

Actualidades médicas en Reumatología y su aplicación en América Latina: tratamiento de artritis reumáticas inflamatorias

Medical news in Rheumatology and its application in Latin America:
treatment of inflammatory rheumatic arthritis

Med. Katerin Paola Camacho Castillo^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-5458-824X>

Med. Tania del Pilar Martínez Verdezoto¹ <https://orcid.org/0000-0002-2425-6807>

Med. Karina Daisy Urbina Aucancela¹ <https://orcid.org/0000-0002-7307-0507>

Med. Cynthia Yesenia Urbina Aucancela¹ <https://orcid.org/0000-0002-9988-3063>

Med. Jairo Javier Callay Vimos² <https://orcid.org/0000-0001-7680-0360>

¹Hospital Alfredo Noboa Montenegro, Ecuador.

²Universidad Nacional de Chimborazo, Ecuador.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: kterinc2@hotmail.com

RESUMEN

En la actualidad los avances terapéuticos en las artritis inflamatorias son notables con la incorporación de nuevos fármacos que retrasan su progreso y mejoran la calidad de vida de los afectados. En esta revisión bibliográfica se describen los avances en Reumatología, en especial con el empleo de los medicamentos modificadores de la enfermedad en la artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante. Se revisaron las principales bases de datos, como *PubMed/Medline*, *SciELO* y *Scopus*; también las revistas biomédicas cubanas. Se hizo hincapié en los inhibidores de TNF α , antagonistas de IL-1 receptor, terapia de células B, inhibidores de IL-6 e inhibidores de JAK.

Palabras clave: artritis reumática, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, agentes antirreumáticos.

ABSTRACT

Currently, therapeutic advances in inflammatory arthritis are notable with the incorporation of new drugs that delay their progress and improve the quality of life of those affected. This literature review describes the advances in Rheumatology, especially with the use of disease-modifying medications in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. The main databases such as PubMed/Medline, SciELO and Scopus were reviewed; also the Cuban biomedical journals. Emphasis was placed on TNF α inhibitors, IL-1 receptor antagonists, B cell therapy, IL-6 inhibitors and JAK inhibitors.

Keywords: rheumatic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, anti-rheumatic agents

Recibido: 07/10/2019.

Aprobado: 19/11/2019.

Introducción

Los avances o progresos en medicina se definen según la perspectiva adoptada, pues para los prestadores de servicios sanitarios generalmente se relaciona con la disminución de las tasas de mortalidad y morbilidad, el incremento de la esperanza de vida y el desarrollo tecnológico; sin embargo, para los pacientes significa, por ejemplo, tener acceso a terapias efectivas que mejoren o curen su enfermedad y alarguen su vida.

También están los farmacólogos, biólogos, inmunólogos e ingenieros biotecnológicos que suscriben los avances, en la era biológica, del desarrollo terapéutico de compuestos moleculares que impacten en los genes y transformen el curso de enfermedades para lograr su control, en los anticuerpos monoclonales terapéuticos y la terapia génica, por poner algunos ejemplos.

Además, formando parte de las actualizaciones médicas, están algunas experiencias sobre el uso de productos terapéuticos, que muestran que, más allá de una combinación de moléculas, es necesario divulgar lo aportado por las investigaciones sobre la prescripción medicamentosa adecuada. Ahí está el rol de la fármaco vigilancia en la elección de los pacientes para los cuales son beneficiosos los productos y en el monitoreo de los efectos esperados o adversos.

Con el desarrollo acelerado de medicamentos y su disponibilidad en grandes poblaciones, en ocasiones no se evalúa primero la relación efectos adversos y beneficios. Un ejemplo, los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 en Reumatología, diseñados para estar desprovistos de los efectos gastrointestinales de los antiinflamatorios no esteroideos, aumentan la morbilidad y mortalidad cardiovascular en algunos pacientes en riesgo, en especial los tratados con bajas dosis de aspirina. ⁽¹⁾

Son muchos los ejemplos sobre actualidades en la Reumatología como los avances en el diagnóstico y tratamiento de las artritis inflamatorias, debido a una mejor comprensión de la patogenia de estos padecimientos, entre los que están la artritis reumatoide (AR), la espondilitis anquilosante (EA) y la artritis psoriásica (PsA), ^(2,3) que comparten procesos comunes, como el papel de la inflamación en la destrucción de las articulaciones. ⁽⁴⁾

El objetivo del presente artículo es mostrar una panorámica de las actualidades médicas en Reumatología y su aplicación en América Latina. Para ello el análisis se centró en los agentes biológicos que impactan positivamente en la salud de los pacientes reumáticos y brindan opciones más completas en su manejo, a la vez que se expande el conocimiento sobre las artritis inflamatorias.

Esta revisión se enfoca en los inhibidores de TNF α , los antagonistas del receptor de IL-1, la terapia de células B y los inhibidores de IL-6. ^(5,6)

Para conocer los detalles de su tratamiento, se deben revisar las recomendaciones de diferentes organizaciones, como Colegio Mexicano de Reumatología para el manejo de la EA, ⁽⁷⁾ Sociedad Española de Reumatología sobre el tratamiento en PsA ⁽⁸⁾ y *European League Against Rheumatism* (EULAR) para la AR. ⁽⁹⁾

Desarrollo

Métodos

Se revisaron las principales bases de datos como *PubMed/Medline* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>), *SciELO* (<https://scielo.org/es>) y *Scopus* (<https://www.scopus.com>); también las revistas biomédicas cubanas (<http://www.bvscuba.sld.cu/clasificacion-de-revista/revistas-cubanas>). Se utilizaron los descriptores en inglés: *rheumatic arthritis*, *rheumatoid arthritis*, *ankylosing spondylitis*, *psoriatic arthritis*, *antirheumatic agents* y sus equivalentes en español.

Artritis inflamatorias reumáticas

Estas enfermedades son progresivas, pues se asocian a dolor, pero si no se tratan adecuadamente se afecta la calidad de vida de los pacientes. ⁽⁶⁾ A pesar de ciertas similitudes, se proyectan como diferentes. Mientras que la AR resulta principalmente en la reabsorción de cartílagos y huesos, la PsA combina elementos destructivos con respuestas óseas anabólicas y la EA es la clásica enfermedad articular hipersensible, asociada con la aposición sustancial de huesos y cartílagos.

Estas artropatías inflamatorias son enfermedades autoinmunes frecuentes vinculadas a una progresiva discapacidad, complicaciones sistémicas, muerte prematura, elevada carga y altos costos socioeconómicos. ⁽²⁾

Con los avances actuales en la Reumatología se disponen de numerosos fármacos para el tratamiento de las artritis inflamatorias, caracterizadas por cambios estructurales de los huesos y cartílagos que provocan serias limitaciones en los pacientes y comprometen su calidad de vida.

Artritis reumatoide

La AR es una enfermedad inflamatoria autoinmune sistémica crónica de las articulaciones diartrodiales, determinada por hipertrofia de la membrana sinovial, pérdida osteocartilaginosa y deformación articular. ^(10,11) Aparte de las articulaciones, puede comprometer cualquier otro órgano y presentarse extraarticularmente en el 30% de los casos. ⁽¹²⁾ Su etiología resulta todavía desconocida, afecta a cerca del 1% de la población de caucásicos y a mujeres entre la tercera y cuarta décadas de vida. ⁽¹⁰⁾

Artritis psoriásica

La PsA es una enfermedad con una presentación clínica muy heterogénea por la diversidad de fenotipos músculo-esqueléticos que presenta (artritis periférica, enfermedad axial, entesitis, dactilitis), las manifestaciones extraarticulares, particularmente piel y uñas, pero también de otros órganos (uveítis, enfermedad intestinal inflamatoria). ⁽⁸⁾

El médico responsable de su diagnóstico y tratamiento debe ser el reumatólogo, pues es el especialista con mayor conocimiento y experiencia en el manejo clínico y terapéutico de esta enfermedad. Sin embargo, debido a la diversidad de su expresión clínica y a las comorbilidades asociadas, es importante realizar un manejo multidisciplinar del paciente.

Espondilitis anquilosante

La EA es una espondiloartropatía sistémica crónica autoinmune, caracterizada por inflamación del esqueleto axial, las grandes articulaciones periféricas y los dedos, más frecuente en hombres jóvenes. ⁽¹³⁾

Esta enfermedad afecta principalmente las articulaciones de la columna, lo que causa un crónico y severo dolor; además, en casos avanzados, puede fusionar las vértebras. Un notable progreso se ha alcanzado en la fisiopatología y tratamiento de esta enfermedad. Los medicamentos utilizados en el tratamiento de la AR y otras artritis inflamatorias son antiinflamatorios no esteroideos, esteroides y fármacos modificadores de la enfermedad.

(14)

Inhibidores o bloqueadores del factor de necrosis tumoral alfa

Los inhibidores de TNF α controlan eficazmente la inflamación que provocan estas enfermedades y, por lo tanto, previenen daños irreversibles en los tejidos y las discapacidades. Los estudios radiográficos y ensayos clínicos muestran que el daño articular progresivo puede detenerse en algunos pacientes. Estas condiciones y los pacientes se están dilucidando actualmente.

En la AR el tratamiento temprano con cualquiera de estos antagonistas, en combinación con metotrexato, conduce a una remisión de la enfermedad en un porcentaje considerable de pacientes. Los inhibidores de TNF pueden potencialmente prevenir la progresión radiológica y por lo tanto evitar la discapacidad. Sin embargo, la farmacocinética y los perfiles de unión de estos agentes son diferentes.

Aunque los inhibidores de TNF α son actualmente el estándar de oro de los agentes biológicos para los pacientes con artritis inflamatoria, todavía hay una serie de preguntas pendientes sobre cómo obtener el máximo beneficio de estos agentes.

El uso de productos biológicos en una etapa temprana del curso de la enfermedad puede inducir la remisión clínica en un cierto porcentaje de pacientes. ⁽¹⁵⁾ Los datos adicionales pueden estimular la modificación de las pautas y la práctica para aquellos pacientes con AR temprana que no responden suficientemente al tratamiento convencional.

Se necesita una vía bien definida en los sistemas de atención de salud para identificar a los pacientes en las primeras etapas de la enfermedad. Además, los médicos de familia y otros profesionales de la salud deben ser educados sobre los síntomas tempranos de las artritis inflamatorias, con un énfasis en la importancia de la remisión temprana a los reumatólogos para el diagnóstico y el tratamiento.

También se requieren estudios para determinar si los pacientes con comorbilidad o que toman otros medicamentos necesitan monitoreo para toxicidades específicas. Estos pacientes presentan una alta prevalencia de enfermedades asociadas cuando comienzan la terapia biológica.⁽¹⁶⁾

Los inhibidores de TNF α disponibles en la actualidad son adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab e infliximab. ^(6,9) Los efectos de estos inhibidores pueden depender de la expresión de TNF α en las articulaciones sinoviales y de la infiltración por las células inflamatorias que sintetizan TNF α . ⁽⁶⁾

El TNF α es una citoquina clave que interviene en la inflamación sistémica y el daño tisular. ⁽⁴⁾ Esta citoquina, componente de los reactantes de fase aguda, se expresa en monocitos, células B, linfocitos T, fibroblastos sinoviales, células NK, polimorfonucleares, mastocitos, células endoteliales y osteoblastos. ⁽¹⁷⁾ El TNF es una citoquina proinflamatoria presente en concentraciones más altas en pacientes con AR, EA y PsA, dolencias que se acompañan de mayor riesgo cardiovascular. ⁽⁴⁾

Para los pacientes que no responden adecuadamente al tratamiento convencional, la combinación de un agente biológico de TNF α , junto con metotrexato una vez a la semana, es particularmente efectiva. La potencia de los tratamientos anti-TNF en combinación con el metotrexato es tal que la remisión es un objetivo alcanzable en una proporción significativa de pacientes.

Etanercept

El etanercept es una proteína de fusión dimérica que consiste en la porción extracelular del receptor del TNF p75 humano, unido a la región Fc de la IgG1 humana.^(14, 18) El etanercept fue el primer agente biológico aprobado para la AR. Este agente se une y neutraliza el TNF soluble y unido a la membrana y a su proteína relacionada, la linfotoxina (LTa, antes conocida como TNF β). La unión de etanercept a las células que expresan TNF no produce lisis celular, en presencia de complemento o ausencia de este.

Etanercept está contraindicado en personas con infección o riesgo de infección. Son frecuentes las infecciones y reacciones en el sitio de inyección. Se administra vía subcutánea (SC) a dosis de 25 mg dos veces/semana o 50 mg semanalmente.^(14,15)

Anticuerpos monoclonales inhibidores de TNF α

Los otros inhibidores de TNF α , infliximab y adalimumab son anticuerpos monoclonales.⁽¹⁸⁾

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico ratón-humano, mientras adalimumab es un anticuerpo humano. Ambos agentes son específicos de TNF, pero no se unen a LTa.

El tratamiento de la AR con agentes anti-TNF α puede provocar la formación de autoanticuerpos, favorecer la vasculitis y, en muy raras ocasiones, producir complicaciones renales.⁽¹⁷⁾

Como un inhibidor del TNF α ampliamente utilizado, el infliximab tiene un registro profundo y establecido de datos de eficacia y seguridad. La amplia evidencia (de ensayos clínicos controlados aleatorios, grandes registros y estudios de vigilancia posteriores a la comercialización) muestra que infliximab trata eficazmente los signos y síntomas, proporciona una supresión rápida y prolongada de la inflamación, previene la progresión de la enfermedad observable radiológicamente y ofrece un perfil de seguridad aceptable en la AR, EA y PsA.

El infliximab puede interferir con la AR que progresa mediante la adición temprana de metotrexato en pacientes con curso agresivo. Puede considerarse un medicamento conocido en la campaña contra las enfermedades reumáticas inflamatorias.⁽¹⁹⁾

El primer anticuerpo terapéutico aprobado en 1998 para el tratamiento de enfermedades inflamatorias fue el infliximab. ⁽²⁰⁾ Este anticuerpo ha demostrado ser exitoso en el tratamiento de la AR y otras enfermedades inflamatorias. El infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico, el cual se une de manera específica, tanto a la forma soluble de la citoquina como también a la membrana celular, principalmente de macrófagos. La unión del anticuerpo a la citoquina bloquea su unión al receptor y además induce apoptosis de las células que presentan TNF α a nivel de la membrana celular.

Infliximab está contraindicado en TB activa o infecciones severas y en personas con moderada a grave insuficiencia cardíaca. ⁽¹⁵⁾ Entre sus reacciones adversas más frecuentes están infección viral, cefalea, infección del tracto respiratorio superior, sinusitis, dolor abdominal, náuseas. Se administra EV a dosis de 3 mg/kg con dosis iniciales a 0, 2 y 6 semanas y luego cada 8 semanas. Para enfermos con respuesta inadecuada después de 12 semanas de tratamiento, debe incrementarse la dosis por pasos a 1,5 mg/kg con un máximo de 7,5 mg/kg cada 8 semanas. ⁽¹⁵⁾ La frecuente formación de anticuerpos anti-infliximab ha llevado a la combinación de este medicamento con metotrexato, y no es utilizado como monoterapia. ⁽²¹⁾

El *Biologic Treatment Registry Across Canada* (BioTRAC), estudio multicéntrico prospectivo en pacientes con EA tratados con infliximab, encontró que estos presentaron reducción de la actividad de la enfermedad con el paso del tiempo y una duración más corta. ⁽¹⁹⁾

Adalimumab: es un anticuerpo IgG1 monoclonal recombinante que se une al TNF α humano, con alta afinidad, actúa tanto inhibiendo la unión de la citoquina a su receptor como eliminando las células que producen TNF α . ⁽¹⁴⁾ Se aplica de forma subcutánea, alcanzado el pico máximo a las 130 h después de la aplicación; se añade metotrexato a la terapia; se disminuye en el 20% el aclaramiento del adalimumab luego de la primera dosis y en 44%, después de múltiples terapias. ⁽²¹⁾

Adalimumab está contraindicada en infecciones severas como tuberculosis activa y en la insuficiencia cardíaca grave. Dentro de las reacciones adversas frecuentes están infecciones del tracto respiratorio, leucopenia, anemia, dislipidemia, cefalea, dolor abdominal, náuseas y vómitos, elevación de enzimas hepáticas, rash, dolor músculo-esquelético y en el sitio de inyección. Se administra SC en 40 mg por dosis cada semana.⁽¹⁵⁾

Un número sustancial de pacientes con AR no responden a adalimumab, debido a que probablemente desarrollan anticuerpos contra este fármaco.⁽⁵⁾

Golimumab está contraindicado en personas con tuberculosis activa e infecciones severas y pacientes con insuficiencia cardíaca grave.⁽¹⁵⁾ Reacciones muy frecuentes son infecciones del tracto respiratorio superior. Golimumab se administra SC en dosis de 50 mg cada mes y en personas > 100 kg; una dosis de 100 mg debe considerarse, si no hay una respuesta clínica adecuada después de 3-4 dosis.

Certolizumab pegol está contraindicado en personas con tuberculosis activa e infecciones severas y con insuficiencia cardíaca grave.⁽¹⁵⁾ Entre sus reacciones adversas están infecciones virales y bacterianas. Se administra SC en dosis iniciales de 400 mg a 0, 2 y 4 semanas, seguido de dosis de mantenimiento de 200 mg cada 2 semanas. Alternativamente, se administran 400 mg cada 4 semanas y una vez, cuando se confirme la respuesta clínica.

Antagonistas del receptor de IL-1

Interleuquina 1 (IL-1) es el prototipo de citoquina proinflamatoria: dos ligandos distintos (IL-1 α e IL-1 β) se unen al receptor 1 de IL-1 (IL-1R1), con la inducción de mediadores inflamatorios secundarios, como prostaglandinas, citoquinas y quimoquinas.⁽¹⁶⁾ La IL-1 α se presenta constitutivamente en células epiteliales y endoteliales, mientras la IL-1 β se induce en las células mieloides y liberadas después del clivaje de caspasa-1.⁽¹⁶⁾ La IL-1

tiene efectos inflamatorios que incluyen la inducción de la IL-6 y la ciclooxigenasa 2. ⁽¹⁴⁾ Durante los últimos años la inflamación mediada por IL-1 acompaña un amplio espectro de enfermedades que van desde las inflamatorias como la AR, hasta aterosclerosis. ⁽¹⁶⁾ La anakinra es un antagonista del receptor de IL-1; inhibe la IL-1. ⁽¹⁸⁾ Anakinra es una molécula IL-1Ra, recombinante, no glicosilada, que difiere de las IL-1Ra humanas en la adición de un residuo de metionina a su extremo amino terminal. Este agente se une a los receptores IL-1 y, por tanto, bloquea la unión de IL-1 α e IL-1 β . Anakinra se une tanto a los receptores solubles como de la célula. ⁽¹⁸⁾

En dosis SC de 100 mg proporciona evidentes beneficios clínicos. ⁽¹⁶⁾ Comparada con otros agentes biológicos, la anakinra es bastante segura, porque las infecciones oportunistas, como *Mycobacterium tuberculosis*, son raras, aun en poblaciones con riesgo. ⁽¹⁶⁾ Por su excelente perfil de seguridad y relativa corta duración de su acción, también se emplea como herramienta diagnóstica en enfermedades indefinidas mediadas por IL-1. ^(16, 21)

El 80% de la infusión se elimina por aclaramiento renal y las personas con insuficiencia renal tienen una disminución del aclaramiento del fármaco. ⁽²¹⁾ El reajuste de dosis o la frecuencia de las inyecciones deben ser modificados en estos pacientes. La hemodiálisis y la diálisis peritoneal parecen no eliminar cantidades importantes de este medicamento. Su eficacia ha sido evaluada, con resultados satisfactorios, en ensayos clínicos controlados en pacientes con AR, tanto en monoterapia, como combinada con metotrexato. ⁽¹⁶⁾

Terapia de células B

La terapia dirigida a las células B incluyen rituximab, anticuerpo monoclonal dimérico, cuya diana es la molécula de superficie CD20, expresada en las células B. ⁽⁶⁾ Su administración provoca una transitoria, pero casi completa, depleción de células B en la sangre periférica y una depleción parcial en la médula ósea y el tejido sinovial. Esto explica el riesgo de infecciones que presentan los pacientes tratados con este fármaco.

Se utilizó primero en el linfoma no Hodgkin y posteriormente se aprobó en el tratamiento de la AR, que no respondía adecuadamente a los medicamentos modificadores de la enfermedad, como los inhibidores de TNF α . Se requieren cursos repetidos de tratamiento en la AR para alcanzar eficacia óptima, aunque deben establecerse el esquema de tratamiento y las dosis óptimas. Su mecanismo de acción en la AR no se comprende bien.

Inhibidores de IL-6

Los inhibidores de IL-6 comprenden el relativamente nuevo agente tocilizumab, que inhibe la actividad de IL-6 e induce las células B regulatorias, lo que reduce la liberación de citoquinas proinflamatorias. ⁽²²⁾ La IL-6 es una citoquina proinflamatoria, responsable en parte del daño articular en AR.

El tocilizumab está contraindicado en infecciones severas. Las reacciones adversas son comunes e incluyen infecciones del tracto respiratorio superior e hipercolesterolemia. Se administra en dosis de 8 mg/kg cada 4 semanas. ⁽¹⁵⁾

Otros fármacos

El tofacitinib es un potente inhibidor selectivo de JAK (del inglés, *Janus kinase*), que inhibe preferentemente JAK1 y JAK3. ⁽²²⁾

Aunque el tofacitinib se ha evaluado en ensayos clínicos, no existían estudios que valoraran su efectividad en la AR en relación con el estándar de oro, los inhibidores del TNF α . Reed *et al.* ⁽¹¹⁾ encontraron que tofacitinib como monoterapia o con tratamiento combinado con metotrexato proporciona similar eficacia como tratamiento de tercera y cuarta líneas, además tofacitinib con metotrexato o sin él tuvo similar eficacia que los TNF α con metotrexato en tercera y cuarta opciones y el empleo concomitante con metotrexato mejoró la eficacia de los inhibidores de TNF α como segunda y tercera opciones.

Baricitinib es un inhibidor oral selectivo de JAK1 y JAK2, que pertenece a la familia de proteínas quinasas tirosina, que interviene en la transducción de señales de citoquinas involucradas en procesos inflamatorios, como la AR. ⁽²³⁾ Se aprobó para el tratamiento de AR de moderada a severamente activa en adultos de unos 50 países, incluyendo Europa, USA y Japón.

El estudio de 52 semanas *RA-BEAM study* (NCT01710358) en pacientes con AR activa y respuesta inadecuada a metotrexato demostró que 4 mg de baricitinib tenía mayor eficacia que el grupo con placebo y adalimumab. ⁽²⁴⁾ El ensayo clínico a doble ciegas comparó 3 grupos de pacientes con baricitinib (n=487), adalimumab (n = 330) y placebo (n = 488) más methotrexate.

Apremilast es una pequeña molécula que inhibe a la fosfodiesterasa 4 (PDE-4). ⁽⁸⁾ La inhibición de la PDE-4 aumenta los niveles intracelulares de monofosfato de adenosina cíclico (AMPC), modulando la expresión de citoquinas inflamatorias. Los datos de eficacia de apremilast en artritis periférica, sobre la base de resultados de los ensayos clínicos, parecen inferiores a la terapia biológica. La ausencia de datos sobre progresión radiográfica, la falta de experiencia en su uso y de estudios comparativos con FAME-c o biológicos provoca que actualmente haya dudas sobre su lugar en el algoritmo terapéutico de la PsA periférica.

Por otra parte, su perfil de seguridad es bueno y apoya su utilización en aquellos pacientes en los que, por la presencia de comorbilidades o antecedentes de infecciones severas, no se aconseja el uso de otras opciones terapéuticas. Además, puede favorecer la pérdida de peso (entre 5-10%), aspecto interesante en los pacientes con PsA y sobrepeso/obesidad.

⁽⁸⁾

El tratamiento de la AR y otras artritis inflamatorias se mantiene con el medicamento elegido a la dosis mínima efectiva, una vez lograda la remisión de la enfermedad, para evitar las recidivas. ⁽²⁵⁾ Estos pacientes deben ser monitorizados periódicamente para detectar la posible actividad o progresión de la enfermedad y las reacciones adversas a los medicamentos. Si la enfermedad está activa, si se inicia un nuevo tratamiento o no se alcanza el objetivo propuesto, cada 1-3 meses; posteriormente, cada 3-6 meses.

Es importante verificar la adherencia de los pacientes a la terapéutica prescrita, por el bajo nivel de cumplimiento por parte de los pacientes. ⁽²⁵⁾

Dentro de los inhibidores de la activación de linfocitos T se encuentra el abatacept, contraindicado en personas con infecciones. ⁽¹⁵⁾ Son comunes las infecciones del tracto respiratorio superior, como reacciones adversas.

Se administra EV a dosis de 500 mg para personas con menos de 60 kg; 750 mg para personas entre 60-100 kg, y 1000 mg para mayores de 100 kg. ⁽¹⁵⁾ Se inyecta al inicio a 0,2 y 4 semanas, luego cada 4 semanas. También se puede administrar SC a dosis de 125 mg una vez por semana, independientemente del peso.

Avances en Latinoamérica

En América Latina también se han dado pasos importantes para la actualización del quehacer de los profesionales dedicados a la reumatología, mediante la participación en congresos, jornadas, investigaciones y publicaciones, además de la incorporación de los avances científico-técnicos en la práctica cotidiana. A continuación, se comentan algunos resultados.

En el año 2015 se celebró un encuentro en Barranquilla, Colombia, en el cual participaron más de 600 delegados para discutir temas como la actualización de las guías de tratamiento en la AR y de los cambios fundamentales en que han ocurrido en el

diagnóstico y el tratamiento, ⁽²⁶⁾

así como con los factores de riesgo y la incorporación de nuevos métodos diagnósticos por imágenes. Este es un modo de llevar a la comunidad científica experiencias que deben ser compartidas.

Existen varios trabajos publicados por la Asociación Colombiana de Reumatología y la Asociación Colombiana de Infectología, con temas novedosos y actuales, de gran interés para los profesionales del gremio, pues aportan información valiosa, entre ellas una titulada “Anticuerpos monoclonales: desarrollo físico y perspectivas terapéuticas”, ⁽²⁷⁾ que analiza a profundidad los agentes biológicos y los resultados de su aplicación en pacientes reumáticos.

Otro país que ha contribuido en la región de América Latina para divulgar los avances en reumatología mediante publicaciones científicas es Costa Rica, del que se puede citar, entre otras, una actualización en artritis reumatoide, que enfrenta nuevas terapias antagonistas del factor de necrosis tumoral con terapias futuras inhibidores de la tirosina cinasa. ⁽²¹⁾ Del mismo modo, Ecuador también ha contribuido a la divulgación científica en esta especialidad, por ejemplo, con el trabajo titulado “Avances en la atención de salud a los pacientes con enfermedades reumáticas”. ⁽¹⁴⁾

Por otra parte, en esta región de las Américas se han dado importantes pasos en los tratamientos de algunas enfermedades reumáticas con el empleo de agentes biológicos, como el etanercept, el adalimumab o el infliximab, que por ser los más antiguos ya se cuenta con mayor experiencia de uso. Además, se introdujo un segundo grupo, entre ellos el rituximab y el abatacept y una tercera línea como el tocilizumab, golimumab y certolizumab.

Otro ejemplo de la aplicación de los adelantos científicos de la reumatología en el contexto de la América Latina son los proyectos de investigación en Cuba, entre ellos en el Centro de Ingeniería Molecular (CIM) del país, donde se desarrolló un nuevo fármaco en ensayos clínicos dirigidos al tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS), en especial en la AR.

En este contexto se creó por ese prestigioso centro el Th1, un AcM humanizado (iltolucimab), obtenido a partir de la modificación por ingeniería genética de su precursor murino el Th1 (Ior T1) quimérico, cuya efectividad clínica fue demostrada en pacientes con linfoma T cutáneo, psoriasis y AR. En el estudio desarrollado durante una década se identificó como blanco de la terapéutica en la AR al linfocito T, que expresa el clúster de diferenciación CD6. ⁽²⁸⁾

Para medir de una forma más fina y objetiva las discapacidades producidas por la AR, también en Cuba se adaptó y validó una versión del *Health Assessment Questionnaire* (HAQ), el (HAQ-CU), con la finalidad de contar con un instrumento clinimétrico propio, eficaz, sencillo y rápido en su aplicación, válido y confiable para evaluar evolutivamente los cambios que se produzcan en el tiempo entre pacientes con AR.

En el Centro Nacional de Reumatología de Cuba se realizó un estudio fase I/II para evaluar la seguridad y la eficacia del anticuerpo monoclonal humanizado T1h Anti-CD6 como monoterapia en pacientes con AR activa, en el que se observó que el efecto del tratamiento sobre las articulaciones inflamadas fue más marcado que sobre las articulaciones dolorosas. ⁽²⁸⁾

En el seguimiento de los pacientes se comprobó que la mejoría clínica se prolongó hasta al menos 10 semanas después de terminado el tratamiento. Los eventos adversos más frecuentes fueron fiebre, escalofríos y cefalea; se presentaron con mayor frecuencia asociados a la primera administración (típicos de una reacción infusional) y se clasificaron, según su intensidad, en ligeros y moderados. No se observaron signos de inmunosupresión.

Dados los resultados obtenidos a las 24 semanas de seguimiento, se consideró oportuno realizar un estudio prospectivo que permitiera evaluar el comportamiento de las variables clínicas y la capacidad funcional hasta 2 años después de concluido el ensayo clínico, teniendo en cuenta que a partir de ese momento se establecerían nuevas estrategias terapéuticas, de acuerdo con el comportamiento clínico. ⁽²⁸⁾ Estas experiencias son compartidas con otros países de la región.

En Argentina, un estudio de Fornaro *et al.* ⁽¹⁰⁾ encontró una sobrevida promedio de la terapia biológica de aproximadamente 7 años en los pacientes con PsA; el adalimumab resultó el agente que mostró una sobrevida mayor. La única variable asociada a menor sobrevida fue la edad de los pacientes ≥ 55 años. El índice de masa corporal de los pacientes ≥ 30 solamente mostró una tendencia a menor sobrevida.

Una evaluación de tecnología sanitaria en Argentina encontró que la seguridad y eficacia del tocilizumab, para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular, es similar a etanercept, abatacept y adalimumab, además de estar indicado concomitantemente con metotrexato. ⁽¹²⁾

Una revisión consecuente de autores colombianos ⁽²⁹⁾ revisó la farmacogenómica de etanercept, infliximab, adalimumab y metotrexato en AR. Se identificaron 23 polimorfismos de relevancia clínica en diferentes poblaciones.

El estudio de Bautista-Molano *et al.* ⁽³⁰⁾ determinó el perfil epidemiológico de 1 652 pacientes colombianos (promedio de edad de 58 años y tiempo de evolución de 9 años) con AR, evaluados en una clínica especializada de atención integral.

Se ha demostrado el valor terapéutico de alcanzar una rápida y amplia supresión de las vías proinflamatorias durante la fase precoz de la artritis con el bloqueo de citoquinas como TNF α o IL-6, lo que lleva a una remisión sustancial en alrededor de un tercio de los pacientes afectados. ⁽³¹⁾ Por tanto, en los últimos tiempos se han logrado grandes avances, no solo en el tratamiento de las artritis reumáticas, sino en la prevención secundaria y terciaria, tanto en América Latina como en el resto del mundo.

Conclusiones

Los múltiples progresos de la Reumatología han reportado beneficios a nivel mundial y en Latinoamérica. Actualmente, la incorporación de técnicas de la biología molecular e ingeniería genética ha permitido ampliar el papel terapéutico de los nuevos medicamentos en las artritis inflamatorias y la modificación de protocolos de actuación.

El uso adecuado de fármacos modificadores de la enfermedad en las artritis inflamatorias, como los inhibidores de TNF α y otros inhibidores de citoquinas proinflamatorias y de linfocitos, ha modificado el pronóstico de estos pacientes y mejorado sustancialmente su calidad de vida e incluso su supervivencia. Sin embargo, por las posibles reacciones adversas asociadas a su uso, los pacientes deben evaluarse clínica y paraclínicamente de forma periódica.

Referencias Bibliográficas

1. Farkouh ME, Greenberg BP. An evidence-based review of the cardiovascular risks of non-

steroidal anti-inflammatory drugs. Am J Cardiol. 2009 [citado 10 /10/2019]; 103 (9):1227-37.

Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.01.014>

2. Ntusi NAB, Francis JM, Sever E, Liu A, Piechnik SK, Ferreira VM, *et al.* Anti-TNF modulation reduces myocardial inflammation and improves cardiovascular function in systemic rheumatic diseases. Int J Cardiol. 2018[citado 10/09/2019]; 270: 253-259. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.06.099>

3. Martínez Téllez G, Torres Rives B, Alexis Gómez J, Prada Hernández DM, Sánchez Rodríguez V. Eficacia diagnóstica de anticuerpos antipéptidos citrulinados de segunda y tercera generaciones para la artritis reumatoide. Rev Habanera Cienc Méd. 2018 [citado 12/09/2019]; 17(4):540-554. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2192>

4. Bankó Z, Pozsgay J, Gáti T, Rojkovich B, Ujfalussy I, Sármay G. Regulatory B cells in rheumatoid arthritis: Alterations in patients receiving anti-TNF therapy. Clin Immunol. 2017[citado 12/09/2019]; 184: 63-69. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521661616305605>

5. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, Stapel S, Lems WF, Aarden L, *et al.* Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2007[citado 12 /10/2019]; 66(7): 921-926. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.065615>

6. Camacho Castillo KP, Martínez Verdezoto TD, Ortiz Granja LB, Urbina Aucancela KD. Artritis reumatoidea en el adulto mayor. Rev Cubana Reumatol. 2019 [citado 2/12/2019];21(3). Disponible en: <http://www.revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/705>

7. Reyes Cordero G, Enríquez Sosa F, Gomez Ruiz C, Gonzalez Diaz V, Castillo Ortiz JD, Duran Barragán S, *et al.* Recomendaciones del Colegio Mexicano de Reumatología para el manejo de las espondiloartritis. *Reumatol Clin.* 2019[citado 2/09/ 2019];15(6).Disponible en:

<https://www.clinicalkey.es/#!/content/playContent/1s2.0S1699258X19300804?returnurl=null&referrer=null>

8. Torre Alonso JC, Díaz Del Campo Fontecha P, Almodóvar R, Cañete JD, Montilla Morales C, Moreno M. *et al.* Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre el tratamiento y uso de terapias sistémicas biológicas y no biológicas en artritis psoriásica. *Reumatol Clin.* 2018[citado 10/09/2019]; 14(5):254-268. Disponible en:

<https://www.reumatologiaclinica.org/es-pdf-S1699258X17302310>

9. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Maxime Dougados M. *et al.* EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017 [citado 12/01/2019]; 76 (6): 960–977. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210715>

10. Fornaro M, Dal Pra F, Schneeberger EE, Cerda O, Landi M, Correa MA. *et al.* Patrones de tratamiento, sobrevida y efectividad a largo plazo de agentes biológicos en pacientes con Artritis Psoriásica. *Rev Argentina Reumatol.* 2018 [citado 15/11/2019] ; 29(3): 18-23. Disponible en:

http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2362-36752018000300004&lng=es

11. Reed GW, Gerber RA, Shan Y, Takiya L, Dandreo KJ, Gruben D. *et al.* Real-World

Comparative Effectiveness of Tofacitinib and Tumor Necrosis Factor Inhibitors as Monotherapy and Combination Therapy for Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther.* 2019[citado 25 /02/2019];6(4):573-586. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6858427/>

12. García Munitis P. Evaluación de tecnología sanitaria: informe de respuesta rápida: Tocilizumab para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular. *Rev Argentina Reumatol.* 2018 [citado /11/ 2019] ; 29(2): 10-15. Disponible en:

http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S236236752018000200004&lng=es

13. Zhu W, He X, Cheng K, Zhang L, Chen D, Wang X. *et al.* Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments. *Bone Res.* 2019 [citado 25/02/ 2019]; 7: 22. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6804882/?report=reader>

14. Cando Ger AE, Valencia Catacta EE, Segovia Torres GA, Tutillo León JA, Paucar Tipantuña LE, Zambrano Carrión MC. Avances en la atención de salud a los pacientes con enfermedades reumáticas. *Rev Cubana Reumatol.* 2018 [citado 10/10/2019]; 20(3):43. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1467763>

15. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for rheumatoid arthritis not previously treated with DMARDs or after conventional DMARDs only have failed (TA375); 2019 Disponible en:

<https://www.nice.org.uk/guidance/ta375/resources/adalimumab-etanercept-infliximab-certolizumab-pegol-golimumab-tocilizumab-and-abatacept-for-rheumatoid-arthritis-not-previously-treated-with-dmards-or-after-conventional-dmards-only-have-failed-pdf-82602790920133>

16. Cavalli G, Dinarello CA. Anakinra Therapy for Non-cancer Inflammatory. *Front Faramacol.* 2018[citado 22/02/ 2019]; 9:1157. Disponible en

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6232613/pdf/fphar-09-01157.pdf>

17. Ammar A, Zafar Ahmed Mahmood H, Shahid Z, Jain R, Chen G. Etanercept-associated Nephropathy. *Cureus*. 2019 [citado 11/09/2018]; 11(8):5419. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6795349/pdf/cureus-0011-00000005419.pdf>

18. Calabrese LH. Molecular differences in anticytokine therapies. *Clin Exp Rheumatol*. 2003[citado 11/09/2018]; 21: 241-248. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/14bd/63d9862ad7302e0447850bdfa8bc3be7db6c.pdf>

19. Rahman P, Choquette D, Bensen WG, Khraishi M, Chow A, Zummer M, *et al*. Biologic Treatment Registry Across Canada (BioTRAC): a multicentre, prospective, observational study of patients treated with infliximab for ankylosing spondylitis. *BMJ Open*. 2016 [citado 19 /03/2019]; 6:009661. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4823435/pdf/bmjopen-2015-009661.pdf>

20. Langjahr Patricia, Sotelo Pablo. Presente y futuro de los anticuerpos recombinantes terapéuticos. *Mem Inst Investig Cienc Salud*. 2016 [citado 15 /11/2019]; 14(2): 110-121. Disponible en: <http://scielo.iics.una.py/pdf/iics/v14n2/v14n2ar4.pdf>

21. Dhariana Acón D, Zapata N, Méndez A. Artritis reumatoide. *Rev Médica de Costa Rica y Centroamérica*. 2012 [citado 29/03/2019]; LXIX(602):299-307. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenl.cgi?IDARTICULO=35507>

22. Lee YX, Kwan YH, Lim KK, Tan CS, Lui NL, Phang JK. *et al*. A systematic review of the

association of obesity with the outcomes of inflammatory rheumatic diseases. Singapore Med J. 2019[citado 12/12/2019]; 60(6):270-280. Disponible en: <http://www.smj.org.sg/sites/default/files/SMJ-60-270.pdf>

23. Tanaka Y, Fautrel B, Keystone EC, Ortmann R, Xie L, Zhu B. *et al.* Clinical outcomes in patients switched from adalimumab to baricitinib due to non-response and/or study design: phase III data in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2019[citado 12/09/2019]; 78:890–898. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6585288/pdf/annrheumdis-2018-214529.pdf>

24. Taylor PC, Lee YC, Fleischmann R, Takeuchi T, Perkins EL, Fautrel B. *et al.* Achieving Pain Control in Rheumatoid Arthritis with Baricitinib or Adalimumab Plus Methotrexate: Results from the RA-BEAM Trial. J Clin Med. 2019 [citado 04 /06/2019]; 8(6): 831. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6617097/pdf/jcm-08-00831.pdf>

25. Ruiz Mejía C, Parada Pérez AM, Urrego Vásquez A, Gallego González D. Adherencia al tratamiento en artritis reumatoide: condición indispensable para el control de la enfermedad. Rev Cubana Med Gen Integr. 2016 [citado 15/09/ 2019]; 32(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252016000300015&lng=es

26. Caballero CV. Artritis Reumatoide. Retos y Soluciones en América Latina. 2015 [citado 11/01/ 2017] Disponible en: <http://carvica1.blogspot.com/2015/01/retos-y-soluciones-de-la-ar-en-america.html>

27. Machado NP, Téllez GA, Castaño JC. Anticuerpos monoclonales: desarrollo físico y perspectivas terapéuticas. Infect. 2006 [citado 22/09/ 2018]; 10(3): 186-197. <http://www.revistainfectio.org/index.php/infectio/article/view/174/150>

28. Prada Hernández DM, Rosabal Callejas N, Molinero Rodríguez C, Gómez Morejón JA, Hernández Cuellar IM, López Mantecón AM. et al. Artritis Reumatoide: beneficios clínicos observados en pacientes tratados con anticuerpo monoclonal Itolizumab. (T1h mAB), 2 años después de recibir tratamiento. Rev Cubana Reumatol. 2011 [citado 12/09/2019];13(17). Disponible en:

<http://www.revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/30/35>

29. Puentes Osorio Y, Amariles P, Aristizabal Bernal BH, Pinto Peñaranda LF, Calleja Hernández MÁ. Farmacogenómica de etanercept, infliximab, adalimumab y metotrexato en artritis reumatoide. Revisión estructurada. Rev Colombiana Reumatol. 2018 [citado 15/11/2019] ;25(1): 22-37. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcreu.2017.08.004>

30. Bautista Molano W, Fernández Avila D, Jiménez R, Cardozo R, Marín a, Ruiz O, et al. Perfil epidemiológico de pacientes colombianos con artritis reumatoide evaluados en una clínica especializada de atención integral. Reumatol Clín.2015 [citado 15/11/ 2019];12(6): 313-318.Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2015.11.009>

31. Ridgley LA, Anderson AE, Pratt AG. What are the dominant cytokines in early rheumatoid arthritis? Curr Opin Rheumatol. 2018[citado 26/01/ 2019]; 30(2): 207–214. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5805125/pdf/corhe-30-207.pdf>