

ACTUALIZACIÓN CLÍNICA

Disyuntivas en el tratamiento de la artritis reumatoide: razones para el uso de abatacept

S. Castañeda ^{a,*}, M.J. Martínez Calatrava ^b y G. Herrero-Beaumont ^b

^a Servicio de Reumatología, IIS-Princesa, Hospital de La Princesa, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^b Laboratorio de Patología Osteoarticular, Servicio de Reumatología, IIS-Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

Recibido el 9 de febrero de 2011; aceptado el 11 de septiembre de 2011

Disponible en Internet el 15 de diciembre de 2011

PALABRAS CLAVE

Artritis reumatoide;
Criterios de
clasificación;
FAME;
Tratamientos
biológicos;
Abatacept

Resumen La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad agresiva y progresiva, cuyo panorama ha cambiado de forma espectacular desde la irrupción de las terapias biológicas a finales de los años noventa. Las principales líneas de actuación en la actualidad se centran en un diagnóstico y tratamiento precoces, lo que ahora es posible gracias a la aparición de nuevos criterios diagnósticos orientados al diagnóstico y clasificación de las formas incipientes e indeterminadas. La instauración del tratamiento de forma precoz, individualizada y agresiva, con unos objetivos concretos de remisión o baja actividad ha mejorado notablemente los resultados conseguidos en muchos pacientes, especialmente en aquellos de peor pronóstico. Abatacept es uno de estos fármacos biotecnológicos que ha entrado a formar parte del arsenal terapéutico de primera línea para el tratamiento de la AR precoz y agresiva. Su eficacia y perfil de seguridad indican que es un fármaco muy prometedor para el tratamiento de los pacientes con AR.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Rheumatoid arthritis;
Classification criteria;
DMARD;
Biologics;
Abatacept

Alternatives in the treatment of rheumatoid arthritis: reasons for using abatacept

Abstract Rheumatoid arthritis (RA) is an aggressive and progressive disease in which the prognosis has improved dramatically since the arrival of biological therapies at the end of the nineties. Nowadays, the main management strategies focus on early diagnosis and treatment, which is now more feasible due to the development of new classification criteria orientated towards diagnosis and classification of early and undifferentiated disease. The implementation of early, individualized and intensive treatment, with the aim of achieving remission or a low disease activity state, has notably improved the results obtained in a great percentage of patients, especially in those with a poorer prognosis. Abatacept is one of the biotechnological agents that have become part of the first line therapeutic armamentarium for early and aggressive RA. The efficacy and safety profile of this drug are very promising for the treatment of patients with RA.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: scastas@gmail.com (S. Castañeda).

Caso clínico

Mujer de 40 años con antecedentes maternos de enfermedad desmielinizante (esclerosis múltiple) y paternos de hipercolesterolemia familiar y cardiopatía isquémica. La paciente había sido diagnosticada de artritis reumatoide (AR) seronegativa un año antes. Había realizado tratamiento con metotrexato (MTX) oral a la dosis de 20 mg/semana y ácido fólico, al que posteriormente se asoció leflunomida 10 mg/día ante la persistencia de actividad. En la exploración física, presentaba 5 articulaciones dolorosas y tres inflamadas sobre un recuento total de 28, la valoración global de la enfermedad (paciente) fue de 35/100. En el estudio analítico destacaban: hemoglobina 11,4 g/dl, volumen corpuscular medio (VCM) 89 fL, velocidad de sedimentación globular (VSG) 36 mm, proteína C reactiva (PCR) entre 1 y 1,8 (normal <0,8) mg/dl durante todo el año. La bioquímica era normal a excepción de un colesterol total de 235 mg/dl, LDL-c de 163 mg/dl, HDL-c de 43 mg/dl, VDL-c de 29 mg/dl, cociente colesterol total/HDL-c = 5,5 y unos triglicéridos de 185 mg/dl. No antecedentes de tabaquismo. El factor reumatoide (FR) fue repetidamente negativo. Anticuerpos antipéptidos citrulinados (ACPA): 23 U/ml (< 25 U/ml = negativo). Métrica de actividad y funcionalidad: DAS28: 4,74; HAQ: 1,250. Radiografía articular: pequeñas erosiones en las cabezas de los metacarpianos segundo y quinto bilaterales. ¿Cómo debe ser evaluada y tratada esta paciente?

El problema clínico

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica, caracterizada por dolor y tumefacción articular con destrucción progresiva de las articulaciones, una elevada y grave morbilidad, y a la larga, discapacidad y mortalidad prematuras^{1,2}. Hoy sabemos que incrementa también el riesgo de mortalidad cardiovascular, incluso de forma precoz en el curso de la enfermedad^{3,4}. Su prevalencia en España en la población mayor de 20 años es del 0,5%⁵, y aparece con más frecuencia en mujeres entre la cuarta y sexta décadas de la vida. La expresión clínica de la enfermedad en su inicio es muy variada, abarca desde formas autolimitadas leves a otras muy agresivas, en las que se pueden detectar lesiones radiológicas a los pocos meses del inicio, que experimentan una rápida evolución que culmina con la destrucción completa de la articulación afecta y la consiguiente limitación funcional⁶.

La patogenia de la AR refleja la complejidad de la respuesta inflamatoria, que se manifiesta por un desbordamiento de las interacciones fisiológicas entre las diferentes células implicadas en la respuesta inmune innata y adquirida. En su patogenia participan células residentes en la membrana sinovial como los sinoviocitos B de estirpe fibroblástica o los macrófagos de la íntima y células inflamatorias provenientes de la sangre como los linfocitos T, los linfocitos B y los monocitos^{7,8}. Todas ellas contribuyen a la transformación agresiva del fenotipo de los sinoviocitos B y al desarrollo de un intenso «infiltrado osteoclástico» en la membrana sinovial cuyo resultado final es la destrucción de la articulación con la degradación del cartílago y destrucción del hueso subcondral (fig. 1).

En los últimos años se ha profundizado mucho en el conocimiento de la AR, tanto desde un punto de vista diagnóstico y pronóstico, como terapéutico. Así, hoy sabemos que lo que habitualmente se diagnostica de AR establecida es el «fenotipo final» de un conjunto de procesos o entidades con una serie de coincidencias en su expresividad clínica^{9,10}. El pronóstico viene determinado por factores genéticos (presencia y número de copias del epítopo reumatoide compartido), ambientales (tabaquismo) o educativos, y se asocia también con la presencia de determinados biomarcadores en el suero de estos pacientes: FR, ACPA, etc.

Desde el punto de vista terapéutico, es fundamental un tratamiento precoz y agresivo. Por precoz entendemos la instauración de un tratamiento modificador de la enfermedad ante la simple sospecha de AR, aprovechando la llamada «ventana de oportunidad», que incluye los primeros meses desde el inicio de los síntomas. Por agresivo, la adecuación e individualización del tratamiento a cada paciente en función de la actividad, gravedad, repercusión funcional y factores pronósticos.

Otro hito reciente que ha permitido mejorar los objetivos del tratamiento en la AR es la formulación, mediante distintos parámetros y ecuaciones matemáticas, de diferentes índices de actividad, que nos van a permitir cuantificar la actividad en un momento determinado, monitorizar la respuesta al tratamiento y definir si existe o no remisión de la enfermedad. Los índices más conocidos y habitualmente utilizados son el DAS (*Disease Activity Score*), DAS28 (*Disease Activity Score* sobre un recuento total de 28 articulaciones), SDAI (*Simplified Disease Activity Index*), CDAL (*Clinical Disease Activity Index*), PAS (*Patient Activity Score*) y RAPID (*Routine Assessment of Patient Index Data*), así como los criterios de respuesta al tratamiento del Colegio Americano de Reumatología (ACR) utilizados más en ensayos clínicos (ACR20, 50, 70 y 90%), aunque el más utilizado de todos en la práctica clínica es el DAS28.

Desde el punto de vista pronóstico, los tres principales factores asociados con daño estructural a largo plazo admitidos en la actualidad son: actividad alta mantenida cuantificada mediante alguna herramienta de medida de las mencionadas (incluye reactantes de fase elevados), la presencia de biomarcadores en suero del tipo FR, y/o ACPA a títulos elevados, y la detección de erosiones en las primeras visitas¹⁰.

Diagnóstico

El diagnóstico temprano es el paso fundamental para instaurar un tratamiento precoz y adecuado para conseguir los objetivos terapéuticos planteados, y finalmente evitar el daño estructural característico de la AR dejada a su evolución natural.

Los criterios utilizados hasta la actualidad para la clasificación de la AR estaban especialmente diseñados para el diagnóstico de AR establecida¹¹, por lo que eran poco operativos para la detección y el diagnóstico de la AR precoz. Recientemente, la ACR y la Liga Europea contra la AR y el Reumatismo (EULAR) han emitido unos nuevos criterios para la clasificación de la AR orientados especialmente al diagnóstico precoz¹² (tabla 1). Aunque son criterios de clasificación, se pueden asimismo utilizar para realizar el

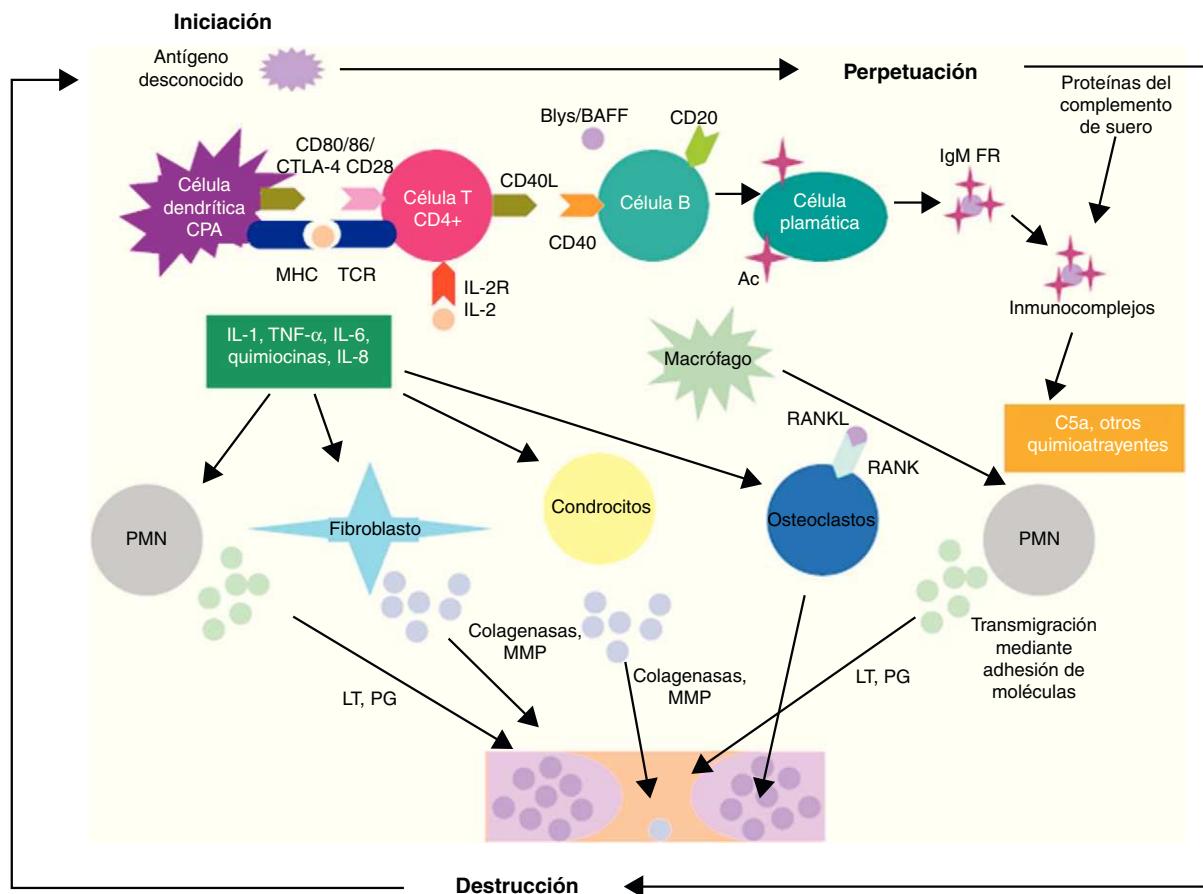


Figura 1 Fisiopatología de la artritis reumatoide.

AC: anticuerpo; BAFF: factor activador de células B; Blys: estimulador de linfocitos B; CD: cúmulo de diferenciación; CPA: célula presentadora de antígeno; CTLA-4: antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico; C5a: fracción 5a del complemento; FR: factor reumatoide; Ig: inmunoglobulina; IL: interleucina; LT: leucotrienos; MHC: complejo mayor de histocompatibilidad; MMP: metaloproteinasas de la matriz; PG: prostaglandinas; PMN: células polimorfonucleares; RANK: receptor activador del factor nuclear kappa B; RANKL: ligando de receptor activador para el factor nuclear kappa B; TCR: receptor de linfocitos T; TNF: factor de necrosis tumoral.

diagnóstico de AR ante un paciente concreto. Estos criterios son mucho más flexibles, por lo que nos van a permitir clasificar como AR aquellos estados de preartritis y/o de artritis indiferenciadas, antes de que desarrollen el cuadro típico y el fenotipo terminal de la AR establecida. Los nuevos criterios difieren de los previos en que la presencia de sinovitis de ≥ 6 semanas de evolución en una única articulación pequeña, sin otro diagnóstico que lo justifique, puede ser suficiente para establecer el diagnóstico de AR en presencia de otros factores asociados¹² (tabla 1). En estos nuevos criterios no es imprescindible el patrón de distribución articular simétrico, la presencia de daño estructural en las radiografías (erosiones/pinzamiento del espacio) ni la aparición de nódulos reumáticos, datos todos característicos de enfermedad evolucionada.

Estos criterios han sido ya validados en algunas cohortes de pacientes con artritis temprana. Así, en tres diferentes cohortes de pacientes con artritis precoz que recibían MTX dentro del primer año desde el inicio de los síntomas, un 87 a 97% de sujetos cumplían criterios de «AR definida» por estos nuevos criterios¹³.

La definición de categorías serológicas mediante la determinación del FR y/o los ACPA tiene la ventaja de que

permite clasificar serológicamente a los pacientes en negativos (resultado negativo, valores inferiores al límite superior de la normalidad para el laboratorio local), positivos a títulos bajos (resultados positivos con títulos ≤ 3 veces el límite superior de la normalidad), y positivos a títulos elevados (resultados positivos con títulos > 3 veces el límite superior de la normalidad). La presencia de títulos elevados de ACPA tiene asimismo un valor predictivo de erosividad en la AR. En cuanto a la duración de la enfermedad, se refiere a los síntomas manifestados por el paciente con respecto a cualquier articulación que en el momento de la visita y de la aplicación de los criterios lleve ≥ 6 semanas con síntomas o signos de inflamación¹². La gran ventaja de estos nuevos criterios es que nos van a permitir clasificar y tratar como AR cuadros de artritis indiferenciadas antes de que aparezcan erosiones y daño estructural. De esta forma podremos instaurar un tratamiento precoz, con lo que las posibilidades de alcanzar la remisión son mucho mayores.

Tratamiento de la artritis reumatoide

La perspectiva de la AR ha cambiado de forma drástica para un gran número de pacientes desde la introducción de los

Tabla 1 Criterios de clasificación para artritis reumatoide 2010 según ACR/EULAR

	Puntuación
Población diana (¿quién debe ser evaluado?): pacientes con:	
1. Al menos una articulación con sinovitis clínica definida (inflamación) ^a	
2. Sinovitis no explicable por otra causa ^b	
Criterios de clasificación para AR (algoritmo basado en la suma de puntuaciones de las categorías A-D; para considerar que un paciente tiene AR definida se necesita un <i>score</i> $\geq 6/10$) ^c :	
A. Articulaciones afectadas ^d :	
Una articulación grande ^e	0
2-10 articulaciones grandes	1
1-3 articulaciones pequeñas (con o sin afectación de articulaciones grandes) ^f	2
4-10 articulaciones pequeñas (con o sin afectación de articulaciones grandes)	3
> 10 articulaciones (con al menos una articulación pequeña) ^g	5
B. Serología (se necesitan al menos los resultados de una analítica) ^h :	
FR negativo, ACPA negativos	0
FR positivo bajo o ACPA positivo bajo	2
FR positivo alto o ACPA positivo alto	3
C. Reactantes de fase aguda (se necesitan al menos los resultados de una analítica) ⁱ :	
PCR normal, VSG normal	0
PCR o VSG elevadas	1
D. Duración de los síntomas:	
< 6 semanas	0
≥ 6 semanas	1

ACPA: anticuerpos antipéptidos citrulinados; ACR: American College of Rheumatology; EULAR: Liga Europea contra el Reumatismo; FR: factor reumatoide; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.

^a Estos criterios se utilizan para la clasificación de pacientes nuevos. Además, los pacientes con enfermedad erosiva típica de artritis reumatoide (AR) con una historia compatible con criterios anteriores a los del 2010 deberían clasificarse como pacientes con AR. Los pacientes con enfermedad de larga evolución, incluso aquellos en los que la enfermedad no está activa (con o sin tratamiento), quienes, basados en datos obtenidos retrospectivamente, cumplen los criterios previos, deben clasificarse también como AR.

^b El diagnóstico diferencial incluye entidades como el lupus eritematoso sistémico, artritis psoriásica y gota. Si el diagnóstico diferencial no está claro, debe consultarse a un reumatólogo.

^c Aunque pacientes con un *score* inferior a 6/10 no son clasificables como AR, su estatus puede ser reanalizado y los criterios podrían ser acumulativos con el tiempo.

^d La articulación afectada se refiere a alguna articulación inflamada o que presenta dolor a la presión, y cuya sinovitis debe ser confirmada por técnicas de imagen. Se excluyen del análisis las interfalangicas distales de manos, primera carpometacarpiana y primera metatarsofalángica del pie. Los patrones de distribución articular se clasifican de acuerdo a la localización y número de las articulaciones afectadas.

^e Articulaciones grandes: hombros, codos, caderas, rodillas y tobillos.

^f Articulaciones pequeñas: metacarpofalangicas, interfalangicas proximales, segunda-quinta metatarsofalangicas, interfalangica del pulgar y muñecas.

^g En esta categoría, al menos una de las articulaciones afectadas debe ser una articulación pequeña; las otras articulaciones pueden incluir alguna combinación de articulaciones pequeñas y grandes, así como de otras articulaciones no listadas específicamente (p. ej. tempomandibular, acromioclavicular, esternoclavicular).

^h Negativo se refiere a valores en unidades internacionales (UI) que son iguales o menores al límite superior utilizado en los laboratorios locales.

ⁱ Según los valores determinados en los laboratorios locales.

tratamientos biológicos a finales de los años noventa. No obstante, debemos tener en cuenta también otros factores que de forma considerable han contribuido en esta mejora de las perspectivas y calidad de vida del paciente con AR^{14,15}. Entre ellos, conviene resaltar: 1) la mejora en el diagnóstico precoz y la adopción de estrategias terapéuticas cada vez más precoces e intensivas; 2) la optimización del uso de MTX en escalada rápida y a dosis más elevadas que años atrás, y 3) la aplicación extensiva de las medidas e índices cuantitativos compuestos ya comentados, que permitirán ajustar el tratamiento a la evolución y resultados alcanzados¹⁶.

Actualmente, los objetivos primarios del tratamiento de la AR son tres: a) inicio de un tratamiento modificador de la enfermedad temprano, ante la simple sospecha razonable de AR; b) tratamiento por objetivos, intentando alcanzar la remisión clínica o, en su defecto, el menor grado posible de actividad; y c) control estrecho de la enfermedad mediante índices cuantitativos compuestos, inicialmente cada 1-3 meses, hasta obtener los objetivos planteados como se ha demostrado en los estudios TICORA, CAMERA y BeSt¹⁷⁻²⁰. También hay que tener en consideración los factores pronósticos de gravedad anteriormente mencionados,

Tabla 2 Definición actual de remisión en ensayos clínicos de artritis reumatoide según las Sociedades Americana de Reumatología (ACR) y Europea de Reumatología (EULAR)

Definición basada en el análisis Booleano:

- Se deben cumplir todos los criterios siguientes:
- Número de articulaciones dolorosas a la presión $\leq 1^a$
- Número de articulaciones inflamadas $\leq 1^a$
- Proteína C reactiva $\leq 1 \text{ mg/dl}$
- Valoración global por el paciente ≤ 1 (sobre escala 0-10)^b

Definición basada en índices:

- El paciente debe tener un índice simplificado de actividad de la enfermedad (SDAI) $\leq 3,3^c$

^a Para contar las articulaciones inflamadas y dolorosas a la presión, contar solo 28 articulaciones supone la pérdida de articulaciones frecuentemente inflamadas, especialmente en tobillos y pies. Es preferible incluir también pies y tobillos cuando se está evaluando remisión.

^b Se sugiere que para evaluar la remisión se utilice un cuestionario con el siguiente formato y tipo de pregunta. Formato: una escala de Likert de 10 cm con el valor más bajo en el extremo izquierdo y el más alto en el extremo derecho. Tipo de pregunta: Para un análisis global del paciente, «Teniendo en cuenta todos los niveles a los que le afecta tu artritis, ¿cómo se encuentra hoy de la artritis? Para el análisis global del médico o asesor: ¿cuál es la actividad actual de la enfermedad del paciente según su experiencia? (desde ninguna a extremadamente activa).

^c Definido como la suma del número de articulaciones dolorosas a la presión (usando 28 articulaciones), número de articulaciones inflamadas (usando 28 articulaciones), valoración global del médico (escala 0-10), y niveles de proteína C reactiva (mg/dl).

que han demostrado una relación directa con el daño estructural, a la hora de establecer una pauta de tratamiento más o menos agresiva. Asimismo, es importante disponer de unos criterios de remisión fiables y homogéneos, y en este sentido recientemente se ha dado un enorme paso con la aparición este mismo año de unos nuevos criterios de remisión que han sido unánimemente aceptados por la ACR y la EULAR²¹ (**tabla 2**).

Dentro del arsenal terapéutico disponible para tratar la AR, existen dos grandes grupos de fármacos modificadores de la enfermedad (FAME): los FAME de síntesis y los FAME biológicos. Dentro de los primeros, el MTX es, salvo contraindicación, el fármaco de primera elección en el tratamiento de la AR. La pauta de tratamiento con MTX actualmente preconizada aconseja empezar por dosis de 7,5-10 mg/semana, las primeras 2-4 semanas, e ir subiendo 5 mg cada 2-4 semanas en escalada rápida hasta los 20-30 mg/semana por vía oral o parenteral^{16,18,22,23}, asociando ácido fólico 5-10 mg/semana al día siguiente del MTX. Dada la lentitud de su efecto, se aconseja evaluar la respuesta a los tres meses tras alcanzar la dosis plena. En este punto valoraremos la pertinencia de continuar a la misma dosis, incrementarla si aún nos queda margen y/o asociar o cambiar a otro FAME^{16,22,23}.

Caso de precisar un segundo FAME, los más aconsejables y utilizados hoy día son: leflunomida a la dosis de 10 a 20 mg/día, sulfasalacina entre 2 y 3 g/día (fármaco poco utilizado en nuestro país por intolerancia digestiva) y las sales de oro parenterales a las dosis y pauta estándares²³.

La respuesta al empleo de uno o varios FAME debe realizarse entre 3 y 6 meses como máximo, al cabo de los cuales habrá que decidir si persistimos con la estrategia de FAME de síntesis o subimos de escalón terapéutico, en función de la respuesta y evolución de la enfermedad^{16,22,23}. La utilización de FAME de forma combinada es una pauta frecuente, aunque no está aceptada de forma unánime.

Un aspecto controvertido en el tratamiento de la AR es el uso de los glucocorticoides (GC). Hoy se acepta que tienen también un efecto modificador de la enfermedad y que pueden prevenir la aparición de erosiones^{24,25}, por lo que se permite su uso siempre que sea de forma puntual y bajo determinadas circunstancias. Así, hoy se recomienda el uso de dosis bajas o medias de GC en AR muy activas al inicio de la enfermedad como terapia puente, así como en los brotes agudos. Su uso debe ser limitado y restringido a cortos períodos de tiempo, hasta que inicien su efecto los fármacos de acción lenta que ya hemos mencionado^{16,23}.

Con el manejo adecuado de los FAME de síntesis podemos conseguir remisiones en torno a un 30% de pacientes²⁶⁻²⁸, incluso el porcentaje podría ser mayor en pacientes con artritis de inicio. En los pacientes en que no se consigue la remisión o un estado de baja actividad, debemos pasar al siguiente escalón terapéutico e iniciar tratamiento con un FAME biológico.

Dentro de los FAME biológicos aprobados en la actualidad para el tratamiento de la AR, disponemos de 5 grupos diferenciados: fármacos neutralizantes del factor de necrosis tumoral (TNF) o anti-TNF, rituximab, abatacept, tocilizumab y anakinra.

Los anti-TNF son fármacos cuyo principal mecanismo de acción está encaminado a neutralizar los efectos del TNF. Incluye 5 fármacos actualmente aprobados y comercializados en nuestro país: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab e infliximab. Aunque existen notables diferencias entre estas moléculas desde el punto de vista farmacodinámico, ninguna de ellas ha demostrado una clara superioridad sobre las otras en el tratamiento de la AR.

El rituximab es un anticuerpo químérico de uso endovenoso que va dirigido frente a los receptores CD20 de la superficie de los linfocitos B y ocasiona la depleción de las células B. Su acción es retardada, su efecto óptimo se produce entre los 3 y 6 meses de su administración.

Abatacept (AB) es un modulador selectivo de la señal coestimuladora de las células T que interfiere en la comunicación que se produce entre los linfocitos T y las células presentadoras de antígeno (CPA), en lo que se denomina segunda señal de la activación inmune (**fig. 2**).

El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humano que bloquea el receptor de la interleucina (IL)-6, otra citocina pleiotrópica que interviene muy activamente en todo el proceso inflamatorio de la AR, estimula la osteoclastogénesis y favorece la destrucción ósea y la aparición de erosiones.

El último anticuerpo biotecnológico disponible para el tratamiento de la AR es el anakinra, cuyo mecanismo de acción es inhibir la acción de la IL-1. Aunque fue uno de los aprobados en primer lugar, su utilización actualmente en la AR es excepcional y su uso queda restringido a la artritis idiopática juvenil, la enfermedad de Still y los síndromes autoinflamatorios.

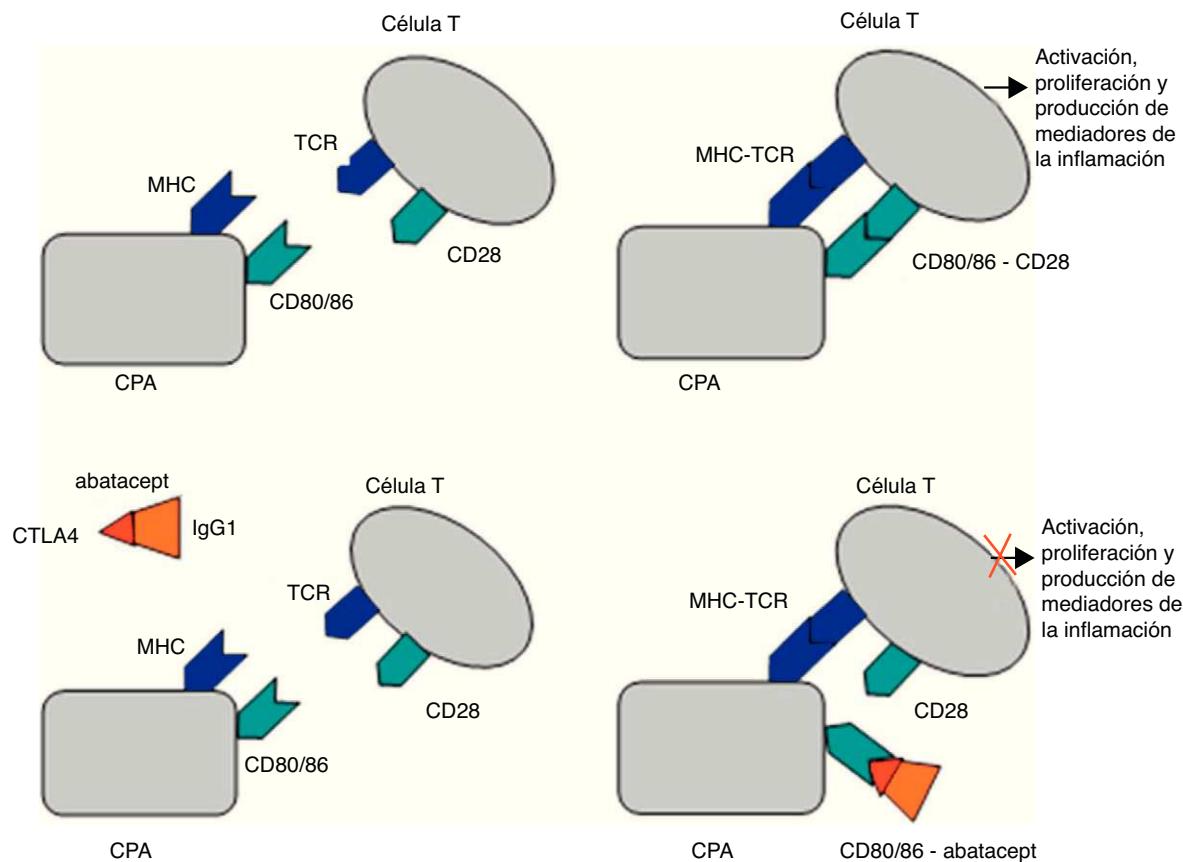


Figura 2 Mecanismo de acción de abatacept.

El fragmento del abatacept constituido por el dominio extracelular del CTLA-4 se une a los receptores CD80/CD86, evitando o desplazando su interacción con el receptor CD28. De esta forma, se bloquea selectivamente la unión específica de los receptores CD80/CD86 al CD28, lo que equivale fisiopatológicamente, a bloquear la segunda señal de la activación inmune y, por tanto, la activación de las células T.

CPA: célula presentadora de antígeno; MHC: complejo mayor de histocompatibilidad; TCR: receptor de células T.

La eficacia de los distintos FAME biológicos es superior a los FAME de síntesis clásicos. Todos ellos son eficaces en pacientes que han fracasado al MTX y al resto de fármacos sintéticos. Todos han demostrado ser coste-efectivos en enfermos con AR moderada o grave, así como en pacientes con artritis de inicio con factores de mal pronóstico²⁹. Sin embargo, ninguno ha demostrado una clara superioridad sobre los otros, por lo que la elección de cada uno debe basarse en aspectos farmacodinámicos, rapidez de acción, características de la enfermedad, experiencia personal del facultativo, elección del paciente, costes y vías de administración²⁹.

Un aspecto destacable respecto al rituximab es que su eficacia es claramente superior en pacientes seropositivos, con FR y/o ACPA positivos³⁰. En cualquier caso, con todos se aconseja siempre el uso combinado con un FAME sintético, preferiblemente MTX, dado que se incrementa su eficacia y disminuye el número de fracasos y reacciones adversas^{23,29}. Esto es especialmente evidente en el caso de los anti-TNF químéricos y humanizados, donde tanto el MTX como otros inmunosupresores reducen considerablemente la aparición de anticuerpos antifármacos biológicos, responsables de muchos de los casos de ineficacia secundaria^{31,32}. El tocilizumab es el único aprobado en monoterapia, al haber

demostrado que su eficacia es superior al tratamiento aislado con MTX³³.

En cuanto a seguridad, los principales efectos adversos descritos son bastante similares. Todos ellos incrementan el riesgo de infecciones, así como el de hospitalizaciones por dicho motivo. Sin embargo, y debido a su mecanismo de acción, el riesgo de infecciones graves es algo menor con etanercept y AB^{23,29,34}. Los datos disponibles de tocilizumab en este sentido son menos conocidos. Mención aparte merece la tuberculosis, cuyo riesgo se vio notablemente incrementado al inicio de la era biológica, especialmente con los anticuerpos infliximab y adalimumab^{35,36}. Este riesgo se ha visto considerablemente reducido desde que se adoptaron las medidas para la detección de TB latente y profilaxis actualmente preconizadas³⁷.

Respecto al riesgo de tumores, se ha observado un ligero incremento de tumores sólidos, linfomas y tumores cutáneos no melanomas en los pacientes tratados con anti-TNF en comparación con otras poblaciones de AR que no han recibido biológicos y con respecto a la población general^{23,29}.

En cuanto a la morbilidad cardiovascular, la mayoría de estudios demuestran un efecto favorable y protector de los anti-TNF sobre el perfil lipídico, el desarrollo de aterosclerosis y la aparición de eventos cardiovasculares

mayores³⁸⁻⁴⁰. Sin embargo, los anti-TNF están contraindicados en pacientes con insuficiencia cardíaca previa grave, grados III-IV de la NYHA, por riesgo de empeoramiento. Los anti-TNF están también contraindicados en pacientes con antecedentes personales o familiares de enfermedad desmielinizante, dado que pueden desencadenar cuadros desmielinizantes en pacientes especialmente predisponentes. Tanto rituximab como tocilizumab producen con frecuencia hipercolesterolemia²³, especialmente el segundo, por lo que se recomienda especial vigilancia del perfil lipídico en aquellos pacientes que vayan a ser tratados con estos dos agentes.

Por todo lo comentado y teniendo en cuenta los antecedentes familiares, así como los factores de riesgo de nuestra paciente (hipercolesterolemia familiar), pensamos que AB era el FAME biológico con un perfil de eficacia y seguridad idóneos para el tratamiento de este caso.

Tratamiento con abatacept

El AB está recomendado como primera elección para el tratamiento de la AR del adulto activa moderada a grave tras respuesta insuficiente a MTX y otros FAME, y también tras fracaso a anti TNF^{16,23,29}, en los que se consiguen tasas de remisión entre un 23 y un 35% al año de tratamiento^{41,42}. Estos porcentajes son aún mayores (>40%) en pacientes vírgenes a MTX (estudio AGREE)⁴³. Recientemente se ha aprobado su uso en asociación a MTX para pacientes con artritis de inicio agresiva y signos de mal pronóstico, aunque todavía no hayan recibido ningún FAME convencional.

El AB es un constructo proteico, totalmente humanizado, formado por el dominio extracelular del antígeno 4 asociado al linfocito-T citotóxico humano (CTL-4) y un fragmento genéticamente modificado de la región Fc de la inmunoglobulina humana G1 (IgG1), diseñado específicamente para interferir en la regulación de la vía de la coestimulación de los linfocitos T. El AB inhibe así la activación de las células T, bloqueando selectivamente la unión específica de los receptores CD80/CD86 de las CPA al CD28 del linfocito T, lo que constituye la denominada señal 2 de la respuesta inmune (fig. 2)^{44,45}. Como consecuencia se inhibe la proliferación de las células T, que juegan un papel relevante en la patogenia de diversas enfermedades autoinmunes, infecciones, rechazo de órganos e inmunidad tumoral⁴⁶. Su acción farmacológica se traduce en la normalización de los niveles de mediadores inflamatorios en los enfermos con AR y en una respuesta clínica segura y eficaz.

En cuanto a seguridad, AB ha demostrado ser un fármaco seguro, en muchos aspectos similar a placebo. La incidencia de infecciones serias y el número de hospitalizaciones sí es mayor que en los pacientes con AR tratados con placebo, aunque esta mayor incidencia se equipara a partir del quinto año de tratamiento³⁴. Las infecciones más frecuentes fueron neumonías, bronquitis, celulitis e infecciones urinarias³⁴. La tasa de infecciones oportunistas graves ha sido menor que con otros biológicos, lo que se atribuye a su peculiar mecanismo de acción. En pacientes con AR y enfermedad pulmonar obstructiva crónica se ha visto una mayor tasa de infecciones pulmonares graves, por lo que se recomienda cautela en estos pacientes^{23,29}. La incidencia de tumores malignos es similar a la encontrada en la población de AR tratada con FAME convencionales^{23,29}.

El AB se utiliza a la dosis de 10 mg/kg por vía intravenosa en las semanas 0, 2, 4 (como dosis de inducción) y posteriormente una vez al mes. Se recomienda no obstante, utilizarlo en combinación con MTX u otros FAME en casos de intolerancia al MTX. En artritis idiopática juvenil poliarticular está también aprobado en niños a partir de los 6 años, con una respuesta inadecuada a otros FAME incluyendo al menos un neutralizante del TNF.

En nuestra experiencia, el AB presenta una eficacia similar al resto de fármacos biológicos diseñados para el tratamiento de la AR cuando se utiliza en primera línea, pero con un inicio de acción más lento que el que se alcanza con los anti-TNF. La eficacia disminuye en aquellos pacientes refractarios a los anti-TNF y a otros agentes biológicos.

Respaldo farmacológico para el uso de abatacept

El diseño especial de AB permite soslayar las respuestas celulares mediadas por el receptor Fc como la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo y la citotoxicidad dependiente del complemento⁴⁷. Ambas se asocian a lisis celular con los potenciales efectos adversos que puedan ocurrir en tratamientos prolongados⁴⁸. Por tanto, el fragmento modificado de la IgG1 no parece ser activo, con lo que se evitarían los acontecimientos adversos resultantes.

El AB reduce de forma significativa muchos de los mediadores inflamatorios en pacientes con AR, restituyéndolos a la normalidad; hecho demostrado en varios ensayos clínicos utilizados para el registro del fármaco⁴¹.

Abatacept es además una molécula antiosteoclastogénica que se une directamente a las células precursoras del osteoclasto inhibiendo su diferenciación. Este mecanismo podría explicar el efecto antierosivo del fármaco en pacientes con AR. De hecho, los enfermos tratados con AB muestran una tendencia a la disminución del receptor activador del factor nuclear NF-κB (RANK), así como de su ligando (RANKL) en la membrana sinovial, todo ello asociado a un aumento de osteoprotegerina⁴⁹, lo que se correlaciona con la mejoría radiológica observada en los enfermos que reciben este tratamiento.

El AB suprime también la migración folicular de las células T específicas de antígeno y consecuentemente la colaboración entre la célula T folicular y la célula B en el ganglio linfático. En consecuencia, el tratamiento prolongado con AB disminuiría la proliferación, movilidad y distribución intraganglionar de los linfocitos con memoria de auto-antígeno, lo cual podría dar lugar al descenso de autoanticuerpos.

Guías clínicas

Como guías más recientes sobre el uso de terapias biológicas y recomendaciones para el manejo de la AR con fármacos modificadores de la enfermedad, queremos destacar las siguientes:

1) *EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs*¹⁶ (tabla 3).

Tabla 3 Recomendaciones para el manejo de la artritis reumatoide con FAME biológicos y de síntesis**Principios generales:**

- El reumatólogo debe ser el encargado principal del cuidado y manejo del paciente con AR.
- Las decisiones terapéuticas del paciente con AR deben ser consensuadas entre médico y paciente.
- La AR es una enfermedad con unos costes médicos y de productividad elevados, lo que debe tenerse en cuenta a la hora de tomar decisiones.

Recomendaciones específicas para el manejo de la AR:

- El tratamiento con FAME de síntesis debe comenzarse tan pronto se realice el diagnóstico de AR, incluso ante una sospecha clínica razonable.
- El tratamiento debe buscar la remisión o el menor grado posible de actividad. En tanto no se consiga, realizar control estrecho de la enfermedad, con ajustes cada 1-3 meses.
- El MTX es el fármaco de elección y referencia en la AR activa, dado su excelente perfil de eficacia y seguridad.
- Cuando exista contraindicación o intolerancia al MTX, se utilizarán como FAME de primera línea los siguientes: leflunomida, sulfasalacina y oro parenteral.
- En pacientes vírgenes es preferible utilizar FAME en monoterapia que combinados, por su menor toxicidad.
- Los GC a dosis tanto bajas como moderadas, asociados a FAME, pueden ser de utilidad como «tratamiento puente» inicial, pero deben reducirse lo más rápidamente que sea posible.
- En pacientes de alto riesgo se debe considerar añadir un tratamiento biológico ante el fracaso de FAME. En caso de un pronóstico menos grave, se debe considerar el cambio a otro FAME de síntesis.
- En pacientes con mala respuesta a MTX o FAME de síntesis, con o sin GC asociados, se debe comenzar con un biológico. Los anti-TNF son los que habitualmente se utilizan en primera línea, y deben emplearse asociados a MTX.
- En pacientes con fracaso a un primer anti-TNF, considerar cambiar a otro anti-TNF, abatacept, rituximab o tocilizumab.
- En pacientes con AR activa refractaria a FAME sintéticos o biológicos, considerar azatioprina o ciclosporina solas o en combinación.
- Se debe considerar una estrategia agresiva en todo paciente que lo necesite, aunque las AR de peor pronóstico serán las que consigan un mayor beneficio.
- Ante un paciente en remisión persistente, disminuir primero la dosis de GC, y después la del biológico, especialmente en aquellos que se mantienen en tratamiento con un FAME sintético.
- En los casos de remisión sostenida, reducir lentamente la dosis del FAME de síntesis, tras una decisión compartida con el paciente.
- En pacientes nativos a FAME pero con datos de mal pronóstico, considerar de inicio un FAME biológico asociado a MTX.
- Durante la evolución y ajustes del tratamiento, además de la actividad considerar también otros factores como: progresión y daño estructural, comorbilidad y otros aspectos de seguridad.

AR: artritis reumatoide; FAME: fármacos modificadores de la enfermedad de acción lenta; GC: glucocorticoides; MTX: metotrexato; TNF: factor de necrosis tumoral.

- 2) *EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT)*⁵⁰.
- 3) Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide²³ (<http://www.reumatologiaclinica.org>).
- 4) *Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2010*²⁹.

Como mensajes principales para el manejo de la AR, nos gustaría resaltar que el tratamiento debe ser dirigido por personal acostumbrado al manejo de esta enfermedad y que las decisiones terapéuticas deben ser explicadas y compartidas con el paciente de cara a mejorar la cumplimentación y adherencia al tratamiento (tabla 3). Asimismo, es fundamental realizar un diagnóstico precoz e iniciar el tratamiento de forma temprana, e individualizar a cada paciente según los factores pronósticos y la agresividad de su enfermedad. El tratamiento debe guiarse por unos

objetivos realistas, donde debemos buscar siempre la remisión o al menos, conseguir el menor grado posible de actividad. Para ello es esencial realizar un control estricto de la enfermedad, mediante medidas estandarizadas. Solo así, teniendo en cuenta todas estas premisas, podremos alcanzar una remisión clínica prolongada en un elevado porcentaje de pacientes, y evitar la progresión radiológica y el daño estructural inherentes a la enfermedad.

Áreas de incertidumbre

A pesar de los avances producidos en el diagnóstico y tratamiento de la AR en los últimos años, todavía existen muchas incógnitas que esbozaremos a continuación. En primer lugar, lo que hoy denominamos AR posiblemente incluye un conjunto de entidades diferenciadas que comparten algunas similitudes, y para cuyo tratamiento es difícil dar normas generalizadas. El desarrollo de nuevos marcadores genéticos y biológicos va a jugar un papel fundamental para definir nuevos criterios diagnósticos y de clasificación de los

diferentes subtipos de AR, así como indicadores de gravedad de la enfermedad.

Es claro que el diagnóstico debe realizarse de una forma temprana. Actualmente disponemos de las herramientas adecuadas para anticiparnos en el diagnóstico, y poder clasificar como AR formas todavía indiferenciadas. Sin embargo, aún no conocemos bien la duración de la llamada «ventana de oportunidad», donde teóricamente mayor es el beneficio que se puede obtener. Tampoco está claro si deberíamos ser más agresivos en estas formas precoces o indiferenciadas ni cuál debe ser nuestra meta objetiva, si la remisión clínica o sería suficiente con un grado de mínima actividad no relevante desde el punto de vista clínico, con lo que occasionaríamos menos iatrogenia.

Respecto al uso de los FAME biológicos existen enormes lagunas de conocimiento en cuanto al fármaco y secuencia idónea para cada paciente. Tampoco está establecido el orden ni número de biológicos a utilizar en cada enfermo. En el caso de rituximab ni siquiera están definidos con claridad los intervalos más adecuados entre diferentes ciclos. Es posible que en un futuro cercano se diseñen pautas de tratamiento según el perfil patogénico, pronóstico y del riesgo fármaco-genético de cada individuo.

Otro tema que genera gran discusión es el relacionado con el diagnóstico precoz y el seguimiento evolutivo mediante técnicas de imagen adecuadas (ecografía con *power doppler* y RM), mucho más sensibles y fiables que la pura exploración física. Aunque algunas de estas técnicas (ultrasonografía) son muy dependientes del observador que las realiza, es muy probable que en los próximos años se definan nuevos criterios de remisión mediante la incorporación de estas técnicas de imagen.

Para terminar, se están incorporando al arsenal terapéutico nuevos fármacos para el tratamiento de la AR (vgr. los biosímiles o biosimilares). Actualmente, existe un gran desconocimiento en cuanto a la farmacología comparativa de estos productos. Solo la experiencia de los próximos años nos permitirá saber si estamos empezando una «nueva era biológica» en el tratamiento de la AR.

Recomendaciones y conclusiones

Esta revisión ha intentado esclarecer el panorama actual de la AR, con especial énfasis en el apartado del diagnóstico precoz, punto fundamental para optimizar los recursos terapéuticos y poder obtener mejores resultados que los conseguidos con los planteamientos tradicionales. Un paso crucial lo ha constituido la reciente aparición de unos nuevos criterios diagnósticos, que permitirán afrontar y tratar de una forma más agresiva y temprana pacientes con artritis indiferenciadas, antes de que se produzca el deterioro articular. Asimismo, la aparición reciente de unos criterios de remisión, sencillos y fácilmente aplicables en la práctica clínica, permitirá también obtener unas importantes mejoras en los resultados y objetivos planteados *a priori*. No obstante, a la hora de iniciar un tratamiento costoso y potencialmente agresivo, es esencial la individualización de cada paciente de cara a administrarle el tratamiento más adecuado a su perfil de riesgo.

La discusión de esta paciente, con AR agresiva de un año de evolución y erosiones en las radiografías de manos

desde el inicio de su enfermedad, nos ha introducido en la complejidad actual del planteamiento terapéutico de esta enfermedad. A pesar del tratamiento con MTX y leflunomida a las dosis recomendadas, la respuesta clínica fue insuficiente. Por este motivo, y de acuerdo a las recomendaciones actuales, se decidió iniciar un tratamiento biológico precoz con capacidad de modificar el curso de su enfermedad. Tras revisar sus antecedentes (enfermedad desmielinizante materna) y comorbilidad (hipercolesterolemia familiar), se consideró que AB, un fármaco inmunomodulador que ejerce su acción sobre las células T, con excelente perfil de seguridad, era el fármaco que reunía las mejores características para el tratamiento de esta paciente. Se discutieron con la enferma las posibilidades terapéuticas y se inició tratamiento con AB. En la revisión a los 6 y 12 meses, la evolución era satisfactoria, con un índice de actividad de 2,7 y un HAQ de 0,750 a los 12 meses de iniciado el tratamiento. No se detectaron erosiones nuevas en manos ni pies. Durante la evolución, no ha presentado infecciones ni otros efectos adversos. Aunque el tiempo de seguimiento es pequeño, la respuesta clínica obtenida hasta la actualidad muestra una estabilización de su enfermedad desde el punto de vista clínico y radiográfico.

Como conclusión final, creemos que el tratamiento de la AR debe ser individualizado y agresivo sobre todo en las primeras fases, si nuestro objetivo final es la recuperación funcional y la remisión de la enfermedad.

Conflictos de intereses

S. Castañeda ha recibido ayudas de educación e investigación por parte de Abbott, MSD y Pfizer. G. Herrero-Beaumont ha recibido ayudas para investigación por parte de Bristol-Myers Squibb.

Bibliografía

- Pincus T, Callahan LF, Sale WG, Brooks AL, Payne LE, Vaughn WK. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum.* 1984;27:864-72.
- Wolfe F. The natural history of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl.* 1996;44:13-22.
- Kremers HM, Crowson CS, Therneau TM, Roger VL, Gabriel SE. High ten-year risk of cardiovascular disease in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2268-74.
- Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum.* 2008;59:1690-7.
- Carmona L, Villaverde V, Hernández-García C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41:88-95.
- Choi SI, Brahn E. Rheumatoid arthritis therapy: advances from bench to bedside. *Autoimmunity.* 2010;43:1-15.
- Yamanishi Y, Firestein GS. Pathogenesis of rheumatoid arthritis: the role of synoviocytes. *Rheum Dis Clin North Am.* 2001;27:355-71.
- Bartok B, Firestein GS. Fibroblast-like synoviocytes: key effector cells in rheumatoid arthritis. *Immunol Rev.* 2010;233:233-55.

9. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2009;373:659–72.
10. McInnes IB, O'Dell JR. State-of-the-art: rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1898–906.
11. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31:315–24.
12. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62:2569–81.
13. Funovits J, Aletaha D, Bykerk V, Combe B, Dougados M, Emery P, et al. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: methodological report phase I. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1589–95.
14. Smolen JS, Steiner G. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *Nature Rev Drug Discov.* 2003;22:473–88.
15. Gibofsky A, Yazici Y. Treatment of rheumatoid arthritis: strategies for achieving optimal outcomes. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:941–2.
16. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:964–75.
17. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;364:263–9.
18. Verstappen SM, Jacobs JW, van der Veen MJ, Heurkens AH, Schenk Y, ter Borg EJ, et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1443–9.
19. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3381–90.
20. Bakker MF, Jacobs JW, Verstappen SM, Bijlsma JW. Tight control in the treatment of rheumatoid arthritis: efficacy and feasibility. *Ann Rheum Dis.* 2007;66 Suppl 3:iii56–60.
21. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LH, Funovits J, et al. American college of rheumatology/European league against rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:404–13.
22. Knevel R, Schoels M, Huizinga TW, Aletaha D, Burmester GR, Combe B, et al. Current evidence for a strategic approach to the management of rheumatoid arthritis with disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:987–94.
23. Tornero-Molina J, Sanmartí-Sala R, Rodríguez-Valverde V, Martín Mola E, Marenco JL, González-Álvaro I, et al. Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2010;6:23–36.
24. van Everdingen AA, Jacobs JW, Siewertsz Van Reesema DR, Bijlsma JW. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med.* 2002;136:1–12.
25. Kirwan JR. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. The Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333:142–6.
26. Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet.* 2008;372:375–82.
27. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;363:675–81.
28. Breedveld FC, Weissman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006;54:26–37.
29. Furst DE, Keystone EC, Braun J, Breedveld FC, Burmester GR, De Benedetti F, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2010. *Ann Rheum Dis.* 2011;70 Suppl 1:i2–36.
30. Mease PJ, Revicki DA, Szechinski J, Greenwald M, Kivitz A, Barile-Fabris L, et al. Improved health-related quality of life for patients with active rheumatoid arthritis receiving rituximab: results of the dose-ranging assessment: International Clinical Evaluation of Rituximab in Rheumatoid Arthritis (DANCER) Trial. *J Rheumatol.* 2008;35:20–30.
31. Aikawa NE, de Carvalho JF, Almeida Silva CA, Bonfá E. Immunogenicity of anti-TNF- α agents in autoimmune diseases. *Clinic Rev Allerg Immunol.* 2010;38:82–9.
32. Krieckaert CL, Bartelds GM, Lems WF, Wolbink GJ. The effect of immunomodulators on the immunogenicity of TNF-blocking therapeutic monoclonal antibodies: a review. *Arthritis Res Ther.* 2010;12:217.
33. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gómez-Reino JJ, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:88–96.
34. Schiff M. Abatacept treatment for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50:437–49.
35. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwiererman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med.* 2001;345:1098–104.
36. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD, BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum.* 2003;48:2122–7.
37. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gómez E, Mola EM, et al. BIOBADASER Group. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1766–72.
38. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP, et al. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2905–12.
39. Greenberg JD, Kremer JM, Curtis JR, Hochberg MC, Reed G, Tsao P, et al. Tumour necrosis factor antagonist use and

- associated risk reduction of cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:576–82.
40. Avouac J, Allanore Y. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: effects of anti-TNF drugs. *Expert Opin Pharmacother.* 2008;9:1121–8.
41. Weisman MH, Durez P, Hallegua D, Aranda R, Becker JC, Nuamah I, et al. Reduction of inflammatory biomarker response by abatacept in treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2006;33:2162–6.
42. Kremer JM, Dougados M, Emery P, Durez P, Sibilia J, Sherry 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.
43. Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, Nayiager S, Wollenhaupt J, Durez P, et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1870–7.
44. Moreland L, Bate G, Kirkpatrick P. Abatacept. *Nat Rev Drug Discov.* 2006;5:185–6.
45. Korhonen R, Moilanen E. Abatacept, a novel CD80/86-CD28 T cell co-stimulation modulator, in the treatment of rheumatoid arthritis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2009;104:276–84.
46. Dall'Era M, Davis J. CTLA4Ig: a novel inhibitor of costimulation. *Lupus.* 2004;13:372–6.
47. Linsley PS, Brady W, Urness M, Grosmaire LS, Damle NK, Ledbetter JA. CTLA-4 is a second receptor for the B cell activation antigen B7. *J Exp Med.* 1991;174:561–9.
48. Davis PM, Abraham R, Xu L, Nadler SG, Suchard SJ. Abatacept binds to the Fc receptor CD64 but does not mediate complement-dependent cytotoxicity or antibody-dependent cellular cytotoxicity. *J Rheumatol.* 2007;34:2204–10.
49. Tanaka S, Nakamura K, Takahasi N, Suda T. Role of RANKL in physiological and pathological bone resorption and therapeutics targeting the RANKL-RANK signaling system. *Immunol Rev.* 2005;208:30–49.
50. Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2007;66:34–45.