

Reumatología actual:

La era de agentes biológicos terapéuticos

Elivette Zambrana-Flores, MD

Board Certified en Reumatología Pediátrica y Pediatría
Miembro de la Junta de la Fundación Puertorriqueña de Enfermedades Reumáticas
Ex Presidenta Asociación de Reumatólogos de PR
Centro de Subespecialistas Pediátricos Hospitales HIMA San Pablo
Caguas y Bayamón 787-653-2224/787-620



En los últimos años, la práctica de la reumatología se ha transformado por la introducción de los nuevos fármacos que conocemos como agentes biológicos terapéuticos. Estos vienen a ser el resultado de la investigación y al desarrollo de las diferentes moléculas de respuesta inmunológica.

Como ya se sabe, las condiciones reumatológicas se presentan al ocurrir una desregulación de esta respuesta inmunológica. Por ende, los agentes biológicos tienen como blanco a las moléculas involucradas en estos caminos de inflamación.

Los agentes biológicos terapéuticos se pueden clasificar de acuerdo al blanco u objetivo sobre el cual actúan:

- Los antagonistas de factor de necrosis tumoral (TNF);
- Los agentes antiinterleucina-1 (IL-1);
- Los agentes antiinterleucina 6 (IL-6);
- Los agentes bloqueadores de señal de coestimulación;
- Los agentes depletadores de células B;
- Los inhibidores de la janus quinasa (JAK); y
- Los agentes antagonistas de interleucina-17A (IL-17A).

Cada vez disponemos de un mayor número de terapias biológicas que se han vuelto parte de nuestro "armamentario" para poder tratar las condiciones reumatológicas.

A continuación, presentamos un breve repaso de estos fármacos.

Antagonistas de factor de necrosis tumoral (TNF)

La citocina *TNF* (factor de necrosis tumoral o *tumor necrosis factor*) ha sido implicada en la cadena inflamatoria de algunas condiciones reumatológicas. Se ha demostrado su rol en la patogénesis de enfermedades reumatológicas como la artritis reumatoide, la artritis idiopática juvenil, la artritis psoriásica, la espondilitis anquilosante y la uveítis.

TNF es tanto soluble como adherida a la membrana celular. Ambas formas están biológicamente activas y podrían interactuar con cualquiera de los dos receptores identificados: el receptor *TNF-1* (*TNFR-1*, *p55*) y el receptor *TNF-2* (*TNFR-2*, *p75*), los cuales se expresan en diversas células.

Hasta el momento, ya se han desarrollado 5 agentes bloqueadores de TNF:

- Infliximab;
- Adalimumab;
- Golimumab;
- Certrolizumab pegol; y
- Etanercept.

Estos tienen indicaciones aprobadas en:

- Artritis reumatoide;
- Artritis idiopática juvenil; y
- Espondiloartritis.

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

Agentes anti IL-1

La familia de interleucina-1 (*IL-1*) se compone de citocinas, receptores y moléculas antagonistas.

La *IL-1 α* está asociada a inflamación local, mientras que la *IL-1 β* está asociada a inflamación sistémica.

Hay dos receptores que median su acción: *IL-RI* e *IL-RII*. Estos se expresan en macrófagos y linfocitos B en forma membranosa y soluble. Su función principal es la activación de células inmunes que promueven la diferenciación de *Th* a *Th17*.

Hasta el momento, se han desarrollado tres agentes antagonistas de *IL-1*:

- Anakinra; es un antagonista del receptor *IL-1* no glucosilado que ya ha sido aprobado para el tratamiento de artritis reumatoide.
- Canakinumab; es un *mAb* que actúa contra la *IL-1 β* , y ha recibido aprobación para artritis sistémica idiopática juvenil y síndrome periódico asociado a la criopirina (*CAPS*).
- Riloncept (*IL-1 Trap*); es una proteína fusionada recombinante, la cual consiste de una proteína accesoria con un dominio que se une al ligando extracelular de receptor de *IL-1* y que actúa como receptor señuelo soluble, atrapando a ambas *IL-1 α* e *IL-1 β* . Tiene aprobación para el tratamiento de los síndromes periódicos asociados a la criopirina (*CAPS*).

Entre los efectos adversos de estos productos están la reacción local a la inyección y las infecciones virales y bacterianas.

Agentes anti-IL-6

La interleucina-6 (*IL-6*) tiene un rol clave al activar varias células de la respuesta inmunológica. Su acción ocurre mediante la interacción entre *IL-6* y su receptor, el cual puede ser soluble o adherido a la membrana celular. Esta interacción recluta las quinasas JAK con factores de transcripción STAT3 y SHP2. Esto

promueve la diferenciación de células B y la proliferación de células T (diferenciación a células *Th17* y *TCD8+*), la supresión de T reg y la activación de macrófagos.

En esta categoría disponemos de los siguientes agentes:

- Tocilizumab (aprobado para artritis reumatoide y artritis idiopática juvenil); y
- Sarilumab (aprobado para artritis reumatoide).

El efecto adverso más común de estos productos son las infecciones y también puede darse la activación de una tuberculosis latente.

Bloqueadores de señal de coestimulación

La diferenciación de las células T a células T efectoras requiere por lo menos de dos señales. La primera es mediada por el *toll cell receptor* (*TCR*) mientras que la segunda es una señal co-estimuladora necesaria para su activación.

Las moléculas co-estimuladoras más importantes son CD80 y CD86. Este complejo CD80/CD86 es reconocido en la superficie de los linfocitos T. Su receptor está en CD28 y su activación estimula la expresión de genes proinflamatorios. Además de CD28, el CTL4A-2 es un segundo receptor al cual se une el complejo CD80/CD86. Estructuralmente se trata de un homólogo al CD28, pero su función es inhibir la activación de las células T, contrarrestando las señales de *TCR* y CD28. CTLA-4 tiene una mayor afinidad al receptor que CD28, por lo que inhibe la respuesta inmune.

En la actualidad, solo hay un agente aprobado de este grupo:

- Abatacept (que está aprobado para artritis reumatoide y artritis idiopática juvenil). Abatacept es una proteína fusionada que consiste en el dominio de CTL4-A y la porción modificada de la porción Fc de la IgG1 humana. Es un modulador selectivo de la señal co-estimuladora de CD80/86-CD28, el cual de esa manera inhibe la respuesta inmunológica.

Sus efectos adversos más comunes son las infecciones y la reactivación de una tuberculosis latente. Por otro lado, los pacientes afectados por enfermedades pulmonares obstructivas tienen un mayor riesgo.

Antes de iniciar un tratamiento con este producto, se debe de evaluar la posibilidad de que haya una hepatitis viral latente. Este producto no ha sido vinculado a ninguna malignidad.

Terapias de depleción de células B

Las alteraciones en las células B han sido descritas en varias condiciones autoinmunes como es el caso de la artritis reumatoide y del lupus sistémico eritematoso.

Un defecto en tolerancia causa la acumulación de una cantidad grande de células B autorreactivas. La manera más sencilla de reducir el número de células B es usar un anticuerpo directamente en contra de ciertos marcadores de superficie como son CD19, CD20 y CD22. También se pueden utilizar como blanco las citoquinas involucradas en su maduración, como es el caso de BLys y APRIL.

En esta categoría, tenemos a:

- Rituximab (agente biológico aprobado para artritis reumatoide y ciertas vasculitis). Rituximab es un anticuerpo quimérico de ratón y humano cuyo blanco es CD20, que se encuentra expresada en más de un 95% de las células B. Entre sus efectos adversos está el aumento en incidencia en infecciones bacterianas y reacciones a su infusión. La infección por virus de hepatitis B es una contraindicación. Este agente se utiliza *off label* en algunas otras condiciones reumatológicas, como las siguientes: lupus sistémico eritematoso y miositis autoinmune.
- Belimumab (cuenta con aprobación para uso en pacientes de lupus sistémico eritematoso). Belimumab 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.

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: el receptor, la *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 enzima janus quinasa 1 y

3 (*JAK-1* y *JAK-3*) interfiriendo de esta manera con el camino de señal *JAK-STAT* el cual influye en la transcripción del *DNA* celular.

En esta categoría está:

- Tofacitinib; este producto tiene aprobación para artritis reumatoide.

Entre sus efectos secundarios más comunes están las posibles infecciones, así como una reactivación de tuberculosis latente y los linfomas.

Antagonista de interleucina-17A

La interleucina-17A regula la expresión de numerosos genes relacionados con la inflamación en células “blanco”, como los queratinocitos y los fibroblastos. Esto conduce a un aumento en la producción de quimiocinas, citocinas, péptidos antimicrobiales y otros mediadores que contribuyen a las características clínicas de enfermedades como la artritis reumatoide, la psoriasis y la artritis psoriásica.

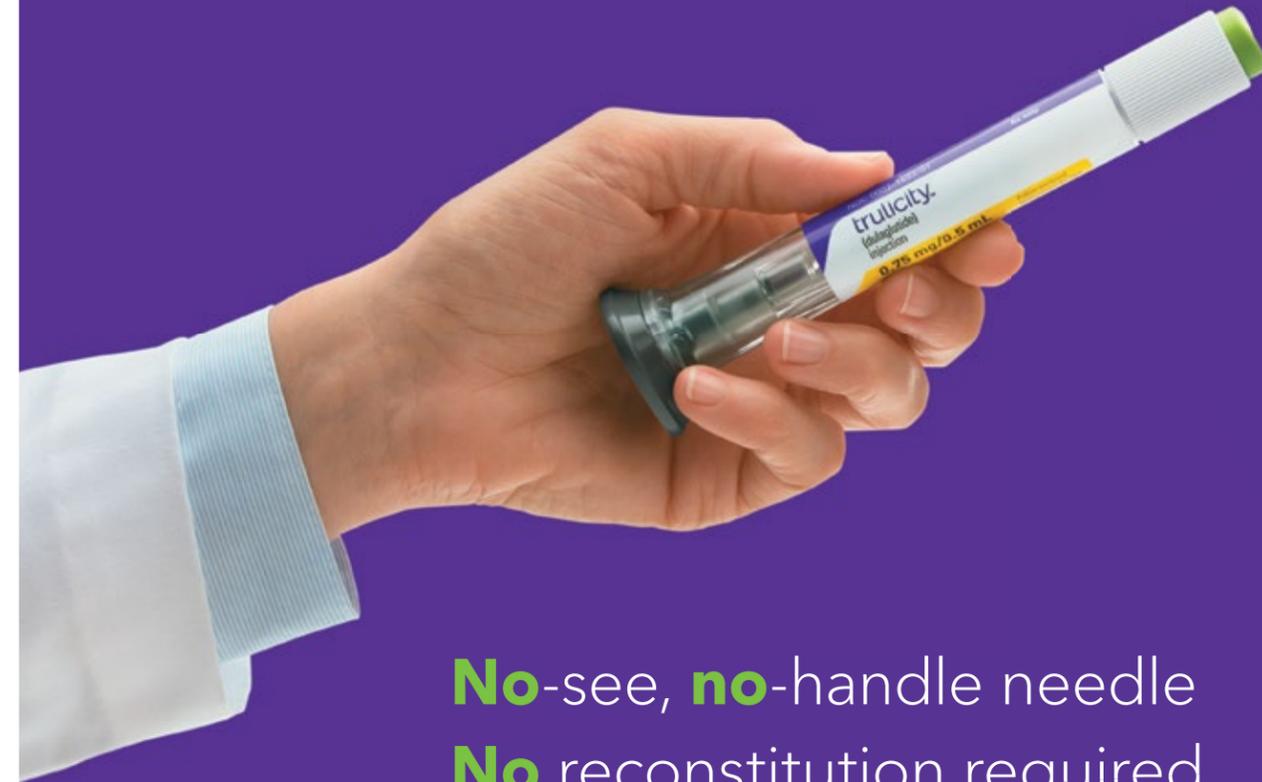
En esta categoría está:

- Ixekizumab (que acaba de recibir aprobación para uso en artritis psoriásica). Ixekizumab es un antagonista humanizado de IL-17.

Comentario

Es evidente que la era de los medicamentos biológicos ha revolucionado la práctica de la reumatología. Es indiscutible el efecto que han tenido al conducir a un mejor desenlace a muchas de las condiciones que vemos en nuestra especialidad. Según vayamos profundizando nuestro conocimiento sobre 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 puedan seguir desarrollando cada vez mejores agentes terapéuticos que sean efectivos y seguros para nuestros pacientes.



No-see, **no**-handle needle
No reconstitution required
No need to dial a dose^{1,2}

Trulicity® (dulaglutide) is a glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1 RA) that is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes.

Limitations of Use: Not recommended as first-line therapy for patients inadequately controlled on diet and exercise because of the uncertain relevance of rodent C-cell tumor findings to humans. Prescribe only if potential benefits outweigh potential risks. Has not been studied in patients with a history of pancreatitis; consider another antidiabetic therapy. Not for the treatment of type 1 diabetes mellitus or diabetic ketoacidosis. Not a substitute for insulin. Has not been studied in patients with severe gastrointestinal disease, including severe gastroparesis. Not for patients with pre-existing severe gastrointestinal disease.

Select Important Safety Information

WARNING: RISK OF THYROID C-CELL TUMORS

In male and female rats, dulaglutide causes a dose-related and treatment-duration-dependent increase in the incidence of thyroid C-cell tumors (adenomas and carcinomas) after lifetime exposure. It is unknown whether Trulicity causes thyroid C-cell tumors, including medullary thyroid carcinoma (MTC), in humans as human relevance of dulaglutide-induced rodent thyroid C-cell tumors has not been determined.

Trulicity is contraindicated in patients with a personal or family history of MTC and in patients with Multiple Endocrine Neoplasia syndrome type 2 (MEN 2). Counsel patients regarding the potential risk of MTC with the use of Trulicity and inform them of symptoms of thyroid tumors (eg, mass in the neck, dysphagia, dyspnea, persistent hoarseness). Routine monitoring of serum calcitonin or using thyroid ultrasound is of uncertain value for early detection of MTC in patients treated with Trulicity.

Please see Important Safety Information for Trulicity, including Boxed Warning about possible thyroid tumors including thyroid cancer, on following pages and accompanying Brief Summary of Prescribing Information. Please see Instructions for Use included with the pen.