

Tratamiento de la artritis reumatoide

Antagonista del receptor de IL-1

P. Benito Ruiz

Jefe de Servicio de Reumatología. Hospitales del IMAS. Universidad Autónoma de Barcelona.

Existen suficientes evidencias para afirmar que el factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleucina 1 (IL-1) desempeñan un papel muy importante en la patogenia de la artritis reumatoide (AR)^{1,2}. La IL-1 es una glucoproteína de 17 kD que es expresada principalmente por los monocitos y macrófagos activados, pero que también la producen otras muchas células, como pueden ser las endoteliales, las células B y las células T activadas³. Es una citocina proinflamatoria muy activa, capaz de estimular la producción de prostaglandinas y óxido nítrico, además de inducir la síntesis de quimocinas⁴.

La familia de las interleucinas incluye la IL-1 α , la IL-1 β y el receptor antagonista de la IL-1 (IL-1 Ra). La única función de esta última es la de prevenir la respuesta biológica a la IL-1³. La IL-1 α y la IL-1 β , producto de dos genes distintos, son moléculas agonistas capaces de activar la función de muchas células, que comparten un 25% de sus aminoácidos y que reconocen ambas a los receptores de las interleucinas (IL-1 R), con similares efectos biológicos⁵.

Las IL-1 se ligan a dos receptores de la superficie celular. Sólo el receptor de tipo I (IL-1 RI) tiene penetración citoplasmática y es capaz de transmitir la señal intracelular. El receptor de tipo II (IL-1 RII) no tiene dominio citoplasmático y es incapaz de transmitir la señal. El receptor tipo I se encuentra principalmente en las células T, mientras que el de tipo II se expresa principalmente en neutrófilos, monocitos y células B.

La activación del IL-1 RI por las IL-1 en las células del endotelio vascular produce un aumento en la expresión de moléculas de adhesión e inicia o incrementa la infiltración de linfocitos y monocitos hacia los tejidos inflamados. La IL-1 también aumenta la quimiotaxis de los leucocitos polimorfonucleares, linfocitos y monocitos. Otros efectos proinflamatorios de la IL-1 incluyen la activación

de las células T y la producción de prostaglandinas y metaloproteasas de la matriz, por los macrófagos y fibroblastos sinoviales⁶.

La actividad biológica de las IL-1 está estrechamente regulada. Se conocen tres inhibidores biológicos: los anticuerpos anti-IL-1 α , el antagonista del receptor de la IL-1 (IL-1 Ra) y los receptores solubles de la IL-1 (sIL-1 RI y sIL-1 RII).

El sIL-1 RII se liga más a la IL-1 β , mientras que el sIL-1RI tiene una mayor afinidad por el IL-1 Ra. Valores elevados de ambos tipos de sIL-1 R se han observado en pacientes con AR⁷.

El antagonista natural al receptor de la IL-1 (IL-1 Ra) se liga al receptor tipo I, produciendo un mecanismo inhibidor de la actividad de la IL-1. Las concentraciones de IL-1 Ra son elevadas en el líquido sinovial de los pacientes con AR, pero no lo suficiente como para inhibir la IL-1 y suprimir la inflamación⁸.

Estos valores de IL-1 Ra se correlacionan positivamente con todos los índices de actividad en la AR y de destrucción articular, particularmente la proteína C reactiva (PCR) y el índice radiológico de Larsen⁷. El IL-1 Ra tiene en 19% de aminoácidos similares a la IL-1 α y 26% a la IL-1 β . Despues de su infusión, los valores plasmáticos de IL-1 Ra disminuyen rápidamente, con una vida media inicial de 21 ± 3 min y terminal de 108 ± 18 min. Menos del 3,2% de la dosis administrada se detecta en la orina. El bloqueo de los receptores de la IL-1 es seguro y no afecta a la homeostasis. Comparando grupos de voluntarios sanos que recibieron IL-1 Ra y suero salino, no se observaron diferencias en los parámetros clínicos, hematológicos, bioquímicos o endocrinos⁵. La IL-1 se expresa en la sinovial de la AR, en la unión del *pannus* al cartílago, y representa el mayor factor para la destrucción del hueso y del cartílago^{9,10}.

En condiciones normales, el IL-1 Ra producido es suficiente para inhibir la acción de la IL-1, pero en la inflamación hay insuficiente IL-1 Ra para controlar la actividad de la IL-1¹¹. Por otro lado, se ha observado que durante el tratamiento de la AR con IL-1 Ra se produce una reducción de la infiltración por células mononucleadas en la membrana sinovial, lo que no sucede en los controles y que pue-

Correspondencia: Dr. P. Benito Ruiz.
Servicio de Reumatología. Hospital del Mar.
Universidad Autónoma de Barcelona.
Passeig Marítim, 25-29. 08003 Barcelona.
Correo electrónico: pbenito@imas.imim.es

de ser expresión *in vivo* de la inhibición de los mecanismos patogénicos de la acción de la IL-1¹². Es fácil considerar, pues, que con la administración exógena de IL-1 Ra se pueden mejorar las enfermedades inflamatorias¹³. En esta revisión se presentan los resultados de diversos estudios.

IL-1 Ra en terapia humana

La IL-1β es un mediador en la patogenia de la sepsis y del shock séptico¹⁴ y la utilización de IL-1 Ra, en perfusión continua, ha demostrado su efecto positivo frente a placebo en la supervivencia de pacientes con sepsis¹⁵.

En la AR, los primeros resultados sobre los efectos moduladores de la respuesta inflamatoria se obtuvieron a mediados de los años noventa^{16,17}.

IL-1 Ra en el tratamiento de la artritis reumatoide

En terapia humana, Campion et al en 1996 publicaron un estudio en el que evaluaban la seguridad y eficacia de distintas dosis y frecuencias de administración de IL-1 Ra en el tratamiento de pacientes con AR¹⁸.

Un total de 175 pacientes fueron aleatorizados y tratados doble ciego, por vía subcutánea, distribuidos en 9 grupos. En una primera fase de 3 semanas recibieron 20, 70 o 200 mg de IL-1 Ra, diariamente o 3 veces por semana, seguido de una segunda fase, de 4 semanas, en la que se les administró la misma dosis, una vez por semana. La tolerancia fue buena, siendo el efecto adverso más frecuente la reacción en el lugar de la punción (62%), lo que significó sólo el 5% de abandonos. La impresión del estudio, que no los resultados definitivos por el tamaño de las muestras, fue que la dosis diaria era más eficaz que la semanal en cuanto al número de articulaciones inflamadas, la impresión del paciente y médico valores por escala visual análoga de 0-100 mm (EVA) y los valores de PCR. Los resultados de este estudio facilitaron el diseño de un ensayo de fase II, con 472 pacientes afectados de AR activa, tratados con IL-1 Ra, doble ciego frente a placebo¹⁹.

Se distribuyó a los pacientes en 4 grupos: placebo, 30, 75 y 150 mg. Estos grupos eran homogéneos entre sí en sus aspectos demográficos, características de la enfermedad y medicaciones concomitantes como, por ejemplo, los corticoides. Cualquier fármaco modificador de enfermedad (FAME) fue suspendido como mínimo 6 semanas antes. La administración del IL-1 Ra se realizó en forma diaria por vía subcutánea y el seguimiento fue de 24 semanas. La respuesta clínica del grupo que recibió 150 mg/día fue superior a la del resto y mucho mejor que el placebo en el número de articulaciones

inflamadas ($p = 0,009$), doloridas ($p = 0,009$), el grado de discapacidad valorado por el Health Assessment Questionnaire (HAQ) ($p = 0,0007$), VSG ($p < 0,0001$) y PCR ($p = 0,0017$). Esta respuesta clínica se observaba a partir de la segunda semana y la mejoría en los parámetros de laboratorio, desde la primera.

La evaluación radiológica de las manos, al inicio y a las 24 semanas, fue evaluada en 347 pacientes de 472 (74%). El índice medio de Larsen en el grupo placebo empeoró en 6,4 puntos, de 15,4 al inicio hasta 21,8 en la semana 24. La evolución en los pacientes tratados con IL-1 Ra empeoró sólo en un 3,8, lo que significa una reducción del 41% ($p = 0,03$). Estos efectos eran similares en los 3 grupos de tratamiento: 44, 39 y 37%, respectivamente. En cuanto al número de erosiones, aumentaron un 2,6 de media, desde 5,0 a 7,6 en el grupo placebo, mientras que los que recibieron el fármaco activo, aumentaron sólo en 1,4 ($p = 0,004$), lo que significa una reducción del 46%.

El efecto adverso más frecuente fue la reacción local a la inyección, que experimentaron un 25% del grupo placebo y un 50, 73 y 81% de pacientes con IL-1 Ra a 30, 75 y 150 mg/día. Los abandonos por esta causa fueron del 2% en el grupo placebo y del < 1, 3 y 5% en el grupo con fármaco activo. Otras causas de abandono fueron, 3 casos de neutropenia sin signos clínicos, 2 neoplasias (pulmón y tiroides) que no se relacionaron con el tratamiento, 3 infecciones y otros 7 abandonos por efectos aislados.

A los pacientes que completaron las 24 semanas se les ofreció continuar durante 6 meses más en un estudio de extensión, aleatorizando al grupo placebo en uno de los tres grupos de fármaco activo. Accedieron 309 pacientes (89,9%). No se observaron efectos adversos graves. El 55% de pacientes procedentes del grupo placebo alcanzó un ACR 20, (71% en los que recibieron 150 mg/día de IL-1 Ra). El 49% mantenía un ACR 20 a las 48 semanas. La evaluación radiológica demostró una igual tendencia en el retraso de las lesiones articulares que la observada en la primera fase del estudio²⁰. Esta evaluación radiológica fue el objetivo principal de un estudio paralelo, con los mismos pacientes, en el que se utilizaron los índices radiológicos de Geman y Larsen²¹⁻²³.

Se evaluaron ambas manos y muñecas al inicio y a las 24 y 48 semanas. A las 24 semanas, los 3 grupos de tratamiento presentaron una reducción significativa en la progresión del pinzamiento de la interlínea articular y el índice total (combinación de erosiones e interlínea articular) frente al placebo. Sólo el grupo que recibía 30 mg/día de IL-1 Ra demostró, como grupo, una disminución significativa de las erosiones, aunque ésta también era significativa cuando se combinaban los 3 grupos de tratamiento. Los cambios globales correspondían, en

TABLA 1. Efectos adversos del tratamiento con el antagonista del receptor de la IL-1 Ra

| Campion et al. Arthritis Rheum 1996 | Bresnihan B et al. Arthritis Rheum 1998 | | |
|-------------------------------------|---|-------------------------|--------------------------|
| Variable | N.º pacientes (n = 175) | N.º pacientes (n = 472) | Variable |
| Abandonos por efectos adversos | | | |
| Reacción local inyección | 8 (5%) | 10 (2%) | Reacción local inyección |
| Celulitis | | | |
| Infección urinaria | | 2 (< 1%) | Infecciones |
| Exantema | 5 (3%) | 2 (< 1%) | Neoplasias |
| Parestesia | | 9 (2%) | Otros |
| Ansiedad | | | |
| Efectos adversos graves | | | |
| Crisis vasovagal | 1 (< 1%) | | |
| Infección | 4 (2%) | | |
| Otros efectos adversos | | | |
| Reacción local inyección | 109 (62%) | (50-81%) | Reacción local inyección |
| Síntomas gastrointestinales | 30 (17%) | | |
| Náuseas | 10 (6%) | | |
| Infección leve | 28 (16%) | (17%) | Infección leve |
| Cefalea | 18 (10%) | | |
| Exantema | 10 (6%) | | |
| Fatiga | 8 (5%) | | |
| Laboratorio | | | |
| Neutropenia | 3 (2%) | 3 (< 1%) | Neutropenia |
| Anticuerpos anti-IL-1 Ra | 8 (5%) | 5 (1%) | Anticuerpos anti-IL-1 Ra |

porcentajes, a una reducción del 38% en las erosiones, del 58% en la disminución de la interlínea articular y en un 47% del índice total. Los pacientes tratados con 75 mg/día de IL-1 Ra presentaban una reducción significativa del recuento de erosiones (método de Larsen) y todos los grupos combinados demostraban un 45% en esta reducción.

La conclusión fue que el IL-1 Ra reduce la progresión radiológica de las lesiones articulares en la AR, además de que existe una elevada correlación entre los índices de Genant y Larsen, objetivo secundario del mismo estudio^{24,25}.

IL-1 Ra combinado con metotrexato en el tratamiento de la artritis reumatoide

La eficacia del tratamiento con IL-1 Ra, combinado con metotrexato, se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego, frente a placebo, durante 24 semanas^{26,27}. Se incluyeron un total de 419 pacientes, en tratamiento semanal con 12,5 a 25 mg de metotrexato, durante los seis o más meses previos, y que se mantenían activos de su enfermedad. Fueron distribuidos en 6 grupos de tratamiento: placebo y IL-1 Ra a dosis de 0,04; 0,1; 0,4; 1,0, y 2,0 mg/kg/día, por vía subcutánea. La dosis óptima fue de 1,0 mg/kg/día, con un 42% de mejorías ACR 20 ($p = 0,008$), frente a placebo/metotrexato, 23%. Respuestas de ACR 50 se observaron en el 24% del grupo IL-1 Ra más metotrexato, frente al 4% de los controles y una mejoría de ACR 70 la alcanzaron el 10% de pacientes con esta dosis.

La reacción local a la inyección fue el efecto adverso más frecuente, significando el 7% de los aban-

donos (1,0 mg/kg/día) y del 10% (2,0 mg/kg/día), en los que recibían las dosis más altas. Este estudio sugiere que el IL-1 Ra produce una mejoría significativa en los pacientes que presentan una respuesta parcial al metotrexato²⁶.

Efectos adversos

En los ensayos clínicos, el IL-1 Ra ha sido bien tolerado^{5,18,19,26,28}. El principal efecto adverso observado ha sido la reacción local a la inyección, que ha sido descrita entre el 51 y 81% de casos, comparado con un 25% en el grupo placebo. Esta reacción suele ser ligera y tiende a desaparecer a las 2 o 3 semanas del inicio del tratamiento. Las infecciones de carácter leve se han producido entre el 15 y el 17% de pacientes en tratamiento con IL-1 Ra, frente al 12% del grupo placebo. No se han descrito casos de tuberculosis ni infecciones oportunistas. Anticuerpos anti-IL-1 Ra se han encontrado hasta el 5% de los pacientes y no en el grupo placebo^{18,19}.

En la tabla 1 se exponen los principales efectos adversos descritos, así como las causas de abandono. En otro estudio multicéntrico, pendiente de publicación, con 1.414 pacientes afectados de AR, aleatorizados y tratados con IL-1 Ra (100 mg/día), frente a placebo, seguidos durante 6 meses, se confirmó la seguridad de la terapia activa y no existieron diferencias en cuanto a sus efectos adversos. En ambos grupos se administró de forma concomitante metotrexato, en un 52% de pacientes con IL-1 Ra y en el 59% del grupo placebo (tabla 2). Sólo se produjo en mayor número de infecciones graves (2,1 frente a 0,4%), aunque no de forma significati-

Tabla 2. Efectos adversos del tratamiento con IL-1 Ra (anakinra) en el estudio de Fleishman et al²⁹

| Variable | Anakinra (%) (n = 1.116) | Placebo (%) (n = 283) |
|--------------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| Total acontecimientos adversos | 92,0 | 92,2 |
| Fallecimientos | 0,4 | 0,4 |
| Efectos adversos graves | 23,2 | 20,9 |
| Abandonos por efectos adversos | 13,4 | 9,2 |
| Infecciones | 41,2 | 43,5 |
| Infecciones graves | 2,1 | 0,4 |

va, resolviéndose con el tratamiento prescrito y ninguna atribuida a gérmenes oportunistas²⁹.

Interacción con fármacos

No existen estudios específicos en este sentido, pero en los ensayos clínicos efectuados los pacientes recibían otras terapias, como metotrexato^{26,29}, corticoides y antiinflamatorios no esteroideos^{18,19}, no refiriéndose interacciones significativas. Otras combinaciones ensayadas, como con el receptor soluble tipo I del TNF (PEG sTNF- RI), no han demostrado alteraciones farmacocinéticas³⁰ ni de seguridad³¹, aunque son necesarios más estudios. También la combinación con etanercept ha demostrado un perfil de seguridad similar al de ambos fármacos administrados de forma individual³².

Dosificación y administración

Según los estudios clínicos publicados, las dosis de 75 y 150 mg/día parecen ser las más óptimas¹⁹⁻²⁴ y la dosis eficiente se ha situado en 100 mg diarios, que puede ser autoadministrada, por vía subcutánea, debiendo instruir a los pacientes en la conveniencia de la rotación del lugar de la inyección³³.

Bibliografía

- Arend WP, Dayer JM. Inhibition of the production and effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor α in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:151-60.
- Van der Berg WB. Arguments for interleukin 1 as a target in chronic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000;59(Suppl 5):i81-i4.
- Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood* 1996;87:2095-147.
- Dinarello CA. The role of the interleukin-1 receptor antagonist in blocking inflammation mediated by interleukin-1. *N Engl J Med* 2000;343:732-4.
- Granowitz EV, Porat R, Mier JW, Pribble JP, Stiles DM, Bladow DC, et al. Pharmacokinetics, safety, and immunomodulatory effects of human recombinant interleukin-1 receptor antagonist in healthy humans. *Cytokine* 1992;4:353-60.
- Dayer JM, De Rochemonteix B, Burrus B, Demczuk S, Dinarello CA. Human recombinant interleukin-1 stimulates collagenase and prostaglandin E2 production by human synovial cells. *J Clin Invest* 1986;77:645-8.
- Jouvenne P, Vannier E, Dinarello ChA, Miossec P. Elevated levels of soluble interleukin-1 receptor type II and interleukin-1 receptor antagonist in patients with chronic arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1083-9.
- Choy EHS, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001;344:907-16.
- Van der Berg WB. Joint inflammation and cartilage destruction may occur uncoupled. *Springer Semin Immunopathology* 1998;20:149-64.
- van der Berg WB. Uncoupling of inflammatory and destructive mechanisms in arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2001;30 (Suppl 2):7-16.
- Arend WP. Cytokine imbalance in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: the role of interleukin-1 receptor antagonist. *Semin Arthritis Rheum* 2001;30(Suppl 2):1-6.
- Cumane G, Madigan A, Murphy E, Fitzgerald O, Bresnihan B. The effects of treatment with interleukin-1 receptor antagonist on the inflamed synovial membrane in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2001;40:62-9.
- Schiff MH. Role of interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist in the mediation of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000;59(Suppl 1):i103-i8.
- Cannon JG, Tompkins RG, Gelfand JA, Burke JF, Dinarello ChA. Circulating interleukin-1 and tumor necrosis factor in septic shock and experimental endotoxin fever. *J Infect Dis* 1990;161:79-84.
- Fisher CJ, Dhaunaut J-FA, Opal SM, Pribble JP, Balk RA, Slotman GJ, et al, for the Phase 3 rhIL-1 Ra Sepsis Syndrome Study Group. Recombinant human interleukin 1 receptor antagonist in the treatment of patients with sepsis syndrome. Results from a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *JAMA* 1994;271:1836-43.
- Schorlemmer HU, Kauzy Ej, Langner KA, Kurle R. Immuno-modulatory activity of recombinant IL-1 receptor (IL-1 R) on models of experimental rheumatoid arthritis. *Agents Actions* 1993;39:C113-C116.
- Drevlow BE, Lovis R, Haag MA, Sinacore JM, Jacobs C, Bloshe C, et al. Recombinant human interleukin-1 receptor type I in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:257-65.
- Campion GV, Lebsack ME, Lookabaugh J, Gordon G, Catalano M, and the IL-1 Ra Arthritis Study Group. Dose-range and dose frequency study of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:1092-101.
- Bresnihan B, Álvaro-Gracia JM, Cobby M, Doherty M, Domjan Z, Emery P, et al. Treatment of Rheumatoid Arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 1998;41:2196-204.
- Nuki G, Rozman B, Pavelka K. Interleukin-1 receptor antagonist continues to demonstrate clinical improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40:S224.
- Genant HK. Methods of assessing radiographic change in rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1983;75:35-47.
- Genant HK, Jiang Y, Peterfy C, Lu Y, Rede J, Countryman PJ. Assessment of rheumatoid arthritis using a modified scoring method on digitized and original radiographs. *Arthritis Rheum* 1998;41:1583-90.
- Larsen A, Dale K, Eek M. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standar reference films. *Acta Radiol Diagn* 1977;8:481-91.
- Jiang Y, Genant HK, Watt I, Cobby M, Bresnihan B, Aitchison R, et al. A multicenter, double-blind, dose-ranging, randomized and placebo controlled study of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis: radiologic progression and correlation of Genant and Larsen scoring methods. *Arthritis Rheum* 2000;43:1001-9.
- Watt I, Cobby M. Treatment of rheumatoid arthritis patients with interleukin-1 receptor antagonist: radiologic assessment. *Sem Arthritis Rheum* 2001;30(Suppl 2):21-5.
- Cohen S, Hurd E, Cush JJ. Treatment of interleukin-1 receptor antagonist in combination with methotrexate in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheu* 1999;42:S273.
- Cohen S, Hurd E, Cush JJ, Schiff M, Weinblatt ME, Moreland LW, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist

- (IL-1Ra), in combination with methotrexate [en prensa]. *Arthritis Rheum.*
- 28. Bresnihan B. The safety and efficacy of interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2001;30(Suppl 2):17-20.
 - 29. Fleishman R, Terser J, Schechtman J, Mosaffer D, Porlakos J, Bennet, et al. A safety trial of anakinra: recombinant interleukin-1 receptor antagonist (IL-1 Ra), in a large, placebo controlled heterogeneous population of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:S190.
 - 30. Martin SV, Nguyen L, Stouch BJ, Frazier J, Jayne G, Lam NP. Pharmacokinetics (PK) of neither anakinra (interleukin-1 receptor antagonist, IL-1 Ra) nor pegylated soluble tumor necrosis factor receptor type I (PEG s TNF- RI) were altered after combination treatment in subjects with rheumatoid arthritis (RA). *Arthritis Rheum* 2001;44:S159.
 - 31. Caldwell JR, Offenberg H, Furst D, Lam NP, Jayne G, Joh T, et al. A phase I safety study of combination treatment with pegylated soluble tumor necrosis factor receptor type I (PEG s TNF-RI) and anakinra (interleukin-1 receptor antagonist, IL-1 Ra) in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:S1904.
 - 32. Schiff MH, Bulpitt K, Weaver AA, Kazazi F, Joh T, Newmark R. Safety of combination therapy with anakinra and etanercept in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:S157.
 - 33. Small RE, Allison PM, Roberts WN. Anakinra. An interleukin-1 receptor antagonist for treatment of rheumatoid arthritis. *Formulary* 2001;36:191-203.