

Inhibidores del factor de necrosis tumoral

Resumen

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica de etiología desconocida, caracterizada principalmente por hiperplasia sinovial, fenómenos patológicos inmunes y destrucción progresiva de articulaciones. Los factores disparadores de muchas enfermedades autoinmunes son desconocidos, pero uno de los mediadores clave de la inflamación en procesos inflamatorios crónicos es el factor de necrosis tumoral alfa, el cual actúa como conductor para la inflamación que daña el cartílago y el hueso.

El tratamiento busca aliviar el dolor, reducir la inflamación, proteger las estructuras articulares, mantener la función y controlar la afectación sistémica. La terapia no tiene carácter curativo y ha estado dirigida a la supresión inespecífica del proceso inflamatorio con intención de reducir los síntomas y prevenir la lesión progresiva de estructuras articulares.

Se ha desarrollado un nuevo grupo de medicamentos útiles en la artritis reumatoide severa activa, cuando otros medicamentos de primera línea han fracasado: se conocen como Inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral alfa. Se presentaran tres de estos fármacos (Adalimumab, Infliximab y Etanercept) con su novedoso mecanismo de acción, sus indicaciones adicionales aprobadas, su toxicidad, y la evidencia clínica disponible de eficacia en la artritis y en otras enfermedades en que se vienen ensayando.

Palabras clave: antineoplásicos, inhibidores factor de necrosis tumoral, artritis reumatoide.

Recibido para publicación: 20-10-2006

Aceptado para publicación: 20-11-2006

Jorge Enrique Machado Alba

Médico, Especialista en Epidemiología, Director Grupo de Investigación en Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Profesor Titular, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira. Departamento de Farmacoepidemiología, Audifarma S.A.

Juan Carlos Moncada Escobar.

Médico, Especialista en Auditoría en Salud y Gerencia de la Calidad. Director Departamento de Farmacoepidemiología, Audifarma S.A.

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica de etiología desconocida, caracterizada principalmente por hiperplasia sinovial, fenómenos patológicos inmunes y destrucción progresiva de las articulaciones comprometidas. La prevalencia de AR es aproximadamente del 0,8% de la población y afecta a las mujeres con una frecuencia tres veces superior que a los varones. La prevalencia aumenta con la edad avanzada. La AR se encuentra en todo el mundo y en todas las razas. Varios tipos de células están envueltas en su patogénesis, incluyendo linfocitos T y células endoteliales (1).

Aunque los factores disparadores de muchas enfermedades autoinmunes son desconocidos, uno de los mediadores clave de la inflamación en los procesos inflamatorios crónicos es el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), el cual actúa como conductor para la inflamación que daña el cartílago, el hueso y la mucosa del intestino. La inhibición del TNF α lleva a significativa mejoría clínica y reducción del daño (2).

El tratamiento tiene como objetivos aliviar el dolor, disminuir la inflamación, proteger las estructuras articulares, mantener la función y controlar la afectación sistémica. Debido a que la etiología y la patogenia aún no son claras y se desconocen los mecanismos de acción de muchos de los fármacos utilizados, el tratamiento es de tipo empírico. Ninguna de las intervenciones terapéuticas tiene carácter curativo y han estado dirigidas a la supresión inespecífica del proceso inflamatorio con la intención de mitigar los síntomas y a la prevención de la lesión progresiva de las estructuras articulares.

El tratamiento ha incluido antiinflamatorios no esteroideos (AINE: aspirina y otros), antirreumáticos modificadores de la enfermedad (ARME: sales de oro, d-penicilamina, antipalúdicos, sulfasalazina y metotrexato), glucocorticoides, inmunosupresores (azatioprina y ciclofosfamida) y recientemente se han incorporado los inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti TNF: adalimumab, infliximab, etanercept).

Los anti TNF son recomendados para el tratamiento de AR severa activa después que una adecuada utilización de antirreumáticos modificadores de la enfermedad (ARME) ha fallado. Las guías

internacionales recomiendan que dos ARME en una dosis adecuada por el tiempo apropiado (excepto que no sean tolerados o estén contraindicados) deberían ser utilizados antes de que estén indicados los anti TNF (2).

En Colombia existe un listado de medicamentos para las personas afiliadas al Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) que contiene un importante número de medicamentos antirreumáticos. Existe un rápido y creciente desarrollo de estos fármacos que ofrecen nuevas perspectivas de tratamiento los cuales aún no están disponibles para su utilización por parte del SGSSS, razón por la cual para acceder a estos, los prescriptores deben hacer solicitudes especiales a través Comités Técnico Científicos (CTC) o tutelas (3).

Se hará una revisión de estos nuevos medicamentos que han aportado un importante valor terapéutico en el manejo de esta enfermedad.

ADALIMUMAB (Código ATC: L04AA17, en jeringa prellenada de 0.8 ml que contiene 40 mg). Es un nuevo antirreumático utilizado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (ARME). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato y otros agentes ARME (4). Es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina humana (IgG1) recombinante que se une específicamente al TNF-alfa y neutraliza su función biológica al bloquear su interacción con los receptores p55 y p75 para FNT de superficie celular. No se une a la linfotoxina beta (TNF-beta) (5).

El tratamiento no deberá iniciarse en pacientes con infecciones activas crónicas o localizadas. Se deberá aconsejar a las mujeres en edad fértil evitar el embarazo durante el tratamiento. Durante la lactancia, se deberá decidir entre interrumpir la lactancia o el fármaco, tomando en cuenta la importancia de la medicación de la madre (4). Las reacciones adversas más importantes son dolor leve en el sitio de la aplicación, o erupción cutánea en el área, con prurito y eritema leve (20%), astenia, hipertensión, arritmias, precordialgia, pericarditis, edemas, síncope, confusión, esclerosis múltiple, parestesias, celulitis, deshidratación, desordenes menstruales, esofagitis, sangrado digestivo, granulocitopenia, pancitopenia,

colecistitis, cataratas, broncoespasmo, adenomas y predisposición a infecciones respiratorias altas, sinusitis, tuberculosis, infecciones urinarias (5). Se encontró que pueden elevar los niveles de colesterol total y HDL en tratamientos cortos (6) y se han reportado casos de neuritis óptica (7).

Evidencias de respuesta: Adalimumab ha reducido la actividad de la AR en monoterapia o en terapia combinada con metotrexate. En ensayos a largo plazo, se encontró que la respuesta clínica se mantuvo por más de 5 años. En AR temprana tiene eficacia similar a metotrexate. Sin embargo, adalimumab fue más efectivo que metotrexate en la prevención de la progresión radiográfica. La terapia con adalimumab en formas tempranas de AR puede reducir los costos asociados al curso crónico de la enfermedad (8). La terapia combinada de adalimumab con metotrexate en AR es más efectiva que adalimumab solo (9).

Otros usos en investigación: Adalimumab y otros anti TNF tienen reportes de usos diferentes en cortas series de casos e incluyen: sarcoidosis, hidradenitis supurativa, pénfigo cicatricial, enfermedad de Behcet, Hypoderma gangrenoso, reticulohistiocitosis multicéntrica, estomatitis aftosa, enfermedad de Sneddon-Wilkinson, síndrome SAPHO, pitiriasis rubra pilaris, fasciitis eosinofílica, paniculitis, enfermedad de Crohn, necrobiosis lipoídica diabetorum, dermatomiositis y escleroderma (10). Ha mejorado sustancialmente los síntomas de artritis y ha mejorado el estado funcional y la calidad de vida de pacientes con espondilitis anquilosante y artritis psoriásica (11).

En una base de datos de alrededor de 3,8 millones de usuarios afiliados al SGSSS en diferentes ciudades del país se encontraron 74 pacientes en tratamiento con adalimumab y el costo mensual promedio fue de \$4'030.167 para cada uno (fuente: Departamento Farmacoepidemiología Audifarma S.A.).

INFLIXIMAB (Código ATC: L04AA12, en vial con liofilizado que contiene 100 mg). Otro de los nuevos anti TNF indicado en el control de los síntomas y signos de pacientes con enfermedad de Crohn de moderada a severa, en pacientes que responden en forma inadecuada a los tratamientos convencionales, y en la enfermedad de Crohn fistulizante. Medicamento alternativo para el manejo de la artritis reumatoide (4). Es un anticuerpo monoclonal que se conjuga con gran afinidad y selectividad con el factor de necrosis tumoral humano alfa (TNF α), tanto su variante soluble

como de transmembrana, pero no se conjuga con la linfotóxina alfa. En pacientes con artritis reumatoide la administración de infliximab reduce la infiltración celular en las zonas articulares inflamadas y también las células mediadoras de la inflamación (2, 5).

Las reacciones adversas más importantes son fiebre, escalofríos, disnea, precordialgias, variaciones de la presión arterial (hipo o hipertensión), trastornos digestivos (náuseas, vómitos, diarrea), reacciones de hipersensibilidad (prurito, urticaria), artralgiás, mialgiás y exantemas (5), infecciones graves, síndrome lupóide, reacciones infusionales agudas y de hipersensibilidad retardada, procesos desmielinizantes, insuficiencia cardíaca, posible riesgo aumentado de linfomas y muerte (12). Entre los procesos infecciosos, merece destacar en nuestro medio la reactivación de una tuberculosis latente. Se encontró que puede elevar los niveles de colesterol total y HDL en tratamientos cortos (6). También se han descrito casos de Síndrome de Guillain-Barre (13). La atenuación o pérdida de la respuesta al infliximab es un problema complejo en el que pueden estar implicados varios factores, como la sobreexpresión de algunas citoquinas proinflamatorias (12).

Evidencias de respuesta: Infliximab también ha reducido la actividad de la AR en monoterapia o en terapia combinada con metotrexate y mantuvo la respuesta clínica por más de 5 años. En AR temprana tiene eficacia similar a metotrexate, pero fue más efectivo que éste en la prevención de la progresión radiográfica (8). Ha sido evaluado con buenos resultados en pacientes con colitis ulcerativa resistente a corticoides (14).

Otros usos en investigación: además de los mencionados para el adalimumab se consideran alternativos para el tratamiento de la psoriasis (15).

En una base de datos de alrededor de 3,8 millones de usuarios afiliados al SGSSS en diferentes ciudades del país se encontraron 60 pacientes en tratamiento con infliximab y el costo mensual promedio fue de \$5'924.796 para cada uno (fuente: Departamento Farmacoepidemiología Audifarma S.A.).

ETANERCEPT (Código ATC: L04AA11, en vial que contiene 25 mg). Es un nuevo fármaco indicado en el tratamiento de la AR activa cuando el tratamiento antirreumático clásico es insuficiente o inapropiado.

Ampliación de indicaciones: en artritis reumatoide juvenil, en artritis reumatoide temprana, en artritis

psoriásica (4). El etanercept es una forma dimérica del receptor p75 que, al unirse en forma específica con el TNF, bloquea la interacción de éste con los receptores de la superficie celular (2).

No se ha evaluado su eficacia y seguridad en pacientes con inmunosupresión debido a que el etanercept, como otras terapias anti-TNF, puede afectar las defensas biológicas, ya que el TNF es un modulador de la respuesta celular y los fenómenos inflamatorios. No se deberán administrar vacunas con gérmenes vivos durante el tratamiento con este medicamento. No existen estudios en mujeres embarazadas y no se conoce si el fármaco se excreta por la leche materna, razón por la que su indicación será evaluada por el médico. Tampoco se ha estudiado en niños menores de 4 años; en aquellos con edades entre 4 y 17 años con artritis reumatoide juvenil activa poliarticular de tipo moderada a severa, el fármaco fue empleado con un 76% de respuesta clínica.

Advertencias: tener especial precaución en pacientes que tienen historia de sepsis, infecciones recurrentes o condiciones que predispongan (diabetes, edad avanzada) a cuadros infecciosos, ya que se han registrado patologías infecciosas graves con su empleo. Los efectos indeseables más importantes son dolor en el sitio de aplicación, flebitis, exantema cutáneo, reacciones neurológicas (desmielinización), trastornos hematológicos, insuficiencia cardíaca congestiva, neoplasias y trastornos mieloproliferativos. Aumentan el riesgo de infección, principalmente por *Mycobacterium tuberculosis*, pero también por hongos (aspergilosis, histoplasmosis, candidiasis), además brucelosis y toxoplasmosis, entre otras (16).

Evidencias de respuesta: Las nuevas opciones de bloqueadores de TNF ofrecen significativos beneficios clínicos en pacientes con compromiso poliarticular, quienes no han respondido a metotrexate (17). Ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoide y con falla terapéutica o intolerancia al metotrexate han mostrado mejoría importante con etanercept, el cual ha sido superior y mejor tolerado que el leflunomide (79% vs 22%) (18). Etanercept ha reducido la actividad de la artritis reumatoide en monoterapia o en terapia combinada con metotrexate. En ensayos a largo plazo la respuesta clínica se mantuvo por más de 5 años. En AR temprana tiene eficacia similar a metotrexate. Sin embargo, etanercept fue más efectivo que metotrexate en la prevención de la progresión radiográfica. Su uso se ha asociado con incremento en el rendimiento

laboral y con la reducción de consulta a los servicios de salud (8). Etanercept ha resultado muy eficaz en pacientes que han fracasado con otros medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. Se han obtenido resultados similares en artritis juvenil y en artritis psoriásica (19, 20).

Otros usos en investigación: Algunos estudios han mostrado su eficacia en enfermedad de Still del adulto, espondilitis anquilosante, esclerosis sistémica progresiva, granulomatosis de Wegener y uveítis crónica (19). Un reciente ensayo mostró que el tratamiento con etanercept, adicionado a la terapia estándar y seguida de ajuste de las dosis de ésta última, no fue eficaz para evitar la remisión de la granulomatosis de Wegener (21). Se considera el etanercept como un agente con excelente eficacia para el tratamiento de la psoriasis (22).

En una base de datos de alrededor de 3,8 millones de usuarios afiliados al SGSSS en diferentes ciudades del país se encontraron 82 pacientes en tratamiento con etanercept y el costo mensual promedio fue de \$3'260.892 para cada uno (fuente: Departamento Farmacoepidemiología Audifarma S.A.).

Referencias bibliográficas

1. Seemayer C, Distler O, Kuchen S, Muller-Ladner U, Michel B, Neidhart M, Gay R, Gay S. Rheumatoid arthritis: new developments in the pathogenesis with special reference to synovial fibroblasts. *Z Rheumatol.* 2001; 60:309-18
2. Nash P., Florin T. Tumour necrosis factor inhibitors. *MJA* 2005; 183:205–208
3. Ministerio de Salud de Colombia. Consejo Nacional de Seguridad Social en Salud. Acuerdo 228 de 2002
4. INVIMA. Actas de Comisión Revisora: 24-2005; 32-2002; 36-2002.
5. Lacy C, Armstrong L, Goldman M, Lance L. Drug information Handbook, 11 Edition 2003;p 38-9,
6. Seriola B, Paolino S, Sulli A, Fasciolo D, Cutolo M. Effects of Anti-TNF- α Treatment on Lipid Profile in Patients with Active Rheumatoid Arthritis. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1069:414-9
7. Chung J, Van Stavern G, Frohman L, Turbin R. Adalimumab-associated optic neuritis. *J Neurol Sci.* 2006;244:133-6
8. Moreland L. Drugs that block tumour necrosis factor: experience in patients with rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics.* 2004;22:S39-53
9. Heiberg M, Rodevand E, Mikkelsen K, Kaufmann C, Didriksen A, Mowinckel P, Kvien T. Adalimumab plus methotrexate is more effective than adalimumab alone in patients with established rheumatoid arthritis: Results from a 6-month longitudinal, observational, multicenter study. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65(10):1379-83
10. Alexis A, Strober B. Off-Label Dermatologic Uses of Anti-TNF- α Therapies. *J Cutan Med Surg.* 2006;9:296-302
11. Kavanaugh A, Tutuncu Z, Catalan-Sanchez T. Update on anti-tumor necrosis factor therapy in the spondyloarthropathies including psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2006;18:347-53
12. Martínez M, Muñoz M. Tratamientos biológicos en la enfermedad inflamatoria crónica intestinal. *Rev Esp Enferm Dig* 2006; 98:265-291.
13. Shin I, Baer A, Kwon H, Papadopoulos E, Siegel J. Guillain-Barre and Miller Fisher syndromes occurring with tumor necrosis factor alpha antagonist therapy. *Arthritis Rheum.* 2006 ;54:1429-34
14. Cottone M, Mocchiari F, Modesto I. Infliximab and ulcerative colitis. *Expert Opin Biol Ther.* 2006; 6:401-8
15. Van de Kerkhof P. Consistent control of psoriasis by continuous long-term therapy: the promise of biological treatments. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20:639-50
16. Garcia Lechuz J. Complicaciones infecciosas asociadas al uso de fármacos antagonistas del factor de necrosis tumoral. Revisión de conjunto. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23:551-9
17. Weller F, Huppertz H. The treatment of juvenile rheumatism: pharmacotherapy. *Z Rheumatol.* 2005;64:308-16
18. Geborek P, Crnkic M, Petersson I, Saxne T. Etanercept, infliximab, and leflunomide in established rheumatoid arthritis: clinical experience using a structured follow up program in southern Sweden. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61:793-8
19. Fleischmann R, Igbal I, Nandeshwar P, Quiceno A. Safety and efficacy of disease-modifying anti-rheumatic agents: focus on the benefits and risks of etanercept. *Drug Saf.* 2002;25:173-97
20. Sparsa A. Etanercept. *Ann Dermatol Venereol.* 2005;132:861-76
21. Hellmich B, Lamprecht P, Groos W. Advances in the therapy of Wegener's granulomatosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2006;18:25-32
22. Luba K, Stulberg D. Chronic plaque psoriasis. *Am Fam Physician.* 2006; 73:636-44.