



Agentes Biológicos en Artritis Reumatoide

Sheyla Escobedo Calderón

Siendo la Artritis Reumatoide (RA) una de las inflamaciones articulares más comunes y con más corto plazo de vida (de 10 años), son sus herramientas terapéuticas un tema de gran interés en la práctica clínica, como lo fueron la aspirina hasta 1950, los corticosteroides, y las drogas antireumáticas modificadoras de enfermedad (DMARDs), revolucionando el manejo de la RA, lo son ahora los "agentes biológicos" el más importante avance en el tratamiento de RA, que además de atacar puntos clave envueltos directamente en la patogénesis de RA, son altamente específicos y más tolerados que las terapias estándar, aunque no se deben descuidar los posibles efectos colaterales incluyendo el posible desarrollo de infecciones.

Agentes biológicos, es un término que denomina a los agentes terapéuticos que tienen el potencial de inhibir el comportamiento de citoquinas, activación celular y la transcripción de genes por varios mecanismos. El primero de los dos agentes terapéuticos para RA fueron agentes inhibidores del TNF- α llamados Etanercept e Infliximab. Agentes más nuevos que éstos fueron desarrollados como Anakinra, una forma recombinante del antagonista del receptor de IL-1, y Adalimumab, un anticuerpo monoclonal contra el TNF- α .

Citoquinas tales como TNF- α , IL-1, IL-6, e IFN- γ son algunas de las más importantes citoquinas que se han visto envueltas en la inflamación crónica articular. El TNF- α producido principalmente por monocitos y macrófagos, se une a cualquiera de sus dos receptores, el p75 y el p55 dos proteínas transmembrana a través de las cuales median una de sus dos señales posibles, apoptosis o la activación de genes envueltos en inflamación a través del factor de transcripción NF-kB, disparando la producción de otras citoquinas o moléculas de adhesión, colagenasas o la diferenciación de osteoclastos, por eso el bloqueo del TNF produce un efecto más global sobre la inflamación que el bloqueo de otras citoquinas. Otra citoquina implicada es la IL-1 producida por monocitos y macrófagos, tiene la capacidad de unirse a dos receptores de la superficie celular el de tipo I y el de tipo

IL-6, tal como el TNF es una citoquina pro-inflamatoria, que tiene efectos similares, a menudo ejercen efectos aditivos o sinérgicos. IL-6 citoquina inflamatoria producida por LT, monocitos, macrófagos y fibroblastos sinoviales, permite la maduración final de LB en células plasmáticas, y por último IFN- γ , proveniente de LT actúa con una variedad de otras células en la sinovia de pacientes con RA, ésta induce la presentación de MHC II por APCs.

Como agentes biológicos bloqueadores del TNF- α tenemos Etanercept, Infliximab, Adalimumab. Etanercept es la fusión de proteínas diméricas como el receptor soluble tipo II del TNF, p75 y la porción Fc de la IgG1 humana el cual le confiere un tiempo de vida media mas larga como de 4,8 días, su acción primaria consiste en unirse e inactivar al TNF unido a la célula y al soluble y a la linfotóxina-a. Infliximab (Remicade), es un anticuerpo monoclonal quimérico (75% humano+ 25% ratón) contra TNF- α , aunque en estudios iniciales, hubo una respuesta de anticuerpos dirigida contra el componente murino en 17% de los pacientes cuando se administró éste solo, pero una combinación con MTX suprimió considerablemente esta respuesta. Adalimumab, es el primer anticuerpo monoclonal completamente humano, indistinguible de la IgG1 humana, posee alta afinidad y especificidad para el TNF- α . Como tal es pobremente inmunógeno comparado con Infliximab y por lo tanto no necesita la administración concomitante de inmunosupresores como el MTX. En estudios se encontró ser más efectiva su administración sola que en combinación con MTX. Por otro lado como antagonistas de la IL-1, tenemos a Anakinra (Kinaret), es una forma recombinante de IL-1R α que compite con la unión de la IL-1 a su receptor sobre la superficie celular, pero a diferencia de ésta no produce señalización intracelular. Un inconveniente importante es su tiempo de vida media (6 horas), lo cual lo hace dependiente de una administración de altas dosis para mantener el efecto terapéutico.

Los antagonistas de citoquinas son indicados en pacientes con RA resistente, nos referimos con resistente al fallo en el uso de al menos dos DMARDs, con dosis adecuadas en una período de al menos 6 meses, e indicados también en RA incipiente (menos de 3 años). Siendo la aterosclerosis, la mayor causa de mortalidad en pacientes con RA, los antagonistas de citoquinas han mostrado respuestas favorables a la disfunción endotelial en estos pacientes.

Como lo señalamos al inicio no debemos dejar de lado los efectos colaterales, ya que las citoquinas son importantes en la inmunidad contra infecciones, el

consumo de antagonistas de citoquinas, aumentan el riesgo de contraerlas. Sobre 500 000 pacientes que han recibido agentes biológicos hasta la fecha hubieron reportados 230 casos de tuberculosis, la mayoría de ellos tomando Infliximab, más infecciones ocurrieron con el uso de Infliximab que con Etanercept. El uso de inhibidores del TNF- α se complica con la ocurrencia de infecciones recurrentes como micobacterias atípicas, histoplasma, listeria, neumocistis, coccidioides, aspergillus, nocardia, candida y CMV.

En el estado que nos encontramos, de desconocer aún el agente causante de la RA, hemos mejorado en la patogénesis, lo cual nos abre puertas a nuevas terapias. Los agentes biológicos retardan la progresión de la enfermedad y son el mayor avance en el tratamiento de RA, por atacar blancos específicos, la terapia es más eficaz y más específica. Nuevos agentes biológicos están siendo estudiados, que prometen darnos nuevas alternativas, debemos por lo tanto estar alertas y continuar estudiándolos.