

La terapia biológica en las enfermedades reumáticas

A. Juan Mas

Introducción

La terapia biológica (TB) ha representado una revolución en el tratamiento de las enfermedades reumáticas. En relación a la artritis reumatoide (AR) han sido los primeros fármacos que han superado en eficacia al metotrexato, fármaco que es un referente en Reumatología desde la década de los 80 del siglo pasado. En cuanto a las espondiloartritis o espondiloartropatías (ESPs), prácticamente no se disponían de fármacos útiles a excepción de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que por otro lado no eran capaces de enlentecer la evolución de la enfermedad en un elevado número de pacientes. Mención aparte se merece la artritis psoriásica (APS), englobada en el grupo de las ESPs, donde la TB se ha mostrado más eficaz que los tratamientos habituales como el metotrexato o la leflunomida. El coste de la TB es muy superior al de los fármacos tradicionales, si bien han aparecido estudios de fármaco-economía que mejora la relación coste-efectividad; éste dato juntamente con la posibilidad de efectos secundarios, desconocimiento de su seguridad a largo plazo y distinta respuesta según el tipo de paciente, han promovido, por parte de un panel de expertos de la Sociedad Española de Reumatología (SER), un consenso sobre su uso en AR y en ESPs.

Artritis reumatoide

La AR es una enfermedad autoinmune sistémica de origen desconocido que se caracteriza por una inflamación crónica que puede afectar a diferentes estructuras, principalmente la membrana sinovial. Su prevalencia en España es del 0,5% de la población adulta; puede presentarse a cualquier edad, aunque lo más frecuente es entre los treinta y sesenta años. La evolución natural es la aparición de erosiones óseas, que son un signo de fracaso terapéutico ya que su presencia muestra una destrucción articular difícilmente recuperable. El diagnóstico de una AR establecida y evolucionada es sencillo, son AR que presentan suficientes criterios de clasificación de la American College of Rheumatology (ACR); el reto diagnóstico aparece cuando no se cumplen los criterios suficien-

tes, es decir en AR de inicio que aún no han mostrado los signos y síntomas definitorios de la enfermedad, o bien cuando las manifestaciones clínicas articulares son atípicas o destacan las manifestaciones extraarticulares. La aparición del metotrexato, y en especial de la TB, indica la importancia del tratamiento precoz, ya que se ha demostrado la posibilidad de enlentecimiento de la enfermedad y/o parada de la progresión radiológica. La evolución habitual, sin tratamiento, es hacia la cronicidad con una progresiva destrucción estructural articular, deterioro funcional, de calidad de vida, y un aumento de la morbi-mortalidad.

El tratamiento de la AR ha ido evolucionando a lo largo de los años. Persigue varios objetivos como la disminución de la actividad inflamatoria (dolor y tumefacción articular), mejorar la capacidad funcional y calidad de vida, el evitar la progresión de la lesión estructural articular y prevenir las posibles complicaciones. Los parámetros que se utilizan para objetivar la eficacia de un fármaco en la AR se basan en parámetros clínicos y analíticos, en ensayos clínicos habitualmente se usan los criterios de mejoría de la ACR 20, 50 o 70, según mejoren un 20, 50 o 70% una serie de variables. En la práctica clínica es habitual calcular el DAS o el DAS28 que engloban datos de reactantes de fase aguda y evaluación de la enfermedad con parámetros clínicos de recuentos articulares dolorosos y de tumefacción.

Los AINE son fármacos muy utilizados para mejorar los síntomas, sin embargo no modifican la evolución de la enfermedad. Los fármacos que sí han demostrado ser capaces de modificarla o bien enlentecerla, se denominan fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME). Son las sales de oro, la cloroquina-hidroxicloroquina, la sulfasalacina, la leflunomida y el metotrexato (MTX). La TB también ha demostrado modificar la evolución de la AR, mejorar el perfil de eficacia de los FAME y ser útiles en pacientes refractarios a ellos. El tratamiento precoz de la AR condiciona un mejor pronóstico y la tendencia actual es a administrar el tratamiento con FAME al diagnosticar la AR, contrariamente a la tradicional pirámide terapéutica que se usaba hace años, según la cual los fármacos más potentes no se indicaban hasta que la enfermedad ya

estaba bien establecida. La tendencia actual es a iniciar la TB al fracasar el FAME y existe evidencia, en el caso de los antagonistas del factor de necrosis tumoral (anti-TNF), de su eficacia desde el inicio de la enfermedad. Según el consenso de la SER los FAME más relevantes, atendiendo a su rapidez de acción, eficacia clínica, influencia en la evolución radiológica y tolerabilidad, son el MTX, la sulfasalazina y la leflunomida. La mayoría de los pacientes reciben el MTX en algún momento de la enfermedad y se asocian a gran parte de los que reciben TB. Se recomienda que se hayan intentado al menos dos de los tres FAME citados antes de iniciar la TB, en monoterapia o asociación, aunque en situaciones especiales como alta agresividad de la AR puede iniciarse sin estos requisitos. La dosis de MTX de inicio suele ser de 7,5 mg a la semana vía oral, intramuscular o subcutánea aumentándose en escalada rápida hasta 25 mg; la leflunomida se administra vía oral a dosis de 20 mg cada día; mientras que la sulfasalazina se administra hasta 2-3 gramos cada día.

En España tienen aprobada la indicación en AR 6 fármacos incluidos en el apartado de la TB. Entre los tres anti-TNF, se encuentran la proteína de fusión con el receptor soluble (etanercept) y dos anticuerpos monoclonales (infliximab y adalimumab). El anakinra es la forma humana recombinante del antagonista del receptor de la interleucina IL-1. El rituximab es un anticuerpo monoclonal, específico contra el CD20, molécula expresada en la superficie de las células B, que produce una depleción selectiva de células B de larga duración y el Abatacept es una proteína de fusión constituida por el receptor CTLA4 unido a IgG humana, que inhibe la unión del B7 con el CD80, e interfiere así con la llamada segunda señal necesaria para la activación de los linfocitos T.

El infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico (75% humano y 25% murino) que se dirige contra la forma soluble y transmembrana del TNF, al adalimumab actúa de forma similar y es un anticuerpo monoclonal totalmente humano dirigido contra el TNF-alfa. El etanercept es una proteína dimérica de fusión recombinante del receptor p75 del TNF-alfa unido a la porción Fc de la IgG1 humana, que actúa como inhibición competitiva de la unión del TNF-alfa con los receptores de la superficie articular. Los tres anti-TNF han demostrado, en estudios controlados, una alta eficacia en mejorar los parámetros clínicos de actividad y producen el entecimiento o la detención de las lesiones radiográficas en un elevado porcentaje de pacientes con AR rebeldes al trata-

miento convencional con FAME. Por otro lado en pacientes con AR de inicio reciente han demostrado que el tratamiento precoz con cualquier anti-TNF, especialmente si se lo combina con MTX, es capaz de remisión duradera en una proporción de pacientes considerable, así como evitar el desarrollo de lesiones radiográficas o de detener su progresión. Este dato es de especial relevancia al conocerse que la mayor actividad de la AR se produce durante los primeros años de la enfermedad.

Estas conclusiones de eficacia clínico-radiológica han mostrado su superioridad en comparación con el MTX en escalada rápida. Sin embargo no hay datos que avalen la superioridad de un anti-TNF sobre otro, por lo que la elección concreta depende del criterio médico y de las circunstancias particulares de cada paciente. Por otro lado los distintos anti-TNF presentan una diferente estructura, antigenicidad y mecanismos de acción, por lo que la falta de respuesta a uno de ellos no indica la ineficacia de otro. Han aparecido trabajos que muestran que debe indicarse uno u otro alternativamente ya que hay datos que demuestran que unos pacientes que no han respondido a un anti-TNF pueden responder satisfactoriamente a otro. Siguiendo las recomendaciones de la SER, se considera que los 3 anti-TNF son necesarios y no sustituibles entre sí. Se ha establecido que el adalimumab y el etanercept se pueden administrar en monoterapia aunque su eficacia es mayor al pautarlos junto con el MTX a dosis de 15-20 mg cada semana. Los distintos anti-TNF se han asociado con cualquiera de los FAME, no se conoce exactamente la ventaja de esta práctica aunque pueden ser asociaciones útiles ante la presencia de efectos secundarios o intolerancias al MTX, en estos supuestos la leflunomida es el fármaco del que se dispone más información.

El anakinra es otro fármaco biológico que ha demostrado su eficacia frente a placebo tanto en su acción contra los síntomas de la AR como en su progresión radiográfica.

Existe la percepción generalizada de que su eficacia es inferior a los anti-TNF. Estudios no controlados han mostrado su eficacia, y posible superioridad a los FAME y resto de TBs, en el tratamiento de la enfermedad de Still tanto del niño como del adulto, siendo posiblemente el fármaco de elección. Otros dos nuevos agentes con la indicación de tratamiento de la AR son el rituximab, anti-CD20, utilizando ampliamente en linfomas, y el abatacept, que es una proteína de fusión constituida por el receptor CTLA4

unido a IgG humana. En estudios controlados, los dos fármacos han demostrado su eficacia en pacientes con AR rebelde al MTX, y a fallo de anti-TNF, tanto por ineficacia como por efectos secundarios. Estos 3 últimos agentes son potencialmente útiles como TB inicial en pacientes en que esté contraindicado el tratamiento con anti-TNF, como podrían ser las enfermedades desmielinizantes o la insuficiencia cardíaca.

No se conoce la posible eficacia de la suma de más de un fármaco del grupo de la TB, no recomendándose en ningún caso, incrementando de forma significativa la posibilidad de efectos secundarios y de infecciones.

El objetivo del tratamiento de la AR es conseguir la remisión de la enfermedad, en la actualidad aún se considera una enfermedad crónica, sin curación. Sin embargo la remisión es posible en una proporción importante de enfermos. Si ésta no es posible se debe controlar la actividad de la enfermedad lo mejor posible, buscando los objetivos de alivio sintomático, preservación de la capacidad funcional, tanto para las actividades cotidianas como las laborales, mantener la calidad de vida. Se debe pretender enlentecer o detener la lesión estructural articular y prevenir la comorbilidad y la mortalidad relacionadas con la AR.

Una vez iniciado el tratamiento con anti-TNF, debe valorarse el paciente de forma estrecha para detectar posibles efectos secundarios y evaluarse la respuesta terapéutica a los 4 meses. En el momento actual no se dispone de información para poder avalar una retirada de la TB una vez ésta sea efectiva, debe continuarse de forma indefinida y realizarse monitorizaciones cada 3-6 meses. En ausencia de respuesta o pérdida de la misma, el infliximab se puede aumentar la dosis a 5 mg/Kg o bien disminuir el plazo de administración a cada 6 semanas, esta posibilidad no existe con las otras TBs, aunque el adalimumab ha sido utilizado ocasionalmente de forma semanal. Otra consideración a tener en cuenta es que si el rituximab ha sido eficaz y pierde eficacia después de un ciclo de tratamiento, se puede volver a administrar a partir de los 6 meses.

Espondiloartropatías

Las ESPs son un grupo heterogéneo de enfermedades reumáticas que comparten unas características inmunogenéticas, destacando una predisposición por ser portador del HLA-B27, clínicas, radiológicas y de

buena respuesta al tratamiento con AINE . Se incluyen en este grupo la espondilitis anquilosante (EA), las artritis reactivas, la artritis psoriásica (APS), la artritis asociada a las enfermedades inflamatorias intestinales (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), un subgrupo de la artritis crónica juvenil (Espondilitis anquilosante juvenil) y las ESP indiferenciadas, que no cumplen criterios de ninguna de las entidades citadas con anterioridad, aunque se sabe que muchas pueden ser un estadio precoz y se definirán con el tiempo.

Se considera que la prevalencia de las ESPs oscila entre el 0,1 y 2'5% de la población, presentando marcadas diferencias según la raza y el ámbito geográfico estudiados. La evolución clínica de las ESPs suele mostrar una tendencia a anquilosis, discapacidad y deterioro de la calidad de vida. Entre las manifestaciones clínicas las localizaciones más frecuentes son el raquis y las articulaciones sacroilíacas (síndrome pelvi-raquídeo). Cuando afectan a las articulaciones periféricas suelen tener preferencia por las articulaciones de las extremidades inferiores, de forma oligoarticular y asimétrica.

En general cualquiera de las ESPs puede presentar manifestaciones extraarticulares, siendo la uveítis la más frecuente, y otras como uretritis, colitis, lesiones cutáneas, lesiones cardíacas (en forma de bloqueos cardíacos o insuficiencia aórtica), fibrosis apical pulmonar u osteoporosis, entre otras.

El control de la evolución de las ESPs se realiza con tests que analizan preguntas de actividades diarias, los más utilizados son el BASDAI, así como valoración de los reactantes de fase aguda, valoración global y recuento de entesitis. En relación a la APS, especialmente en la forma poliarticular, se utilizan medidores similares a la AR.

El tratamiento de la EA se basa fundamentalmente en el uso de fármacos AINE y terapia física. Existe escasa evidencia sobre la eficacia de los FAME como el MTX, la leflunomida, las sales de oro, los anti-maláricos u otros en las ESPs. Existen datos que orientan que quizás la sulfasalazina sea parcialmente eficaz en las manifestaciones periféricas articulares de la EA. Algunos estudios demuestran que el MTX, la ciclosporina, la sulfasalazina y la leflunomida son eficaces en el tratamiento sintomático de las formas periféricas de la APS, sin embargo ninguno de ellos parece ser beneficioso en la progresión del daño estructural.

Un número importante de pacientes afectados de ESP no responde a los AINE ni a los FAME. Durante los últimos años han aparecido distintos estudios controlados en pacientes con EA y APS que han demostrado el beneficio clínico de los anti-TNF. Los tres anti-TNF, infliximab, adalimumab y etanercept han demostrado ser eficaces tanto en el tratamiento de la EA como en la APS y en la actualidad están aceptados para su tratamiento en pacientes refractarios a la terapia convencional. Las dosis terapéuticas son iguales a las de la AR a excepción del infliximab que se pauta a una dosis de 5 mg./kg. Ninguno de ellos ha presentado una superioridad sobre los demás, la indicación dependerá del criterio clínico y de circunstancias especiales. Sin embargo parece ser que los anticuerpos monoclonales (infliximab y adalimumab) son más eficaces en las ESPs relacionadas con enfermedad de Crohn o en las uveítis. En las ESPs, a diferencia de la AR, el anti-TNF se suele prescribir en monoterapia, a excepción de la APS dónde suele pautarse conjuntamente con MTX, aunque no hay evidencia clara de mayor eficacia ni disminución de toxicidad.

El objetivo ideal del tratamiento en la EA es conseguir la remisión de la enfermedad. Al ser un objetivo demasiado ambicioso en muchos pacientes, se intentará reducir al mínimo la inflamación para mejorar la artritis, entesitis, rigidez raquídea, articular periférica y mantener en la medida de lo posible la capacidad funcional y la calidad de vida. Obviamente, controlar el daño estructural sería otro objetivo deseable, aunque existe controversia de qué fármacos son capaces de conseguirlo, únicamente algún ensayo clínico ha mostrado datos que indican una parada de la evolución radiológica características de las ESPs. Los protocolos clínicos actuales tienen la prioridad de un diagnóstico precoz ya que se ha objetivado una mejoría en el pronóstico tras un tratamiento adecuado desde el inicio de la enfermedad.

La indicación de la TB en las ESPs depende de la enfermedad de que se trate y de las manifestaciones clínicas que se presenten. Si la raquialgia inflamatoria es la principal manifestación, deben haberse ensayado al menos dos AINEs con potencia antiinflamatoria conocida, a dosis plenas, al menos durante tres meses, sino presenta toxicidad o contraindicación. El fallo de respuesta a este tratamiento se valora según aumento de reactantes de fase aguda (VSG y PCR), resultado del BASDAI,

presencia de rigidez raquídea y valoración global del paciente. Si además han aparecido manifestaciones articulares periféricas debe haberse utilizado sulfasalazina a dosis de 2-3 g/día durante al menos 3 meses. Es recomendable practicar infiltraciones con glucocorticoides locales si las manifestaciones son mono u oligoarticulares, así como en las entesitis o dactilitis. Se considera fracaso terapéutico si persiste artritis o entesitis con aumento de reactantes de fase aguda y una disminuida valoración global del paciente.

En relación a la APS con manifestaciones poliarticulares se recomienda al menos uno de los FAME habitualmente usado ante esta indicación, nos referimos al MTX a dosis de al menos 20-25 mg. /semana, sulfasalacina 2-3 gr./día, ciclosporina A 3-5 mg./Kg./día o leflunomida 20 mg./día al menos durante 3 meses.

Existen otras indicaciones de TB en las ESPs, se trata de pacientes determinados donde, aún habiéndose logrado el objetivo terapéutico, se objetive progresión radiológica o una afectación de una articulación o entesis que provoque una marcada impotencia funcional, así como aparezcan manifestaciones extraarticulares no controladas como la uveítis anterior aguda de difícil control o de repetición, o manifestaciones cutáneas, como por ejemplo psoriasis extensa, refractarias a los tratamientos habituales.

Al igual que en la AR, un fármaco anti-TNF puede ser eficaz ante el fracaso de otro, tampoco se dispone de información de la posibilidad de espaciamiento del tratamiento o retirada una vez éste es efectivo, recomendándose continuar la pauta eficaz de forma permanente.

Conclusión

La terapia biológica ha representado un avance significativo en el tratamiento de varias enfermedades reumáticas como la artritis reumatoide y las espondiloartropatías. El elevado coste de estos fármacos, así como la posibilidad de aparición de efectos adversos, aconsejan un conocimiento exhaustivo de tales enfermedades, así como de las indicaciones precisas en los pacientes que las padecen. El tratamiento precoz tanto de la AR como de las ESPs mejora el pronóstico y disminuye la progresión radiológica que es la marca de la evolución de tales enfermedades.

Es recomendable seguir un protocolo consensuado tanto en la indicación de la TB como en el seguimiento de la respuesta clínica y en la detección precoz de efectos secundarios, por tales razones estos pacientes deben ser estudiados en unidades especializadas en estas enfermedades reumáticas de forma estrecha e individualizada.

Bibliografía recomendada

- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-24

- Carmona L, Villaverde V, Hernández et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology* 2002; 41(1): 88-95

- Rodríguez Valverde V, Cáliz R, Álvaro-Gracia JM, Marengo JL, Mulero J, Tornero J, et al. III Actualización del Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre terapia biológica en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2006;2 Supl 2:S52-9

- Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M et al. Infliximab versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *Lancet* 1999;354:1932-9

- Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, Van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*. 2006;54:26-37

- Klareskog L, Van der Heijde D, De Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;363:675-81

- Genovese MC, Bathon JM, Fleischmann RM, Moreland LW, Martín RW, Withmore JB, et al. Longterm safety, efficacy, and radiographic outcome with etanercept treatment in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32:7

- Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor inhibition. *N Engl J Med*. 2005;353:1114-23

- Higashida J, Wun T, Schmidt S, Naguwa SM, Tuscano JM. Safety and efficacy of rituximab in patients with rheumatoid arthritis refractory to disease modifying antirheumatic drugs and anti-tumor necrosis factor-alpha treatment. *J Rheumatol*. 2005;32:2109-15

- Classification of spondyloarthropathies. En: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weissman MH, editores. *Rheumatology*. Edinburgh: Mosby (Elsevier); 2003. p. 1149-51

- Gran JT, Husby G. The epidemiology of ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum*. 1993;22:319-34

- Panel de expertos de la Sociedad Española de Reumatología. Primer documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de antagonistas del TNF alfa en las espondiloartritis. *Reumatol Clin*. 2005;1:32-7

- Calin A, Dijkmans BA, Emery P, Hakala M, Kalden J, Leirisalo-Repo M, et al. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1594-600

- Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet*. 2000;356:385-90

- Van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens J, Dewoody K, Williamson P, Braun J. Efficacy and safety of infliximab in patients with spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum*. 2005;52:582-91

- Antoni CE, Krueger GC, De Vlam K, Birba C, Beutler A, Guzzo C, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: Results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64:1150-7

- Haibel H, Rudwaleit M, Brandt HC, Grozdanovic Z, Listing J, Kupper H, et al. Adalimumab reduces spinal symptoms in active ankylosing spondylitis: clinical and magnetic resonance imaging results of a fifty-two-week open-label trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54:678-81

- Van der Heijde D, Da Silva JC, Dougados M, Geher P, Van der Horst-Bruinsma I, Juanola X, et al. Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1572-7

- Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EH. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-

bo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3279-89

- Galor A, Perez VL, Hammel JP, Lowder CY. Differential effectiveness of etanercept and infliximab in the treatment of ocular inflammation. *Ophthalmology.* 2006;113:2317-23

- Cantina F, Niccoli L, Benucci M, Chindamo D, Nannini C, Olivieri I, et al. Switching from infliximab to once-weekly administration of 50 mg etanercept in resistant or intolerant patients with ankylosing spondylitis: results of a fifty-four week study. *Arthritis Care Res.* 2006;55:812-6

