

Aplicaciones de anticuerpos monoclonales y productos de biotecnología en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias crónicas

J. L. Marenco de la Fuente

Sección de Reumatología. Hospital de Valme. Facultad de Medicina. Sevilla.

En los últimos años hemos asistido a la llegada de fármacos biológicos para el tratamiento de artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, psoriasis y otras enfermedades inflamatorias crónicas.

Se definen como biológicos aquellos fármacos obtenidos por métodos de biotecnología y que actúan sobre el sistema inmunitario.

En el proceso inflamatorio intervienen diferentes grupos celulares y mediadores de inflamación susceptibles de actuación terapéutica, son las llamadas dianas biológicas.

La inhibición del factor de necrosis tumoral (TNF) e interleucina 1 se ha probado eficaz en el control de la inflamación en enfermedades como artritis reumatoide o enfermedad de Crohn.

En la actualidad disponemos de dos tipos de inhibidores del TNF, anticuerpos monoclonales específicos (infliximab, adalimumab) y receptores celulares (etanercept) y un inhibidor de interleucina 1 (anakinra). El uso de inhibidores de TNF ha significado un cambio sustancial en el tratamiento de artritis reumatoide y enfermedad de Crohn por su eficacia. Junto a este efecto beneficioso se ha producido un aumento de infecciones, algunas de curso grave, especialmente tuberculosis. Otros efectos secundarios que se pueden considerar infrecuentes incluyen desmielinización, insuficiencia cardíaca, discrasias sanguíneas y aparición de linfomas, por lo que es necesario un profundo conocimiento de estos fármacos para su manejo. Se mencionan otros potenciales fármacos biológicos en fase de estudio.

PALABRAS CLAVE: artritis reumatoide, psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn.

Marenco de la Fuente JL. Aplicaciones de anticuerpos monoclonales y productos de biotecnología en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias crónicas. Rev Clin Esp. 2005;205(3):127-36.

Applications of monoclonal antibodies and biotechnology products in the treatment of chronic inflammatory diseases

In recent years we have noticed the arrival of biological drugs for the treatment of rheumatoid arthritis (RA), Crohn's disease (CD), psoriasis, and other chronic inflammatory diseases. Those drugs are produced with biotechnology methods and are defined as biologicals because of they work on the immune system. Different cellular groups and inflammation mediators participate in the inflammatory process, all of them susceptible of a therapeutic approach; they are so-called biological targets.

Inhibition of TNF and interleukina 1 (IL-1) has proven effective for the control of inflammation in diseases as RA or CD. At present we have two types of inhibitors of TNF, specific monoclonal antibodies (infliximab, adalimumab) and cellular receptors (etanercept) and an IL-1 inhibitor (anakinra). The use of TNF inhibitors has given rise to a substantial change in the treatment of RA and CD because of its effectiveness. Together with this beneficial effect, an increase of infections (some of them severe) has occurred, especially tuberculosis. Other side effects that can be considered infrequent include demyelination, heart failure, blood dyscrasias and lymphomas, which means that a thorough knowledge of these drugs is necessary for their use. Other potential biological drugs still in investigational phase are mentioned.

KEY WORDS: rheumatoid arthritis, psoriasis, rheumatoid psoriasis, Crohn's disease.

Introducción

Patogénesis de la artritis reumatoide.

Concepto de diana terapéutica

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica de etiología desconocida. Se han ba-

radado diversos agentes infecciosos que podrían iniciar el proceso inflamatorio en un huésped genéticamente predeterminado. En la producción y perpetuación del proceso inflamatorio intervienen varias poblaciones celulares, fundamentalmente células T, macrófagos y células B. La interacción entre estas células se inicia con el reconocimiento de antígenos por parte de células T a través de macrófagos, que actúan como presentadores de antígeno. En este proceso intervienen moléculas de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad, lo que podría justificar la ma-

Correspondencia: J. L. Marenco de la Fuente.
Sección de Reumatología.
Hospital de Valme.
Carretera Nacional IN s/n.
41014 Sevilla.

Aceptado para su publicación el 20 de septiembre de 2004.

yor frecuencia de AR en portadores de fenotipos HLA DR-1 y DR-4, presentes hasta en el 80% de pacientes¹. La llegada de las células T a la sinovial se produce a través de los vasos sanguíneos en un proceso conocido como diapédesis, por el cual se producen unas aperturas en la pared vascular que permiten el paso de las células T. Este proceso requiere la presencia de las llamadas moléculas de adhesión, que actúan favoreciendo que las células se marginen en el torrente circulatorio hacia la pared vascular y puedan atravesarla para llegar a la sinovial. Una vez en la sinovial reaccionan con los sinoviocitos tipo A, con función macrofágica en el reconocimiento de antígenos, activación celular y secreción de citocinas². Las citocinas son moléculas de bajo peso que actúan como mediadores de la comunicación entre grupos celulares. Incluyen interleucinas (IL), interferones (IFN) y factores de crecimiento fundamentalmente. Son liberadas desde diferentes tipos de células y pueden provocar cambios en la propia célula secretora, en el tejido local o a distancia en un mecanismo endocrino. Las citocinas se unen a receptores en la superficie de las células diana y estimulan la transducción de señal que produce transcripción de proteínas con diferentes funciones³. La secreción de citocinas produce activación de células T y B.

En AR se ha observado un desbalance entre citocinas proinflamatorias⁴, factor de necrosis tumoral (TNF), IL-1 e IL-6 y antiinflamatorias, IL-10, receptores solubles de TNF y antagonista receptor de IL-1 (fig. 1). La liberación de TNF e IL-1 provoca numerosos efectos, incluida la activación celular y secreción de mediadores inflamatorios y enzimas metaloproteasas, que producen daño en cartílago y hueso subcondral. El TNF- α y TNF- β comparten receptores celulares de dos tipos, con diferente peso molecular, tipo I (55 kd) y tipo II (75 kd). La unión del TNF a estos receptores induce la formación del factor de transcripción nuclear (NF κ b) que inicia la síntesis de mediadores de inflamación y otras moléculas que provocan los efectos anteriormente referidos. Los receptores del TNF pueden desprenderse de la superficie celular y actuar como citocinas antiinflamatorias al producir una inhibición competitiva de la acción del TNF².

En la enfermedad de Crohn (EC) existen similitudes en la inmunopatología respecto a AR. La presencia

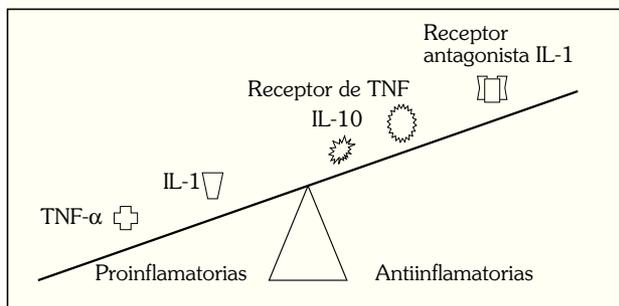


Fig. 1. Desbalance de citocinas proinflamatorias/antiinflamatorias. La artritis reumatoide es una enfermedad en la que existe un desbalance a favor de las citocinas proinflamatorias. Adaptada de Feldman M, et al⁴.

de niveles elevados de TNF en biopsias de pared intestinal y heces en correlación con el grado de actividad clínica justifica el uso de infliximab en EC. Su uso se ha generalizado en el manejo de otras enfermedades inflamatorias crónicas, fundamentalmente AR, EC, espondilitis anquilosante (EA), psoriasis y artropatía psoriásica.

Vamos a repasar aspectos notables de los fármacos disponibles en la actualidad y las ventajas e inconvenientes derivados de su manejo. Asimismo, citaremos otras posibles dianas donde actuar con fármacos biológicos en fase de estudio.

Agentes biológicos utilizados en enfermedades inflamatorias crónicas

Agentes bloqueadores del factor de necrosis tumoral

Existen en la actualidad tres fármacos en el mercado capaces de inhibir la acción del TNF con dos mecanismos diferentes (fig. 2): anticuerpos monoclonales que se unen al TNF- α (infiximab y adalimumab) y receptor soluble (etanercept).

1) Anticuerpos monoclonales: son específicos contra TNF- α , tanto en forma soluble como adherido a la membrana de células T; al tratarse de anticuerpos pueden inducir lisis de estas células. Hay dos fármacos comercializados, infiximab y adalimumab. El primero es un anticuerpo quimérico de origen murino, es decir, aproximadamente un 25% de sus aminoácidos son de origen murino. Adalimumab tiene un 100% de origen humano, con una menor capacidad antigénica. La vía de administración es intravenosa en el caso de infiximab y subcutánea para adalimumab.

2) Receptores solubles: los receptores de TNF se han

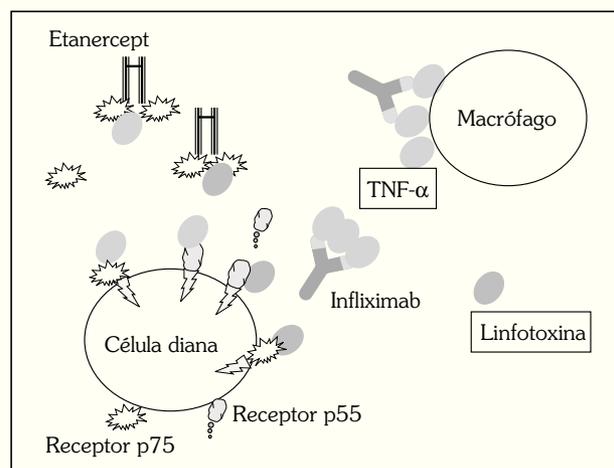


Fig. 2. Acción del factor de necrosis tumoral y modelos de inhibición. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) existe en dos formas, soluble y transmembrana, la linfotoxina o TNF- β sólo soluble. Los receptores P55 y P75 son los comunes para ambas formas de TNF; al unirse provocan la señal de transcripción celular. Etanercept es capaz de unirse a TNF- α y linfotoxina y evitar su unión con los receptores celulares. Infiximab se une sólo a TNF- α ; al unirse a las moléculas adheridas a membrana de macrófagos puede provocar su lisis. El mecanismo de acción de adalimumab es similar.

utilizado como mecanismo de inhibición del TNF. En la actualidad sólo se utiliza el receptor tipo II. Etanercept es una proteína de fusión constituida por un receptor soluble tipo II humano obtenido por recombinación genética, unido a la fracción constante de una inmunoglobulina (IgG) humana, que le confiere estabilidad y mayor vida media. Es capaz de bloquear la acción de TNF- α y linfoxina al unirse a ellos y evitar su acción sobre los receptores celulares. Se administra por vía subcutánea dos veces por semana.

3) Medidas de eficacia terapéutica en la AR: para determinar la efectividad de un tratamiento en pacientes con AR se utiliza el índice ACR; se trata de un índice compuesto que valora la mejoría en diferentes variables. Para obtener un ACR 20 es preciso observar una reducción de al menos un 20% en el recuento de articulaciones dolorosas e inflamadas, así como un reducción de al menos tres de los siguientes 5 parámetros: a) valoración del paciente del dolor en escala analógica visual; b) valoración del paciente del dolor del estado general (0-10); c) valoración del médico del estado general (0-10); d) cuestionario de calidad de vida (HAQ), y e) reactantes de fase aguda, velocidad de sedimentación globular (VSG) o proteína C reactiva (PCR).

Otro instrumento de medida muy utilizado es el *Disease Activity Score* (DAS). Se trata de una medida de la situación del paciente en un momento determinado de la evolución y se obtiene mediante una fórmula complicada que integra diversos parámetros clínicos, recuento de articulaciones dolorosas e inflamadas, HAQ y reactantes de fase aguda. El DAS28 utiliza el recuento abreviado de 28 articulaciones, que facilita su realización. El DAS nos da una idea de la situación del paciente en el momento actual, en tanto que el ACR es una medida de mejoría en el paciente comparando dos momentos de su evolución.

Características de los fármacos bloqueadores del factor de necrosis tumoral

Infliximab (Remicade®). Se trata de un anticuerpo monoclonal de origen murino, en él se ha sustituido el 75% de la IgG por la molécula humana IgG1. Se dirige de forma específica contra las moléculas de TNF- α , sin afectar al TNF- β . Al ser una IgG1 puede provocar lisis de las células que expresan TNF unido a la membrana celular. Su composición parcialmente murina origina que se puedan formar anticuerpos contra la molécula, denominados anticuerpos antiquirómicos, también conocidos como HACA (*Human AntiChimeric Antibodies*). Dichos HACA pueden ser responsables de pérdida de eficacia y reacciones de anafilaxia, por lo que se recomienda su utilización conjuntamente con metotrexato para disminuir la formación de anticuerpos⁵. Los primeros estudios con infusión única permitieron observar una rápida reducción de signos inflamatorios articulares, con buena tolerancia y escasos efectos adversos. Posteriormente se realizaron estudios con infusiones cíclicas. Además de la reducción del número de articulaciones afectas se observa descenso de los niveles de PCR, proteína sérica de amiloide (SAA), IL-6, factor reumatoide (FR), moléculas

de adhesión, metaloproteinasas y receptores solubles de TNF. Todo ello indica una reducción en los reactantes de fase aguda, mediadores inflamatorios y corrección del desequilibrio de citocinas. En biopsias de sinovial realizadas a pacientes tratados con infliximab se aprecia una reducción del infiltrado inflamatorio como reflejo de una disminución en la expresión de moléculas de adhesión, una de las acciones promovidas por TNF^{6,7}. Este mecanismo puede explicar la detención de las lesiones radiológicas observada en estudios clínicos. El estudio ATTRACT (*Anti TNF Therapy of Rheumatoid Arthritis with Combination Therapy*) tenía como objetivo el porcentaje de pacientes que obtenían ACR 20 a semana 30 y la progresión radiológica según método de Sharp-Van de Heijde al año. Entraron 428 pacientes en tratamiento con metotrexato entrando en 5 ramas de tratamiento, asociado a placebo o 4 diferentes dosis de infliximab, 3 ó 10 mg/kg cada 4 u 8 semanas. Se obtuvo ACR20 en el 20% del grupo metotrexato-placebo y entre un 50% y 58% en las 4 ramas de tratamiento con infliximab; se determinó como dosis óptima la de 3 mg/kg de peso cada 8 semanas. Se observó una reducción de la progresión radiológica incluso en los pacientes que no obtuvieron mejoría ACR.

Seguridad: el número de infecciones es superior en los grupos de pacientes tratados con infliximab, especialmente del tracto respiratorio superior y urinario. En general son infecciones poco relevantes. En cuanto a infecciones graves, no se encontraron diferencias significativas entre el grupo placebo e infliximab a 3 mg/kg cada 8 semanas. Un paciente tratado con infliximab desarrolló tuberculosis y otro coccidiomicosis. Posteriormente a la comercialización del fármaco empezaron a aparecer infecciones oportunistas, especialmente tuberculosis⁸ en nuestro medio. El desarrollo de tuberculosis ocurre en las primeras dosis del tratamiento con infliximab, la mayor parte de los casos son debidos a reactivaciones de cuadros latentes. La anatomía patológica muestra defectos en la formación del granuloma tuberculoso⁹ debido a que el TNF es una citocina esencial en la producción y mantenimiento del granuloma¹⁰. La Sociedad Española de Reumatología y la Agencia del Medicamento elaboraron unas recomendaciones que incluyen radiografía de tórax y prueba de tuberculina (si es negativa se repetirá a la semana) a los pacientes que van a recibir inhibidores de TNF. Si existe positividad de tuberculina (induración > 5 mm) o signos radiológicos sugestivos de tuberculosis inactiva se debe iniciar tratamiento quimioproláctico con isoniacida durante 9 meses. Con estas medidas se ha logrado impedir la aparición de tuberculosis desde su implantación en 2002¹¹. Se han descrito infecciones por otros gérmenes oportunistas de forma aislada y no existen datos consistentes sobre la posibilidad de reactivación de infecciones víricas latentes como varicela-zoster o hepatitis B y C.

Autoinmunidad: una de las reacciones comunes al uso de los fármacos bloqueadores de TNF es la aparición de autoanticuerpos, antinucleares, anti-ADN o anticardiolipinas. Se ha descrito raramente lupus inducido, que cede a la supresión del tratamiento⁷.

Otro problema común al uso de inhibidores TNF es la aparición de enfermedad desmielinizante, ya sea *de novo* o más común, reactivación de una preexistente. Se debe considerar una contraindicación general al uso de inhibidores TNF¹².

Como complicación infrecuente al tratamiento con infliximab o etanercept se puede observar leucopenia; se han descrito 15 casos de pancitopenia asociada a infliximab. Con etanercept hay 4 casos de anemia aplásica registrados.

Los estudios de poscomercialización revelan hepatotoxicidad, en general elevación de enzimas de histólisis, con infliximab o adalimumab. Hay que descartar otros factores de toxicidad hepática, como fármacos (antiinflamatorios no esteroideos [AINE], metotrexato, isoniácida) o infección latente por virus de hepatitis B o C.

En pacientes con AR existe una frecuencia aumentada de aparición de linfomas, del orden de más de 20 veces a la de la población normal en las formas más graves de AR, precisamente aquellas susceptibles de tratamiento con inhibidores TNF. Por tanto, es difícil establecer un mayor riesgo de aparición de linfoma en pacientes tratados con estos fármacos. Se han descrito 26 casos de linfoma (18 con etanercept y 8 con infliximab) en los estudios poscomercialización en EE.UU.¹³. El antecedente de linfoma, aun después de considerada su curación, es una contraindicación absoluta al uso de inhibidores TNF.

Su uso está contraindicado en pacientes embarazadas, aunque existen varias experiencias de pacientes que han estado expuestas a etanercept o infliximab durante la gestación, sin complicaciones¹⁴.

Una de las aplicaciones potenciales de infliximab y etanercept es la insuficiencia cardíaca; sin embargo, en los estudios realizados con pacientes con insuficiencia cardíaca se ha observado una evolución desfavorable. La aparición de insuficiencia cardíaca se considera una complicación relacionada con el uso de infliximab, ya sea complicación de una insuficiencia previa o su aparición *de novo*. Se considera una contraindicación relativa, debiendo extremar la vigilancia¹⁵.

De forma excepcional se han producido casos de trombosis en forma de embolismo pulmonar o coronario¹⁶, lo cual se relaciona con un efecto antitrombótico atribuible a TNF- α observado en estudios animales¹⁷.

Las reacciones infusionales constituyen la complicación más frecuentemente relacionada con infliximab. Se consideran inmediatas las reacciones aparecidas durante la infusión y las dos horas posteriores. Los síntomas más comunes son taquicardia, hipotensión, dolor torácico, cefalea, exantemas o disnea. Ocasionalmente puede observarse anafilaxia grave. Las reacciones diferidas aparecen hasta las 48 h después de la infusión; consisten en mialgias, fiebre y rash. Son más comunes en pacientes con EC en los que se administra infliximab de forma discontinua, sin asociar metotrexato, lo que puede justificar una mayor producción de HACA. Hasta 2003 no se aprobó el uso de forma continuada de infliximab en pacientes con EC. Es precisamente la antigenicidad del producto la que motiva la búsqueda de otros agentes biológicos

menos inmunogénicos. Actualmente infliximab es el único tratamiento biológico comercializado para el tratamiento de la EC. Existe experiencia limitada en el uso en colitis ulcerosa (CU), en general limitada a infusiones aisladas, con respuesta favorable, de forma similar a EC.

Infliximab se ha probado en el tratamiento de uveítis por enfermedad de Behçet (EB), una enfermedad inflamatoria crónica que cursa por brotes de afectación multiorgánica. La aparición de uveítis y vasculitis retiniana es característica de esta enfermedad, con un curso grave que puede provocar ceguera en el curso de 4 años¹⁸. Infliximab ha probado su eficacia en el control de la uveítis de la EB, tanto en la resolución del brote de uveítis en infusión única¹⁹ como en el número de rebotes, cuando se utiliza de forma continuada²⁰. Existen dudas sobre la dosis y frecuencia de administración más adecuadas. Infliximab se ha utilizado a dosis de 5 ó 10 mg/kg, sin diferencias sustanciales de eficacia²¹; en el grupo de 10 mg/kg apareció un caso de tuberculosis. El uso en forma secuencial en los brotes podría venir aparejada de la formación de anticuerpos bloqueadores que restara eficacia; por otra parte se ha sugerido que podría facilitar la aparición de nuevos brotes²². Infliximab tiene un efecto superior a etanercept sobre el mantenimiento del granuloma; posiblemente esto puede explicar una mayor frecuencia de tuberculosis respecto a etanercept, pero también su eficacia superior en enfermedades granulomatosas crónicas como EC o EB, donde etanercept no ha probado eficacia terapéutica²³. *Adalimumab (Humira®)*. Se trata de un anticuerpo monoclonal específico contra el TNF- α , muy similar a infliximab, pero de origen completamente humano, se trata de la última generación de anticuerpos monoclonales (fig. 3). A diferencia de infliximab se administra por vía subcutánea cada dos semanas. Tiene un perfil de eficacia similar a infliximab o etanercept. Su origen humano le confiere menor antigenicidad que infliximab, siendo excepcional la aparición de reacciones de hipersensibilidad. Al igual que infliximab, se fija de forma selectiva a TNF- α sin afectar a linfotóxina. Puede fijar complemento e inducir lisis celular. Adalimumab está comercializado para uso en AR; se encuentra en proceso de estudio para otras entidades inflamatorias como psoriasis o EC. En AR se puede utilizar en monoterapia o asociado a metotrexato, aunque se recomienda, como el resto de inhibidores TNF, su uso en combinación. Produce una mejoría muy rápida desde la primera dosis, al igual que infliximab se aprecia disminución de PCR, IL-6 y metaloproteinasas. El estudio ARMADA es uno de los ensayos de registro de adalimumab y compara diferentes dosis del mismo, 20, 40 y 80 mg administrados cada dos semanas en combinación con metotrexato, frente a un grupo de placebo-metotrexato. La dosis considerada como óptima es la de 40 mg cada dos semanas con ella se obtuvieron ACR 20, 50 y 70 significativamente superiores a placebo. En otro estudio realizado en monoterapia, con pacientes refractarios a una media de 5 fármacos modificadores de la enfermedad (FME), se comparó eficacia de 20 ó 40 mg

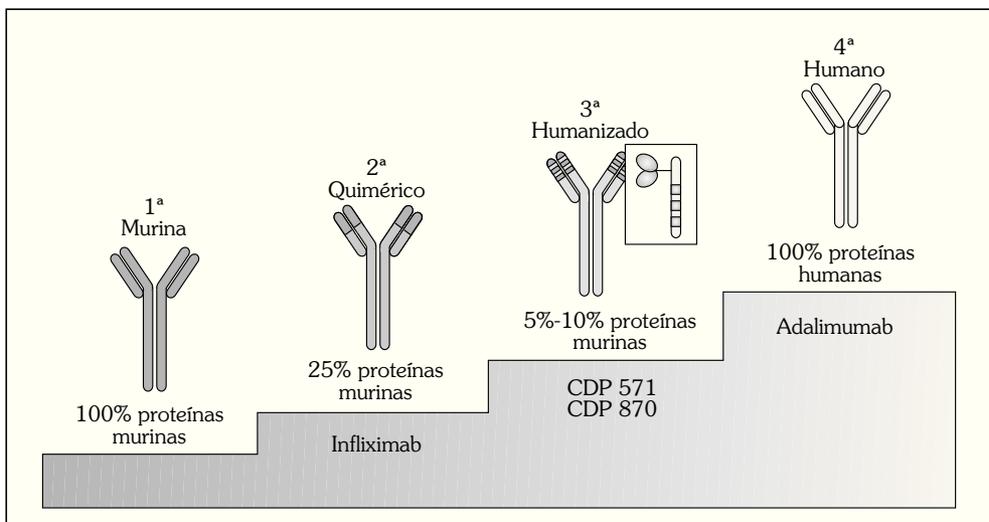


Fig. 3. Evolución de los anticuerpos monoclonales. La primera generación era de origen completamente murino. Progresivamente van sustituyendo proteínas de origen murino por otras de origen humano, aumentando la proporción humana para disminuir la antigenicidad. En el caso del anticuerpo humanizado se puede sustituir la fracción común por poli-etilil-glicol (PEG).

administrados semanal o quincenalmente. La eficacia fue superior en los que recibieron 40 mg respecto a los de 20, y también se observaron diferencias a favor de los pacientes que recibieron el fármaco semanalmente. El análisis de los estudios de registro demuestra una mejoría en términos de calidad de vida medida por HAQ; asimismo se demuestra una detención significativa de la progresión radiológica a las dosis de 40 mg cada dos semanas o 20 mg semanal. En la ficha técnica se contempla la dosis de 40 mg cada dos semanas como la idónea, si bien existe la posibilidad de aumentar la frecuencia a semanal en los pacientes tratados con monoterapia. No se ha demostrado eficacia superior con dosis semanal en pacientes tratados con metotrexato.

Uno de los factores favorables observados en todos los pacientes tratados con bloqueadores de TNF es la supervivencia de la droga, uno de los defectos tradicionalmente asociados a FME, de los cuales el metotrexato es el que tiene una mayor supervivencia²⁴; la supervivencia de adalimumab a 5 años oscila entre 70%-80% de los pacientes²⁵.

Los efectos adversos registrados son de índole similar a otros inhibidores del TNF, infecciones, autoinmunidad, desmielinización e incremento de linfomas. Las infecciones más frecuentes con adalimumab afectan tracto respiratorio superior; se han descrito 13 casos de tuberculosis, 8 de ellos antes de realizar medidas de prevención; en 12 casos la dosis era superior a la recomendada de 40 mg cada dos semanas. También se describen de forma aislada infecciones por otros oportunistas como *Aspergillus* o histoplasmosis.

Hay registrados 4 casos de desmielinización, con resolución en tres de ellos al suspender la medicación. La insuficiencia cardíaca no se ha considerado factor de exclusión en los estudios, a pesar de lo cual no se ha registrado un incremento de episodios de fallo. De forma similar a infliximab o etanercept se produce autoinmunidad, se detectan autoanticuerpos, anticuerpos antinucleares (ANA), anti-ADN, con excepcional aparición de síndrome *lupus like*. Han aparecido 10 casos de linfoma en los pacientes tratados, con un ries-

go relativo similar a etanercept. La aparición de anticuerpos contra adalimumab es excepcional en pacientes tratados en combinación con metotrexato y hasta un 12% de los tratados en monoterapia. Alrededor de un 10%-15% de pacientes tratados en monoterapia pueden requerir dosis semanal²⁴.

El CDP571 es un anticuerpo monoclonal humanizado, con 95% de origen humano sobre la estructura de una IgG de subclase 4, que puede tener un menor efecto en cuanto a la producción de lisis celular. Los resultados de esta molécula en EC son modestos, más eficaz en pacientes con PCR elevada. En AR se obtuvieron resultados iniciales alentadores; sin embargo, su desarrollo está detenido²⁶.

El CDP 870 es un fragmento del anticuerpo monoclonal humanizado; la fracción Fab unida a polietililglicol (PEG) que le confiere estabilidad mayor vida media se une a TNF soluble y transmembrana, pero no induce lisis celular. Se ha probado en EC con buenos resultados a corto plazo, pero con pérdida de eficacia en dosis repetidas por vía subcutánea o intravenosa. En AR se ha observado mejoría en los pacientes tratados con efectos adversos similares a los ocurridos con infliximab. Se producen anticuerpos contra CDP870 en prácticamente todos los pacientes a partir de la segunda infusión, siendo menos frecuentes en los pacientes que han recibido las dosis superiores²⁷. En la actualidad se están iniciando estudios en fase III.

Receptores solubles

Etanercept (Enbrel®). El etanercept es una proteína de fusión obtenida mediante la unión de un receptor recombinante tipo II unido a la fracción común de IgG humana. Se une a TNF- α y TNF- β circulantes, evitando de forma competitiva la unión a los receptores. No produce lisis de las células con TNF transmembrana. Las diferencias fundamentales con infliximab están recogidas en la tabla 1. Tiene una baja tasa de formación de anticuerpos bloqueadores debido a su origen humano. La dosis utilizada es de 25 mg por vía subcutánea dos veces en semana; sin embargo, es posi-

TABLA 1
Características de los diferentes agentes bloqueadores del factor de necrosis tumoral comercializados

	Etanercept	Infliximab	Adalimumab
Origen	Humano	Murino	Humano
F. complemento Lisis celular	No	Sí	Sí
Inhibición LT	Sí	No	No
Vida media	3-5 días	9 días	14 días
Administración	SC dos por semana	IV/8 semanas	SC/dos semanas
Monoterapia	Sí	No	Sí
Afinidad por TNF	Media	Alta	Alta
Incremento dosis	No	Sí	Sí
Estabilidad unión TNF	Media	Alta	Alta

Aunque etanercept y adalimumab se pueden utilizar en monoterapia, se recomienda la combinación con metotrexato en todos los casos. TNF: factor de necrosis tumoral; IV: intravenosa; SC: subcutánea.

ble alargar los períodos de administración a semanal, con dosis de 50 mg, con similares resultados en cuanto a eficacia medida por ACR y seguridad²⁸. Existe experiencia en el sentido de que se puede mantener la dosis de 25 mg aumentando los intervalos de administración en pacientes con buena respuesta y después de varios meses de tratamiento²⁹.

Los estudios en AR muestran una gran efectividad a corto y medio plazo, con una experiencia poscomercialización cercana a los 6 años. Los niveles de eficacia ACR son muy favorables en los diferentes estudios con ACR 20 en 71% de pacientes y ACR 50 y 70 en 39% y 15%, respectivamente³⁰, para los pacientes en tratamiento combinado con metotrexato. También en monoterapia se observan niveles similares de eficacia a corto plazo, que se prolongan hasta más de 4 años de seguimiento³¹. Etanercept está comercializado para uso tanto en monoterapia como asociado a metotrexato. Su eficacia es superior en asociación a metotrexato, sobre todo en términos de disminución de progresión radiológica.

La mayoría de los estudios se han realizado en pacientes con AR establecida. En un estudio en pacientes con AR inicial se comparaba etanercept con metotrexato. La eficacia al principio del estudio fue similar en términos de ACR, no así a lo largo de los dos años de seguimiento, superior para etanercept. Igualmente se demostró superioridad en términos de progresión radiológica y capacidad funcional medida por HAQ³². El estudio TEMPO compara tres grupos de pacientes tratados con metotrexato, etanercept o la combinación de ambos; el grupo que recibió ambos fármacos se mostró superior en términos de mejoría ACR, capacidad física y retardo de las lesiones radiológicas³³.

Etanercept no ha demostrado eficacia en el tratamiento de la EC, posiblemente por la ausencia de lisis celular condicionada por su mecanismo de acción. En estudios en EC se demuestra evolución favorable de la artropatía relacionada con EC, sin modificar el curso de la enfermedad intestinal³⁴.

Se ha utilizado con buenos resultados en otras enfermedades: artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante.

Los efectos adversos del uso de etanercept son similares a infliximab, con aumento de infecciones, especialmente del tracto respiratorio superior y urinario, que no requieren ingreso. La frecuencia de aparición de tuberculosis es sensiblemente inferior a infliximab; en un informe de FDA de finales de 2002 la frecuencia de tuberculosis fue de 239/100.000 pacientes tratados con infliximab frente a 74 en el caso de etanercept^{35,36}. Etanercept puede inducir susceptibilidad a infecciones no granulomatosas como *S. aureus* o pneumococo, por lo que puede ser oportuno realizar vacunaciones. Recientemente se ha estudiado la capacidad de formación de anticuerpos contra antígenos neumocócicos mediante vacunación en pacientes con psoriasis; los pacientes tratados con etanercept muestran una respuesta antigénica similar a placebo; sin embargo, se observa una menor respuesta en aquellos tratados con metotrexato³⁷.

Se ha ensayado en el tratamiento de insuficiencia cardíaca, sin que se demuestre eficacia, pero tampoco hay datos de empeoramiento del curso. Hay una asociación superior a linfoma respecto a infliximab, dentro de que se trata de una frecuencia muy poco relevante. En un estudio sobre 18.572 pacientes de AR seguidos prospectivamente para ver la incidencia de neoplasia, se ha observado una incidencia superior de linfoma en AR respecto a la población normal. El riesgo estaba aumentado en pacientes tratados con metotrexato, y aún más en los tratados con biológicos, con una leve diferencia en contra de etanercept³⁸. La AR tiene un aumento de la presentación de linfomas que es superior en las de curso más agresivo, precisamente los que tienen indicación de tratamiento biológico, lo que dificulta la interpretación de resultados.

Al igual que con infliximab, se ha descrito la aparición de autoanticuerpos, sobre todo ANA, anticardiolipina, en pacientes con etanercept, de forma similar a infliximab, con raros casos de lupus inducido o vasculitis. En cuanto a la enfermedad desmielinizante también existe una asociación superior a etanercept que infliximab, dentro de la rareza de esta complicación. La ficha técnica de enbrel incluye una referencia a la posible aparición de discrasias sanguíneas, fundamentalmente leucopenia y raros casos de aplasia medular. *Onercept* es una proteína de fusión similar que utiliza el receptor p55 (tipo II) de TNF. Un estudio piloto en EC³⁹ ha mostrado buena respuesta y ausencia de formación de anticuerpos. Se encuentra en realización de estudios en fase III para varias enfermedades inflamatorias, incluida psoriasis.

Receptor de IL-6. La IL-6 es una interleucina relacionada con el grado de actividad inflamatoria en AR y EC y se ha ensayado un anticuerpo dirigido específicamente contra el receptor celular de IL-6. Dicho anticuerpo, conocido por las siglas MRA, se ha probado en AR con disminución de signos y síntomas inflamatorios, con porcentajes de mejoría ACR algo inferiores a los inhibidores TNF⁴⁰ en un estudio preliminar. Igualmente se ha publicado un estudio piloto en pacientes

de EC tratados con una dosis cada dos semanas durante tres meses. Los resultados son alentadores tanto en eficacia como en perfil de seguridad⁴¹.

Inhibición de IL-1. Anakinra®. La IL-1 es una citocina de gran relevancia en la producción y mantenimiento de la sinovitis en la AR. Podemos encontrar niveles altos en suero y líquido sinovial en relación al grado de actividad inflamatoria. Igualmente tiene un papel relevante en la producción de erosiones óseas al provocar liberación de enzimas proteolíticas. La IL-1 actúa mediante un receptor celular; de forma similar a lo que ocurre con los receptores solubles de TNF, existe un mecanismo de regulación. Cuando existe un aumento de la actividad de IL-1 se libera un antagonista endógeno, conocido como receptor antagonista de IL-1 (IL-1Ra). En cepas de ratones transgénicos que carecen de IL-1Ra se produce una artritis crónica como expresión de la importancia de esta citocina en la regulación de los mecanismos inflamatorios en artritis. En pacientes con AR se observa una desproporción entre los niveles de IL-1 y el receptor antagonista.

Anakinra es una molécula de receptor antagonista humano obtenido por recombinación genética y producción por *Escherichia coli*. En estudios animales de artritis se observa su capacidad de inhibir las acciones mediadas por IL-1, incluida la formación de *pannus* y reabsorción ósea⁴².

En estudios en AR se ha utilizado como monoterapia o asociado a metotrexato; la administración es por vía subcutánea diaria. En un estudio con 472 pacientes de AR refractarios a FME se usaron dos dosis de 30 ó 150 mg diarios frente a placebo. Anakinra a dosis de 150 mg obtuvo mejoría ACR significativamente superior a placebo. Los resultados son discretamente inferiores a los obtenidos con infliximab, etanercept o adalimumab, con ACR 20, 50 y 70 de 46%, 18% y 3%, respectivamente⁴³. De igual forma, el tratamiento asociado a metotrexato demuestra ser más eficaz que placebo, sin alcanzar los grados de mejoría ACR que se observan con la inhibición del TNF. En ambos casos se confirma la capacidad de detención de progresión radiológica. La dosis recomendada en ficha técnica es de 100 mg diarios.

Efectos adversos: los más comunes son los derivados de la administración subcutánea diaria. En los estudios frente a placebo se produjo reacción local en 25%, llegando al 80% de los pacientes con 150 mg, aunque la tendencia es a reducirse a lo largo de las primeras 12 semanas. La retirada por este efecto adverso llega al 10% de los pacientes con dosis alta. La frecuencia de infecciones fue superior en el grupo de anakinra, la mayoría de ellas de carácter leve, afectando tracto respiratorio superior. Las infecciones graves también fueron más frecuentes en pacientes tratados con anakinra. Resulta importante destacar que no ha habido tuberculosis en pacientes tratados con anakinra.

Se ha intentado el tratamiento combinado con etanercept y anakinra, sin que se observen mejores resultados y, por el contrario, presenta más reacciones adversas, especialmente infecciones, por lo que esta opción se ha descartado.

La frecuencia de reacciones locales y la necesidad de administración diaria han situado a anakinra en un lugar prácticamente anecdótico en el campo de los biológicos. Una de sus opciones sería el uso en pacientes que han fallado previamente con bloqueadores de TNF⁴⁴.

Agentes biológicos dirigidos a otras dianas

CTLA-Ig4. La activación de células T requiere dos señales, la primera viene iniciada por la presentación por parte de macrófago del antígeno mediante el receptor de células T y las moléculas de clase II. La molécula CTLA4 (*Cytotoxic Lymphocyte Antigen 4*) se une al macrófago iniciando la segunda señal de activación de la célula T, necesaria para la respuesta inmune.

La molécula CTLA4 se ha logrado obtener por recombinación genética. CTLA-Ig4 es una proteína de fusión formada por CTLA4 unida a la fracción Fc de una IgG1 humana. Se ha utilizado en modelos animales de trasplante, observando un aumento de la tolerancia al injerto. Otros modelos animales en los que puede ser eficaz son glomerulonefritis autoinmunes y artritis inducida por colágeno.

En AR se ha ensayado CTLA4-Ig en monoterapia y en combinación con metotrexato. Los resultados de eficacia son superiores en unión a metotrexato con ACR 20 de 61% para la dosis de 10 mg/kg. La medicación se ha utilizado por vía intravenosa en infusiones mensuales, en general bien toleradas. El perfil de seguridad es favorable, con menor frecuencia de infecciones que el grupo placebo⁴⁵. Estos resultados se consideran prometedores y en la actualidad se están iniciando estudios en fase II-III en AR.

Rituximab. Es un anticuerpo quimérico de origen murino, similar a infliximab, dirigido contra el antígeno CD20, expresado en la superficie de células B. Está comercializado con el nombre de MabThera® para su uso en linfomas de células B, actualmente en fase de estudio para diversas enfermedades inflamatorias o autoinmunes.

Las células B aparecen en la sinovial de AR; son responsables de la formación de FR e inmunocomplejos que son responsables de manifestaciones locales y sistémicas de la enfermedad. Las células B son renovadas a diario y el mecanismo que se pretende con el ataque a estas células no es disminuir la formación de anticuerpo; de hecho, las células plasmáticas no expresan CD20. Se trata de eliminar las células implicadas en la memoria de la enfermedad, clones autorreactivos que serían responsables de la perpetuación de la enfermedad.

Los estudios iniciales en AR utilizaron ciclofosfamida en asociación a rituximab; se trataron 5 pacientes con mejoría sustancial que se mantenía a los 6 meses y en un caso hasta los 33 meses. Posteriormente se han realizado estudios con dosis diferentes de rituximab en monoterapia asociado a ciclofosfamida o metotrexato. Los resultados de rituximab sin ciclofosfamida son inferiores. Junto a pacientes que presentan mejoría ACR 50 por períodos prolongados, otros no ex-

perimentan cambios favorables, fundamentalmente los pacientes con AR seronegativa. Rituximab se utiliza por vía intravenosa en dosis de 1 g en dos ciclos separados por dos semanas; se utiliza como premedicación metil-prednisolona en una dosis de 100 mg, que provoca una depleción adicional de células B y mejora la tolerancia a la infusión. Uno de los aspectos más llamativos del tratamiento con rituximab es la duración del efecto terapéutico, con una media de 18 meses desde la primera infusión, llegando a 42 meses en algún caso. Un estudio sobre 161 pacientes compara metotrexato con rituximab solo, rituximab-ciclofosfamida y rituximab-metotrexato. El objetivo era ver la proporción de pacientes que alcanzan mejoría ACR 50. El grupo de rituximab asociado a metotrexato obtiene la mejor proporción de mejoría ACR (43%) frente a 41% con ciclofosfamida y 13% con metotrexato solo. El perfil de seguridad respecto a infecciones es favorable para rituximab con un porcentaje de infecciones serias del 3,3% frente a un 2,5% para metotrexato⁴⁶. Después de ver los resultados de este trabajo parece que la combinación con metotrexato es la idónea para rituximab.

El papel de las células B parece más claro en otras enfermedades autoinmunes como lupus. Existen en marcha diferentes estudios para tratamiento de nefritis lúpica, trombopenia autoinmune, síndrome de Sjögren, dermatomiositis, Wegener, miastenia, esclerosis múltiple o amiloidosis secundaria⁴⁷ con resultados iniciales favorables.

Las reacciones infusionales son frecuentes e intensas en pacientes con linfoma, con manifestaciones sistémicas, fiebre, escalofríos o hipotensión. En las enfermedades autoinmunes las infusiones son mejor toleradas, probablemente por no existir una gran cantidad de células B que sufran lisis, como ocurre en los linfomas. Son raras las reacciones de anafilaxia; en general las infusiones son bien toleradas.

En los pacientes con linfoma no se observa un aumento de las infecciones, como era esperable, dentro de la mayor susceptibilidad de estos pacientes. Igualmente en enfermedades autoinmunes se observa una tasa de infecciones escasa, la mayoría de tipo respiratorio, con buena respuesta al tratamiento con antibióticos. Los niveles de IgG séricas no descienden significativamente. En principio no sería esperable encontrar un aumento de la aparición de tumores en pacientes tratados con depleción de células B y la dosis de ciclofosfamida empleada es pequeña.

Citocinas antiinflamatorias. La IL-10 es una citocina que actúa como regulador de la liberación de otras de carácter proinflamatorio, como IL-2 o IFN- γ . Aparece aumentada en líquido sinovial en pacientes con AR y en mucosa de EC en relación al grado de actividad inflamatoria. Se ha conseguido una molécula recombinante humana que puede considerarse una estrategia de tratamiento⁴⁸.

La IL-11 recombinante se ha utilizado en AR, mostrando una buena tolerancia, pero a la dosis ensayada se obtuvieron datos de eficacia no superiores a placebo⁴⁹. En EC se ha ensayado por vía sistémica y de forma tópica por vía oral.

En el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal hay otros tratamientos biológicos en diversas fases de investigación⁵⁰.

Natalizumab. Se trata de un anticuerpo humanizado de origen murino dirigido contra la molécula de integrina $\alpha 4$, una molécula de adhesión, encaminada a disminuir la infiltración leucocitaria de la pared intestinal. Los resultados iniciales son satisfactorios, si bien se observa producción de anticuerpos.

Daclizumab. En la patogenia de CU tiene gran importancia la IL-2; se ha probado este anticuerpo monoclonal humanizado dirigido al receptor de IL-2 con buenos resultados iniciales. El bloqueo de IL-2 puede ser de utilidad en pacientes refractarios a esteroides.

Basiliximab. Es un monoclonal quimérico dirigido a IL-2 R que se ha probado en CU con buenos resultados en una dosis única, con hipersensibilidad en dosis sucesivas. Su utilidad se centra en pacientes con CU muy activa refractarios a esteroides, con posibilidad de evitar colectomía.

Visilizumab. Se trata de un anticuerpo monoclonal contra CD3, un antígeno situado en la cadena del receptor de células T, que provoca apoptosis de las células T activadas. Se ha utilizado en colitis ulcerosa activa, logrando remisión endoscópica prolongada con dos dosis.

Conclusiones

El bloqueo de citocinas proinflamatorias, especialmente el TNF, ha abierto una dimensión nueva en el manejo de enfermedades inflamatorias crónicas como EC, AR, espondiloartropatías, psoriasis o uveítis. Junto a una efectividad terapéutica superior a los fármacos tradicionales destaca la alta supervivencia respecto a estos fármacos. En general son bien tolerados y las reacciones adversas son poco frecuentes. Su uso se ha visto acompañado de un incremento de infecciones, sobre todo del tracto respiratorio superior, de carácter leve; sin embargo, se ha producido un incremento de tuberculosis que ha motivado la adopción de medidas preventivas. Otras reacciones adversas comunes a los bloqueadores del TNF incluyen autoinmunidad, enfermedad desmielinizante, discrasias sanguíneas, empeoramiento de insuficiencia cardíaca y un incremento en la aparición de linfomas. Estas reacciones, si bien infrecuentes, obligan a un conocimiento profundo de los fármacos.

Junto a los problemas de seguridad analizados hemos de tener en cuenta el alto precio de estos productos, cercano a los 10.000 € anuales de coste por paciente. Este incremento en el precio de tratamiento de enfermedades hasta ahora controladas con fármacos de bajo coste viene justificado por un beneficio en la calidad de vida del paciente, retraso en la aparición de deformidades articulares o control de complicaciones habitualmente quirúrgicas, como ocurre con las fistulas en la EC. Por eso es fundamental seguir las recomendaciones de las diferentes sociedades científicas al respecto de las indicaciones de fármacos biológicos. En la actualidad la indicación de uso de fármacos biológicos en AR incluye la falta de respuesta clínica a dos

o más fármacos modificadores de la enfermedad. Uno de los FME debe incluir metotrexato a dosis de 15 mg semanales, salvo intolerancia.

En la actualidad no existe un criterio claro de elección de uno u otro de los agentes biológicos; cada uno tiene una serie de ventajas sobre el resto que subrayamos ahora. Infliximab está aprobado para su uso en EC, AR, espondilitis y artropatía psoriásica y demuestra eficacia en el control de la uveítis asociada a EB y otras formas indiferenciadas. En principio es el que tiene un coste por paciente y año inferior, a la dosis de 3 mg/kg cada 8 semanas, aprobada para AR, pero algunos pacientes requieren incremento de dosis o reducción de los intervalos de administración cada 4-6 semanas. En EC, psoriasis y espondilitis está aprobado a dosis de 5 mg/kg. La rapidez de acción es superior a etanercept. Por otra parte, la administración intravenosa requiere ingresos periódicos en unidad de día, lo que hay que añadir a su coste y puede resultar un inconveniente para pacientes con problemas de acceso al hospital o abordaje venoso, entre otros. Su uso requiere la combinación con metotrexato, que puede ser un inconveniente en determinadas patologías. Tiene una frecuencia de tuberculosis¹¹ e insuficiencia cardíaca superior a etanercept, así como reacciones infusionales. Etanercept tiene unos niveles de eficacia ACR discretamente superiores a infliximab en el tratamiento de la AR, aunque no es conveniente establecer comparaciones en este sentido dada la falta de homogeneidad de los estudios; se requiere un comparativo entre los diferentes biológicos. Aunque su precio es discretamente superior, no se requiere aumento de dosis; incluso hay datos en el sentido de disminución de dosis a medio plazo. Se recomienda su uso en combinación con metotrexato, pero en los pacientes en monoterapia tiene eficacia similar y sostenida a 6 años. Tiene una leve diferencia en cuanto a una mayor frecuencia de linfomas y enfermedad desmielinizante; por el contrario, mucha menor incidencia de tuberculosis. La administración subcutánea es más cómoda, pero más frecuente, siendo las reacciones locales insignificantes³⁵.

Existe menor experiencia respecto a adalimumab en cuanto a reacciones adversas; destaca la rapidez de acción y la comodidad de uso por vía subcutánea cada dos semanas. Puede utilizarse en monoterapia, pero entonces puede ser necesario doblar la dosis (y el coste) en algo más del 10% de pacientes. Las reacciones locales son más frecuentes que en el caso de etanercept²⁵. El fracaso terapéutico de un agente bloqueador de TNF no significa la ineficacia de los restantes. Aunque no quede bien aclarado por qué ocurre esto, existen pruebas en el sentido de resultados favorables al cambiar de fármaco⁵¹.

Rituximab no tiene aún la aprobación para el tratamiento de AR, pero puede aportar algunas ventajas respecto al bloqueo de TNF, especialmente en la duración del efecto del tratamiento y el perfil de seguridad respecto a infecciones. Su efecto parece limitado a formas seropositivas de AR y de momento sólo puede considerarse como tratamiento alternativo en pacientes con fallo o contraindicación de bloqueado-

res de TNF, siendo precisa su solicitud como uso compasivo⁴⁷.

En los próximos años veremos la aparición en el mercado de algunos de los agentes biológicos citados en el trabajo y posiblemente se hayan modificado las indicaciones y la monitorización de efectos adversos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis: an approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1987;30:1205-13.
2. Bruce Smith J, Haynes MK. Rheumatoid arthritis-A molecular understanding. *Ann Intern Med.* 2002;136:908-22.
3. Arend WP, Gabay C. Cytokines in the rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin N Am.* 2004;30:41-67.
4. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Rheumatoid arthritis. *Cell.* 1996;85:307-10.
5. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998;41:1552-63.
6. Maini R. Infliximab treatment of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin N Am.* 2004;30:329-47.
7. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2000;343:1594-602.
8. Mayordomo L, Marengo JL, Gómez-Mateos J, Rejón E. Pulmonary miliary tuberculosis in a patient with anti-TNF-alpha treatment. *Scand J Rheumatol.* 2002;31:44-5.
9. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwietzman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med.* 2001;345:1098-104.
10. Marengo JL, Caragol I. Las terapias biológicas y las infecciones. *Rev Esp Reumatol.* 2003;1:49-58.
11. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD, BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitor may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active surveillance report. *Arthritis Rheum.* 2003;48:2085-91.
12. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, Oliverio PJ, Sandberg G, Crayton H, et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2862-9.
13. Brown SL, Greene MH, Gerson SK, Edwards T, Braun MM. Tumor necrosis factor against therapy and lymphoma development. *Arthritis Rheum.* 2002;46:3151-8.
14. Chakravarty EF, Sanchez-Yamamoto D, Bush TM. The use of disease modifying antirheumatic drugs in women with rheumatoid arthritis of child-bearing age: a survey of practice patterns and pregnancy outcomes. *J Rheumatol.* 2003;30:241-6.
15. Kwon HJ, Cote TR, Cuffe MS, Kramer JM, Braun MM. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med.* 2003;138:807-11.
16. Suhler E, Smith JR, Lauer AK, Kurtz DE, Wertheim MS, Pickard TD, et al. A prospective trial of infliximab therapy for patients with refractory uveitis: interim analysis of safety and efficacy outcomes. Association for Research in Vision and Ophthalmology Annual Meeting 2004. [Internet. Cited April 15, 2004]. Abstract and Program Planner 2003. Disponible en <http://www.arvo.org>
17. Cambien B, Bergmeier W, Saffaripour S, Mitchell HA, Wagner DD. Antithrombotic activity of TNF-alpha. *J Clin Invest.* 2003;112:1589-96.
18. Rosenbaum JT. Blind insight: eyeing anti-tumor necrosis factor treatment in uveitis associated with Behçet disease. *J Rheumatol.* 2004;31:1241-3.
19. Muñoz-Fernández S, Hidalgo V, Fernández MJ, Schlinker A, Martín Mola E. Effect of Infliximab on threatening panuveitis in Behçet disease [carta]. *Lancet.* 2001;358:1644.
20. Sfrikakis PP, Kaklamanis PH, Elezoglou A, Katsilambros N, Theodosiadis PG, Papaefthimiou S, et al. Infliximab for recurrent, sight-threatening ocular inflammation in Adamantiades-Behçet disease [carta]. *Ann Intern Med.* 2004;140:404-6.
21. Ohno S, Nakamura S, Hori S, Shimakawa M, Kawashima H, Mochizuki M, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behçet's disease with refractory uveoretinitis. *J Rheumatol.* 2004;31:1362-8.
22. Mansour AM. Infliximab treatment of posterior uveitis [carta]. *Ophthalmology.* 2004;111:197-8.
23. Melikoglu M, Ozyazgan Y, Fresko I, et al. The response of treatment resistant uveitis in Behçet's syndrome (BS) to a TNF-alpha blocker, etanercept: an open study [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2002;46 Suppl:S181.
24. Wolfe F. The epidemiology of drug treatment failure in rheumatoid arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1995;9:619-32.
25. Keystone E, Haraoui B. Adalimumab therapy in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin N Am.* 2004;30:349-64.
26. Rankin EC, Choy EH, Kassimos D, Kingsley GH, Sopwith AM, Isenberg DA, et al. The therapeutic effects of an engineered human anti-tumour necrosis factor alpha antibody (CDP571) in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1995;34:334-42.

27. Choy EH, Hazleman B, Smith M, Moss K, Lisi L, Scott DG, et al. Efficacy of a novel PEGylated humanized anti-TNF fragment (CDP870) in patients with rheumatoid arthritis: a phase II double-blinded, randomized, dose-escalating trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41:1133-7.
28. Keystone EC, Schiff M, Kremer J, Fleischmann RM, Burge DJ. Once-weekly administration of 50 mg etanercept (enbrel) results of a phase III multicenter clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2003;62 Suppl 1:
29. Clunie G, Voules S, Watts R. Dose reduction of etanercept-can we treat more patients using a fixed budget? *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42:600-1.
30. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med*. 1999;340:253-9.
31. Schwartzman S, Fleischmann R, Morgan GJ Jr. Do anti-TNF agents have equal efficacy in patients with rheumatoid arthritis? *Arthritis Res Ther*. 2004;6 Suppl 2:S3-11.
32. Genovese MC, Bathon JM, Martín RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum*. 2002;46:1443-50.
33. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;363:675-81.
34. Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, Emery P. Efficacy of etanercept for treatment of Crohn's related spondyloarthritis but not colitis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:74-6.
35. Genovese MC, Kremel JM. Treatment of rheumatoid arthritis with etanercept. *Rheum Dis Clin N Am*. 2004;30:311-28.
36. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1261-5.
37. Mease PJ, Ritchlin CT, Martin RW, Gottlieb AB, Baumgartner SW, Burge DJ, et al. Pneumococcal vaccine responses in psoriatic arthritis patients during treatment with etanercept. *J Rheumatol*. 2004;31:1356-61.
38. Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1740-51.
39. Rutgeerts P, Lemmens L, Van Assche G, Noman M, Borghini-Fuhrer I, Goedkoop R. Treatment of active Crohn's disease with oncept (recombinant human soluble p55 tumour necrosis factor receptor): results of a randomized, open-label, pilot study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:185-92.
40. Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1761-9.
41. Ito H, Takazoe M, Fukuda Y, Hibi T, Kusugami K, Andoh A, et al. A pilot randomized trial of a human anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in active Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004;126:989-96.
42. Cohen SB. The use of anakinra, an interleukin-1 receptor antagonist, in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2004;30:365-80.
43. Bresnihan B, Álvaro-Gracia JM, Cobby M, Doherty M, Domljan Z, Emery P, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum*. 1998;41:2196-204.
44. Zif MH, Keystone EC, Gibofsky A, Markenson JA, Weaver A, Whitmore J, et al. An evaluation of the use of anakinra by rheumatoid arthritis patients previously treated with a TNF inhibitor. *Ann Rheum Dis*. 2003; 62 Suppl 1:186.
45. Kremer JM. Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4-immunoglobulin in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin N Am*. 2004;30:381-91.
46. Edwards JC, Szczepanski L, Sczechinski J, Sosnowska AF, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2004;350:2572-81.
47. Edwards JCW, Leandro MJ, Cambridge G. B-lymphocyte depletion therapy with rituximab in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin N Am*. 2004;30:393-403.
48. Taylor PC. Anti-cytokines and cytokines in the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Pharm Des*. 2003;9:1095-106.
49. Moreland L, Gugliotti R, King K, Chase W, Weisman M, Greco T, et al. Results of a phase-I/II randomized, masked, placebo-controlled trial of recombinant human interleukin-11 (rhIL-11) in the treatment of subjects with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*. 2001;3:247-52.
50. Lim WC, Hanauer SB. Emerging biologic therapies in inflammatory bowel disease reviews in gastroenterological disorders. 2004;4:61-85.
51. Haraoui B. Is there a rationale for switching from one anti-tumor necrosis factor agent to another? *J Rheumatol*. 2004;31:1021-2.