citocina pro-inflamatoria clave en la AR. A bajas concentraciones se cree que el TNF tiene propiedades benéficas, como mecanismo de defensa local ante infecciones, aunque a altas concentraciones es considerada una citocina pro-inflamatoria, al igual que la interleucina 1 (IL-1), interleucina 17 (IL-17) y otras, con el efecto de causar un desequilibrio homeostático en la red de citocinas, que conducen a la inflamación excesiva y daño de órganos y tejidos. Este desequilibrio homeostático se puede interpretar correctamente solo mediante el entendimiento de toda la complejidad de la red de citoquinas^(4,15).

El TNF es producido y liberado principalmente por células inmunes y no inmunes, como macrófagos, neutrófilos, células NK, fibroblastos, células endoteliales, linfocitos

¹ Residente de Reumatología - Hospital Nacional Cayetano Heredia. ² Médico Internista y Reumatólogo - Clínica San Felipe.

activados, entre otros. El TNF α es liberado en su forma soluble (sTNF, 17 Kda), después de haber sido previamente fraccionado enzimáticamente de su forma precursora-transmembrana (tmTNF, 26 kDa), por la enzima convertidora de TNF (TACE). Ambas formas del TNF (sTNF/tmTNF) son biológicamente activas y las concentraciones que pueden alcanzar es determinada por el estímulo inicial, por el tipo de célula y su estado de activación, por las concentraciones activas de TACE y las cantidades de inhibidores del TACE. Los ligandos de sTNF y tmTNF van a interactuar con cualquiera de los dos receptores específicos: TNFR1 (p55, CD120a) presentes en todo tipo de células, y TNFR2 (p75, CD120b) más restringida, con más alta expresión en los linfocitos T reguladores (Treg). El sTNF se encuentra en niveles altos en el fluido sinovial de pacientes con AR. El TNF α promueve la activación de los fibroblastos sinoviales y en consecuencia la producción del factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF), que promueve la activación aberrante de los osteoclastos y perturba la homeostasis del cartílago, que en última instancia resulta en la destrucción de la articulación^(4,15).

Experimentos *in vitro*, realizados en cultivos de células sinoviales, mostraron que el TNF incrementa la producción de citocinas pro-inflamatorias como IL-1, interleucina 6 (IL-6), así como el factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF), al favorecer la migración leucocitaria a través de una permeabilidad endotelial y junto a distintas moléculas de adhesión permite la activación de neutrófilos y eosinófilos, así como la inducción de reactantes de fase aguda y enzimas de degradación tisular producidas por sinoviocitos y condrocitos a nivel articular. Por otra parte, el TNF inhibe las funciones de las células Treg e induce resistencia de las células T efectoras a la supresión mediada por las células Treg. La relevancia del TNF en la AR tiene un espectro reconocible debido a: (a) destrucción articular y la resorción ósea a través de la activación de los osteoclastos y condrocitos, (b) la formación de pannus - mediante la inducción de la activación de células endoteliales y la amplificación de las quimiocinas, (c) la inducción de dolor y fiebre, debido a la síntesis de prostaglandina E2 (PGE2) y la síntesis y sensibilización de los nociceptores^(4,15).

Algunas de las actividades pro-inflamatorias son compartidas entre el TNF y la IL-1. Ambas citocinas promueven la activación de células T e inducen la síntesis de otras proteínas pro-inflamatorias. Sin embargo, la IL-1 no promueve la producción de TNF. La IL-1 es producida por diversas células inmunes; en la sinovia inflamada, principalmente por monocitos y macrófagos. Esta citocina es más potente que el TNF en la inducción de la destrucción del cartílago. Existen dos receptores de IL-1: el tipo uno (IL-1RI) que traduce la señal proveniente de su interacción con la IL1 y el tipo dos (IL-1RII) que es un no traductor y actúa como un receptor señuelo, es decir no traduce la señal de la IL1 y debe ser liberado de la célula (IL-1RII soluble), uniéndose a IL-1 y previniendo que esta citocina llegue a la superficie celular. Un desequilibrio entre la IL-1 /IL-1Ra se ha demostrado en la sinovia en la AR^(4,15).

La IL-6 es una citocina multifuncional, producida principalmente por macrófagos activados y sinoviocitos tipo fibroblasto (FLS), que ha demostrado participar en procesos fisiológicos tan diversos como: la activación de células T, la inducción de proteínas de fase aguda, la estimulación del crecimiento y la diferenciación de las células precursoras hematopoyéticas, la proliferación de células hepáticas, dérmicas y neurales, el metabolismo óseo, el metabolismo de lípidos y la hepato protección. En AR el nivel de IL-6 en el líquido sinovial se eleva y se correlaciona con la destrucción de las articulaciones en evaluaciones radiológicas. IL-6 demuestra actividades contradictorias, es una citoquina principalmente reconocida como pro-inflamatoria, pero en algunas circunstancias puede exhibir propiedades anti-inflamatorias. La IL-6 ejerce sus efectos biológicos por medio del receptor IL-6 unido a la membrana ligando específico (MIL-6R) y las formas solubles del receptor (SIL-R6); el complejo de IL-6 con su receptor MIL-6R o SIL-6R se une a la molécula transductora de señal denominada gp130. De esa manera la IL-6 conduce a la inducción de dos importantes vías de transducción de señales: por un lado, estimula a las proteínas de la familia de las tirosina-quinasas (JAK), particularmente a Jak1, Jak2 y TYK2 que conduce a la fosforilación y activación de dos miembros de la familia STAT, entre ellos STAT3 y en menor cuantía STAT1, y por otra vía estimula las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK). La focalización y la inhibición de los receptores de IL-6 (IL-6R) es un nuevo enfoque farmacológico prometedor que conduce a una mejora significativa de los signos y síntomas de la AR^(4,16).

La interleucina 12 (IL-12) es producida por macrófagos, células dendríticas (CD) y granulocitos y está presente en el tejido sinovial de la AR. Esta citoquina actúa en la fase inicial de la inflamación e induce la diferenciación de las células CD4 vírgenes a células T ayudantes de tipo 1 (Th1) productores de interferón gamma (IFN γ) e induce e induce la diferenciación Th1. Por otra parte, la IL-12 aumenta las funciones de las células T citotóxicas (linfocitos T CD8) y linfocitos NK. Drogas basándose en la inhibición IL-12 / IL-23, demostraron por desgracia baja eficacia en un ensayo clínico de fase dos⁽¹⁷⁾.

Terapia biológica en AR

La comprensión del rol de las citocinas en la fisiopatología de la AR, condujo al desarrollo de los primeros medicamentos biológicos desde finales de la década de los 90 y desde ese tiempo dichos medicamentos han mejorado el cuadro clínico de la AR.

La llegada de los compuestos biológicos incrementó el arsenal terapéutico en AR, motivando una nueva designación y clasificación de los FARME. Los compuestos biológicos bajo esta nueva nominación fueron designados como boFARMES y bsFARMES⁽⁸⁾.

Dentro de los boFARMES disponibles para uso en AR destacan: los anticuerpos anti TNF (infliximab, adalimumab,

golimumab, etanercept, certolizumab pegol), el antagonista CTLA4 (abatacept), el anti CD 20 (rituximab), el inhibidor de la IL-6 (tocilizumab), y un inhibidor de la IL-1 (anakinra). Mientras que el primer bsFARMEs, bs-infliximab, ha sido aprobado recientemente por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)⁽⁸⁾.

a) Inhibidores del TNF

La sobreproducción del TNF en AR condujo al desarrollo de medicamentos dirigidos contra este blanco. La aprobación y posterior adopción en la práctica clínica de los primeros dos agentes anti-TNF, el etanercept y el infliximab, por su eficacia en el control de la AR, produjo un enorme entusiasmo en la profesión médica y motivó el desarrollo de otros tres agentes anti TNF, el adalimumab, el golimumab y el certolizumab pegol, actualmente disponibles para el tratamiento de AR.

La evidencia temprana de mejoría de actividad en AR y disminución significativa de la progresión radiográfica se hizo evidente en los ensayos clínicos realizados comparando los anti TNF versus los csFARMEs (Tabla 1).

b) Antagonista CTLA4

El rol de las células T en la patogénesis de la AR recuperó importancia en los últimos años por la asociación de la susceptibilidad a AR con el alelo HLA-DR del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) II y la inducción de una artritis inflamatoria, mediante la transferencia de células T CD4+ de animales afectados en receptores sanos. Además, la sinovia de pacientes con AR contiene un infiltrado de células CD4+⁽¹⁸⁾.

A pesar de los logros terapéuticos significativos asociados con la introducción de los anti TNF, se han reportado fallas al tratamiento y respuestas sub-óptimas en el control de la

Tabla 1
Estudios multicéntricos de anti TNF α en AR

Nombre genérico (comercial)	Ensayo clínico	Diseño del estudio	Indicación	Objetivo	Breve resumen
Etanercept (Enbrel)	ERA ²⁵ Genovese M, et al.	Etanercept 10 mg SC dos veces a la semana vs Etanercept 25 mg SC dos veces a la semana vs MTX 7.5 mg semanal incrementándose 20 mg semanal	AR temprana	Remisión de la enfermedad al año	Etanercept en monoterapia es seguro y superior a MTX en la reducción de actividad de la enfermedad, disminución del daño estructural y discapacidad
	TEMPO ²⁶ Van der Heijde D, et al.	Etanercept 25 mg. SC dos veces a la semana vs MTX 20 mg semanal vs Etanercept 25 mg SC dos veces a la semana más MTX	AR con falta a csFARMEs	Remisión de la enfermedad a los 2 años	Etanercept en combinación con MTX reduce la actividad de la enfermedad, progresión radiográfica y mejora la capacidad funcional
Infliximab (Remicade)	ATTRACT ²⁶ Maini R, et al.	MTX 10-35 mg semanal vs Infliximab 3 mg/kg cada 8 semanas vs Infliximab 3 mg cada 4 semanas vs Infliximab 10 mg/kg cada 8 semanas vs Infliximab 10 mg/kg cada 8 semanas (Infliximab va con MTX)	AR activa con falta a MTX	Remisión de la enfermedad a los 30 meses	Tratamiento con Infliximab más MTX fue más eficaz que MTX solo
	BEST ²⁶ Van der Bijl AE, et al.	MTX 25 mg semanal vs Infliximab 3mg/ kg 0,2 y 6 y luego cada 8 semanas	AR temprana	Remisión de la enfermedad a los 2 años	Cincuenta y seis por ciento de los enfermos con AR temprana activa suspendieron Infliximab después de alcanzar una DAS < 2,4
Adalimumab (Humira)	PREMIER ²⁷ Breedveld FC, et al.	Adalimumab 40 mg SC cada dos semanas más MTX 20 mg semanal vs Adalimumab 40 mg SC cada dos semanas vs MTX	AR agresiva sin tratamiento previo de MTX	Eficacia y seguridad de Adalimumab más MTX a los 2 años	Combinación con Adalimumab más MTX fue significativamente superior a MTX solo o Adalimumab solo
Certolizumab (Cimzia)	RAPID 2 ²⁸ Smolen J, et al.	MTX vs Certolizumab pegol 200 más MTX vs Certolizumab pegol 400 mg más MTX	AR activa	Eficacia y seguridad de Certolizumab pegol, más MTX a 24 semanas	El certificado pegol más MTX fue más eficaz que MTX
Golimumab (Simponi)	GO-FORWARD ²⁹ Keystone, et al.	MTX 15-25 mg semanal vs Golimumab 100 mg SC cada 4 semanas vs Golimumab 50 mg SC cada 4 semanas	AR activa a pesar de tratamientos con MTX	Remisión de la enfermedad a los 2 años	La mejoría clínica se mantiene con Golimumab más MTX
	GO-BEFORE ³⁰ Emerl P, et al.	MTX vs Golimumab 100 mg SC vs Golimumab 50 mg SC más MTX vs Golimumab 100 mg SC más MTX	AR activa sin tratamiento previo con MTX	Seguridad y eficacia de Golimumab a 5 años de tratamiento	La eficacia clínica con el tratamiento Golimumab se mantuvo hasta la semana 256

AR, lo que exigió una búsqueda de terapias dirigidas alternativas. Esto ha incluido la terapia con medicamentos diseñados para interrumpir la activación de las células T mediante la ruta de co-estimulación. El abatacept (CTLA4-Ig) es una proteína de fusión soluble que consiste en el dominio extracelular de CTLA4 humano ligado a la Fc modificada de la porción de la IgG1 humana recombinante que bloquea la señal co-estimuladora mediada por la vía de CD28-CD80/86, requerida para la activación de las células T.

c) Anti CD 20

La contribución precisa de las células B en la patogénesis de la AR no está bien definida. Además de la producción del factor reumatoide (FR) y otros autoanticuerpos, tales como los anticuerpos antipeptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP), las células B tienen otras posibles funciones. Primero, pueden actuar como células presentadoras de antígeno, procesando y presentando péptidos antigénicos a las células T, las que a continuación se activan para proliferar y ejercer actividades pro-inflamatorias. Segundo, son capaces de producir una serie de citocinas pro-inflamatorias como la IL-6, el TNF y la linfotóxina- β , así como quimiocinas que pueden modular la migración y las funciones de las células dendríticas y células Th CD4⁺, relevantes para la fisiopatología de la AR⁽¹⁹⁾.

Actualmente existe en el mercado farmacológico nacional el agente biológico Rituximab, anticuerpo monoclonal quimérico que reconoce el receptor CD 20 de los linfocitos B, disponible para el tratamiento de AR.

d) Inhibidor de la IL-1

En los pacientes con AR, los niveles de IL-1 en el líquido sinovial correlacionan directamente con la actividad de la enfermedad, las articulaciones clínicamente activas tienen niveles mucho más altos de IL-1. Adicionalmente, en AR tiene un papel fundamental en la destrucción del cartilago y el hueso⁽²⁰⁾.

El antagonista del receptor de IL-1 endógeno de origen natural (IL-1RA) se une a los receptores de IL-1 con una afinidad similar a la de IL-1 α e IL-1 β , pero no induce una respuesta de señalización. Un desequilibrio entre IL-1RA y la IL1 parece ser un factor clave en la patofisiología de la RA⁽²¹⁾.

El Anakinra, es un antagonista del IL-1RA aprobado para el tratamiento de la AR, que se produce de manera recombinante. El Canakinumab, es también un anticuerpo monoclonal totalmente humano, anti-interleucina IL-1 β , que está siendo investigado para el tratamiento de la AR. De acuerdo a las guías de manejo de AR de EULAR del 2013 este medicamento es considerado como biológico original, mientras que en las guías de manejo de AR del ACR del 2015 no es considerado debido a su uso infrecuente en AR y la falta de datos nuevos desde 2012^(7,8).

e) Inhibidor de la IL-6

Se han encontrado niveles elevados de IL-6 en la membrana sinovial de los pacientes con AR. La IL-6 puede estimular la formación de pannus mediante el aumento del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), incrementa la resorción ósea mediante la osteoclastogénesis⁽²²⁾.

El tocilizumab, es un anticuerpo monoclonal humanizado que evita la unión de la IL-6 a sus receptores MIL-6R y SIL-6R, bloqueando de este modo los efectos pro-inflamatorios de la IL-6. Fue aprobado por la FDA en enero del 2010 para los pacientes con AR que fracasaron al menos a una terapia anti TNF α , fue aprobado previamente por la EMA en enero del 2009.

Los boFARMES, descritos líneas arriba y que no actúan sobre el TNF, han sido denominados no anti TNF y su efectividad en AR ha sido demostrada en diversos ensayos clínicos aleatorizados (Tabla 2, 3 y 4).

Inhibidor selectivo de la Janus Kinasa

Para ejercer su función las citocinas implicadas en la patogenia de la AR, se fijan a receptores específicos ubicados en la superficie celular, y transmiten una señal al núcleo de la célula empleando diferentes vías de señalización, compuestas por proteínas que interactúan entre si y activan segundos mensajeros, por lo general kinasas intracelulares^(23,24).

Una de estas vías de señalización es la Janus Kinasa (JAK), que está constituida por cuatro miembros: JAK1, JAK2, JAK3 y Tirocin Kinasa 2 (TYK2), que funcionan en combinación para activar proteínas intracelulares llamadas "transductores de señal y activadores de la transcripción" (STAT)^(23,24).

El tofacitinib, denominado como tsFARMES, es una molécula pequeña sintética diseñada como un inhibidor competitivo del ATP de la JAK, evitando la fosforilación de las STAT y, por ende, modula la señalización de las vías JAK y ataca la inflamación en la AR desde el interior de la célula. Fue aprobado por la FDA en noviembre del 2012 para el tratamiento de AR, sustentado en ensayos clínicos de fase 2, 3 y de extensión a largo plazo, que mostraron su efectividad^(25,26) (Tabla 5).

Indicaciones de la Terapia Moderna en AR

Las recientes recomendaciones para el uso de boFARMES, bsFARMES y tsFARMES en AR, han sido establecidas de acuerdo a las últimas directrices del ACR del 2015, indican la utilización de la estrategia "treat-to-target" (T2T), que podría traducirse como "tratamiento por objetivos", para alcanzar un objetivo terapéutico concreto, que idealmente debe ser la remisión clínica de la AR, o caso contrario, el mantenimiento de la AR con una actividad lo más baja posible⁽⁷⁾.

Tabla 2
 Estudios multicéntricos de no anti TNF α en AR

Nombre genérico (comercial)	Ensayo clínico	Diseño del estudio	Indicación	Objetivo	Breve resumen
Rituximab (MabThera/Rituxani)	DANCER ²⁶ Emery P, et al.	MTX 10-25 mg semanal vs MTX, más RTX 500 mg x2 vs MTX más RTX 1000 mg x2	AR activa sin respuesta a csFARMEs y/o boFARMEs anti TNF α	Eficacia de respuesta a través del ACR 20 a la semana 24	Ambas dosis de RTX han sido eficaces en pacientes con AR activa
	REFLEX ²⁸ Cohen SB, et al.	MTX 10-25 mg semanal vs MTX más RTX 1000 mg x2	AR activa con respuesta inadecuada boFARMEs anti TNF α	Eficacia de respuesta a través del ACR 20 a la semana 24	RTX más MTX fue más eficaz en pacientes con AR activa
	SERENE ²⁷ Emery P, et al.	MTX 10-25 mg semanal vs MTX más RTX 500 mg x2 vs MTX más RTX 1000 mg x2	AR activa sin respuesta a MTX	Eficacia de respuesta a través de ACR 20 a la semana 24	Ambas dosis d RTX han sido eficaces en pacientes con AR activa
	TAME ²⁹ Greenwald MW, et al.	MTX 10-25 mg semanal más Etanercept o Adalimumab vs MTX más RTX 500 mg x2 más Etanercept o Adalimumab	AR activa	Evaluar la presencia de eventos adversos serios a la semana 24	Eventos adversos serios fueron más frecuentes en el grupo de RTX, y no habla evidencia clara de una ventaja de eficacia en pacientes que reciben RTX en combinación con un inhibidor anti TNF α y MTX
	SUNRISE ²⁸ Mease PJ, et al.	MTX 10-25 mg semanal más RTX 300 mg x2 y retratamiento a la semana 24 con RTX 1000 mg x2 vs placebo	AR activa con respuesta inadecuada boFARMEs anti TNF α	Eficacia y seguridad de un curso vs dos cursos de RTX a las 48 semanas	Dos cursos de RTX mostraron efectos sostenidos y eventos adversos serios fueron similares comparados con los que recibieron solo un curso
	IMAGE ³⁰ Tak PP, et al.	MTX 10-25 mg semanal más MTX más RTX 500 mg x2 vs MTX más RTX 1000 mg x2	AR temprana sin tratamiento	Eficacia de RTX en la prevención de daño articular a la semana 52	El tratamiento de RTX 1000 mg x2 en combinación con MTX es una terapia eficaz para el tratamiento de los pacientes con AR temprana
	MIRROR ³¹ Rubbert-Roth A, et al.	MTX más RTX 500 mg x2 y retratamiento a la semana 24 con RTX 500 mg x2 vs MTX más RTX 500 mg x2 y retratamiento con RTX 1000 mg x2 vs MTX más RTX 1000 mg x2 y retratamiento con RTX 1000 mg x2	AR activa a pesar de dosis estable de MTX	Impacto de regímenes de retratamiento con RTX a las 48 semanas	La dosis y pautas de retratamiento con RTX no son claramente diferenciados sin embargo, varios resultados de eficacia favorecieron el tratamiento con RTX 1000 mg x2. Repetir el tratamiento a la semana 24 con RTX mantiene la respuesta alcanzada con el primer curso y puede estar asociada con mejores resultados de eficacia
Abatacept (Orencia)	ACQUIRE ³² Genovese MC, et al.	Abatacept SC 125 mg semanal vs Abatacept EV 10mg/kg cada 4 semanas	AR activa con inadecuada respuesta a MTX	Eficacia y seguridad de Abatacept SC e IV a los 6 meses	La administración de Abatacept SC es eficaz y segura comparada con la administración de Abatacept EV
	ACCOMPANY ³³ Nash P, et al.	Abatacept SC 125 mg semanal vs Abatacept SC 125 mg semanal más MTX	AR activa	Impacto del uso de MTX en la seguridad, eficacia e inmunogenicidad de Abatacept SC a los 24 meses	Abatacept SC no provoca la inmunogenicidad asociada con la pérdida de seguridad o eficacia, ya sea con o sin MTX
	ALLOW ³⁴ Kaine J, et al.	Abatacept SC 125 mg semanal más MTX vs Placebo más MTX	AR activa	Evaluar la seguridad, eficacia e inmunogenicidad en pacientes con AR a la suspensión temporal de Abatacept por 24 semanas	La suspensión temporal de Abatacept SC no afecta la seguridad, eficacia e inmunogenicidad de dicho medicamento

Tabla 2 (continuación)
Estudios multicéntricos de no anti TNF α en AR

Nombre genérico (comercial)	Ensayo clínico	Diseño del estudio	Indicación	Objetivo	Breve resumen
Abatacept (Orencia)	ATTUNE[®] Keystone EC, et al.	Abatacept SC 125 mg semanal después de suspensión de Abatacept EV	Pacientes con AR que recibían Abatacept EV \geq 4 años, a quienes se les cambió la vía de administración a Abatacept SC	Evaluar la seguridad, eficacia e inmunogenicidad de Abatacept SC al año después del cambio de administración de vía EV a SC	El cambio de administración de Abatacept EV a SC no afecta la seguridad, eficacia e inmunogenicidad
	AMPLE[®] Weinblatt ME, et al.	Abatacept SC 125 mg semanal más MTX vs Adalimumab SC 40 mg cada 2 semanas más MTX	AR activa con inadecuada respuesta a MTX y sin uso de terapia biológica previa	Evaluar la seguridad, progresión radiológica, y la no inferioridad de Abatacept vs Adalimumab a los 2 años	La eficacia, seguridad y disminución de progresión radiográfica son similares para Abatacept y Adalimumab
	AVERT[®] Emery P, et al.	Abatacept SC 125 mg semanal más MTX vs Abatacept SC 125 mg semanal vs MTX	AR activa temprana	Evaluar la remisión clínica con Abatacept SC más MTX vs Abatacept SC vs MTX a los 12 meses y el mantenimiento de remisión después de la suspensión de toda medicación por 12 meses	Abatacept SC más MTX mostró mayor eficacia y remisión sostenida después de la suspensión de toda medicación comparado con MTX
Tocilizumab (RoActemra / Actemra)	RADIATE[®] Emery P, et al.	Tocilizumab 4mg/kg IV más MTX 10-25 mg vs Tocilizumab 8mg/kg IV más MTX 10-25 mg vs MTX 10-25mg vs MTX 10-25 mg	AR activa con respuesta inadecuada a uno o más anti TNF α	Eficacia y seguridad de Tocilizumab IV más MTX a las 24 semanas	Tocilizumab IV más MTX fue más eficaz y mejora tempranamente y sostenidamente los síntomas en pacientes con AR activa
	TOWARD[®] Genovese MC, et al.	Tocilizumab 8mg/kg IV más csFARMEs vs csFARMEs	AR activa con respuesta inadecuada a csFARMEs	Eficacia y seguridad de Tocilizumab IV más csFARMEs a las 24 semanas	Tocilizumab IV más csFARMEs fue más eficaz en pacientes con respuesta inadecuada a csFARMEs
	OPTION[®] Smolen JS, et al.	Tocilizumab 8mg/kg IV más MTX 10-25 mg vs Tocilizumab 4mg/kg IV más MTX 10-25 mg vs MTX 10-25 mg (rescate con Tocilizumab 8mg/kg IV a la semana 16 fue permitido a los no respondedores)	AR activa con respuesta inadecuada a MTX	Eficacia y seguridad de Tocilizumab IV más MTX a las 24 semanas	Tocilizumab IV más MTX fue más eficaz y mejora tempranamente y sostenidamente los síntomas en pacientes con AR activa
	AMBITION[®] Jones G, et al.	Tocilizumab 8mg/kg IV vs MTX 7.5-20 mg vs placebo por 8 semanas luego Tocilizumab 8mg/kg IV	AR activa con respuesta a anti TNF α /MTX	Eficacia y seguridad de Tocilizumab IV a las 24 semanas	Tocilizumab en monoterapia es mejor que MTX, con rápida mejoría de los signos y síntomas de AR
	LITHE[®] Fleischmann RM, et al.	Tocilizumab 4mg/kg IV más MTX vs Tocilizumab 8mg/kg IV más MTX vs MTX	AR activa con respuesta inadecuada a MTX	Progresión radiográfica función física, actividad y seguridad de Tocilizumab IV más MTX a los 2 años	Tocilizumab más MTX reduce significativamente el daño estructural óseo y mejora la función física
Anakinra (Kineret)	Bresnihan RM, et al.⁵³	Anakinra 30 mg SC vs Anakinra 75 mg SC vs Anakinra 150 mg SC vs placebo	AR activa	Eficacia y seguridad Anakinra a las 24 semanas	Anakinra fue más eficaz y seguro en pacientes con AR
	Cohen SB, et al.⁵⁴	Anakinra 0.04 mg/kg/día más MTX vs Anakinra 0.1 mg/kg/día más MTX vs Anakinra 0.4 mg/kg/día más MTX vs Anakinra 1.0 mg/kg/día más MTX vs Anakinra 2.0 mg/kg/día más MTX vs MTX	AR activa con respuesta insuficiente a MTX	Eficacia y seguridad Anakinra más MTX a las 24 semanas	Anakinra más MTX es seguro y bien tolerado; además proporciona un beneficio clínico mayor que MTX solo

Tabla 2 (continuación)
Estudios multicéntricos de no anti TNF α en AR

Nombre genérico (comercial)	Ensayo clínico	Diseño del estudio	Indicación	Objetivo	Breve resumen
Anakinra (Kineret)	Cohen SB, et al. ⁶⁶	Anakinra 100 mg SC día más MTX 10-25 mg vs MTX 10-25 mg	AR activa con respuesta insuficiente a MTX	Eficacia y seguridad de Anakinra más MTX a las 24 semanas	Anakinra más MTX fue más eficaz, seguro y con respuesta sostenida en comparación a MTX
	Fleischmann RM, et al. ⁶⁶	Anakinra 100 mg SC día más csFARMEs vs csFARMEs	Pacientes con AR vistos en la práctica clínica	Seguridad de Anakinra a las 24 semanas	Anakinra es seguro y bien tolerado en una población diversa de pacientes con AR
	Genovese MC, et al. ⁶⁷	Etanercept 25 mg SC dos veces a la semana más Anakinra 100 mg SC día vs Etanercept 25 mg SC semanal más Anakinra 100 mg SC día vs Etanercept 25 mg SC dos veces a la semana	AR activa con respuesta insuficiente a MTX	Determinar el potencial aditivo de la combinación de Etanercept más Anakinra a las 24 semanas	La combinación de Etanercept más Anakinra no proporciona ningún beneficio añadido y presenta mayor riesgo de infecciones

Los csFARMEs en monoterapia representan la piedra angular en el tratamiento inicial de la AR. Sin embargo, no todos los pacientes alcanzan remisión o una actividad baja de la AR con esta terapia, por ello se propone el uso de combinaciones de csFARMEs, el uso de boFARMEs, bsFARMEs o tsFARMEs, para alcanzar el objetivo terapéutico⁽⁷⁾.

Seguridad de las Nuevas Terapias en AR

a) Infecciones serias

Una de las mayores preocupaciones con el uso de terapia biológica en pacientes con AR está constituida por la posibilidad de infecciones serias. Percepción que motivó a realizar una evaluación conjunta de todos los ensayos clínicos disponibles para disponer de una evidencia robusta.

El meta-análisis publicado por Singh et al. el 2015, incluyó 106 estudios clínicos publicados entre 1992 y febrero del 2014, con una población total de 42,330 pacientes con AR. Los fármacos biológicos evaluados fueron: infliximab, adalimumab, golimumab, etanercept, certolizumab pegol, abatacept, rituximab, tocilizumab y anakinra a cualquier dosis. El análisis mostró un OR 1.31 (IC 95% 1.09-1.58) para los agentes biológicos a dosis estándar en comparación con los csFARMEs; un OR 1.90 (IC 95% 1.50-2.39) a dosis altas y un OR 0.93 (IC 95% 0.65-1.33) a dosis bajas; el incremento de infecciones serias fue de 6 por 1000 pacientes tratados cada año para la dosis estándar y de 55 por 1000 pacientes tratados cada año, para la combinación de terapia biológica comparados con los csFARMEs⁽²⁶⁾.

En los ensayos clínicos realizados con tofacitinib, las infecciones serias más comunes fueron: neumonía, celulitis, herpes zoster e infecciones del tracto urinario⁴³⁻⁴⁷. En los estudios de fase 2, 3 y de extensión a largo plazo, las tasa general de infecciones serias con el uso de tofacitinib fue de 3.09 eventos por 100 pacientes-año (IC 95% 2.73-3.49), y las tasas fueron estables en el tiempo⁽²⁷⁾.

Las directrices del ACR del 2015, recomiendan el uso de combinaciones de csFARMEs o abatacept, en lugar de anti TNF, en pacientes que hayan tenido infecciones graves o serias⁽⁷⁾.

b) Tuberculosis

Se han observado casos de tuberculosis (TB) en pacientes con AR y uso de terapia biológica, especialmente con el uso de anti TNF, debido a que esta citocina juega un papel importante en la protección frente a la TB. El impacto de las terapias biológicas en el riesgo de la tuberculosis debe, sin embargo, ser evaluada en un contexto de aumento de la incidencia de TB, debido a la AR en sí y las diferencias regionales a la exposición a *Mycobacterium tuberculosis*. Los csFARMEs y corticosteroides también están asociados con un mayor riesgo de TB⁽²⁸⁾.

La revisión Cochrane realizada en el año 2011, evaluó 160 estudios clínicos, con un total de 48,676 pacientes y 46 estudios de extensión con 11,954 pacientes, donde se utilizó infliximab, adalimumab, golimumab, etanercept, certolizumab pegol, abatacept, rituximab, tocilizumab y anakinra, en cualquier indicación, excepto el virus de inmunodeficiencia humana. Dicha revisión mostró que la incidencia de TB se encuentra incrementada con el uso de los agentes biológicos con un OR 4.68 (IC 95% 1.50-2.39); con un riesgo mayor con el uso de anti TNF⁽²⁹⁾.

Las directrices del ACR del 2015, recomiendan descartar una TB activa o latente en todo paciente con AR que deba ser tratado con agentes biológicos o tofacitinib, mediante una prueba cutánea de tuberculina o prueba de Mantoux (TST) o un ensayo de liberación de interferón-gamma (IGRA) antes del uso de los agentes biológicos⁽⁷⁾.

c) Neoplasias

En la AR, la actividad inflamatoria crónica y altamente activa produce por sí sola una desregulación del sistema

Tabla 3

Efectividad de Biológicos en AR establecida

(Tomado de: Ugarte-Gil MF, et al. Terapia biológica en enfermedades reumatológicas. Biologic Therapies in Rheumatic Disease. Rev Med Hered, 2013;24:141-155)

Agente Estudio	Etanercept TEMPO [®]		Infliximab					
			ATTRACT [®]			ATTEST [®]		
Grupo de Tratamiento	Metotrexate	Metotrexate + Etanercept	Metotrexate	Metotrexate + Infliximab	Metotrexate	Metotrexate + Infliximab		
Respuesta%								
ACR 50, %	42,9	68,8	4,8	26,5	20,0	37,0		
DAS 28% (Remisión)	13,1	35,1	NA	NA	2,9	12,8		
Agente Estudio	Adalimumab				Golimumab			
	ARMADA [®]		Keystone [®]		GO-BEFORE [®]		GO-FORWARD [®]	
Grupo de Tratamiento	Metotrexate	Metotrexate + Adalimumab	Metotrexate	Metotrexate + Adalimumab	Metotrexate	Metotrexate + Golimumab	Metotrexate	Metotrexate + Golimumab
Respuesta%								
ACR 50, %	8,1	55,2	9,5	41,5	29,4	40,5	9,8	34,8
DAS 28% (Remisión)	NA	NA	NA	NA	11,3	25,2	1,5	15,7
Agente Estudio	Certolizumab RAPID [®]				FASTFORWARD [®]		Anakinra Cohen [®]	
	RAPID [®]							
Grupo de Tratamiento	Metotrexate	Metotrexate + Certolizumab	Metotrexate	Metotrexate + Certolizumab	Placebo	Cetolizumab	Metotrexate	Metotrexate + Anakinra
Respuesta%								
ACR 50, %	7,6	37,1	3,1	32,5	3,7	22,7	8,0	17,2
DAS 28% (Remisión)	NA	NA	0,8	9,4	NA	NA	NA	NA
Agente Estudio	CHARISMA [®]		Tocilizumab				LITHE [®]	
			AMBITION [®]		TOWARD [®]			
Grupo de Tratamiento	Metotrexate	Metotrexate + Tocilizumab	Metotrexate	Metotrexate + Tocilizumab	Convencional	Convencional + Tocilizumab	Metotrexate	Metotrexate + Tocilizumab
Respuesta%								
ACR 50, %	28,6	53	33,5	44,1	9,0	37,6	NA	NA
DAS 28% (Remisión)	8,2	34	12,1	33,6	3,4	30,2	7,9	47,2
Agente Estudio	Tocilizumab RADIATE [®]		DANCER [®]		Rituximab REFLEX [®]		SERENE [®]	
Grupo de Tratamiento	Metotrexate	Metotrexate + Tocilizumab	Metotrexate	Metotrexate + Rituximab	Metotrexate	Metotrexate + Rituximab	Metotrexate	Metotrexate + Rituximab
Respuesta%								
ACR 50, %	3,8	28,8	13,0	33,0	5,0	27,0	9,3	25,9
DAS 28% (Remisión)	1,6	30,1	NA	NA	0	9,0	2,3	9,4
Agente Estudio	AIM [®]		Abatacept				ATTAIN [®]	
			ATTEST [®]		Kremer [®]			
Grupo de Tratamiento	Metotrexate	Metotrexate + Abatacept	Metotrexate	Metotrexate + Abatacept	Metotrexate	Metotrexate + Abatacept	Metotrexate	Metotrexate + Abatacept
Respuesta%								
ACR 50, %	16,8	39,7	20,0	40,4	20,2	41,7	3,8	20,3
DAS 28% (Remisión)	2,8	14,8	2,9	11,3	10,1	34,8	0,8	10,0

Tabla 4
Efectividad de Biológicos en AR temprana
(Tomado de: Ugarte-Gil MF, et al. Terapia biológica en enfermedades reumatológicas. Biologic Therapies in Rheumatic disease. Rev Med Hered.

Agente Estudio	Etanercept COMET [®]		Infliximab ASPIRE [®]		Adalimumab PREMIER [®]	
Grupo de Tratamiento	Metotrexate	Metotrexate + Etanercept	Metotrexate	Metotrexate + Infliximab	Metotrexate	Metotrexate + Adalimumab
Respuesta%						
ACR 50, %	49,0	70,7	32,1	45,6	45,9	61,9
DAS 28% (Remisión)	27,5	49,8	15,0	21,2	21,0	42,9
Agente Estudio	Rituximab IMAGE [®]		Abatacept Westhovens [®]			
Grupo de Tratamiento	Metotrexate	Metotrexate + Rituximab	Metotrexate	Metotrexate + Abatacept		
Respuesta%						
ACR 50, %	41,8	65,2	42,3	57,4		
DAS 28% (Remisión)	12,9	31,1	23,3	41,4		

Tabla 5
Estudios de Tofacitinib en AR

Nombre genérico (comercial)	Ensayo clínico	Diseño del estudio	Indicación	Objetivo	Breve resumen
Tofacitinib (Xeljanz)	ORAL, Solo[®] Fleischmann R, et al.	Tofacitinib 5 mg bid vs Tofacitinib 10 mg bid vs placebo por 3 meses luego Tofacitinib 5 mg bid ó 10 mg bid	AR activa con inadecuada respuesta a un FARME o biológico	Eficacia y seguridad especial de Tofacitinib como monoterapia a los 6 meses	La administración de Tofacitinib como monoterapia mejoró los signos, síntomas y capacidad física de los pacientes con AR
	ORAL, Sync[®] Kremer J, et al.	Tofacitinib 5 mg bid vs Tofacitinib más FARME vs Tofacitinib 10 mg bid más FARME vs placebo más FARME con rescate a los 3 meses con Tofacitinib 5 mg bid ó 10 mg bid	AR activa con inadecuada respuesta a un FARME o biológico	Eficacia y seguridad de Tofacitinib más un FARME a los 12 meses	Tofacitinib mejoró el control de la enfermedad en pacientes con AR activa, a pesar del tratamiento con FARMEs no biológicos
	ORAL, Standard[®] Van Vollenhoven RF, et al.	Tofacitinib 5 mg bid más MTX vs Tofacitinib 10 mg bid más MTX vs adalimumab 40 mg eow más MTX vs placebo más MTX con rescate a los 3 meses con Tofacitinib 5 mg bid ó 10 mg bid	AR activa con inadecuada respuesta a MTX y sin uso de terapia biológica previa	Eficacia y seguridad de Tofacitinib más un MTX comparado con adalimumab a los 12 meses	Tofacitinib más MTX fue significativamente superior al placebo y fue similar a adalimumab más MTX en eficacia
	ORAL, Scan[®] Van der Heiden D, et al.	Tofacitinib 5 mg bid más MTX vs Tofacitinib 10 mg bid más MTX vs placebo más MTX con rescate a los 3 meses con Tofacitinib 5 mg bid ó 10 mg bid	AR activa con daño estructural radiográfico e inadecuada respuesta a MTX con o sin uso previo de biológicos	Eficacia, seguridad y progresión radiológica en los pacientes con AR a los 24 meses	Tofacitinib inhibe la progresión del daño estructural y mejora la actividad de la enfermedad en pacientes con AR que están recibiendo MTX
	ORAL, Step[®] Bunmester GR, et al.	Tofacitinib 5 mg bid más MTX vs Tofacitinib 10 mg bid más MTX vs placebo por 3 meses luego Tofacitinib 5 mg bid ó 10 mg bid ambos con MTX	AR activa con inadecuada respuesta a TNF	Remisión clínica con uso de Tofacitinib más MTX a los 6 meses	Tofacitinib más MTX tuvo efectos clínicos rápidos en la mejora de los signos, síntomas y función física en los pacientes
	ORAL, Start[®] Bong Lee E, et al.	Tofacitinib 5 mg bid vs Tofacitinib 10 mg bid vs MTX 10 mg QW con incremento hasta 20 mg QW	AR activa temprana sin uso previo de FARMEs y/o biológicos	Remisión clínica y disminución de progresión radiológica a los 24 meses	Tofacitinib en monoterapia fue superior a MTX en la reducción de signos, síntomas y progresión radiológica

inmunológico, con hiperreactividad y activación policlonal de las células B, lo cual podría favorecer el desarrollo de linfomas⁽³⁰⁾.

La relación entre el uso de terapia biológica en pacientes con AR y la incidencia de cáncer es complicada, y es un tema de debate e investigación.

Para evaluar el riesgo de cáncer entre los pacientes con AR en terapia biológica, el Dr. Wolfe y el Dr. Michaud, recurrieron a dos bases de datos de barrido: el "National Data Bank for Rheumatic Diseases" y el "US National Cancer Institute SEER (Surveillance, Epidemiology, and End-Results)". Ellos estudiaron la incidencia de cáncer en 13,001 pacientes con AR, y casi la mitad de estos pacientes (49%) tenía un historial de exposición a fármacos anti-TNF α . Entre la población de estudio, identificaron 623 casos de cáncer de piel y 537 casos de otros tipos de cáncer. Se evaluó el impacto del uso del fármaco biológico en la aparición del cáncer, realizando una regresión logística condicional para reducir el efecto de las variaciones en la duración del tratamiento, y se calculó el OR para cada tipo de cáncer. Dicho análisis mostró un OR 1.0 (IC 95% 0.8-1.2) para cualquier tipo de cáncer con el uso de terapia biológica, un OR 1.5 (IC 95% 1.2-1.8) para cáncer de piel no melanoma; concluyendo que la terapia biológica se asocia con aumento del riesgo de cáncer de piel no melanoma, pero no para los tumores sólidos o tumores linfoproliferativos⁽³¹⁾.

El meta-análisis publicado por Lopez-Olivo et al. el 2012 evaluó el riesgo de cáncer, incluyó 63 ensayos clínicos con un total de 29,423 pacientes con AR y uso de terapia biológica (infliximab, adalimumab, golimumab, etanercept, certolizumab pegol, abatacept, rituximab, tocilizumab y anakinra), comparado con placebo y/o csFARMES, con un periodo mínimo de seguimiento de 24 semanas. El análisis mostró que 211 pacientes desarrollaron algún tumor maligno durante el ensayo (tumores sólidos 118, cáncer de piel 48, linfomas 14, neoplasia hematológica no linfoma 5, y no especificados 26). La tasa de incidencia para cualquier malignidad durante el primer año de tratamiento fue muy baja en el grupo asignado a terapia biológica más MTX: 0.77% (IC 95%, 0.65% -0.92%), el grupo de monoterapia con terapia biológica tuvo 0.64% (IC 95%, 0.42% -0.95%), y los controles 0.66% (IC 95%, 0.52% -0.84%). Anakinra y MTX mostraron una menor probabilidad en comparación con MTX solo OR 0.11 (IC 95%, 0.03-0.45). El OR para linfoma fue 2.1 (IC 95% 0.55-8.4) en los pacientes que reciben anti TNF en comparación con los controles. Con dichos resultados, se concluye que el uso de terapia biológica en pacientes con AR y una duración mínima de 6 meses, no se asoció significativamente con un aumento del riesgo de tumores malignos en comparación con csFARMES o con placebo⁽³²⁾.

Con tofacitinib, los estudios de fase 2,3 y abiertos de extensión a largo plazo, incluyeron 5671 pacientes tratados con tofacitinib, mostró que 1017 pacientes desarrollaron neoplasias (excluyendo cáncer de piel no melanoma). La neoplasia más común fue de pulmón (n=24), seguido de cáncer de mama (n=19), linfoma (n=10) y cáncer gástrico (n=6). Las tasas de

incidencia estandarizadas (SRI) fueron mayores para los pacientes con AR con actividad moderada a severa⁽³³⁾.

Las directrices del ACR del 2015, recomiendan usar csFARMES en lugar de agentes biológicos y tofacitinib para cáncer de piel tratados anteriormente o no tratados (melanoma o no melanoma); rituximab, combinación de csFARMES, abatacept o tocilizumab en lugar de anti TNF para trastornos linfoproliferativos tratados anteriormente⁽⁷⁾.

d) Hepatitis B

En la última década, cada vez más, se ha prestado mayor atención a la posibilidad de reactivación del VHB en pacientes con AR sometidos a terapia inmunosupresora.

Evidencias provenientes de la oncología, gastroenterología y reumatología, han mostrado que la reactivación del VHB puede ocurrir no sólo en pacientes con HBsAg (+), sino también en pacientes con infección oculta por VHB con HBsAg (-), que presentan en suero o plasma el genoma viral (ADN-VHB) y anticuerpos contra la proteína de la cápsida (anti-HBc), durante o después de una prolongada inmunosupresión⁽³⁴⁾.

Entre los medicamentos biológicos disponibles aprobados para AR, el riesgo de reactivación del VHB ha sido descrito en diversos estudios observacionales con el uso de anti TNF, debido a que el TNF interfiere con la replicación viral y es esencial para la estimulación de la respuesta de los linfocitos T específica para el VHB⁽³⁴⁻³⁶⁾.

Por otra parte, las evidencias sobre la reactivación del VHB en el campo de la hematología en los pacientes tratados con rituximab, se ha reproducido en pacientes con AR tratados con dicho medicamento. Los datos de observación para nuevas terapias biológicas, con diferentes blancos como abatacept y tocilizumab, están pendientes, pues existen pocos informes publicados⁽³⁴⁾.

Las directrices del ACR del 2015, recomiendan que los pacientes con hepatitis B crónica deberían recibir terapia antiviral apropiada antes del uso de terapia inmunosupresora, y que a pacientes sin evidencia clínica de infección por VHB, se les debe evaluar la carga viral (ADN-VHB) cada 6-12 meses⁽⁷⁾.

e) Hepatitis C

Tras la infección con el VHC, los pacientes con AR podrían experimentar el empeoramiento de la función hepática debido a la toxicidad del fármaco y un aumento en la replicación del VHC debido a la inmunosupresión. Esto es particularmente cierto con el uso de MTX, cuya toxicidad hepática es bien conocida y un posible efecto cirrótico que requiere biopsias hepáticas seriadas fue documentado años atrás⁽³⁵⁾.

El TNF es producido por los hepatocitos en pacientes que están infectados crónicamente con el VHC y puede jugar un papel en la regulación de la replicación viral o el daño de los hepatocitos. El aumento de los títulos de TNF se ha asociado con altos niveles de transaminasas en pacientes con infección crónica por el VHC. Sin embargo, el rol preciso del TNF en la inmunopatogenia de la infección por el VHC, no es claro⁽³⁶⁾.

Algunos informes han sugerido que los fármacos anti TNF son seguros en pacientes con AR e infección concomitante con VHC. Se trata de series de casos y estudios retrospectivos, y los anti TNF fueron administrados como monoterapia; excepto en el estudio de Bellisai et al. en el que los fármacos anti TNF se combinaron con ciclosporina⁽³⁷⁾.

El estudio de Iannone et al. evaluó la seguridad y eficacia de la terapia con etanercept y MTX en pacientes con AR activa e infección leve por VHC; sin demostrar aumento del riesgo de hepatotoxicidad y la replicación del VHC⁽³⁸⁾.

Las directrices del ACR del 2015, recomiendan que pacientes con infección con hepatitis C, que no reciben o no necesitan tratamiento antiviral efectivo, deberían usar csFARMES, que no sean MTX o leflunomida, en lugar de anti TNF; y los pacientes con infección con hepatitis C, que reciben

o han recibido tratamiento antiviral efectivo, deberían ser evaluados por un equipo multidisciplinario conformado por reumatólogos, gastroenterólogos y/o hepatólogos, realizando un seguimiento cuidadoso de los pacientes que reciben terapia antiviral y no deben ser tratados de manera diferente a los pacientes con AR que no tienen la hepatitis C⁽⁷⁾.

Conclusiones

La introducción de los medicamentos biológicos en el manejo de la AR ha permitido incrementar el armamento farmacológico para lograr el objetivo de la estrategia T2T, y de esta forma se incrementan las posibilidades de conseguir que un mayor número de pacientes puedan alcanzar la meta, la remisión. Con el fin de minimizar los riesgos del empleo de dichos medicamentos, los médicos que los prescriben deben tener en cuenta en todo momento el perfil de seguridad de cada fármaco y el contexto del paciente, teniendo en consideración las directrices actuales y sustentando la decisión en una revisión de la literatura médica, apropiada para cada caso. La evaluación de los pacientes debe ser constante con evaluaciones apropiadas que midan la seguridad y eficacia del tratamiento empleado, y en algunas circunstancias este manejo debe ser multidisciplinario.

Referencias bibliográficas

- Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States: part I. *Arthritis Rheum* 2008;58:15-25.
- Pincus T, Callahan LF, Sale WG, Brooks AL, Payne LE, Vaughn WK. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum* 1984;27:864-872.
- Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;107:1303-1307.
- Molina L, Molina JF, González LA, Vásquez GM. Tratamiento de la artritis reumatoide. *Fundamentos de Medicina Reumatología. Edición 7. Corporación para Investigaciones Biológicas.* 2012;449-464.
- Acevedo EM, Jara LJ, Alarcón GS, Medina M, Ponce de León D, Ugarte M. *Artritis Reumatoide Una actualización de conceptos.* Universidad Peruana Cayetano Heredia; Universidad Nacional Mayor de San Marcos, 1ª Edición, Corporación Gráfica Cimagraf SRL. Lima. 2012;343-370.
- Smolen J, Van der Heijde D, Machold KP, Aletaha D, Landewé R. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2014;73:3-5.
- Singh JA, Saag KG, Bridges L, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, Vaysbrot E, McNaughton C, Osani M, Shmerling RH, Curtis JR, Furst DE, Parks D, Kavanaugh A, O'Dell J, King C, Leong A, Matteson EL, Schousboe JT, Drevlow B, Ginsberg S, Grober J, ST. Clair W, Tindall E, Miller A, Mcalindon T. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research.* 2015;1-25 (Special Article).
- Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gossec L, Nam J, Ramiro S, Winthrop K, Maarten de Wit, Aletaha D, Betteridge N, Bijlsma JWJ, Boers M, Buttgeit F, Combe B, Cutolo M, Damjanov N, Hazes JMW, Kouloumas M, Kvien TK, Mariette X, Pavelka K, Van Riel PL, Rubbert-Roth A, Scholte-Voshaar M, Scott DL, Sokka-Isler T, Wong JB, Van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2013; 0:1-18.
- Moreland LW, Pratt PW, Mayes MD, et al. Double-blind, placebo-controlled multicenter trial using chimeric monoclonal anti-CD4 antibody, cM-T412, in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate. *Arthritis Rheum.* 1995;38:1581-1588.
- Van der Lubbe PA, Dijkmans BA, Markusse HM, Nassander U, Breedveld FC. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of CD4 monoclonal antibody therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995;38:1097-1106.
- Isaacs JD, Manna VK, Rapson N, et al. CAMPATH-1H in rheumatoid arthritis—an intravenous dose-ranging study. *Br J Rheumatol.* 1996;35:231-240.
- Brennan FM, Chantry D, Jackson A, Maini R, Feldmann M. Inhibitory effect of TNF alpha antibodies on synovial cell interleukin-1 production in rheumatoid arthritis. *Lancet.* 1989;2:244-247.
- Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Rheumatoid arthritis. *Cell.* 1996;85(3):307-310.

14. Ugarte-Gil MF, Acevedo-Vásquez EM, Alarcón GS. Terapia biológica en enfermedades reumatológicas. *Biologic therapies in Rheumatic diseases. Rev Med Hered.* 2013;24:141-155.
15. Brzustewicz E, Bryl E. The role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis-Practical and potential application of cytokines as biomarkers and targets of personalized therapy. *Cytokine.* 2015;76:527-536.
16. Saavedra PG, Vásquez GM, González LA. Interleucina-6: ¿amiga o enemiga? Bases para comprender su utilidad como objetivo terapéutico. *Iatreia.* 2011;24(2):157-166.
17. Krausz S, Boumans MJ, Gerlag M, Lufkin J, Van Kuijk A, Bakker A, De Boer M, Lodde BM, Reedquist K, Jacobson EW, O'Meara M, Tak PP. A Phase IIa, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Apilimod Mesylate, an Interleukin-12/Interleukin-23 Inhibitor, in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(6):1750-1755.
18. Buch MH, Vital EM, Emery P. Abatacept in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(Suppl 1):S5.
19. Mok CC. Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis: an update. *Drug Des Devel Ther.* 2014;8:87-100.
20. Cohen SB, Moreland LW, Cush JJ, Greenwald MW, Block S, Shergy WJ, Hanrahan PS, Kraishi MM, Patel A, Sun G, Bear MB. A multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(9):1062-1068.
21. Navarro-Millán I, Singh J A, Curtis JR. Systematic Review of Tocilizumab for Rheumatoid Arthritis: A New Biologic Agent Targeting the Interleukin-6 Receptor. *Clin Ther.* 2012;34(4):788-802.
22. Mavers M, Ruderman EM, Perlman H. Intracellular signal pathways: potential for therapies. *Curr Rheumatol Rep.* 2009;11(5):378-385.
23. O'Sullivan LA, Liongue C, Lewis RS, Stephenson S, Ward AC. Cytokine receptor signaling through the Jak-Stat-Socs pathway in disease. *Molecular Immunology* 2007;(44): 2497-2506.
24. Meyer DM, Jesson MI, Li X, Elrick MM, Funckes-Shippy CL, Warner JD, Gross CJ, Dowty ME, Ramaiah SK, Hirsch JL, Saabye MJ, Barks JL, Kishore N, Morris DL. Anti-inflammatory activity and neutrophil reductions mediated by the JAK1/JAK3 inhibitor, CP-690,550, in rat adjuvant-induced arthritis. *J Inflamm (Lond).* 2010;7:41.
25. Cada DJ, Demaris K, Levien TL, Baker DE. Formulary Drug Reviews. Tofacitinib. *Hosp Pharm* 2013;48(5):413-424.
26. Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, Cullis T, Tucker M, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Coyle D, Clifford T, Tugwell P, Wells GA. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2015 Jul 18; 386(9990):258-65.
27. Cohen S, Radominski SC, Gomez-Reino JJ, Wang L, Krishnaswami S, Wood SP, Soma K, Nduaka CI, Kwok K, Valdez H, Benda B, Riese R. Analysis of infections and all-cause mortality in phase II, phase III, and long-term extension studies of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(11):2924-2937.
28. De Keyser F. Choice of Biologic Therapy for Patients with Rheumatoid Arthritis: The Infection Perspective. *Curr Rheumatol Rev.* 2011;7(1):77-87.
29. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, Filippini G, Skoetz N, Francis D, Lopes LC, Guyatt GH, Schmitt J, La Mantia L, Weberschock T, Roos JF, Siebert H, Hershan S, Lunn MP, Tugwell P, Buchbinder R. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(2):CD008794.
30. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, Ekblom A, Backlin C, Granath F, Catrina AI, Rosenquist R, Feltelius N, Sundström C, Klareskog L. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(3):692-701.
31. Wolfe F, Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: analyses from a large US observational study. *Arthritis Rheum.* 2007;56(9):2886-2895.
32. Lopez-Olivo MA, Tayar JH, Martinez-Lopez JA, Pollono EN, Cueto JP, Gonzales-Crespo MR, Fulton S, Suarez-Almazor ME. Risk of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic therapy: a meta-analysis. *JAMA.* 2012;308(9):898-908.
33. Curtis JR, Lee EB, Kaplan IV, Kwok K, Geier J, Benda B, Soma K, Wang L, Riese R. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor: analysis of malignancies across the rheumatoid arthritis clinical development programme. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(5):831-841.
34. Nard FD, Todoerti M, Grosso V, Monti S, Breda S, Rossi S, Montecucco C, Caporali R. Risk of hepatitis B virus reactivation in rheumatoid arthritis patients undergoing biologic treatment: Extending perspective from old to newer drugs. *World J Hepatol.* 2015;7(3):344-361.
35. Kasahara S, Ando K, Saito K, Sekikawa K, Ito H, Ishikawa T, Ohnishi H, Seishima M, Kakumu S, Moriwaki H. Lack of tumor necrosis factor alpha induces impaired proliferation of hepatitis B virus-specific cytotoxic T lymphocytes. *J Virol.* 2003;77(4):2469-2476.
36. Herbein G, O'Brien WA. Tumor necrosis factor (TNF)-alpha and TNF receptors in viral pathogenesis. *Proc Soc Exp Biol Med.* 2000;223(3):241-257.
37. Bellisai F, Giannitti C, Donvito A, Galeazzi M. Combination therapy with cyclosporine A and anti-TNF-alpha agents in the treatment of rheumatoid arthritis and concomitant hepatitis C virus infection. *Clin Rheumatol* 2007;26:1127-1129
38. Iannone F, La Montagna G, Bagnato G, Gremese E, Giardina A, Lapadula G. Safety of etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and hepatitis C virus infection: a multicenter randomized clinical trial. *J Rheumatol.* 2014;41(2):286-292.