

Revista Cubana de *Reumatología*

Órgano oficial de la Sociedad Cubana de Reumatología y el Grupo Nacional de Reumatología
Volumen XIII Número 17, 2011 ISSN: 1817-5996

Versión digital: <http://www.sld.cu/sitios/reumatologia/temas.php?idv=23736>



ARTÍCULO ORIGINAL

Artritis Reumatoide: beneficios clínicos observados en pacientes tratados con anticuerpo monoclonal Itolizumab. (T1h mAB), 2 años después de recibir tratamiento

Prada Hernández Dinorah M *, Rosabal Callejas Norge M**, Molinero Rodríguez Claudino ***, Gómez Morejón Jorge A****, Hernández Cuellar Isabel M*****, López Mantecón Ana M*****, Rodríguez Milera Joel M*****, Méndez Rodríguez Justo *****, Pereira Torres José A *****, Hernández Casaña Patricia *****, Ávila Albuérne Yisel *****

* Especialista de 1er grado en Medicina General Integral y 2do grado en Reumatología

** Especialista Primer Grado Medicina General Integral, Residente 3er año Reumatología

*** Especialista de 1er grado Medicina Interna y 2do grado en Reumatología

**** Especialista de 1er grado en Medicina General Integral y en Reumatología

***** Especialista de 1er grado en Medicina General Integral y en Reumatología

***** Especialista de 1er grado en Medicina General Integral y en Reumatología

*****DrC, Promotor de Ensayos Clínicos

***** Licenciada en Ciencias Farmacéuticas

Servicio Nacional Reumatología. Hospital Docente Clínico Quirúrgico "10 de Octubre". Facultad de medicina "10 de Octubre", Centro de Inmunología Molecular. CENCEC, Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana. Cuba

RESUMEN

La pérdida de la capacidad funcional es junto con el dolor la consecuencia más temida de los pacientes con artritis reumatoide, por lo que la valoración de la discapacidad es un desenlace muy importante en la evaluación de estos enfermos.

Objetivos: Determinar los beneficios clínicos en pacientes con artritis reumatoide que recibieron inicialmente tratamiento con Itolizumab y que posteriormente utilizaron drogas modificadoras de la enfermedad.

Método: De 22 pacientes con artritis reumatoide activa que recibieron tratamiento en el Servicio de Referencia Nacional de Enfermedades Reumáticas con anticuerpo monoclonal anti CD6 (Itolizumab), desarrollado en el Centro de Inmunología Molecular (CIM) en nuestro país, en esquemas de dosis de (0.1- 0.2 -0.4-0.8 mg /Kg/dosis) durante 12 semanas, 15 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. Recopilándose en cada uno de ellos datos demográficos y la valoración de variables clínicas como número de articulaciones dolorosas, inflamadas, escala visual del dolor, valoración de la enfermedad por el paciente y el médico y la evaluación de la capacidad funcional, en diferentes momentos del estudio. Según el comportamiento de la enfermedad al concluir el EC se establecieron nuevas estrategias de tratamiento individualizadas con las DMARs. Los datos se agrupan según frecuencias, medidas de resumen y de dispersión, porcentajes, medias.

Resultados: Predominó el sexo femenino (93.3%), con una edad media de 56 años, y una media de duración de la enfermedad de 6 años. Observándose una mejoría significativa de todas las variables clínicas evaluadas a los 2 años de seguimiento. En la evaluación inicial predominaron los pacientes con discapacidad moderada y severa. A los 2 años, el 73% de la serie se encuentra sin discapacidad, ninguno con discapacidad moderada o severa.

Conclusiones: Las intervenciones terapéuticas utilizadas en nuestros pacientes en los diferentes momentos del estudio han contribuido de una forma u otra al control de la enfermedad, mejorar la calidad de vida y su incorporación a la sociedad

PALABRAS CLAVES: artritis reumatoide, anticuerpo monoclonal, Itolizumab, t1h mab

INTRODUCCIÓN

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad cuya etiología es reconocida como autoinmune y que la padecen entre el 1 y el 3% de la población mundial, tiende a afectar de forma severa la función de las principales articulaciones y acompañarse de manifestaciones sistémicas que con una alta frecuencia conducen a cierto grado de invalidez en las personas afectadas. La enfermedad se caracteriza clínicamente por astenia, malestar general e inflamación articular que puede ser mayormente simétrica y conduce hacia la deformidad de las articulaciones e incapacidad física de diferente magnitud en más del 50% de los pacientes. Sus síntomas y signos imponen a los pacientes y a los sistemas de salud de una gran demanda de recursos médicos.^{1,2}

El seguimiento del paciente con AR en la clínica diaria debe incluir una valoración de la actividad inflamatoria de la enfermedad y de la capacidad funcional, que sirven al reumatólogo para valorar la respuesta terapéutica. Además debe incluirse una valoración radiológica anual de manos y pies.³

En la primera conferencia OMERACT (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials), se logró un consenso sobre el conjunto mínimo de parámetros a utilizar en Ensayos Clínicos (EC) (OMERACT, 1993). Estos parámetros incluyen: número de articulaciones dolorosas, número de articulaciones tumefactas, dolor, evaluación global de la enfermedad realizada por el enfermo, evaluación global de la enfermedad realizada por el médico, reactantes de fase aguda (RFA) y la capacidad funcional física. La evaluación del daño radiológico se recomendó para estudios de una duración igual o superior a 1 año.⁴

Para evaluar la actividad inflamatoria se recomienda realizar: recuento de articulaciones dolorosas y tumefactas, evaluación del dolor, evaluación global de la enfermedad (por el paciente y por el médico), determinación de los reactantes de fase aguda, y se sintetiza la información mediante el empleo de índices de actividad compuestos⁴. La utilización de índices compuestos que resumen la información de varios parámetros en un solo indicador es un procedimiento útil y válido en la evaluación de la actividad de la enfermedad. Varios de ellos han sido empleados: DAS/DAS28, SDAI, Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI).^{3,4,5}

El DAS 28 es el índice de actividad que más se ha empleado, constituyendo el de más fácil y rápido uso en la consulta diaria, utiliza un recuento articular de 28 articulaciones (2 hombros, 2 codos, 2 muñecas, 10 metacarpofalángicas, 10 interfalángicas proximales, 2 rodillas).^{6,8,9} Para lograr el cálculo de este índice

se ha creado una calculadora basada en una fórmula de regresión logística, que al introducirle las variables necesarias determina numéricamente el grado de actividad de la AR.

La discapacidad se define como cualquier restricción o deficiencia en la habilidad para desarrollar una actividad dentro del rango considerado como normal para un ser humano.¹⁰

De los instrumentos desarrollados que tratan de cuantificar de una forma más fina y objetiva las discapacidades producidas por la AR, el HAQ (Health Assessment Questionnaire) es probablemente el cuestionario más utilizado.¹¹ Su creación se basó en un modelo elaborado por Fries para evaluar el impacto o desenlace de las artritis crónicas e incluye 5 dimensiones: malestar, discapacidad, toxicidad por fármacos, coste económico y muerte.¹¹ La popularidad alcanzada por la escala de la discapacidad ha convertido la denominación HAQ en sinónimo de la misma, pasando a un segundo plano el resto de los componentes. El cuestionario, consta de 20 ítems que evalúan el grado de dificultad (discapacidad física) autopercebida para realizar 20 actividades de la vida diaria, agrupadas en 8 áreas: vestirse y asearse, levantarse, comer, caminar, higiene personal, alcanzar, prensión y otras actividades.¹²

Se han utilizado otros cuestionarios como HAQ modificado (Modified Health Assessment Questionnaire, MHAQ), que es una versión reducida con solo 8 ítems, uno para cada área. Utiliza el mismo tipo de escala (likert, de 4 niveles) que el HAQ y se puntúa con el valor medio de los ítems¹². El HAQ, es un reconocido indicador de la capacidad de los medicamentos que se utilizan en el tratamiento de la AR, para inducir un mejoramiento de la calidad de vida y pronóstico de inserción en la vida familiar y social.¹²

En Cuba existe una versión adaptada y validada (HAQ-CU) capaz de responder a las necesidades de contar con un instrumento clinimétrico propio, eficaz, sencillo y rápido en su aplicación, válido y confiable para evaluar evolutivamente los cambios que se produzcan en el tiempo entre pacientes con AR.¹³

La AR de forma general se asocia con una reducción marcada de la esperanza de vida, lo que se relaciona por una parte, con las afectaciones sistémicas que genera la propia enfermedad y por otra parte, con la toxicidad de los tratamientos empleados, los que en ocasiones inducen a los pacientes a abandonar el tratamiento.¹⁴

En opinión de expertos los EC y estudios de extensión y metaanálisis proporcionan una información relevante pero también tienen sus limitaciones: seguimiento corto y condiciones ideales no representativas de la práctica real en los EC, posible sesgo de indicación o canalización o bien sesgo de publicación en los metaanálisis.^{15, 16}

Es tranquilizador saber que no ha aparecido a lo largo del tiempo ningún nuevo efecto adverso que no hubiera sido ya detectado en los EC iniciales con anti-TNF, por lo que se espera que ocurra lo mismo con los fármacos de introducción más reciente.¹⁵ En este contexto se puede observar la tendencia actual a insertar en la práctica clínica, biológicos cuyos mecanismos de acción se identifican al nivel de las células B y las células T, para interferir en el curso de la AR, aprobados por las entidades regulatorias del primer mundo, donde el uso de anticuerpos dirigidos contra clúster de diferenciación como el CD20 (Rituximab), recientemente aprobado su uso en el tratamiento de pacientes con AR refractarios al tratamiento con bloqueadores del TNF α y el CD80/86 (Abatecept), presentes en linfocitos B y T respectivamente ofrecen buena eficacia clínica.¹⁷

El Abatecept, una proteína de fusión obtenida por ingeniería genética, es el primer biológico aprobado por la FDA que actúa sobre los linfocitos T, bloqueando las señalizaciones que intervienen en su activación. El Abatecept induce la reducción, dosis dependiente, de la activación y proliferación de los linfocitos T, reduce las concentraciones en sangre de proteínas de fase aguda y disminuye la producción de factores reumatoides por los linfocitos B.¹⁸

En el Centro de Ingeniería Molecular (CIM) de nuestro país se ha desarrollado un nuevo fármaco en ensayos clínicos dirigidos al tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) en especial en la AR. En este contexto se crea por este prestigioso centro el T1h, un AcM humanizado (Itolucimab) obtenido a partir de la modificación por ingeniería genética de su precursor murino el Th 1 (Ior T1) quimérico cuya efectividad clínica fue demostrada en pacientes con linfoma T cutáneo, psoriasis y AR. En el estudio desarrollado durante una década se identifica como blanco de la terapéutica en la AR al linfocito T que expresa el clúster de diferenciación CD6.^{19, 20}

El AcM anti-CD6 inhibe *in vitro* la autoreactividad de linfocitos T humanos, reconociéndose la importancia del clúster de diferenciación CD6 en la biología de los linfocitos T y en particular en los autoreactivos.²¹ En la clínica, el efecto inmunosupresor de AcM anti-CD6 ha sido evaluado en la prevención del rechazo agudo de trasplante de órganos. El T1h también reconoce células mononucleares periféricas de pacientes

con Leucemia Linfocítica Crónica B y linfocitos de lesiones cutáneas de pacientes con Linfomas Cutáneos de Células T.²²⁻²⁶

Los resultados del estudio fase I con el T1h administrado como monoterapia en pacientes con artritis reumatoide permitieron confirmar su efecto clínico y baja toxicidad, un efecto acumulativo que evidenció resultados clínicos cuatro semanas después de administrada la última dosis.²⁷

Basado en las evidencias anteriores se realizó en el Centro Nacional de Reumatología un estudio fase I/II para evaluar la seguridad y la eficacia del anticuerpo monoclonal humanizado T1h Anti-CD6) como monoterapia en pacientes con AR activa, donde observamos que el efecto del tratamiento sobre las articulaciones inflamadas fue más marcado que sobre las articulaciones dolorosas. La mejoría clínica se prolongó hasta al menos 10 semanas después de terminado el tratamiento (alrededor del 50% de los pacientes obtuvieron ACR \geq 20). Los eventos adversos más frecuentes relacionados con la administración del T1h fueron la fiebre, escalofríos y cefalea; se presentaron con mayor frecuencia asociados a la primera administración (típicos de una reacción infusional) y se clasificaron según su intensidad en ligeros y moderados. No se observaron signos de inmunosupresión.²⁸

Dados los resultados obtenidos a las 24 semanas de seguimiento durante el EC, consideramos oportuno realizar un estudio prospectivo que nos permitiera evaluar el comportamiento de las variables clínicas y la capacidad funcional hasta 2 años después de concluido el EC, teniendo en cuenta que a partir de ese momento se establecerían nuevas estrategias terapéuticas con el uso de los DMARs de forma individualizada según comportamiento clínico.

PACIENTES Y MÉTODO

El universo estuvo constituido por 22 pacientes que recibieron tratamiento con ACMT1h (Anti CD 6), en esquemas de dosis de (0.1- 0.2 -0.4-0.8 mg /Kg/dosis) con una frecuencia semanal durante 12 semanas entre los años 2008-2009 en el Servicio de Referencia Nacional de Enfermedades Reumáticas. La muestra quedó conformada por 15 pacientes que cumplieran con los criterios expuestos a continuación.

Criterios de inclusión en el estudio:

- Pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide según los criterios del American College of Rheumatology (ACR por sus siglas en inglés) revisados en 1987.²⁹ (Anexo I)
- Paciente que hayan sido tratados previamente con el Anticuerpo Monoclonal T1h (Anti-CD6) como monoterapia en EC fase I/II.

- Pacientes que hayan ofrecido su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio. (Anexo II)

- Version Cubana del Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-CU)

Criterios de Exclusión

- Pacientes que no fueron evaluables por no haber recibido las 12 administraciones del anticuerpo
- Pacientes que recibieron el tratamiento completo pero no acudieron con sistematicidad a las evaluaciones establecidas

Protocolo de tratamiento:

Tratamiento con DMARs propuesto al terminar el ensayo clínico

- 11 pacientes recibieron tratamiento con metrotexate en monoterapia a dosis de 7.5 mg/semanas
- 1 paciente tratamiento con Cloroquina por toxicidad al metrotexate y la salazosulfapiridina
- 2 pacientes con actividad clínica severa terapia combinada (metrotexate, Salazosulfapiridina, Cloroquina)
- 1 paciente sin tratamiento por decisión personal

Evaluaciones clínicas:

A cada paciente se le realizaron las siguientes evaluaciones clínicas:

- Evaluación inicial (antes del tratamiento con Itolucimab
- 24 semanas (fin del EC)
- Post tratamiento con Itolucimab a los (3,6,9 meses, al año y 2 años)

En cada consulta se evaluaron los siguientes parámetros:

- Signos Vitales (temperatura, presión sanguínea, pulso).
- Evaluación de síntomas y signos de exacerbación de la enfermedad.
- Conteo de las articulaciones inflamadas.
- Conteo de las articulaciones dolorosas.
- Evaluación del dolor por el paciente (EAV).
- Evaluación global por el paciente de la actividad de la enfermedad.
- Evaluación global por el médico de la actividad de la enfermedad.

Evaluaciones de laboratorio:

En la evaluación inicial se realizo:

- Hemograma con diferencial, Conteo de plaquetas, Velocidad de Sedimentación Globular (VSG)
- Glicemia, Transaminasa Glutámico Pirúvica (TGP), Creatinina, Proteína C reactiva (PCR), Factor Reumatoide (FR), Cituria, Electro cardiograma (EKG) y Rx de manos y pies.

Evaluación de la discapacidad

Esta evaluación se realiza mediante cuestionarios autoaplicables, de los que el más empleado es el Health Assessment Questionnaire (HAQ), que consta de 20 preguntas agrupadas en 8 categorías que abarca distintos aspectos de la vida diaria, a las que se le aplica una puntuación según el grado de dificultad para su realización, pudiendo alcanzarse una puntuación final de 0 (no incapacidad) a 3 (máxima incapacidad).¹¹ El índice de discapacidad se obtiene al calcular la sumatoria del puntaje de todas las categorías respondidas en el rango de 0-3 divididas por el número de áreas, se evalúan sin discapacidad (menos de 0.5), como discapacidad ligera valores entre 0.5-1, entre 1 y 2 será evaluada de moderada y sobre 2 se considera una discapacidad funcional severa. En nuestro estudio se utilizó la versión cubana (HAQ-CU) adaptada y validada, capaz de responder a las necesidades de contar con un instrumento clinimétrico propio, eficaz, sencillo y rápido en su aplicación, válido y confiable para evaluar evolutivamente los cambios que se produzcan en el tiempo entre pacientes con Artritis Reumatoide.^{12, Anexo II}

Análisis de la información

Los datos se agrupan según frecuencias, medidas de resumen y de dispersión, porcentajes, medias y desviación estándar. Para el procesamiento de la información se utilizó el paquete estadístico SPSS V 13.0. Los resultados se muestran en tablas y gráficos

Tabla 1 Comportamiento de las variables demográficas

VARIABLES DEMOGRÁFICAS		
	F	M
Sexo (n %)	14(93.3)	1 (6.6)
Edad (media)	56 (20 – 55)	
Duración de la enfermedad en años (media)	6 (1.4 – 41)	8 (2-10,8)

RESULTADOS

El 93.3% de los pacientes con diagnóstico de AR que recibieron tratamiento con el anticuerpo monoclonal T1h estuvo representada por el sexo femenino, con un rango para la edad entre 20 – 65 años y una media de 56 años, el tiempo de evolución de la enfermedad tuvo una media de 6 años. ^{Tabla 1}

Al evaluar el comportamiento de las variables clínicas observamos marcada diferencia entre el valor medio de todas las variables evaluadas a las 24 semanas y a los 2 años en relación a la evaluación inicial. ^{Tabla 2}

Tabla 2 Medias de las puntuaciones de las variables clínicas en la evaluación inicial y a los 2 años

VARIABLES CLÍNICAS	E. I	24 SEMANAS	2 AÑOS DE SEGUIMIENTO
NAD*	21.2 (8 - 43)	9.3 (2-33)	1.9 (0-15)
NAI*	21 (8-43)	5.2 (0-24)	0.9 (0-6)
EVD*	8.9 (6 -10)	4.0 (1 -10)	1.8 (0 - 7)
EAEP*	7 (6-10)	3.9 (1-10)	2.2 (0-6)
EEPM*	8.2 (5 -10)	3.1 (0 – 8)	1.6 (0 - 6)
HAQ CU*	1.28 (2.25- 0.75)	0.63(0 – 2.12)	0.25(1.25 - 0)

Las medias de los valores del HAQ CU son marcadamente diferentes, como demuestra el test de Friedman, con una p asociada a la diferencia de 0.000. El índice de discapacidad funcional auto percibida atribuida a la enfermedad según el valor medio inicial del HAQ - CU, 1.28 se corresponde con discapacidad moderada, a los 6 meses de haber recibido la primera administración del anticuerpo monoclonal T1h (24

semanas y final del ensayo clínico, la media de la puntuación se corresponde con una discapacidad ligera (0.63), mostrándose una recuperación importante de la funcionalidad. En la evaluación a los 2 años de seguimiento alcanza la máxima expresión de mejoría, donde el valor medio del HAQ- CU se corresponde con pacientes sin discapacidad (0.23). ^{Tabla 3}

Tabla 3 Medias de las puntuaciones del HAQ –CU, según el momento de la evaluación.

MOMENTOS DE LA EVALUACIÓN	Media de los valores del HAQ	Máxima	Mínimo
Inicial (EC)	1.28	2.25	0.75
24 semanas(Final EC)	0.63	2.12	0
POST ENSAYO CLÍNICO			
3 meses	0.44	1.25	0
6 meses	0.19	1.12	0
9 meses	0.19	1.12	0
1 año	0.36	1.75	0
2 años	0.29	1.25	0

Test de Friedman
p = 0.000

En el momento inicial el 66.6% de los pacientes se encontraba con discapacidad moderada y el 13.3 % con discapacidad severa. A los dos años el 73.3 % de los pacientes se encuentran sin discapacidad y ninguno con discapacidad moderada y severa. ^{Gráfico 1}

En el momento de la inclusión antes del tratamiento con Itolucimab, observamos que el 86.6% de los pacientes recibían terapia combinada y el 93% esteroides y no lograban el control de su enfermedad. Luego de las estrategias terapéuticas utilizadas una vez concluido el ensayo clínico (24 semanas), es importante señalar que a los dos años de seguimiento el 73.3% de los pacientes se encuentran con metrotexate en monoterapia, solo el 53.3% consume esteroides y el 13.3% terapia combinada. ^{Gráfico 2}

DISCUSIÓN

En nuestro estudio el mayor porcentaje de pacientes correspondió al sexo femenino y el rango de edad fue entre los 20 y 65 años de edad lo cual no difieren de lo señalado en la literatura. La AR es una enfermedad que afecta con mayor frecuencia al sexo femenino entre la cuarta y sexta década de la vida, las mujeres se afectan aproximadamente con una frecuencia 3 veces mayor que los varones según consta en literatura. ^{25, 26} La prevalencia aumenta con la edad, manifestándose una incidencia en las mujeres de 60 a 64 años de más de 6 veces mayor que en las de 18 a 29. ^{27, 28}

Al comparar las medias de las puntuaciones de las variables clínicas en la evaluación inicial y a los 2 años, en nuestra serie observamos mejoría marcada en todos los parámetros. A pesar que existió disminución importante tanto de las articulaciones dolorosas como las inflamadas observamos mayor beneficio clínico para estas últimas, reduciéndose la media de los valores de todas las variables analizadas, lo cual resultado estadísticamente significativo.

Diferentes autores reconocen el valor que tiene la afectación de 20 o más articulaciones sobre la enfermedad existiendo estudios que describen que a mayor número de articulaciones afectada mayor es el grado de actividad de esta entidad y por ende peor es el pronóstico. ³⁰ El modelo más característico de presentación de la AR en la práctica clínica diaria es la afectación inflamatoria poliarticular, simétrica y progresiva que afecta muñecas y pequeñas articulaciones de manos y pies. ^{31, 32} En la práctica clínica es frecuente comprobar que los pacientes con AR una vez iniciado y mantenido el tratamiento con DMARs; particularmente con el metrotexate considerada la droga de elección, mantienen el dolor a pesar de que clínicamente no se detecte sinovitis. Se acepta que los pacientes con AR, presentan un estado de hiperexcitabilidad del cuerno dorsal espinal (CDE) conocido como sensibilización central, el cual es perpetuado por la sensibilización periférica que sufren los nociceptores en las articulaciones afectadas. ³³

En la evaluación inicial predominó la discapacidad moderada y severa y a los 2 años se expresa el predominio de pacientes sin discapacidad y ninguno con discapacidad moderada y severa, en la medida que avanzaron las semanas de observación disminuyeron los valores medios del HAQ CU, alcanzando al final del estudio una reducción de 0.99 con relación a la media del HAQ CU inicial.

Al igual que en la interpretación de otros parámetro es fundamental poseer una mínima experiencia con el HAQ para poder interpretar sus resultados y siempre en el contexto del enfermo y no de forma aislada sino conjuntamente con otras variables. ¹²

Gráfico 1 Comportamiento de la discapacidad según los valores del HAQ –CU en la evaluación inicial y a los 2 años de seguimiento

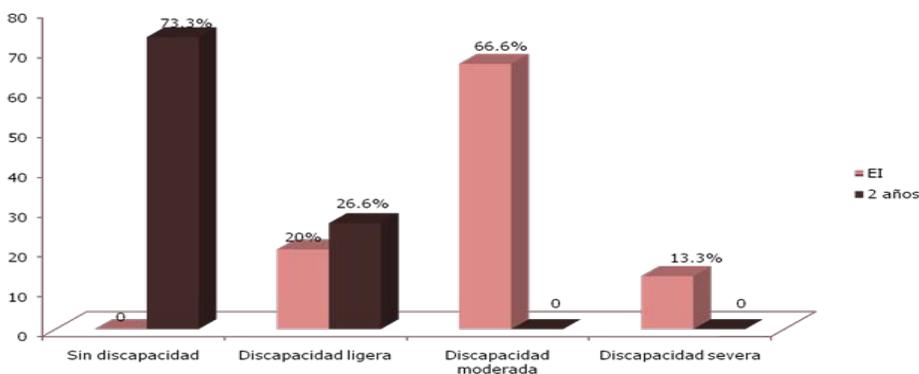
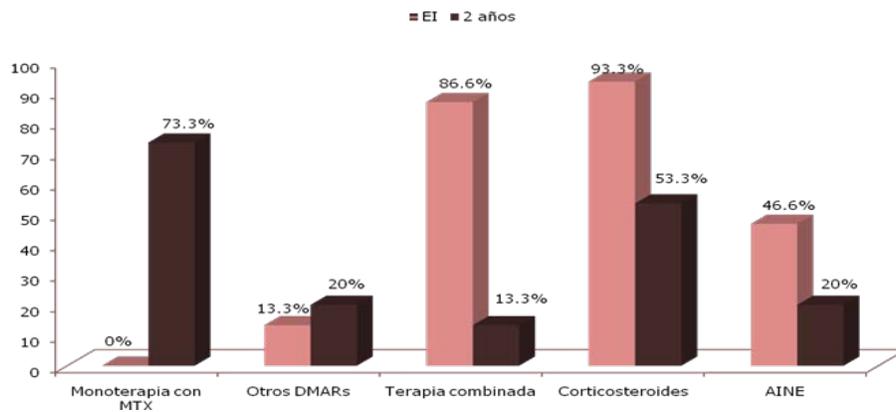


Gráfico 2 Consumo de medicamentos evaluación inicial y a los 2 años de seguimiento.



Según reportes de la literatura todas las mediciones del HAQ se encuentran alteradas en fase de actividad inflamatoria por lo que se considera por diferentes autores que la actividad inflamatoria tiene un grado de correlación mayor con la capacidad funcional evaluada mediante el HAQ que con las alteraciones anatómicas valoradas clínica y radiológicamente.^{30, 31}

Hay estudios que consideran que una variación del HAQ de 0.25 equivaldría a un cambio real. Algunos autores han puesto en duda esta cifra elevándola a 0.31 para tener una confianza del 80% o de 0.50 para una confianza del 95%. En respuesta a estos trabajos, los autores del HAQ-DI consideran que se trata de una variación excesiva que equivaldría a un cambio de 10 articulaciones inflamadas o una variación de 40mm en la eritrosedimentación para considerarlas reales.¹²

La incapacidad funcional en artritis reumatoide refleja los efectos acumulativos de la enfermedad con el tiempo y es una medida de resultado importante. Son varios los factores responsables de la incapacidad funcional, como el dolor, las articulaciones inflamadas, el daño y las deformidades, la fatiga y la depresión.³⁴⁻³⁷

El instrumento más usado para valorar la capacidad funcional en la artritis reumatoide es el cuestionario de valoración de salud HAQ. Los numerosos estudios longitudinales han intentado identificar los indicadores de la incapacidad en pacientes con artritis reumatoide, sus resultados muestran que las variables más comunes relacionadas con la futura incapacidad son el valor inicial del HAQ o su diferencia durante el primer año, sexo femenino y vejez. El puntaje de HAQ, es un indicador valioso de la incapacidad en artritis reumatoide y ha sido demostrado ser profético de la pérdida del empleo y mortalidad en dichos pacientes. Por tanto es considerado por varios investigadores

una variable relevante para ser utilizada en los ensayos clínicos y para la aplicación en pacientes con artritis reumatoide en el consultorio clínico.^{35, 39}

En el momento de la inclusión casi la totalidad de los pacientes habían recibido tratamiento con terapia combinada sin lograr repuesta clínica. Una vez concluido el ensayo clínico se decidió tratamiento individualizado con DMARs según la actividad clínica expresada a las 24 semanas en cada paciente. A los 2 años de observación encontramos que casi la totalidad de los pacientes consumen metotrexate en monoterapia (en la mayoría de los casos utilizando dosis de 7.5 mg / semana), reduciéndose a su vez el consumo de AINES, esteroides y el porcentaje de pacientes con terapia combinada.

El tratamiento de fondo de la AR consiste en el uso de fármacos modificadores de la enfermedad, que además de disminuir el proceso inflamatorio retrasan el daño estructural ocasionado por esta entidad. En los pacientes con una respuesta inadecuada a fármacos modificadores de la enfermedad está indicado el uso de agentes biológicos, fármacos dirigidos contra moléculas específicas implicadas en la patogenia de la AR (TNF, interleucina 1 [IL-1]). En la actualidad se dispone de 9 fármacos biológicos, con estructuras y mecanismos de acción diferentes (anticuerpos monoclonales o proteínas de fusión) que han ampliado las posibilidades terapéuticas ante el fallo primario o secundario a cualquiera de los mismos. Su eficacia ha sido ampliamente demostrada de forma homogénea en ensayos clínicos y estudios observacionales.^{15, 16, 38, 39}

CONSIDERACIONES GENERALES

Los resultados de nuestra investigación sugieren que en pacientes con artritis reumatoide activa que expresan un elevado índice de discapacidad funcional atribuida a la actividad inflamatoria generada por la enfermedad la intervención terapéutica con Itolucimab tiene efectos beneficiosos sobre el

número de articulaciones inflamadas, dolorosas y la capacidad funcional, como se muestra en la evaluación de las 24 semanas (fin del EC).

Hasta el momento el uso de terapia biológica tampoco ha conseguido controlar la actividad de la enfermedad en la totalidad de los pacientes, sin embargo en nuestros pacientes observamos que posterior a la administración de Itolucimab se alcanza respuesta al tratamiento con los fármacos tradicionales modificadores de la enfermedad. Resultados a tener en cuenta si recordamos que estos pacientes en el momento de su inclusión en el EC se consideraban refractarios al tratamiento convencional. Estos resultados pueden ser expresión de los mecanismos propuestos para el AcM in Vitro donde se ha reportado que en los linfocitos T de sangre periférica el CD6 se vincula con los mecanismos de activación celular.^{40, 41} La interacción del CD6 con sus ligandos naturales se ha relacionado con el desarrollo de importantes eventos celulares como la adhesión, la maduración, la regulación de la activación y la supervivencia. Existen evidencias que relacionan la autoreactividad de los linfocitos T con el aumento de la expresión del CD6 en su membrana celular. Los AcM anti-CD6 inhiben la autoreactividad de estos linfocitos.^{42, 43} Por lo que actualmente se identifica este marcador linfocitario como un potencial blanco para la intervención terapéutica, donde pueda contribuir a una regulación del sistema inmune que permite, si no la curación, si moderar la actividad clínica.

La decisión terapéutica individualizada en cada paciente desde que concluye el EC contribuyó a incrementar los beneficios observados en las variables clínicas evaluadas durante el periodo de seguimiento y a los 2 años la mayoría de ellos expresan resultados satisfactorios con la administración de metotrexate en monoterapia, por lo que podemos concluir que las intervenciones terapéuticas utilizadas en nuestros pacientes en los diferentes momentos del estudio han contribuido al control de la enfermedad, mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes y su incorporación a la sociedad.

BIBLIOGRAFÍA

- Strand V. Recent advances in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin. Cornerstone* 1999; 2(2): 38-50
- Miller-Blair DL, Robbins DL. rheumatoid arthritis, new science, new treatment. *Geriatrics* 1993; 48(6) 28-38
- Manual SER de las Enfermedades Reumáticas. 2004:169
- Guía Práctica Clínica para el manejo de la Artritis Reumatoide en España. 2007.
- Pinals RS, Masi AT, Larsen RA. Et al. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1981; 24:1308-1315
- Lopez A. Tratamiento de la AR con inductores de remisión. *Revista Med Chile* v. 136 n.11 Santiago nov.2008: 1468-1475
- A Balsa. Terapéutica de la AR. *Reumatología clínica*, ISSN 1699-258X, Vol. 3, N° 1, 2007: 38-44
- Prevo MLL, Van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte BA, van Riel PLCM., Gunther F. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint. *Arthritis Rheum.* 1995; 38:44-8.
- Boers M, Tugwell P. The validity of pooled outcome measures (indices) in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheumatol* 1993; 20:568-74
- MeenanRF: The AIMS approach to health status measurements: conceptual background and measurement properties. *J Rheumatol* 1982; 9: 785-88
- Fries JF, Spitz P, Kraines, et al. Assesment of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980; 23:137-45
- Enrique Battle-Gualda. Concepción Chalmeta. Calidad de vida en la artritis reumatoide. *Revista Española de Reumatología*, Volumen 1, número 1, 2002
- Revista Cubana de Reumatología.* 2002; IV, (1): 52
- Yelin E. Arthritis: The cumulativ impact of a commom chronic condition. *Arthritis R Rheum* 1992; 35 (5): 498-497
- C. Rodríguez Lozano Seguridad de las terapias biológicas: nuevos datos de BIOBADASER. / *Reumatol Clin.* 2011;6(S3):S1-S6
- Comité Científico de BIOBADASER. BIOBADASER: Registro español de acontecimientos adversos de terapias biológicas en enfermedades reumáticas. *Rev Esp Reumatol.* 2002;29:292-99
- Smolen JC. Et al. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2007, 66: 143—150
- Genovese MC. Et al. Abatecept for Rheumatoid Arthritis refractory to TNFalfa inhibition. *NEJM*, 2005 353:11, 1114—23
- Swack JA, Mier JW, Romain PL, et al. biosynthesis and post-traslational modification ofg CD6, a T cell signal-transducing molecule. *J Biol Chem* 1991;266(11):7137-43
- Aruffo, A, Melnick MB, Linsley PS. The lymphocyte glycoprotein CD6 contains a repeated domain structure characteristic of a new family of cell surface and secreted proteins. *J. Exp. Med* 1991; 174(4):949-52
- Jorgensen C, Couret J, Bologna C, et al. Radiolabelled lymphocyte migration in rheumatoid synovitis. *Ann Rheum Dis* 1995; 54(1): 39-44
- Kirkman, RL, Araujo JI, Busch GJ, Carpe CB, et al. Treatment of acute allograft rejection with monoclonal anti-T12 antibodies. *Transplantation* 1983; 36: 620-626
- Osorio, L.M, Garcia CA, Jondal M, Chow SC. The anti CD6 mAb, ior t1, defined a new epitope on the human CD6 molecula that induces greater responsiveness in the cell receptor/CD3-mediated T cell proliferation. *Cellular Immunol.*1994; 154(1):123-133
- García CA, Barral AM, Torres K. El anticuerpo monoclonal ior t1 reconoce un epítpe dentro del CD6 antígenos de diferenciación leucocitario humano. *Biotecnología Aplicada* 1992; (1):70-4
- Rodríguez, T, García CA, Vázquez AM, et al. Obtención de hibridomas de ratón productores de anticuerpos monoclonales que reconocen células humanas de origen T. *Interferón y Biotecnología* 1985; 2(1):41-46
- Faxas, ME, Barral AM, Garcia CA. The anti-CD6 monoclonal antibody iot t1 does not inhibit the antigen-specific cellcytotoxicity in vitro. *Biotecnol Aplicada* 1993; 10(1):47-50.
- Clinical Trial Report. Phase I Clinical Trial "Toxicological evaluation of the humanized T1h (anti-CD6) Monoclonal Antibody in patients with Rheumatoid Arthritis". Center of Molecular Immunology. February 22nd, 2007
- Milera Rodríguez, Joel Miguel. Evaluación de la seguridad y eficacia del T1h (Anti-CD6) como monoterapia en pacientes con Artritis Reumatoide.2010 [Tesis de grado]
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988; 31:315-324
- Scott DL. Prognostic factors in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000; 39(suppl 1): 24-29
- Lard L.R., Visser H., Speyer I., Van der Horst-Bruinsma I.E., Zwinderman A.H., Breedveld F.C., et-al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med.* 2001; 111:446-51

32. Nell V.P., Machold K.P., Eberl G., Stamm T.A., Uffmann M., Smolen J.S. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004; 43:906-14
33. Vetter G, Geisslinger G, Tegeder I. Release of glutamate, nitric oxide and prostaglandin E2 and metabolic activity in the spinal cord of rats following peripheral nociceptive stimulation. *Pain* 2001; 92:213-218
34. Scott D.L., Kingsley G.H. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2006; 355:704-12
35. Sibilía J., Westhovens R. Safety of T-cell co-stimulation modulation with abatacept in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2007; 25(Suppl 46):S46-56.
36. Abasolo L., Judéz E., Descalzo M.A., Gonzalez-Alvaro L., Jover J.A., Carmona L. Cancer in rheumatoid arthritis: occurrence, mortality, and associated factors in a South European population. *Semin Arthritis Rheum*. 2008; 37:388-97
37. Dixon WG, Carmona L, Finckh A, Hetland ML, Kvien TK, Landewe R, et al. EULAR points to consider when establishing, analysing and reporting safety data of biologics registers in rheumatology. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 1596-602
38. Predictive factors for disability as evaluated by the health assessment questionnaire in rheumatoid arthritis: a literature review. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2010 Mar ;9(1):51-9. PubMed
39. Tanaka E, Mannalithara A, Inoue E, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, Singh G, Yamanaka H . Efficient management of rheumatoid arthritis significantly reduces long-term functional disability. . *Ann Rheum Dis*. 2008 Aug; 67(8):1153-8. Epub 2007 Oct 30.
40. Jorgensen C, Couret J, Bologna C, et al. Radiolabelled lymphocyte migration in rheumatoid synovitis. *Ann Rheum Dis* 1995; 54(1): 39-44
41. Cárdenas L, Carreras AC, Yague E, et al. Phosphorylation-dephosphorylation of the CD6 glycoprotein renders two isoforms of 130 and 150 kilodaltons. Effects of serum and protein Kinase C activators. *J Immunol* 1990, 145:1450-1455
42. Singer, GN, Richardson BC, Powers D, Hooper F. Role of the CD6 glycoprotein in antigen specific and autoreactive responses of cloned human T lymphocytes. *Immunology*. 1996; 88(4): 537-543
43. Higgs, JB, Zejdes W, Kozarsky K, Scheingart, et al. A novel pathway of human lymphocyte activation. Identification by a monoclonal antibody generated against a rheumatoid sinovial T cell line. *J Immunol* 1988;140(11): 3758-3765

Los autores refieren no presentar ningún conflicto de intereses

Recibido: 11 de octubre del 2011

Aprobado: 20 de noviembre del 2011

Contacto para correspondencia: Dra. Dinorah M. Prada Hernández dinoprada@infomed.sld.cu

Herrera No 160 % Fabrica y Justicia, Luyanó, 10 de Octubre, La Habana, Cuba