

Abatacept, Nueva Alternativa dentro de la Familia de las Terapias Biológicas

Annelise Goecke S.

Servicio de Reumatología, Depto. de Medicina, Hospital Clínico, Universidad de Chile, y Programa Disciplinario de Fisiología y Biofísica, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

Summary

T cells are key mediators of adaptive immunity that are involved in both normal and abnormal immune responses (e.g. rheumatoid arthritis). The full activation of T cells requires two signals, the antigen specific and the costimulatory signals. In the absence of costimulation, T cells that recognize the antigen either fail to respond and die or enter a state of unresponsiveness known as anergy. Thus, costimulation has become an attractive target for therapy. After a long road, in December 2005, the US Food and Drug Administration approved CTLA-Ig (Abatacept) for the treatment of rheumatoid arthritis. Abatacept is the first of a new class of drugs that selectively modulates costimulation; in this case blocking the CD28 costimulatory pathway.

We review the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties, clinical efficacy, adverse effects, and indications of abatacept.

Key words: Abatacept, Orenicia, rheumatoid arthritis, biological therapy, costimulation.

INTRODUCCIÓN

Las últimas dos décadas han estado llenas de entusiasmo en el campo de la Reumatología, debido al desarrollo de nuevas terapias, llamadas biológicas, algunas de las cuales han llegado a la práctica clínica, como son las terapias antifactor de necrosis tumoral alfa (TNF α) o anti CD20.^{1,2} Estos fármacos, que son revisados en otros artículos de este número, han sido muy exitosos en el tratamiento de la AR y un creciente número de patologías del ámbito de la Reumatología y de otras especialidades.

Leyendo los numerosos artículos y entusiastas editoriales que éstos han generado, cabe preguntarse si dado el éxito de la terapia anti TNF α en AR es realmente necesario continuar en esta carrera intentando desarrollar nuevas alternativas terapéuticas en esta patología. La respuesta a esta pregunta es sí.

Hemos de recordar que si bien el éxito en AR de la terapia anti TNF α es, sin lugar a dudas, de magnitudes no vistas previamente con fármacos tradicionales, cerca de un tercio de los pacientes no responden a ellas aun usando definiciones de respuesta satisfactoria poco exigentes, como son la respuesta ACR20%. Más aún, algunos pacientes tienen contraindicaciones para su uso y otros que, siendo inicialmente respondedores, se hacen refractarios a lo largo del tiempo.^{3,4,6} Esto quiere decir que el problema de la terapia de la AR aún es un campo que requiere de mayor desarrollo y que nuevos tratamientos, con blancos terapéuticos diferentes, son deseables.

El presente artículo revisará los antecedentes de la literatura referentes a un nuevo fármaco de reciente aprobación en EE.UU. para su uso en artritis reumatoide, como es Abatacept. De él se realizará una descripción del

producto y se revisará su mecanismo de acción, datos referentes a eficacia clínica, seguridad y eventos adversos e indicaciones.

DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO Y PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS

Abatacept es un producto farmacéutico de Bristol-Myers Squibb, de nombre comercial Orenzia®. Corresponde a una proteína de fusión producida por tecnología de DNA recombinante en células de mamífero. Es distribuida como un vial que contiene 250 mg del fármaco en forma liofilizada, para un único uso y una jeringa desechable, libre de silicona, para infusión endovenosa. Cabe hacer notar que en caso de contaminación de la jeringa que viene con el producto no debe reemplazarse ésta por una jeringa común y es necesario obtener otra libre de silicona.⁷

Los parámetros farmacocinéticos de Abatacept fueron obtenidos de sujetos sanos que recibieron una dosis única de 10 mg/kg y de pacientes portadores de AR que recibieron iguales dosis, pero múltiples. Los datos obtenidos en estos dos grupos de sujetos fueron comparables, obteniéndose una concentración plasmática máxima de 295 mg/mL (rango 171-398 mg/mL), una aclaración de 0,22 mL/hr/kg (rango 0,13-0,47 mL/hr/kg), vida media de 13,1 días (rango 8-25 días) y volumen de distribución de 0,07 L/kg (rango 0,02-0,13 L/kg). La concentración de estado estable fue de 24 mg/mL (rango 1-66 mg/mL), alcanzada a los 60 días luego de la dosis. No se observó acumulación luego de administraciones repetidas mensuales.⁸

MECANISMO DE ACCIÓN

La AR es una enfermedad autoinmune en la cual las células T tienen un rol patogénico central, lo cual está avalado por numerosos reportes de la literatura.^{9,10} Los linfocitos T, para contribuir al proceso inflamatorio, deben estar activados. Esta activación requiere que la célula T reciba dos señales. Una señal es dada por el reconocimiento específico del antígeno mediado por su receptor (receptor de linfocito T o TCR) y la otra señal es llamada de coestimulación dada por la activación de receptores de coestimulación, una familia en creciente aumento cuyo miembro más clásico y relevante sigue siendo CD28, un receptor expresado constitutivamente por un alto porcentaje de células T en humanos y que se activa al entrar en contacto con sus ligandos, CD80 (B7-1) o CD86 (B7-2), miembros de la familia de moléculas de coestimulación.¹¹⁻¹³

Ambas señales son entregadas a la célula T por las células presentadoras de antígenos o CPA (células dendríticas, células B y macrófagos). La CPA le presenta el antígeno a la célula T unido a una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad en su membrana plasmática. El reconocimiento del antígeno por el TCR del linfocito T le dará la especificidad a la respuesta. La segunda señal también es dada por la CPA a través de la expresión de moléculas de coestimulación, como las anteriormente citadas, las cuales son inducidas en presencia de microbios y algunas citoquinas. En ausencia de esta segunda señal, el reconocimiento del antígeno por la célula T lleva a muerte celular o a un estado de falta de respuesta llamado anergia. De esta forma se asegura que la célula T responda sólo cuando es necesario, y aun cuando existan clones autorreactivos de linfocitos T su interacción con un autoantígeno, por sí solo, no gatilla una respuesta inflamatoria.¹⁴

El reconocimiento de la relevancia de la señal de coestimulación ha abierto un importante campo de potencial desarrollo farmacológico, ya que por este medio se puede modular la respuesta inflamatoria aun en casos de una respuesta frente a múltiples antígenos, como es el trasplante de órganos o de antígenos desconocidos, como ocurre en la mayoría de las enfermedades autoinmunes.¹⁴

Abatacept es el primer miembro de una nueva familia de fármacos para el tratamiento de la AR llamados moduladores selectivos de coestimulación, cuyo mecanismo de acción es bloquear la señal de coestimulación dada al linfocito T a través de CD28. Abatacept es una proteína soluble de fusión que contiene la porción extracelular de CTLA-4 unida a la porción Fc de la inmunoglobulina G (IgG). CTLA-4 es un receptor que naturalmente es expresado en una fase tardía de la respuesta inflamatoria por el linfocito T activado y que tiene una función inhibitoria que frena el desarrollo de la respuesta inflamatoria e impide su cronificación. El ligando de CTLA-4 también es CD80-CD86 a los que une con una afinidad que es aproximadamente 100 veces superior que la de CD28, por lo que Abatacept es capaz de competir con CD28 por sus ligandos impidiendo o disminuyendo en gran medida la señalización mediada por CD80, CD86-CD28 y, por tanto, la activación de la célula T.¹⁴

Recientemente un mecanismo de acción adicional ha sido propuesto, en el cual CTLA-4Ig pudiera sugerir una señal en la célula dendrítica al unirse a CD80, CD86 que induciría la expresión de una enzima que metaboliza triptofano, depletando el microambiente en donde se encuentra la célula de este aminoácido esencial, lo cual afectaría las células T de la vecindad, y, por otro lado, liberando metabolitos de triptofano en el medio que pueden inducir apoptosis en linfocitos T.¹⁵

EFICACIA CLÍNICA

Los primeros estudios de CTLA-4Ig *in vivo* fueron hechos en ratones, demostrándose prolongación de la supervivencia de un injerto pancreático y prevención de la respuesta de anticuerpos dependiente de células T, publicados en 1992.¹⁶ Posteriormente se reportó un efecto benéfico de esta molécula en ciertas condiciones en modelos animales de enfermedades autoinmunes, como artritis inducida por colágeno, encefalitis experimental autoinmune, miastenia gravis autoinmune experimental, ratón diabético, no obeso y lupus murino.¹⁷⁻²¹

Siete años después de los primeros reportes del efecto de CTLA-4Ig *in vivo* se publicó un primer estudio en humanos que correspondió a un estudio de fase I para el tratamiento de psoriasis de piel. Este estudio incluyó a 43 pacientes con psoriasis crónica que recibieron 4 dosis intravenosas (0,5-50 mg/kg/dosis) de CTLA-4Ig. Los resultados mostraron que más del 50% de los individuos presentaron una mejoría sostenida (hasta por 26 semanas) en la actividad clínica de la enfermedad, en especial aquellos que recibían mayores dosis.²²

Tres años más tarde de este primer reporte en humanos se publica el primer estudio fase I de CTLA-4Ig para el tratamiento de AR.²³ Éste es un estudio preliminar de búsqueda de dosis, evaluación de seguridad y evaluación preliminar de eficacia de CTLA-4Ig en pacientes con AR activa usado en concomitancia con metotrexato (MTX). Los autores concluyen que la molécula parece ser eficaz y bien tolerada y prontamente se publican cuatro estudios de fase II y tres de fase III que son enviados a la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (FDA) para la posterior aprobación del fármaco.

De éstos, el primero es un estudio fase IIb, randomizado, doble ciego, placebo controlado, en que se evalúa como objetivo primario la respuesta ACR20, y como objetivos secundarios, la respuesta ACR50, 70 y calidad de vida relacionada al estado de salud mediante el cuestionario SF-36 a los seis meses de terapia.²⁴ Los pacientes ingresados al estudio eran portadores de AR activa con respuesta insuficiente a tratamiento con metotrexato. Estos pacientes recibieron CTLA-4Ig en dosis de 2 (n = 105) o 10 (n = 115) mg/kg vs placebo (n = 119) los días 1, 15 y 30 y luego mensualmente por seis meses. Además, todos recibieron MTX 10-30 mg/semanales, permitiéndose el uso de corticoides en dosis bajas (prednisona a dosis < 10 mg/día) y antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Los resultados de este estudio muestran que los pacientes que recibieron 10 mg/kg de CTLA-4Ig presentaron una respuesta significativamente mayor que placebo en todos los parámetros evaluados (ACR 20, 50, 70 y SF 36). Esta

respuesta fue mayor que la observada en pacientes que recibieron 2 mg/kg, dosis en donde se logró una mayor respuesta en comparación a placebo en respuestas ACR50 y 70, pero no en la respuesta ACR20.²⁴

En agosto de 2005 se publicó una prolongación del estudio anterior con resultados a 12 meses de tratamiento.²⁵ Aquí se muestra que los resultados siguen siendo positivos en los pacientes que recibieron 10 mg/kg dosis, encontrándose una respuesta ACR20, 50 y 70 significativamente superior (62,6%, 41,7%, 20,9%) a placebo (36,1%, 20,2%, 7,6%). La respuesta de la dosis de 2 mg/kg de CTLA-4Ig no es significativamente diferente de la obtenida con placebo. Además, se reporta una mayor tasa de remisión (DAS28 < 2,6) y de poca actividad de la enfermedad (DAS 28 < 3,2). Los autores hacen también un análisis que estratifica los pacientes según duración de la enfermedad (mayor o menor que tres años de evolución), encontrando que los beneficios se observan igualmente en ambos grupos de pacientes, aunque con una tendencia a mejores resultados en los pacientes con una enfermedad de menor tiempo de evolución. El beneficio de la terapia se habría mantenido a los 24 meses de seguimiento de estos pacientes, según se comunica en dos resúmenes publicados en el año 2004.^{26,27} En dos artículos adicionales se reporta además que el tratamiento con Abatacept es mejor que placebo en disminuir los niveles circulantes de marcadores de inflamación (IL6, receptor soluble de IL2, PCR, E-selectina soluble, ICAM-1 soluble) y en mejorar índices de calidad de vida, ambos evaluados en pacientes participantes en los protocolos antes descritos.^{28,29}

En 2006 se reporta el resultado de un estudio fase III en que se evalúa por primera vez, además de la eficacia clínica medida como respuesta ACR20, el efecto de Abatacept sobre la progresión radiológica del daño articular de la enfermedad.³⁰ En este estudio se incorporaron pacientes con AR activa resistente a tratamiento con metotrexato, los cuales fueron asignados en forma randomizada 1:2 a ser tratados con metotrexato y placebo (n = 219) o metotrexato y Abatacept (n = 433) a dosis de aproximadamente 10 mg/kg de peso durante un año (pacientes con peso menor de 60 kg, entre 60 y 100 kg y más de 100 kg, recibieron 500 mg, 750 mg o 1.000 mg de Abatacept los días 1, 15, 29 y luego cada 28 días). La eficacia medida como % de pacientes que alcanzan respuestas ACR20, 50 y 70% y mejoría en discapacidad física (HAQ-DI) en este estudio es significativamente superior en los pacientes tratados con Abatacept en comparación a aquellos tratados con placebo, con rangos de eficacia similares a los reportados previamente. Cabe resaltar que estos pacientes presentaron además un significativo enlentecimiento del daño radiográfico articular demostrado por menor progresión

en los índices de erosiones, estrechamiento de espacio articular e índice total de Sharp modificado por Genant entre las radiografías basales (inicio del estudio) y a los 12 meses de estudio.³⁰

Una vez demostrado que Abatacept es eficaz en controlar la actividad clínica y enlentecer la progresión radiográfica de la enfermedad en pacientes con AR activa resistentes a tratamiento con DMARD (drogas modificadoras de artritis reumatoide) tradicionales, la pregunta que parece seguir es si Abatacept es una alternativa de tratamiento en pacientes resistentes a tratamiento con fármacos anti TNF α . Esta pregunta se evalúa en un estudio de fase III randomizado, doble ciego, en donde se incorporan pacientes refractarios al tratamiento con terapia de al menos tres meses de duración con fármacos anti TNF α , llamado el estudio ATTAIN.³¹ Estos pacientes son asignados a recibir Abatacept o placebo además de una DMARD. En todos los pacientes la terapia anti TNF α fue suspendida antes del inicio de la administración de la droga. En este estudio se muestra que a los seis meses de tratamiento un significativo mayor número de pacientes tratados con Abatacept alcanza mejoría clínica evaluada como respuestas ACR20%, 50% y 70% (50,4%, 20,3% y 10,2%) en comparación a placebo (19,5%, 3,8% y 1,5%). También existe un mayor número de pacientes en este grupo que alcanza remisión de la enfermedad, bajo nivel de actividad de la enfermedad y mayores mejorías en función física y mediciones de calidad de vida.³¹

Con evidencias claras de que Abatacept es una alternativa eficaz de tratamiento en pacientes con AR activa refractaria a terapia anti TNF α , dos estudios posteriores evaluaron la seguridad y eficacia de la asociación de ambos tratamientos.

En septiembre de 2006 se publicó el estudio ASSURE³² que evalúa la asociación de Abatacept a otras terapias biológicas con o sin DMARD tradicionales en comparación al uso de Abatacept asociado sólo a DMARD tradicionales. Si bien el objetivo primario de este trabajo fue estudiar la seguridad, lo cual se tratará en la siguiente sección, se hicieron algunas mediciones exploratorias de eficacia. En este estudio de DMARD tradicionales el fármaco más utilizado fue metotrexato (frecuencia mayor a 80% en el grupo de pacientes con terapia no biológica y mayor a 50 % en el grupo con terapia biológica), mientras que de los medicamentos biológicos los más usados fueron los medicamentos anti TNF α (> 87%), y de éstos el más frecuente fue Etanercept (> 64%). Un menor número de pacientes empleaban Anakinra (12,6-15,6%). En este estudio las medidas de eficacia se limitaron a la evaluación global de la enfermedad por el médico y el paciente, evaluación de dolor por el paciente mediante una escala

visual análoga y evaluación de función física (HAQ-DI). Los resultados mostrados revelan que en los grupos mirados en conjunto, independientemente del tipo de terapia adicional, Abatacept fue más eficaz que placebo medido según los parámetros descritos. Al comparar grupos con terapia biológica y aquellos sin terapia biológica pareciera que en ambos existe una mejoría más marcada frente al uso de Abatacept en comparación a placebo, pero la magnitud de la diferencia sería mayor en aquellos pacientes tratados sin terapia biológica. Un segundo estudio publicado en febrero de 2007³³ evaluó la eficacia del tratamiento de pacientes portadores de AR activa comparando Etanercept asociado a Abatacept a dosis bajas (2 mg/kg peso) o placebo durante seis meses de duración, permitiéndose sólo corticoides a bajas dosis y AINE a dosis estables, para luego continuar el estudio en forma ciega hasta completar 12 meses, fase en la cual se permitía agregar otra DMARD no biológica y/o modificar la dosis de Etanercept, AINE y corticoides, según el juicio clínico del tratante. Posteriormente los pacientes podían ingresar en una fase de extensión abierta por hasta dos años adicionales. En este período todos los pacientes recibieron Abatacept aproximadamente 10 mg/kg según tramos de peso. El objetivo primario del primer estudio fue evaluar eficacia a los seis meses de tratamiento. Análisis de eficacia al término de la fase ciega (un año) también fueron hechos. Para ello se evaluaron las respuestas ACR20, 50 y 70 % modificadas, las cuales se definieron como las respuestas ACR clásicas, pero sin considerar modificaciones en la PCR dado el conocido efecto de Etanercept, el cual normaliza los niveles de PCR. El objetivo primario de la fase de extensión del estudio fue evaluar seguridad.

En este reporte los resultados a seis meses de tratamiento muestran que la asociación de bajas dosis de Abatacept más Etanercept no indujo cambios en los porcentajes de respuesta ACR modificada 20% y 50%. Sin embargo, la doble terapia indujo una respuesta ACR modificada 70% en un mayor porcentaje de pacientes en comparación al grupo tratado con Etanercept más placebo (10,6% vs 0%, p 0,042). Al año de tratamiento no existió diferencia en ninguno de estos parámetros entre ambos grupos de pacientes, aunque las mediciones de calidad de vida mostraron una diferencia significativa al año de tratamiento a favor de la asociación Etanercept-Abatacept versus Etanercept-placebo.

En suma, los estudios a la fecha que evalúan eficacia han demostrado que Abatacept es eficaz en el control de síntomas y signos de pacientes con artritis reumatoide activa, enlenteciendo además la progresión radiológica del daño articular inducido por la enfermedad. La eficacia clínica se observa en pacientes refractarios a tratamiento

con metotrexato y probablemente otras DMARD clásicas y también en pacientes con respuesta inadecuada a terapia biológica. En el caso de la asociación de Abatacept a otras terapias biológicas, los mayores datos son en relación a su asociación a Etanercept, la cual al parecer sólo induciría un incremento modesto en la respuesta clínica de la enfermedad.

SEGURIDAD

Los datos de seguridad de Abatacept provienen del análisis del conjunto de pacientes participantes en cinco estudios doble ciego que incluyeron 2.944 pacientes, 1.955 que recibieron Abatacept 2 o 10 mg/kg y 989 que recibieron placebo.³⁴ La mayoría de los pacientes que recibieron Abatacept lo hicieron a la dosis de aproximadamente 10 mg/kg los días 1, 15, 29 y luego cada 28 días (1.765 pacientes). En este universo, un 51,8 % de pacientes que recibieron Abatacept y un 46,1% de pacientes con placebo experimentaron algún evento adverso relacionado al tratamiento. La mayoría de los eventos adversos fueron leves a moderados. Eventos adversos serios relacionados a la droga de estudio fueron reportados en un 3% y 1,7% de pacientes que recibían Abatacept y placebo, respectivamente.

Los eventos adversos no serios más frecuentemente reportados fueron cefalea (18,2 y 12,6% en pacientes que recibieron Abatacept y placebo, respectivamente), infecciones del tracto respiratorio superior (12,7 vs 12,0%), náuseas (11,5 vs 10,6%) y nasofaringitis (11,5 vs 9,1%). La droga de estudio fue discontinuada debido a un evento adverso en un 5,5% de los pacientes que recibieron Abatacept y en un 3,9 % de los pacientes con placebo. Los eventos adversos no serios que con mayor frecuencia llevaron a discontinuación del fármaco fueron infecciones (neumonía), infecciones localizadas y bronquitis. Un evento adverso serio fue causal de discontinuación de la droga de estudio en un 2,7% de los pacientes que recibieron Abatacept y en un 1,6% de los pacientes con placebo. La incidencia de muertes en ambos grupos fue similar (0,5% en pacientes tratados con Abatacept y 0,6% en pacientes tratados con placebo).

Cabe resaltar que, dada la experiencia con otras terapias biológicas, las mayores dudas con respecto a seguridad recaen en una posible mayor incidencia de infecciones y/o neoplasias. A estos respectos, en los datos en conjunto de los estudios descritos, la incidencia de infecciones serias fue mayor en el grupo de pacientes que recibieron Abatacept que en el grupo con placebo (3% vs 1,9%). En los estudios individuales las mayores incidencias de

infecciones serias fueron observadas en los pacientes que recibieron uso concomitante de Abatacept más otra terapia biológica como el estudio ASSURE,³² en donde la incidencia de eventos adversos serios del grupo que recibía Abatacept más otra terapia biológica fue 22,3%, mientras que en el grupo de Abatacept más terapia no biológica fue de 11,7%, siendo infecciones la mayoría de estos eventos. Similares resultados fueron obtenidos en el estudio que evaluó el uso concomitante de Etanercept más Abatacept a bajas dosis o placebo.³³ En el grupo de terapia combinada existió una mayor incidencia de eventos adversos serios (16,5% vs 2,8%) y de infecciones serias (3,5% vs 0%) al año de estudio. Estos datos refuerzan la idea de que, dados la ganancia limitada y el significativo incremento en la incidencia de eventos adversos serios, y en especial de infecciones serias, no es recomendable el uso concomitante de Abatacept y otro fármaco “biológico”, en especial del tipo de los anti TNF α , que corresponden a la mayoría de los casos estudiados.

Con respecto a la incidencia de infecciones, también cabe destacar que en general se observó que los pacientes portadores de enfermedad pulmonar obstructiva crónica presentaron mayores incidencias de infecciones del tracto respiratorio que la población común al recibir Abatacept, por lo que en estos pacientes se debe tener especial cuidado al evaluar la indicación de Abatacept, y en caso de hacerlo realizar un monitoreo aún más cercano de infecciones que en otros individuos.³⁴

Con respecto a la incidencia de neoplasias, la tasa general de neoplasias fue similar en los pacientes que recibieron Abatacept y placebo, 1,3 y 1,1%, respectivamente. Al evaluar los casos combinados, sin embargo, se han descrito ocho casos de neoplasia de pulmón y cuatro casos de linfoma en los pacientes que recibieron Abatacept.³⁴ Es imposible a la fecha, no obstante, sacar conclusiones dados el reducido número de pacientes expuestos al fármaco y el corto tiempo de seguimiento (máximo tres años).

Con respecto a evaluaciones de seguridad, la FDA ha solicitado realizar tres estudios, que nos darán mayor información en un futuro cercano y que corresponden a: un estudio fármaco-epidemiológico para evaluar el riesgo de hospitalización por infecciones en pacientes que reciben Abatacept a dos y cuatro años de uso; un estudio para evaluar riesgo de neoplasias en comparación a DMARD clásicas; un estudio en población pediátrica.

Es, por lo tanto, esperable que en el corto a mediano plazo exista mayor conocimiento con respecto al perfil de seguridad de este fármaco en distintos tipos de poblaciones.

INDICACIONES

Si bien en nuestro país los medicamentos no son sujetos a aprobación para indicaciones específicas, éste sí es el caso de EE.UU., lo cual a lo largo del tiempo se ha transformado en un referente a tomar en cuenta en el resto del mundo. Por esto es válido comentar que la FDA ha aprobado Abatacept para reducir los signos y síntomas de artritis reumatoide moderada a severa en pacientes adultos con inadecuada respuesta a al menos una DMARD. Esta agencia agrega que Abatacept puede ser usado como monoterapia o en combinación con DMARD no biológicas, resaltando que la asociación con otros fármacos biológicos no es aprobada dado el desfavorable perfil de seguridad previamente comentado.³⁴

CONCLUSIÓN

En suma, podemos decir que Abatacept es una nueva alternativa en el tratamiento de pacientes con AR con inadecuada respuesta a tratamiento, habiendo probado ser eficaz en el control de los síntomas clínicos y ser capaz de enlentecer la progresión radiológica de la enfermedad. Abatacept puede inducir una respuesta significativa en pacientes refractarios a terapia anti TNF α , no existiendo datos con respecto a su eficacia en pacientes con uso previo de Rituximab. Al parecer, los mayores eventos adversos asociados a la droga corresponden a mayor número de infecciones, siendo los pacientes portadores de EPOC más susceptibles a desarrollar infecciones del tracto respiratorio. Con respecto a la TBC, ésta no ha sido reportada con mayor incidencia en asociación al uso de Abatacept probablemente porque en los protocolos de estudio de este fármaco se han investigado dirigidamente y excluido pacientes con TBC activa o latente, sin tratamiento previo.

La incidencia de infecciones y de infecciones serias aumenta fuertemente con el uso concomitante de Abatacept y terapia anti TNF α , con un incremento en eficacia de escasa magnitud, lo que hace de esta combinación una terapia no recomendada. A la fecha no ha existido una mayor incidencia de neoplasias asociada al uso de Abatacept; sin embargo, es necesario contar con datos que incorporen más pacientes y seguidos por tiempos más largos para evaluar este punto. Del mismo modo, no existen datos referentes al uso de Abatacept en población pediátrica o embarazadas, por lo que no se recomienda su uso en estas poblaciones. Tampoco existen estudios que comparen eficacia de Abatacept con otras terapias biológicas.

Sobre la base de esto podemos decir que existe una nueva alternativa de probado beneficio en la terapia de la AR y que en el futuro es posible que se expandan sus usos, como ha ocurrido con otras terapias biológicas. Es también probable que más adelante se desarrollen nuevos fármacos con propiedades moduladoras de coestimulación que nos permitan, por una parte, comprender en mejor forma la fisiología del sistema inmune para desentrañar los mecanismos que llevan a la pérdida de la tolerancia a lo propio, y por otra parte, amplíen las alternativas terapéuticas en el diverso grupo de las enfermedades autoinmunes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Olsen NJ, Stein M. New Drugs for Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2004; 350:2167-79.
2. Puppo F, Murdaca G, Ghio M, Indiveri F. Emerging biologic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Reviews* 2005; 4:537-41.
3. Moreland LW, Heck LW Jr, Sullivan W, Pratt PW, Koopman WJ. New approaches to the therapy of autoimmune diseases: rheumatoid arthritis as a paradigm. *Am J Med Sci* 1993; 305:40-51.
4. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343:1586-93. [Errata, *N Engl J Med* 2001; 344:76, 240.]
5. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343:1594-602.
6. Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1997; 337:141-7.
7. Orenca (abatacept) package insert. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb 2005 (Diciembre).
8. Nogid A, Pham DQ. Role of Abatacept in the Management of Rheumatoid Arthritis. *Clin Ther* 2006; 28:1764-78.
9. van Boxel JA, Paget SA. Predominantly T-cell infiltrate in rheumatoid synovial membranes. *N Engl J Med* 1975; 293:517-20.
10. Cush JJ, Lipsky PE. Phenotypic analysis of synovial tissue and peripheral blood lymphocytes isolated from patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:1230-8.
11. Lafferty KJ, Woolnough J. The origin and mechanism of the allograft reaction. *Immunol Rev* 1977; 35:231-62.
12. Lafferty KJ, Prowse SJ, Simeonovic CJ, Warren HS. Immunobiology of tissue transplantation: a return to the passenger leukocyte concept. *Annu Rev Immunol* 1983; 1:143-73.
13. Bluestone JA, St. Clair EW, Turka LA. CTLA-4Ig: Bridging the Basic Immunology with Clinical Application. *Immunity* 2006; 24:233-38.
14. Arlene H, Sharpe AH, Abbas AK. T-Cell Costimulation - Biology, Therapeutic Potential, and Challenges. *N Engl J Med* 2006; 355:973-75.
15. Grohmann U, Orabona C, Fallarino F, Vacca C, Calcinario F, Falorni A, Candolero P, Belladonna ML, Bianchi R, Fioretti MC, Puccetti P. CTLA-4-Ig regulates tryptophan catabolism in vivo. *Nature Immunol* 2002; 3:1097-01.
16. Lenschow DJ, Zeng Y, Thistlethwaite JR, Montag A, Brady W, Gibson MG, et al. Long-term survival of xenogeneic pancreatic islet grafts induced by CTLA-4Ig. *Science* 1992; 257:789-92.
17. Finck BK, Linsley PS, Wofsy D. Treatment of murine lupus with CTLA-4Ig. *Science* 1994; 265:1225-7.
18. Lenschow DJ, Ho SC, Sattar H, Rhee L, Gray G, Nabavi N, et al. Differential effects of anti-B7-1 and anti-B7-2 monoclonal antibody treatment on the development of diabetes in the nonobese diabetic mouse. *J Exp Med* 1995; 181:1145-55.

19. Khoury SJ, Akalin E, Chandraker A, Turka LA, Linsley PS, Sayegh MH, et al. CD28-B7 costimulatory blockade by CTLA-4Ig prevents actively induced experimental autoimmune encephalomyelitis and inhibits Th1 but spares Th2 cytokines in the central nervous system. *J Immunol* 1995; 155: 4521-4.
20. Webb LM, Walmsley MJ, Feldmann M. Prevention and amelioration of collagen-induced arthritis by blockade of the CD28 costimulatory pathway: requirement for both B7-1 and B7-2. *Eur J Immunol* 1996; 26: 2320-8.
21. McIntosh KR, Linsley PS, Bacha PA, Drachman DB. Immunotherapy of experimental autoimmune myasthenia gravis: selective effects of CTLA-4Ig and synergistic combination with an IL2- diphtheria toxin fusion protein. *J Neuroimmunol* 1998; 87:136-46.
22. Abrams JR, Lebowitz MG, Guzzo CA, Jegasothy BV, Goldfarb MT, Goffe BS, et al. CTLA-4Ig-mediated blockade of T-cell costimulation in patients with psoriasis vulgaris. *J Clin Invest* 1999; 103:1243-52.
23. Moreland LW, Alten R, van den Bosch F, Appelboom T, Leon M, Emery P, et al. Costimulatory blockade in patients with rheumatoid arthritis: a pilot, dose-finding, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating CTLA-4Ig and LEA29Y eighty-five days after the first infusion. *Arthritis Rheum* 2002; 46:1470-9.
24. Kremer JM, Westhovens R, Leon M, di Giorgio E, Alten R, Steinfield S, et al. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA-4Ig. *N Engl J Med* 2003; 349:1907-15.
25. Kremer JM, Dougados M, Emery P, Durez P, Sibilia J, Shergy W, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase IIb, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52:2263-71.
26. Moreland L, Weisman M, Alten R, et al. Abatacept (CTLA-4Ig) in combination with methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis: favorable safety and tolerability profile sustained over 2 years. *Arthritis Rheum* 2004; 50:S563 (Abstract).
27. Kremer J, Shergy W, Tindall E, et al. Sustained clinical efficacy demonstrated by the selective costimulation modulator abatacept (CTLA-4Ig) in combination with methotrexate at 2 years in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004; 50:S182 (Abstract).
28. Weisman M, Durez P, Hallegua D, Aranda R, Becker JC, Nuamah I, Vratsanos G, Zhou Y, Moreland L. Reduction of Inflammatory Biomarker Response by Abatacept in Treatment of Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2006; 33:2162-6.
29. Emery P, Kosinski M, Li T, Martin M, Williams G, Becker JC, Blaisdell B, Ware J, Birbara C, Russell A. Treatment of Rheumatoid Arthritis Patients with Abatacept and Methotrexate. Significantly Improved Health-Related Quality of Life. *J Rheumatol* 2006; 33:681-9.
30. Kremer J, Genant H, Moreland L, Russell A, Emery P, Abud-Mendoza C, Szechinski J, Li T, Ge Z, Becker JC, Westhovens R. Effects of Abatacept in Patients with Methotrexate-Resistant Active Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med* 2006; 144:865-876.
31. Genovese M, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, Birbara C, Box J, Natarajan K, Nuamah I, Li T, Aranda R, Hagerty D, Dougados M. Abatacept for Rheumatoid Arthritis Refractory to Tumor Necrosis Factor Inhibition. *N Engl J Med* 2005; 353:1114-23.
32. Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker JC, Keystone E. Safety of the Selective Costimulation Modulator Abatacept in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Background Biologic and Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. *Arthritis Rheum* 2006; 54:2807-16.
33. Weinblatt M, Schiff M, Goldman A, Kremer J, Luggen M, Li T, Chen D, Becker JC. Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:228-34.
34. Bristol-Myers Squibb. Briefing document for abatacept (BMS-188667). www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4170B1_01_01-BMS-Abatacept.pdf (Sitio visitado el 23 de marzo de 2007).

FE DE ERRATAS

Fe de Erratas

En la Revista Chilena de Reumatología Vol. 22 N° 4 2006 página 163 se publicaron los trabajos ganadores del Premio Sanofi-Aventis-Sochire. Por un lamentable error en las menciones honorosas, dice:

4. Fibrosis Retroperitoneal: Caso Clínico

Autores:

J.M. Arancibia, M.P. Bello, A. Carvallo, D. García
Servicio de Medicina, Departamento de Reumatología, Hospital San Juan de Dios. Servicio de Radiología, Clínica Alemana, Temuco

Debe decir:

4. Edema de la Médula Ósea de la Rodilla

A. Carvallo, A. Moraga.

Servicio de Medicina, Departamento de Reumatología, Hospital San Juan de Dios.