

**Protocolo de Tratamiento con Agentes
Biológicos en Adultos con Artritis
Reumatoide Refractaria a Tratamiento
Tradicional**

2009

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad articular inflamatoria crónica, autoinmune, multifactorial y sistémica, de etiología desconocida que afecta principalmente a las articulaciones, evolucionando frecuentemente hacia la destrucción y deformidad articular; compromete también órganos extraarticulares, como piel, vasos sanguíneos, ojos, SNC, pulmón, etc. impacta profundamente en la calidad de vida siendo muchas veces invalidante (1,2)

El concepto actual del tratamiento de la AR implica hacer un diagnóstico precoz e iniciar el tratamiento lo antes posible una vez confirmado el diagnóstico. De esta forma es posible evitar el daño articular y disminuir el deterioro en la calidad de vida en estos pacientes. Para lograr esto, el objetivo del tratamiento debe ser alcanzar rápidamente la remisión clínica de la enfermedad y cuando esto no es posible lograr la mínima actividad inflamatoria (3).

Por sus características de eficacia, seguridad razonable y bajo costo, el metotrexato (MTX) es la droga de elección para iniciar el tratamiento con Fármacos modificadores de la enfermedad (FARMEs), siempre que no existan razones que la contraindiquen (4). Otros FARMEs de utilidad en el tratamiento de la AR son la leflunomida, sulfasalazina, hidroxicloroquina, sales de oro, azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida y penicilamina. Sin embargo no reducen el daño radiológico la penicilamina, sales de oro, ni los antimaláricos.

Existe un porcentaje de los pacientes (estimado entre 10 a 20 %) que no responden al uso adecuado y en combinación de los FARMEs tradicionales. En estos pacientes la AR continúa produciendo dolor, inflamación, daño articular y deterioro en la calidad de vida y constituyen el grupo candidato a tratamiento con agentes biológicos.

AGENTES BIOLÓGICOS

Son el resultado del avance en el conocimiento de los mecanismos patogénicos de la AR y la aplicación de biotecnología para el desarrollo de terapias dirigidas específicamente contra moléculas involucradas en el proceso inflamatorio de la enfermedad. Estos agentes representan el mayor avance en el control de la AR en la última década, demostrando poderosos efectos sobre la respuesta clínica, radiológica y en parámetros de calidad de vida. Entre los agentes biológicos aprobados para el tratamiento de la AR, se cuentan aquellos que actúan como antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa denominados en conjunto anti-TNF alfa (**Infliximab**, **Etanercept** y **Adalimumab**), antagonista del receptor de interleuquina 1 (**Anakinra**), anticuerpos monoclonales anti linfocitos B o anti-CD20 (**Rituximab**) y modulador selectivo de la coestimulación de linfocitos T (**Abatacept**) (5-10).

Los agentes biológicos disponibles en el mercado chileno, sus dosis y forma de administración se detallan a continuación:

1. **Etanercept:** 50 mg semanal vía subcutánea. Ambulatoria, Sin premedicación.
2. **Infliximab:** 3 mg/kg por infusión endovenosa, al inicio del tratamiento luego en las semanas 2 y 6 y posteriormente cada 8 semanas. En algunos casos que presentan respuesta parcial al fármaco se puede continuar cada 4 semanas. Se debe usar en combinación con metotrexato. Requiere sala de infusión u hospitalización parcial. Requiere premedicación con antihistamínicos y paracetamol.
3. **Adalimumab:** 40 mg cada 2 semanas por vía subcutánea. Ambulatorio. No requiere premedicación
4. **Rituximab:** 1 gramo por infusión endovenosa que se repite a las 2 semanas. En algunos pacientes se debe repetir este esquema después de 6 meses. Requiere sala de infusión para su aplicación. Requiere premedicación
5. **Abatacept:** 10 mg/kg por infusión endovenosa al inicio, a los 15 y 30 días y posteriormente mensual. Requiere sala de infusión para su aplicación. No requiere premedicación.
6. **Para efectos de este programa piloto, se utilizarán 2 medicamentos de primera línea y de uso subcutáneo:** Etanercept y Adalimumab.

INDICACIONES DE TRATAMIENTO CON AGENTES BIOLÓGICOS

El tratamiento con biológicos está indicado en adultos con AR activa que no han respondido al uso adecuado de a lo menos 2 FARMES, incluyendo metotrexato o leflunomida, dados en dosis máximas por un período de tiempo de 6 meses, a menos que haya existido toxicidad o intolerancia a esas dosis (3, 11, 12).

Se define como artritis activa cualquiera de estas situaciones:

1. Un paciente con
 - ≥ 6 articulaciones dolorosas
 - ≥ 3 articulaciones hinchadas
 - VHS > 30 mm/h o
 - Rigidez matutina que dure 45 minutos o más
2. DAS 28 $> 5,1$ (0-10)

El fracaso a un anti-TNF-alfa no excluye que respondan a un agente alternativo, de modo que está indicado el tratamiento con un segundo anti-TNF-alfa en los casos que no respondan al primero, después de un período de tratamiento de hasta 6 meses.

RECOMENDACIONES

El tratamiento con anti-TNF alfa puede reactivar una TBC latente, por lo que se recomienda investigar la presencia de TBC activa o latente previo al uso de estos agentes, con la historia clínica, examen físico, radiografía de tórax y PPD. En los casos con TBC latente (PPD positivo >5 Mm con RX de Tórax negativa) se recomienda la profilaxis con isoniazida u otro antibiótico apropiado (3)

Se recomienda vacuna antiineumocócica y antiinfluenza previo al inicio de la terapia con biológicos.

No se debe administrar vacunas con virus vivos durante la terapia.

Se recomienda solicitar una RX de Manos al inicio y a los 12 meses.

AR y Embarazo

No se ha probado la seguridad fetal con terapias biológicas y están contraindicadas durante la gestación.

En el caso de los pacientes de sexo masculino debe evitar el embarazo de su pareja durante la terapia con biológicos, hasta 6 meses posteriores al término de la misma.

Recomendaciones para evitar riesgos innecesarios

- Realizar test de embarazo en orina antes de comenzar la terapia.
- Evitar el embarazo durante la terapia y hasta 6 meses después de completar el tratamiento.
- Se recomienda usar al menos dos métodos de control de embarazo en pareja

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Embarazo y lactancia
- Infección activa actual
- Antecedente de TBC no tratada
- Artritis séptica en los últimos 12 meses
- Infección de prótesis articular en los últimos 12 meses.
- Insuficiencia cardíaca grado 3 o 4
- Enfermedad desmielinizante
- Enfermedad neoplásica durante los 5 años previos
- Pacientes con úlceras cutáneas crónicas
- Uso de sonda vesical a permanencia
- Infecciones pulmonares recurrentes.

CRITERIOS DE SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO:

- Falta de respuesta clínica a los 6 meses de tratamiento
- Desarrollo de toxicidad relacionada a la droga: local o sistémica.
- Enfermedad neoplásica (excepto basocelular cutáneo)
- Infección intercurrente grave (suspensión transitoria)
- Embarazo.

CRITERIOS DE RESPUESTA CLINICA

DAS 28	> de 5.1	Se consideran con alta actividad de la enfermedad.
DAS 28	<3,2	Con baja actividad de la enfermedad
DAS 28	<2,6	Se consideran en remisión
DAS 28	Igual o > a 1,2	Es una respuesta clínica significativa aunque mínima
DAS 28	0,6 a 1,2	Es una respuesta moderada.
DAS 28	<0,6	Se debe considerar sin respuesta.

EVENTOS ADVERSOS:

Advertencias

Se ha informado sobre reacciones alérgicas asociadas con la terapia biológica durante los ensayos clínicos en < 2% de los pacientes. Si se produce una reacción anafiláctica o alguna otra reacción alérgica grave, se debe suspender inmediatamente la administración e iniciar la terapia adecuada.

Riesgo de infecciones graves: Se notificaron infecciones graves y ocasionalmente fatales producidas por patógenos bacteriales, micobacteriales, micóticos invasivos, virales u otros patógenos oportunistas en pacientes que recibían agentes bloqueadores del FNT. Entre las infecciones oportunistas más comúnmente notificadas se encuentran la tuberculosis, histoplasmosis, aspergilosis, candidiasis, coccidioidomicosis, listeriosis y pneumocistosis.

Reacciones hematológicas.

Se han reportado casos de pancitopenia, incluida anemia aplásica.

Tumores malignos

En los ensayos clínicos con todos los antagonistas de FNT, se han observado más casos de linfomas entre los pacientes que recibieron el bloqueador de FNT, en comparación con los pacientes en el grupo de control.

Reactivación del virus de la Hepatitis B

Se ha asociado el uso de bloqueadores del FNT, con la reactivación del virus de la hepatitis B (HBV) en pacientes que son portadores crónicos de este virus.

Los pacientes portadores de HBV que requieran tratamiento con FNT deben ser monitorizados para detectar signos clínicos y de laboratorio de infección activa por HBV durante la terapia y varios meses después de finalizada la terapia.

En pacientes que desarrollan la reactivación de HBV, se debe considerar la suspensión del tratamiento con TNF y el inicio de una terapia antiviral.

DESCRIPCIÓN, ALMACENAMIENTO, CONSERVACIÓN Y TRANSPORTE DE LOS MEDICAMENTOS DISPONIBLES EN EL PROGRAMA PILOTO

Biológicos de Primera Línea: Uso subcutáneo

1.-Etanercept

Vía de administración: subcutánea

Dosis: Una dosis de 50 mg se puede administrar en una sola inyección subcutánea (SC) 50 mg. Una dosis de 50 mg también se puede administrar en dos inyecciones subcutáneas (SC) de 25 mg, las inyecciones deberán aplicarse el mismo día o con 3 ó 4 días de diferencia.

Presentación: Las jeringas precargadas de etanercept están disponibles con dos niveles de dosis:

- 25 mg (0.51 ml de solución de Etanercept de 50 mg/ml)
- 50 mg (0.98 ml de solución de Etanercept de 50 mg/ml)

Cada jeringa precargada contiene una solución de etanercept de 50 mg/ml con 1% de sacarosa, 100 mM de cloruro de sodio, 25 mM de hidrocloreuro de L-arginina y 25 mM de fosfato de sodio. La solución de etanercept es transparente, incolora, estéril y sin conservantes y su fórmula tiene un pH de 6.3 ± 0.2 .

Almacenamiento: Debe refrigerarse a una temperatura de 2° a 8°C. NO CONGELE ESTE MEDICAMENTO. Mantenga el producto en la caja original para protegerlo de la luz hasta el momento de usarlo. No agitar o sacudir. Antes de administrar la inyección debe alcanzar la temperatura ambiente (aproximadamente 15 a 30 minutos).

Contraindicaciones: No deberá administrarse a pacientes con conocida hipersensibilidad al Etanercept o alguno de los excipientes de la fórmula. Está contraindicado en pacientes con sepsis o riesgo de sepsis, no debiera indicarse en pacientes con infecciones activas severas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas.

Advertencias: Tenga especial cuidado en caso de infección, incluyendo una infección de larga evolución o localizada, TBC latente o síntomas de ella durante el tratamiento, enfermedad neurológica desmielinizante, insuficiencia cardiaca congestiva, portadores del virus de la hepatitis B, embarazo, lactancia, fiebre, heridas, hematomas, sangramiento, palidez, cansancio, problemas odontológicos y reacciones alérgicas como opresión o silbido en el pecho, sibilancias, mareos, inflamación o erupción. No puede descartarse el riesgo de desarrollo de linfomas y otros tumores.

Adalimumab

Vía de administración: subcutánea.

Dosis: 40 mg de Adalimumab administrados en semanas alternas como dosis única vía inyección subcutánea.

Presentación: Cada vial con una dosis única de 0,8 ml contiene 40 mg de Adalimumab. Los componentes inactivos por cada 0.8 ml son 4,93 mg de cloruro de sodio, 0,69 mg de fosfato sodico monobásico dihidratado, 1,22 mg de fosfato sódico difásico dihidratado, 0,24 mg de citrato de sodio, 1,04 mg de ácido cítrico monohidrato, 9,6 mg de manitol, 0,8 mg de polisorbato 80, hidróxido de sodio para ajuste de pH y agua para inyecciones. El envase considera una jeringa estéril para inyección vacía y dos toallitas impregnadas en alcohol, todo ello contenido en un blister.

Almacenamiento: Adalimumab 40 mg es una solución inyectable transparente que no contiene conservantes. Tiene un pH alrededor de 5,2. Debe refrigerarse a una temperatura de 2° a 8°C. NO CONGELE ESTE MEDICAMENTO. Mantener el vial dentro del embalaje original para protegerlo de la luz hasta el momento de usarlo. No agitar o sacudir.

Contraindicaciones: No deberá administrarse a pacientes con conocida hipersensibilidad al Adalimumab o alguno de los excipientes de la fórmula.

Advertencias: Tenga especial cuidado en caso de infección, incluyendo una infección de larga evolución o localizada, TBC latente o síntomas de ella durante el

tratamiento, enfermedad neurológica desmielinizante, embarazo, lactancia, fiebre, heridas, cansancio o problemas odontológicos y reacciones alérgicas como opresión o silbido en el pecho, sibilancias, mareos, inflamación o erupción. No puede descartarse el riesgo de desarrollo de linfomas y otros tumores.

REFERENCIAS

1. **Mikuls TR, Saag KG.** Comorbidity in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2001;27(2):283-303.
2. **Pincus T, Kavanaugh A, Sokka T.** Benefit/risk of therapies for rheumatoid arthritis: underestimation of the "side effects" or risks of RA leads to underestimation of the benefit/risk of therapies. *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22:S2-11.
3. **Cardiel MH.** First Latin American position paper on the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45 Suppl 2:ii7-ii22.
4. **Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P.** Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Review.* 2005;3.
5. **Blumenauer B, Judd M, Cranney A, et al.** Infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Review.* 2005;3.
6. **Blumenauer B, Judd M, Cranney A, et al.** Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis (Systematic review). *Cochrane Database of Systematic Review.* 2005;3.
7. **Navarro-Sarabia F, Ariza-Ariza R, Hernandez-Cruz B, Villanueva I.** Adalimumab for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Review.* 2005;3.
8. **Cohen SB, Moreland LW, Cush JJ.** A multicenter, double blind, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1062-1068.
9. **Edwards JCW, Szczepanski L, Szechinski J, et al.** Efficacy of B-Cell-targeted therapy with Rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2004;350:2572-2581.
10. **Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, et al.** Effects of Abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2006;144:865-876.
11. **SOCHIRE.** Guías de tratamiento de la Artritis Reumatoide Sociedad Chilena de Reumatología. 2004.
12. **Ledingham J, Deighton C, Group obotBSfRSGaAW.** Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNFalpha blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001). *Rheumatology (Oxford).* 2005;44:157-163.
13. **Wick MC, Ernestam S, Lindblad S, Bratt J, Klareskog L, van Vollenhoven RF.** Adalimumab (Humira) restores clinical response in patients with secondary loss of efficacy from infliximab (Remicade) or etanercept (Enbrel): results from the STURE registry at Karolinska University Hospital. *Scand J Rheumatol.* 2005;34:353-358.

14. **Kobelt G, Jonsson L, Young A, Eberhardt K.** The cost-effectiveness of infliximab (Remicade) in the treatment of rheumatoid arthritis in Sweden and the United Kingdom based on the ATTRACT study. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42:326-335.
15. **Wong JB, Singh G, Kavanaugh A.** Estimating the cost-effectiveness of 54 weeks of infliximab for rheumatoid arthritis. *Am J Med*. 2002;113(5):400-8.