

## Avances en reumatología con foco en productos biológicos

### Advances in rheumatology with a focus on biological products

Miguel Gutiérrez-Torres<sup>1, 2,\*</sup> 

Las enfermedades reumáticas son causa importante de discapacidad, compromiso de la calidad de vida y carga financiera tanto para el paciente, como para el sistema de salud y la sociedad.

En los últimos 25 años la reumatología ha experimentado un desarrollo significativo en las posibilidades terapéuticas y manejo de las enfermedades inflamatorias crónicas. Esto se ha logrado por una parte por un cambio en la estrategia del tratamiento, con intervención temprana e intensa, buscando un blanco terapéutico predefinido y por otro lado gracias a la disponibilidad de drogas nuevas, como los agentes biológicos y drogas sintéticas dirigidas a un blanco (inhibidores de JAK). El conocimiento más acabado de la fisiopatología y el desarrollo biotecnológico, han permitido la generación de las nuevas terapias.

Estos avances terapéuticos han sido especialmente notorios en la artritis reumatoide (AR) y también en la artritis psoriásica (APs) y otras espondiloartritis (EspA), sin embargo, la implementación de las terapias biológicas en el lupus eritematoso sistémico (LES) y otras enfermedades del tejido conectivo ha sido más lenta, probablemente por la mayor complejidad de su patogenia (Di Matteo *et al.*, 2023).

#### Tratando según un blanco (“*treat-to-target*”) en AR

El concepto es tratar tempranamente, en un periodo de la enfermedad donde la respuesta es máxima (ventana de oportunidad), buscando una supresión rápida y sostenida de la inflamación y prevención del daño articular. Se requiere una decisión terapéutica compartida con el paciente y costo efectividad aceptable para los pagadores.

La aplicación de la estrategia “*treat-to-target*” conlleva la utilización de herramientas de evaluación de la actividad inflamatoria, como el “*disease activity score*” (DAS). Un tratamiento oportuno

con fármacos modificadores de la enfermedad (FARMEs) en periodos tempranos de la enfermedad, induce supresión del DAS con reducción del daño articular radiológico, preservación de la función y calidad de vida. Esta estrategia de tratamiento en la AR está validada por estudios clínicos, que demostraron como un tratamiento intensivo modificado según la respuesta, medido por el DAS, fue significativamente superior a un tratamiento estándar (Hao *et al.*, 2024).

El beneficio del “*treat-to-target*” está demostrado con el uso de FARMEs sintéticos tradicionales, como el metotrexato (MTX), de modo que no es un beneficio exclusivo de las terapias biológicas. (Smolen, 2020).

#### Terapias biológicas en reumatología

Producidas por células en cultivo, genéticamente programadas para sintetizar anticuerpos monoclonales o proteínas de fusión, dirigidas a inhibir específicamente mediadores moleculares o celulares involucrados en la patogénesis de la enfermedad. Han revolucionado el tratamiento farmacológico de los reumatismos inflamatorios, comparado al impacto que provocaron el uso de los corticoides a mediados del siglo pasado.

Las primeras en desarrollarse fueron los antagonistas de las interleuquinas (IL), descritas como importantes mediadores inflamatorios en estas enfermedades, seguido por inhibidores de la coestimulación del linfocito T (abatacept) y los moduladores de los linfocitos B (rituximab, belimumab) (Tanaka, 2021; Brown *et al.*, 2024).

**Antagonistas del TNF - $\alpha$**  En 1998 se aprobó el etanercept, para la AR refractaria, el primer antagonista del factor de necrosis tumoral (TNF), compuesto por una proteína de fusión de receptor soluble del TNF y fracción Fc de IgG humana. Posteriormente se incorporaron 4 anticuerpos monoclonales. El infliximab, molécula

(1) Hospital Naval Almirante Nef. Armada de Chile. Viña del Mar. Chile

(2) Escuela de Medicina. Universidad de Valparaíso. Viña del Mar. Chile.

\* Autor de correspondencia: [magutierrez2004@gmail.com](mailto:magutierrez2004@gmail.com)



quimérica de uso ev, el adalimumab y golimumab, moléculas humanas, de uso subcutáneo y el certolizumab pegol, compuesto por la fracción Fab del anticuerpo monoclonal pegilado. Todos han demostrado ser altamente efectivos y aceptablemente seguros cuando se usan en combinación con el metotrexato en pacientes con AR refractarios a la terapia habitual. Logran una inhibición casi completa de la progresión del daño estructural articular y de la discapacidad funcional. La aprobación de su uso se ha extendido a otras patologías como la APs, psoriasis en placas, EspA, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), uveítis autoinmune, enfermedad de Bechet. (Sarzi-Puttini et al., 2019)

**Inhibidor de IL-1.** El anakinra, aunque aprobado para el tratamiento de la AR, tiene una eficacia comparativa menor, por lo que habitualmente no se usa en la AR de los adultos. Tiene mayor eficacia en artritis idiopática juvenil (AIJ), enfermedad de Still y algunos síndromes auto inflamatorios. Junto con el canakinumab están también aprobados en la gota refractaria.

**Inhibidores de IL-6.** El tocilizumab y sarilumab, se unen al receptor de IL-6, demostrando ser terapias efectivas en la AR, AIJ, enfermedad de Still y arteritis de células gigantes. En la AR demostró igual eficacia como monoterapia comparada con su uso asociado a MTX.

**Inhibidor de las moléculas de coestimulación de linfocitos T.** Fusión de una molécula CTLA4 y Fc de IgG1 (abatacept), bloquea la activación de los linfocitos T al unirse a CD80/CD86 en las células presentadoras de antígenos. Indicado en la AR, AIJ y APs. Tiene un perfil de seguridad favorable, con menor riesgo de infección que otros biológicos.

**Moduladores de los linfocitos B.** Dirigidos a los linfocitos B o moléculas que modulan su actividad, como el rituximab (anticuerpo anti CD20), indicado en la AR, vasculitis asociada a ANCA y LES, o el belimumab (anticuerpo anti Blyss), indicado en el LES.

**Inhibidores de IL-17.** Como el secukinumab e ixekizumab, indicados en la EspA, APs y psoriasis.

**Inhibidores de IL-23 y de IL-12/23.** Bloquean las vías inflamatorias del eje IL-12/23, como el ustekinumab, guselkumab y risankizumab. Indicados en la APs, psoriasis y EII (ustekinumab) (Brown et al., 2024).

#### **Inhibidores de janus kinasa (JAK)**

Aunque no son técnicamente biológicos, corresponden a moléculas pequeñas que bloquean la vía de señalización JAK-STAT, han contribuido importantemente al tratamiento de la AR, APs y otras enfermedades inflamatorias en los últimos 7 años. A diferencia de los biológicos, son de administración oral, pero de eficacia similar a ellos, incluso algunos han demostrado superioridad frente a un

anti TNF. El primero en aprobarse fue el tofacitinib, inhibidor de JAK 1, 2 y 3. Posteriormente se han aprobado otros con mayor especificidad para JAK 1/2 (baricitinib) y para JAK1 (upadacitinib, filgotinib). Están aprobados para la AR, APs, psoriasis, EspA y EII. Existe una advertencia de su uso en pacientes con alto riesgo cardiovascular. (Bays et al., 2024)

En conclusión, disponemos de distintas clases de terapia biológica y una clase de terapia sintética dirigida a blanco (inhibidores de JAK), para el tratamiento de las artritis inflamatorias crónicas y otras enfermedades autoinmunes. Su efectividad permite lograr remisión funcional y estructural como nunca en la historia de la reumatología. En general, son terapias de segunda línea, después del fracaso de las drogas tradicionales. Tenemos como desafío la identificación de biomarcadores que permitan su uso en forma personalizada y el desarrollo de nuevas terapias para los casos más refractarios.

#### **Referencias**

- Bays A, & Gardner G C. (2024). Newer Therapies in Rheumatology. *The Medical clinics of North America* **108**(5), 829–842. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2024.02.004>
- Brown P, Pratt A G & Hyrich K L. (2024). Therapeutic advances in rheumatoid arthritis. *BMJ (Clinical research ed.)* **384**, e070856. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-070856>
- Di Matteo A, Bathon J M, & Emery P. (2023). Rheumatoid arthritis. *Lancet (London, England)*, **402**(10416), 2019–2033. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01525-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01525-8)
- Hao Y, Oon S, & Nikpour M. (2024). Efficacy and safety of treat-to-target strategy studies in rheumatic diseases: A systematic review and meta-analysis. *Seminars in arthritis and rheumatism* **67**, 152465. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2024.152465>
- Sarzi-Puttini P, Ceribelli A, Marotto D, Batticciotto A, & Atzeni F. (2019). Systemic rheumatic diseases: From biological agents to small molecules. *Autoimmunity reviews* **18**(6), 583–592. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.12.009>
- Smolen J S (2020). Insights into the treatment of rheumatoid arthritis: A paradigm in medicine. *Journal of autoimmunity* **110**, 102425. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102425>
- Tanaka Y. (2021). Recent progress in treatments of rheumatoid arthritis: an overview of developments in biologics and small molecules and remaining unmet needs. *Rheumatology (Oxford, England)* **60**(Suppl 6), vi12–vi20. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab609>