

## Editorial

### ¿ Por qué evaluar el Riesgo- Beneficio en la prescripción de las Nuevas Terapias constituye un nuevo reto para los reumatólogos?

A finales del siglo pasado resultaron impactantes los avances obtenidos en las estrategias terapéuticas de una serie de afecciones de índole reumática entre las cuales destacan el Lupus E. Sistémico, y la Artritis Reumatoide.

El Lupus, representa al prototipo de enfermedad inflamatoria crónica autoinmune, cuyo curso está marcado por exacerbaciones y remisiones, e incluye en su espectro clínico, un amplio rango que va desde una enfermedad relativamente benigna, con rash en piel, artritis y fatiga, hasta una severa afección renal, del sistema nervioso central u otro órgano o sistema con peligro para la vida.(1-4)

La terapéutica estándar ha estado sustentada en el uso de antiinflamatorios no esteroideos, corticosteroideos, hidroxicloroquina, azatioprina y ciclofosfamida sola o en combinaciones (4)(5).

Aunque este tratamiento ha sido relativamente seguro, en ocasiones no es tolerado o no resulta efectivo, de manera que entre el 40-50% de los pacientes con este tipo de tratamiento se les suele suspender debido a efectos adversos.

El Metotrexate, la Ciclosporina, el Micofenolato mofetil, Tacrolimus, Cladribine, Vincristina, Gammaglobulina hiperinmune y Globulina antitimocítica, más recientemente han sido usadas con diversos grados de aceptación y resultados en series de pacientes con Lupus. De igual modo la terapia hormonal en lupus ha mostrado eficacia pero no ha sido corroborada su capacidad en largos estudios. (6)

No obstante existen hoy una serie de nuevos agentes biológicos que han tenido poca divulgación en la literatura médica, y escasa disponibilidad lo cual ha impedido se logre demostrar sus potencialidades y evidenciar su eficacia en la práctica clínica. Constituyen ejemplos la utilización de anticuerpos monoclonales dirigidos contra linfoquinas, como la Il-6. Il-10. IFN  $\alpha$ , e ICAM los cuales han demostrado su capacidad de alterar el curso clínico del Lupus murino. Otros aún en fase pre-clínica muestran potencialidades para el tratamiento del lupus.(7)

El trasplante de células potenciales, de médula ósea también se ha usado exitosamente para controlar la actividad de la enfermedad. No obstante los precios prohibitivos, y los elevados riesgos de morbilidad, han determinado que sea evaluada muy bien su indicación y se use en casos muy severos.

Los minitransplantes de médula ofrecen ventajas sobre los trasplantes tradicionales en cuanto a costos y morbilidad. (8) La tolerización de células B, mediante el uso de nóveles agentes también está en el foco de atención de los investigadores.

Los tratamientos para estas entidades han evolucionado en el tiempo, de manera que la supervivencia se ha duplicado y hoy día la supervivencia es superior al 90% a los diez años.(1) (3) En este sentido han influido un mejor conocimiento por parte de los reumatólogos acerca de los mecanismos

etiopatogénicos que obran en su génesis, y la antes mencionada terapéutica actual. Sin embargo los efectos adversos e indeseables así como la posibilidad de infecciones siempre está presente, y constituye un reto para los especialistas encargados de la atención a estos pacientes.

En el caso de la A.R. ha sido colosal el salto cualitativo dado en el orden terapéutico. El interés ha estado centrado en evitar que se produzcan las erosiones y el daño articular al cartílago resultante en parte de la invasión de este, y el hueso subcondral por el pannus proliferante (9), la acción de citokinas (9)(10) (11) así como la participación ofensiva directa de células, particularmente los osteoclastos.

Durante años el tratamiento piramidal y otros paradigmas llenaron el horizonte de tratamiento de la A.R. Hoy sin embargo nuevos productos ocupan la atención de los reumatólogos en el mundo.

La Leflunomida ha mostrado eficacia y seguridad sobre todo cuando se utiliza asociada al metotrexate. (12)

Los agentes biológicos al parecer han cubierto gran parte de las expectativas que tenían los científicos para alcanzar resultados significativos en el tratamiento de pacientes no sólo con A. R, sino también con artropatía psoriática. dada la capacidad de estos agentes de neutralizar al factor de Necrosis tumoral.(13) Hoy día el uso de anti TNF, ha sido aprobado para otras afecciones como Espondilitis anquilopoyética, otras espondiloartropatías, Behcet, Uveitis, Wegener, Takayasu, y Síndrome de Sjogren entre otras.

La introducción en 1999, luego de su aprobación por la FDA, del Infliximab ha mostrado gran eficacia en largas series de pacientes. Sin embargo serias infecciones incluyendo la tuberculosis diseminada e infecciones oportunistas han sido reportadas señalándose de forma adicional el empeoramiento del fallo congestivo subyacente y la mortalidad relacionada.

La utilización del infliximab mostró una franca mejoría de la sintomatología clínica del 50% de los pacientes con A.R tratados en las primeras dos semanas de su administración. (14)

Catherine y Moreland (14) concluyen el estudio abierto que realizaron señalando al monoclonal como bien tolerado y con no más del 10% de efectos adversos generados por el tratamiento. En tanto en el estudio ATTRACT, las reacciones por la infusión fueron más comunes con el 16-20% de los casos.(15)

El uso de estas drogas precisa de experiencia en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con A.R, y existen observaciones y reportes publicados acerca de su eficacia y su capacidad de enlentecer la progresión radiológica de la enfermedad. (13)(14)

Las precauciones fundamentales a considerar son los pacientes con Artritis séptica y TB antigua la cual puede reactivarse . Debemos tener en cuenta que no se ha establecido claramente aún su comportamiento en cuanto a pacientes con neoplasias, linfomas, infecciones crónicas como VIH y Hepatitis B. Se desconoce que ocurre durante la lactancia y cuando se asocia a bloqueadores de IL-1. en cuyo caso el riesgo de infecciones aumenta notablemente de igual modo que cuando se usa en sujetos vacunados con virus atenuados. Estas situaciones constituyen un gran reto y una honda preocupación para los reumatólogos.(15)(16)

En mayo del 2001, post marketing de los bloqueadores del TNF, 70 casos de TB fueron reportados luego de tratamiento con infliximab por la “Med Watch spontaneous adverse event reporting system de la US, Food and Drugs Administration (FDA)” Hasta el 2001, 147,000 pacientes del mundo incluyendo 121, 000 de E. U habían desarrollado este tipo de infección. Los investigadores señalaron que en más del 79% de los casos, estos tenían asociada otra droga que afectaba al sistema inmune, generalmente Corticoides o MTX y se constató que la enfermedad infecciosa adoptaba

diversas formas de expresión.

Hubo TB diseminada, ganglionar, pleural meningoencefalitis, TB paravertebral, genital y de la vejiga. Los datos sugieren que el tratamiento, se asocia a una reactivación de la TB(16)(17)(18)

En el caso del Etanercept solo 9 pacientes tenían reporte de TB. Se ha postulado que probablemente la causa para que exista un comportamiento diferente en cuanto al índice de infecciones determinadas por diferentes agentes biológicos puede ser la vía mediante la cual cada agente bloquea o neutraliza al Factor de Necrosis Tumoral. (19)

Esta valiosa información nos sirve de herramienta para estar preparados y asumir el reto de tratar con este tipo de terapia cuya eficacia clínica ha sido probada a nuestros pacientes reumáticos teniendo en consideración los efectos deletéreos que imponen y la posibilidad real de graves infecciones.(20)

Probablemente se precise de la aplicación de novedosas guías terapéuticas para realizar una buena selección primero y luego aplicar correctamente los esquemas terapéuticos sugeridos en los diferentes Consensos que a nivel mundial se han realizado con el fin de minimizar el impacto negativo que se deriva de estas positivas opciones de tratamiento.

---

## Bibliografía.

- 1-Michele Petri. La cohorte de lupus de Hopkins: puesta al día 1999. *Rheumatic diseases Clinics of North America*. 2002; Vol 2; 829 203-219
- 2-Guibert Toledano M, Reyes Llerena Gil A, Hernández Martínez A. y cols. Lupus neuro-psiquiátrico. Resultados de 10 años de trabajo en el Servicio Nacional de Reumatología. *Rev Cubana de Reumatología* 1999; (1): 10-14.
- 3-Ginzler E M, Diamond H S, Weiner M, et al. A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus 1. Entry variables as predictors of prognosis. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 601-611.
- 4-Klippel JH. Indications for , and use of, cytotoxic agents in Lupus . *Balliere's clinical rheumatology* 1998; 12 (3): 511-24
- 5- Mc Murray R. Nonstandard and adjunctive medical therapies for systemic lupus Erythematosus. *Arthritis and Care Research* 2001; 45: 86-100.
- 6-Cordera F, Soto ME, Carip J, Reyes P.A. Dehidroepiandrosterona en el manejo del lupus eritematoso sistémico. *Rev Mexicana de Reumatol* 2000; 15: (1): 46-50.
- 7-Hitoaki Okazaki, Daisuke Hirata, Takeshi Kamimura, Hidemoto Sato, Masahiro Iwamoto. Et al: Effects of FTY20 in MRL-lpr/lpr Mice: Therapeutic potencial in systemic lupus erythematosus. 2002; 29: 707-16
- 8-Ruiz-Arguelles G, Gómez-Almaguer D, López Martínez B. Por qué se están haciendo los minitransplantes de médula ósea ? (edit) *Rev Invest Clin* 2001; 53(2): 110-111.
- 9-Meter Tak P, Bresnihan B. The pathogenesis and prevention of joint damage in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43; 12: 2619-2633.
- 10-Arend P.W. Physiology of citokine pathways in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Research* 2001; 45: 101-106
- 11-Koch A E, Kunkel S L, Streiter S L. Cytokines in rheumatoid arthritis. *J Invest Med* 1995; 43; 28-38
- 12-Kremer JM, Genovesse M C, Cannon G W, Cadwell R J. et al. Concomitant Leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. *Ann Intern Med* 2002;

137: 726-733.

13-Mease P J. Tumour necrosis factor (TNF) in psoriatic arthritis: pathophysiology and treatment with TNF inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 298-304.

14-Catherine L D, Moreland L W. Infliximab: additional safety data from an open label study. (edit), *Journal of Rheumatol* 2002; 29(4): 647-649

15-Maini R, St. Clair E W, Breedveld F. et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor-(Monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999; 354: 1932-1939.

16-Weisman Michael H. What are the risk of biologic therapy in rheumatoid arthritis; update on safety. *J Rheumatol* 2002; 29(65): 33-3

17-Concensus Statement . update concensus statement on TNF blocking agents for the treatment of rheumatoid arthritis and others rheumatic diseases (april200) *Ann Rheum Dis* 2001(60).102-105

18-Furst D E, Bredveld F C, Kalden J R. et al. Concensus statement. Update concensus statement on biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis and others rheumatic diseases. (may2002) *Ann Rheum Dis* 2002; 61(suplIII) 2-7

19-Richard Day. Commentary: Adverse reactions to TNF-a inhibitors in rheumatoid arthritis. *The Lancet* 2002; 16: 540-542.

20-Paul Emery. Is it time for a European Consensus on the pharmacological management of early Rheumatoid arthritis? *The Journal of Rheumatology* 2002; (29): 1-2 suppl.

*Prof. Gil A. Reyes Llerena.*

Especialista de Segundo grado Prof. E Investigador Auxiliar del Instituto de Ciencias Médicas.  
Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas de Cuba.  
CIMEQ.