

La era de los agentes biológicos terapéuticos en reumatología

Elivette Zambrana-Flores, MD

Board Certified, Reumatología Pediátrica y Pediatría
 Presidenta Saliente Asociación de Reumatólogos de Puerto Rico
 Centro de Subespecialistas Pediátricos, Hospitales HIMA San Pablo
 Caguas y Bayamón 787.653.2224/787.620.4747



En los últimos años, la práctica de la reumatología se ha transformado por la introducción de los agentes biológicos terapéuticos. Estos han sido el resultado de nuestros nuevos conocimientos sobre el rol de diferentes moléculas de la respuesta inmunológica. Los problemas reumatológicos se presentan cuando hay una desregulación de esta respuesta. Así, los agentes biológicos tienen como blanco a las moléculas comprometidas con la inflamación.

Podemos dividir los agentes biológicos de acuerdo a su blanco. Los más comunes son:

- Los antagonistas de *TNF* (*tumor necrosis factor*);
- Los agentes anti interleucina-1 (*IL-1*);
- Los agentes anti interleucina 6 (*IL-6*); y
- Los agentes depletadores de células B.

Cada vez hay más terapias biológicas que forman parte de nuestro armamentario para tratar condiciones reumatológicas. A continuación, un breve repaso.

Antagonistas de TNF

La citokina *TNF* (*tumor necrosis factor*) se implica en la cadena inflamatoria de algunas condiciones reumatológicas. Se ha demostrado su rol en la patogénesis de artritis reumatoide, en la artritis idiopática juvenil, en la artritis psoriática, en la espondilitis anquilosante y en la uveítis. La *TNF* puede ser soluble o estar adherida a la membrana celular; ambas formas son biológicamente activas y pueden interactuar con cualquiera de los dos receptores identificados que se expresan en diversas células (receptores *TNF-1* y *TNF-2*).

Hasta hoy se han desarrollado 5 agentes bloqueadores de *TNF*: infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol y etanercept. Sus indicaciones aprobadas son artritis reumatoide y espondiloartritis.

Entre sus efectos adversos más comunes están las infecciones, la reactivación de tuberculosis latente, de linfoma y el empeoramiento de la función hepática en pacientes con el virus hepatitis B, entre otros.

Agentes anti interleucina 1 (*IL-1*)

La familia de interleucina 1 (*IL-1*) se compone de citoquinas, receptores y moléculas antagonistas. La *IL-1 α* se asocia a inflamación local y la *IL-1 β* a inflamación sistémica. Hay 2 receptores que median su acción, *IL-1RI* e *IL-1RII*, los que se expresan en macrófagos y linfocitos B. Su función principal es activar células inmunes que promueven la diferenciación de *Th* a *Th17*.

Ya se han desarrollado 3 antagonistas de *IL-1*: anakinra, canakinumab y rilonacept.

- Anakinra: es un antagonista del receptor *IL-1* aprobado para el tratamiento de artritis reumatoide;
- Canakinumab: es un *mAb* contra la *IL-1 β* , aprobado para la artritis sistémica idiopática juvenil y el síndrome periódico asociado en criopirina (*CAPS*);
- Rilonacept (*IL-1 Trap*): es una proteína fusionada recombinante que se une al ligando extracelular del receptor de *IL-1* y que actúa como receptor señuelo atrapando a ambas *IL-1 α* e *IL-1 β* . Está aprobado para síndromes periódicos asociados a criopirina (*CAPS*).

Entre sus efectos adversos figura la reacción local a la inyección y a infecciones virales y bacteriales.

Agentes anti interleucina 6 (*IL-6*)

La interleucina-6 tiene un rol clave activando varias células de la respuesta inmunológica. Su acción es mediante la interacción entre *IL-6* y su receptor.

Promueve la diferenciación de células B y la proliferación de células T, la supresión de células Treg (T reguladoras) y la activación de macrófagos.

Actualmente solo hay un antagonista de *IL-6*: tocilizumab. Su uso está aprobado para artritis reumatoide y artritis idiopática juvenil. Su perfil de seguridad es bueno. Sus efectos adversos más comunes son las infecciones y la activación de tuberculosis latente.

Bloqueadores de señal de coestimulación

La diferenciación de células T en células T efectoras requiere por lo menos de dos señales. Una es mediada por el *toll cell receptor* (*TCR*), mientras que la otra es una señal coestimuladora necesaria para su activación. Las moléculas coestimuladoras más importantes son CD80 y CD86. Este complejo CD80/CD86 es reconocido en la superficie de los linfocitos T. Su receptor es CD28 y su activación estimula la expresión de genes proinflamatorios. CTLA4-2 es otro receptor al que se une CD80/CD86. En su estructura es homólogo al CD28, pero su función es inhibir la activación de las células T contrarrestando las señales de *TCR* y CD28. CTLA-4 tiene más afinidad al receptor que CD28, por lo que inhibe la repuesta inmune.

Solo hay un agente con esta descripción: abatacept. Se trata de una proteína fusionada que consiste en el dominio de CTLA-4 y la porción modificada de la porción Fc del la IgG1 humana. Es un modulador selectivo de la señal coestimuladora de CD80/86-CD28 inhibiendo así la respuesta inmunológica.

Abatacept está aprobada para artritis reumatoide y artritis idiopática juvenil. Sus efectos adversos más comunes son infecciones y reactivación de tuberculosis latente, teniendo mayor riesgo los pacientes con enfermedades pulmonares obstructivas. Se debe descartar hepatitis viral antes de comenzar el tratamiento. No se le ha vinculado a malignidades.

Terapias de depleción de células B

Se han descrito alteraciones en las células B en varias condiciones autoinmunes, como artritis reumatoide y lupus sistémico eritematoso. Un defecto en tolerancia causa la acumulación de una gran cantidad de células B autoreactivas. La manera más sencilla de reducir el número de células B es con un anticuerpo directo contra ciertos marcadores de superficie. También se pueden utilizar como blancos las citoquinas relacionadas con su maduración.

En esta categoría se cuenta con rituximab, un anticuerpo quimérico de ratón y humano, cuyo blanco es CD20

que está expresado en más del 95% de células B. Está aprobado para artritis reumatoide.

Entre sus efectos adversos están la mayor incidencia de infecciones bacterianas y reacciones a su infusión. Está contraindicado en infección por virus de hepatitis B. Este agente se utiliza *off label* en algunas otras condiciones reumatológicas, como el lupus sistémico eritematoso y la miositis autoinmune.

En esta categoría también tenemos belimumab. Este es un anticuerpo constituido por IgG humana recombinante. Su mecanismo de acción es adherirse a la proteína *BLys* alterando así la activación, diferenciación y supervivencia de las células B maduras. Previene la interacción con su receptor. Está aprobado para uso en pacientes con lupus sistémico eritematoso.

Inhibidor de la janus quinasa (JAK)

El camino de señal *JAK-STAT* transmite información a través de la célula hacia los promotores de genes en el *DNA* celular. Consiste de tres componentes: receptor, *JAK* y el *signal transducer activator* (*STAT*). Este camino tiene un rol en la respuesta inflamatoria del sistema inmunológico. Los inhibidores de *JAK* tienen como blanco inhibir la encima *janus kinase* 1 y 3 (*JAK-1* y *JAK-3*) interfiriendo así con el camino de señal *JAK-STAT*, el cual influye en la transcripción del *DNA* celular.

En esta categoría está tofacitinib, que tiene aprobación para artritis reumatoide. Entre los efectos secundarios más comunes se encuentran posibles infecciones, reactivación de tuberculosis latente y linfomas.

Comentario

Es evidente que los medicamentos biológicos han revolucionado la práctica de la reumatología, y su efecto para un mejor desenlace de muchos problemas clínicos reumatológicos es indiscutible. Según conozcamos más acerca de la respuesta inmunológica en las condiciones reumatológicas, tendremos posiblemente nuevos objetivos para el desarrollo de terapias biológicas quizás cada vez más específicas.

Indudablemente, todavía hay mucho por aprender acerca del sistema inmunológico y de estas condiciones. Esperemos que se continúen desarrollando buenos agentes terapéuticos que sean efectivos y seguros para nuestros pacientes. 