

Biologic Therapy: Ten Years After

Joan M. Bathon*

Needs Assessment: the development of inhibitors of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) has been heralded as one of the most important therapeutic advances in the treatment of rheumatoid arthritis (RA). From a conceptual viewpoint, they represent the first therapies for RA that evolved from an investigative "bench-to-bedside" approach. Studies with TNF inhibitors, in particular, provided proof of concept that inhibition of a single cytokine can markedly reduce the clinical expression of RA. From a practical viewpoint, they have proven to be efficacious not only in providing symptomatic relief but also in slowing or halting structural damage to the joints. While none of the current TNF inhibitors has been shown to be dramatically superior to methotrexate (the current "gold" standard treatment for RA), they provide highly effective alternative or adjunctive therapies for the patient who has had an inadequate response to, or cannot tolerate, methotrexate. This advantage, coupled with their scientific appeal, and favorable efficacy and safety profiles, have led to the regulatory agency approval and widespread use of TNF inhibitors in RA, Crohn's disease, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis.

Following on the heels of the TNF inhibitors, and also based on rigorous bench-to-bedside investigations, has been the development of biologic inhibitors of other key inflammatory cells and cytokines involved in RA pathogenesis. These include an inhibitor of T cell co-stimulation and a monoclonal antibody that depletes B cells and, in some countries, an antibody directed against the interleukin-6 receptor. Furthermore, there are many other biologic agents for RA in development. Thus, the number of potential biologic treatments for RA has exploded in just a decade. Hopefully, in the decade to follow, we will see a **cure** for RA.

Objectives: upon completion of this session, participants should be able to:

- Understand general concepts underlying the pathogenesis of RA.
- Be aware of the multiple biologic agents for RA, both approved and those in development.
- Understand the mechanism of action of these various biologic agents.

* MD, Professor of Medicine. Director, Arthritis Center. Johns Hopkins Medical Institutions.

Understanding Enhanced Cardiovascular Risk in Rheumatoid Arthritis

Joan M. Bathon*

Needs Assessment: RA is a common chronic debilitating inflammatory disease that affects 1-2% of the population and is associated with a reduced lifespan of 5-10 yrs. RA associated mortality rates have not declined in the past 2-3 decades despite marked improvements in survival in the general US population. Cardiovascular disease (CVD) has been consistently identified as the leading cause of excess deaths in RA. The mechanism(s) by which this enhanced CV risk is mediated is unclear. Furthermore, the effect of medications to treat RA may have independent effects –either beneficial or detrimental– on CV risk but identifying these effects is complex. This lecture will be devoted to understanding the relationship of RA to enhanced risk of CV disease,

exploring mechanisms of this relationship, and evaluating the effect of RA specific treatments on CV risk. Advances in these targeted areas will promote the identification and implementation of effective strategies to reduce CV related morbidity and mortality in patients with rheumatic disease.

Objectives: upon completion of this session, participants should be able to:

- Describe the relationship between RA and enhanced risk of cardiovascular disease.
- Understand mechanisms underlying the interaction of inflammation with metabolic risk.
- Critically review the available data on the effect of treatment of autoimmune disease on cardiovascular events and risk.

* Professor of Medicine. Director, Arthritis Center. Johns Hopkins Medical Institutions.

Genética de la Artritis Reumatoide

Ph. Dieudé

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica autoinmune, caracterizada por provocar inflamación crónica principalmente de las articulaciones, que produce destrucción progresiva con distintos grados de deformidad e incapacidad funcional. Aproximadamente 1% de la población mundial está afectada por la AR. La AR es una enfermedad compleja, en la cual, la interacción de varios factores genéticos de susceptibilidad y factores medioambientales es necesaria para el desarrollo de la enfermedad.

El componente genético de la AR se evidencia a partir de los estudios de gemelos en los cuales se demuestra la mayor concordancia entre gemelos monocigotos (65-72%) comparados con gemelos dicigotos del mismo sexo (15-30%). Adicionalmente, en estudios familiares se ha encontrado incremento del riesgo de AR en emparentados de individuales con AR. Esta otra evidencia indirecta del componente genético es la noción de agregación familiar de la AR.

A la fecha, el peso del componente genético en la herencia de la enfermedad se estima a 2/3.

Los estudios de asociación genética exploran las conexiones entre genes de susceptibilidad y el fenotipo "artritis reumatoide". Los estudios de asociación genética en todo el genoma (Genome-wide association studies) son posibles gracias

a nuevas microtecnologías que analizan rápidamente, y con buena relación coste/beneficio, las diferencias de frecuencia de un gran nombre de alelos ente la población con "artritis reumatoide" y la población general.

Los resultados de estos estudios no sólo confirman la implicación de *HLA-DRB1*, sino que identificaron nuevos genes como *PTPN22*, *IRF5*, *STAT4*, *TRAF1-C5*, *REL*, *CD40* y varios otros. La presencia de los alelos de susceptibilidad se asocia con un incremento del riesgo de desarrollar una AR.

Aunque la mayoría de estos factores genéticos estén compartidos por diferentes enfermedades autoinmunes, parecen capaces de hacer la discriminación de diferentes fenotipos de la AR. A la fecha, pocos estudios han investigado las interacciones gene-gene y gene-factores medioambientales tanto en la susceptibilidad de la AR como en su influencia de desarrollar un fenotipo especial (herramienta para el pronóstico). Si hoy fumar tabaco ha sido identificado como el principal factor de riesgo medioambiental, el alcohol ha sido recientemente mostrado con una acción protectora. Varios estudios son necesarios para tasar el peso de estos factores (genéticos y medioambientales) y definir en qué lugar estas informaciones puedan ayudar el reumatólogo en su práctica futura.

* Université Paris 7 Diderot, Service de Rhumatologie, CHU Bichat Claude Bernard, Paris, France.

Problemas reumatológicos en el adulto mayor

Mario E. Díaz C*

Las enfermedades reumáticas han tenido siempre gran trascendencia para los pacientes, sus familias, médicos y las empresas proveedoras de servicios de salud. En Estados Unidos (EUA) el 27% de la población tiene diagnóstico de enfermedad articular, la cual ocasiona discapacidad y un costo aproximado de 85 billones de dólares anuales. Se estima que más del 20% de los norteamericanos mayores de 60 años presentan alguna enfermedad articular, siendo estas enfermedades una de las principales causas de dolor en la población geriátrica^{1,2}.

Diversas enfermedades musculoesqueléticas se han considerado "Típicas" en este grupo de edad como la osteoartritis (OA), osteoporosis (OPO) y polimialgia reumática (PMR). Sin embargo, otras patologías articulares especialmente de tipo inflamatorio como artritis reumatoide (AR), gota, artritis paraneoplásicas (AP), espondiloartropatías (EAS) y la condrocalcinosis (CC) se han incrementado, en parte por el aumento de la expectativa de vida y de comorbilidades que predisponen a ciertas enfermedades como sería la asociación de hipertensión arterial, diabetes mellitus y falla renal con enfermedades por microcristales (EMC)¹.

Los problemas que se presentan en este grupo etario son amplios y diversos comenzando por la dificultad diagnóstica entre las enfermedades articulares inflamatorias con "similitud clínica" especialmente entre la AR de inicio tardío (después de 65 años) que suele empezar de manera aguda, poliarticular con sinovitis en hombros, carpos y metacarpo-falángicas, con síntomas sistémicos y no siempre se encuentran presentes los

anticuerpos anticitrulina y el factor reumatoide y la PMR que afecta cintura escapular y pélvica con marcada limitación funcional y eritrosedimentación superior a 50 mm /hora, donde el seguimiento, la experiencia y el conocimiento del médico llevan a un diagnóstico certero³⁻⁵.

Otro aspecto a tener en cuenta en el momento del diagnóstico es la "presentación atípica" que tienen ciertas enfermedades como la gota, la cual se presenta en este grupo de edad en mujeres más que en hombres y es poliarticular, se asocia a OA afectando articulaciones interfalángicas proximales y distales que presentan previamente nódulos de Bouchard y Heberden y sobre los cuales se desarrolla un episodio inflamatorio agudo⁶.

Finalmente hay otro grupo de entidades de baja prevalencia como la sinovitis seronegativa simétrica recurrente con edema (RS3PE); se presenta en hombres mayores de 70 años, afecta manos y pies ocasionando un edema doloroso que usualmente deja fovea al palparse, de allí su denominación; se consideró en un comienzo como una variedad de AR de inicio tardío, pero su rápida respuesta terapéutica a los glucocorticoides y su alto porcentaje de remisiones sin tratamiento remitir permanente (más del 50%) han hecho que sea considerada una entidad aparte y de buen pronóstico^{3,4}.

Las artritis asociadas a neoplasias ocurren entre el 7% y el 10% de los pacientes con cáncer, pueden presentarse de manera similar a la RS3PE con poliartrosis simétrica de manos y pies y tenosinovitis, pero su pobre respuesta al glucocorticoide y la remisión con el control de la enfermedad de base ayudan al diagnóstico^{3,4}.

* MD, MSc, Internista y Reumatólogo. Magíster en Administración en Salud. Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá. Docente de cátedra de la Facultad de Medicina, Universidad de los Andes.

La condrocalcinosis tiene varias presentaciones desde una poliartritis que simula una AR de inicio tardío hasta una presentación monoarticular que se denomina pseudogota; su presentación en mayores de 70 años asociada a falla renal, hiperparatiroidismo primario y la determinación de cristales en el líquido sinovial hacen el diagnóstico⁶.

Las patologías asociadas a "iatrogenia" tienen un lugar preponderante, siendo importante mencionar la miopatía asociada a estatinas cuya prevalencia es menor al 5%; las manifestaciones clínicas descritas son miopatía, miositis, mialgia y rhabdomiolisis. Dentro de los factores de riesgo están diabetes mellitus, hipotiroidismo, edad, falla renal, polifarmacia y enfermedad miopática de base si la hubiera. Como prevención se recomienda utilizar la dosis mínima efectiva del hipolipemiente y reconocer las interacciones medicamentosas de riesgo, suspender el medicamento si se presenta dolor o debilidad muscular o cambio de coloración en la orina, no se recomiendan mediciones rutinarias de Creatin Kinasa en pacientes asintomáticos y las elevaciones transitorias en ausencia de síntomas no ameritan suspender el tratamiento⁷.

El riesgo de enfermedad cardiovascular y cerebrovascular asociado a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluidos en dicha denominación los inhibidores específicos COX2 atribuida al desbalance que se presenta entre el efecto protrombótico del tromboxano plaquetario COX1 dependiente y el efecto antitrombótico dependiente de la prostaciclina endotelial COX2 dependiente, la cual sería inhibida, hacen que estos medicamentos no deban utilizarse en pacientes con insuficiencia cardíaca, evento cerebrovascular previo y cirugía cardiovascular reciente⁷⁻⁹.

Diferentes estudios partiendo del VIGOR y APPROVE con rofecoxib que ocasionó su retiro del mercado en 2004, pasando por el APC con celecoxib y CABG con valdecoxib el cual fue retirado también en septiembre de 2005, avalan di-

cha precaución que se traslada a todos los AINE convencionales⁷⁻⁹.

Por último hay que mencionar la osteopenia/osteoporosis inducida por glucocorticoides, la cual es totalmente prevenible, a pesar de lo cual en diferentes estudios se demuestra que las medidas profilácticas se toman en porcentajes menores que oscilan entre el 47% y el 75% de los pacientes susceptibles. Las medidas van desde el suplemento de calcio y vitamina D permanente para todo paciente que reciba esta terapia por un espacio de tiempo superior a tres meses en dosis iguales o superiores a prednisona 7,5 mgr o su equivalente hasta el uso de bifosfonatos en pacientes con factores de riesgo incluida la osteodensitometría¹⁰⁻¹¹.

Referencias

1. Kavanaugh A. Rheumatic Disease in the Elderly: A "Perfect Storm". *Rheum Dis Clin North Am* 2007; 33:xi-xiii.
2. Barkin R, Barkin S, Barkin D. Pharmacotherapeutic Management of Pain with a Focus Directed at the Geriatric Patient. *Clin North Am* 2007; 33:1-31.
3. Salvarini C. Polymyalgia Rheumatica and Giant-Cell Arteritis. *NEJM* 2002; 347:261-271.
4. Tutunku Z, Kavanaugh A. Rheumatic Disease in the Elderly: Rheumatoid Arthritis. *Clin North Am* 2007; 33:57-70.
5. Pease CT, Haugeberg H, Montage B. Polymyalgia Rheumatica can be distinguished from Late Onset Rheumatoid Arthritis at baseline: results of a 5-yr prospective study. *Rheumatology* 2009; 48:123-127.
6. Wise CM. Cristal-Associated Arthritis in the Elderly. *Clin North Am* 2007; 33:33-55.
7. Quiceno GA, Cush JJ. Iatrogenic Rheumatic Syndromes in the Elderly. *Clin North Am* 2007; 33: 123-134.
8. Jones R, Rubín G, Berenbaum F, Scheiman J. Gastrointestinal and Cardiovascular risk of Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 2008; 121:464-474.
9. Vonkeman HE, Brouwers JRB, Van de Laar MAFJ. Understanding the NSAID related risk of vascular events. *BMJ* 2006; 332:895-898.
10. Sambrook PN. How to prevent steroid induce osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:176-178.
11. Hoes JN, Jacobs JWG, Boers M, Boumpas D. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:1560-1567.