

Terapias biológicas de uso subcutáneo en Reumatología

R. Negueroles Albuxet, L. González Puig, I. Chalmeta Verdejo, M.D. Garcia Armario, I. Martínez Cordellat, C. Molina Almela, C.P. Alcañiz Escandell, M.L. Muñoz Guillem, J.L. Valero Sanz, J. Ivorra-Cortés, C. Nuñez-Cornejo Piquer, J.A. Román Ivorra. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Valencia).

INTRODUCCIÓN

El tratamiento adecuado de las enfermedades reumáticas inflamatorias, debe dirigirse a controlar la actividad inflamatoria, evitar la progresión de las lesiones articulares y prevenir la discapacidad y la invalidez. Para conseguir los objetivos anteriores, disponemos de la terapia biológica.

El descubrimiento de estos fármacos ha permitido disponer de moléculas muy eficaces para conseguir el control de los procesos inflamatorios articulares ya que modifican la historia natural de la enfermedad y frenan la progresión del daño estructural.

En el presente capítulo recordaremos el manejo de los fármacos biológicos de uso subcutáneo, aprobados en patología reumática inflamatoria. Dichos fármacos son: etanercept, adalimumab, certolimumab pegol y golimumab.

Al final del capítulo comentaremos el uso de denosumab en el tratamiento de la osteoporosis.

ETANERCEPT

(Enbrel 25 mg, 50 mg)

Estructura química y mecanismo de acción

Proteína recombinante completamente humana y dimérica, obtenida mediante la fusión de dos receptores solubles (p75) humanos naturales del TNF y la fracción constante (Fc) de una IgG1 humana, que incluye las regiones CH2 y CH3 de la inmunoglobulina⁽¹⁾.

Producida por ingeniería genética con una tecnología recombinante del ADN en un sistema de células de ovario de hámster chino.

Se une a TNF α y a linfoxina circulante, inhibiendo su capacidad biológica.

Como es una molécula dimerica y dispone de dos receptores solubles tiene más unión por el TNF (50 a 100 veces mas) que los receptores solubles fisiológicos, monoméricos presentes en el organismo y la porción Fc de la molécula incrementa la vida media en plasma hasta 5 veces.

No lisa células que expresan TNF α en su membrana ni se une al complemento a diferencia de otros inhibidores del factor de necrosis tumoral(TNF) como infliximab y adalimumab y su capacidad para evitar la formación de granulomas es menor también que la de los anticuerpos monoclonales anti-TNF α .

Etanercept y sistema inmune

- No altera la respuesta proliferativa de las células T.
- No produce lisis de las células del sistema inmune incluidas las células productoras de TNF.
- No deprime la inmunidad celular.
- No disminuye los niveles de inmunoglobulinas.
- No modifica la función de neutrófilo.

Metabolismo y farmacocinética

Se absorbe lentamente tras inyección subcutánea, logrando la concentración máxima aproximadamente a las 48 horas después de una dosis única⁽²⁾. La biodisponibilidad es del 60-76%, se distribuye predominantemente intravascular aunque también se ha detectado en hígado, hueso, bazo, riñón. En líquido sinovial alcanza concentraciones similares a las séricas.

Se elimina lentamente del organismo con una vida aproximada de 70 horas presumiéndose que la vía es el sistema reticuloendotelial.

No hay diferencias farmacocinéticas entre sexos y los perfiles de concentraciones séricas en pacientes ancianos y niños/adolescentes (4-17 años) son similares a los adultos, hay que realizar un ajuste en los niños menores de 4 años por una reducción del aclaramiento del fármaco. No necesita modificación y ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática⁽³⁾.

La farmacocinética es similar tanto cuando se administra una dosis de 50 mg una vez a la semana que 25 mg dos veces por semana⁽⁴⁾.

Indicaciones terapéuticas y posología

- Artritis reumatoide activa de moderada a grave en adultos, cuando la respuesta a fames ha

sido insuficiente, puede administrarse como monoterapia. También está indicado para la artritis reumatoide progresiva, activa y grave en adultos que no han sido tratados previamente con metotrexate.

- Artritis idiopática juvenil poliarticular activa en niños a partir de 4 años.
- Artritis psoriásica activa y progresiva en adultos cuando la respuesta con fármacos ha sido insuficiente.
- Espondilitis anquilosante activa grave en adultos.
- Psoriasis en placa en adultos (“adultos con psoriasis en placa de moderada a grave, que no han respondido o que tiene contraindicada o no toleran, otra terapia sistémica incluyendo ciclosporina, metotrexate o PUVA”).
- Psoriasis pediátrica en placa crónica grave a partir de los 8 años.

Indicaciones fuera de ficha técnica

Se ha utilizado en enfermedades inflamatorias o autoinmunes refractaria a terapia convencional, como LES, vasculitis sistémicas, miopatías. Por su escasa actividad anti-granuloma es menos eficaz en procesos inflamatorios crónicos granulomatosos como la sarcoidosis o la granulomatosis de Wegener.

Dosificación

Una inyección subcutánea 25 mg dos veces a la semana con intervalo de 72 a 96 horas, o 50 mg una vez a la semana⁽⁵⁾, puede utilizarse en monoterapia o combinado con metotrexato. En caso de psoriasis se suele emplear una dosis mayor (50 mg dos veces por semana) en los primeros tres meses.

En caso de ausencia de respuesta terapéutica no está indicado aumentar la dosis a 50 mg dos veces por semana en las indicaciones reumatológicas.

Efectos adversos

Los efectos más frecuentes son reacción en el lugar de inyección (eritema, prurito, tumefacción) en un 37%⁽⁶⁾, infecciones respiratorias altas y rinitis, infección urinaria y infecciones cutáneas.

Poco frecuentes son las infecciones graves, trombopenia y psoriasis y casos aislados de insuficiencia cardíaca⁽⁷⁾, enfermedad desmielinizante⁽⁸⁾, fibrosis pulmonar, uveítis, pancitopenia.

Contraindicaciones

Alergia al principio activo, sepsis o riesgo de

sepsis, infecciones activas. Se desaconseja su uso en: antecedentes de linfoma u otros tipos de cáncer en los 5 años previos. Antecedentes de procesos desmielinizantes y de fibrosis pulmonar.

Embarazo y lactancia

En los estudios observacionales no se ha demostrado toxicidad sobre el feto, probablemente es seguro durante el embarazo pertenece a la clase B de la FDA, atraviesa la placenta. Las mujeres en edad fértil debe utilizar anticonceptivos, recomendándose esperar 5 vidas medias (2 semanas) antes de intentar concebir.

No se debe dar lactancia durante el tratamiento con etanercept.

Cirugía

No administrar etanercept dos semanas antes de la fecha de la intervención y reanudar la administración una vez se haya completado el proceso de cicatrización y descartado complicaciones infecciosas post-quirúrgicas.

Ensayos clínicos etanercept

- Moreland L. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumour necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 337:141-147, 1997.
- Moreland L. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis: A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 130:478-486, 1999.
- Wenblatt ME. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 340:253-259, 1999.
- Etanercept (ERA, early RA). Genovese MC. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: Two year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 46:1443-1450, 2002.
- Etanercept (TEMPO)= Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes. Klareskog L, *Lancet* 363:675-681, 2004.
- Mease PJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: A randomized trial. *Lancet* 356:385-390, 2000.
- Davis JC. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: A randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 48:3230-3236, 2003.

ADALIMUMAB (Humira 40 mg)

Estructura química y mecanismo de acción

Adalimumab pertenece al grupo de fármacos antirreumáticos biológicos modificadores de la enfermedad, que actúan bloqueando al factor de necrosis tumoral soluble (TNF- α). Es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina (IgG1) humana recombinante, formado exclusivamente por secuencias peptídicas humanas.

Se une con gran afinidad y especificidad al factor de necrosis tumoral soluble (TNF- α). Este bloqueo reduce la respuesta biológica inducida o regulada por el TNF a nivel de la inflamación local y sistémica, migración leucocitaria o remodelación ósea.

Indicaciones terapéuticas y posología

Artritis reumatoide

En combinación con metotrexato (MTX), está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa moderada a grave en pacientes adultos, cuando la respuesta a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES) incluyendo MTX, haya sido insuficiente.

En combinación con MTX, ha demostrado reducir la tasa de la progresión del daño de las articulaciones medido por rayos X y mejorar el rendimiento físico⁽⁹⁾.

Puede ser administrado como monoterapia en caso de intolerancia al MTX o cuando el tratamiento continuado con éste, no sea posible.

Posología: 40 mg de adalimumab administrados en semanas alternas vía subcutánea.

Artritis psoriásica

Adalimumab está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en adultos, cuando la respuesta a la terapia previa con FAMES haya sido insuficiente.

Se ha demostrado que reduce la progresión del daño en las articulaciones periféricas medido por rayos X, en pacientes que presentaban el patrón poliarticular simétrico de la enfermedad, y mejora la función física de los pacientes.

Posología: 40 mg de adalimumab administrados en semanas alterna por vía subcutánea.

Espondilitis anquilosante

Adalimumab está indicado para el tratamiento de adultos con espondilitis anquilosante activa grave que hayan presentado una respuesta insuficiente a la terapia convencional⁽¹⁰⁾.

Posología: 40 mg de adalimumab administrados en semanas alternas por vía subcutánea.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Adalimumab en combinación con MTX está indicada para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular activa en niños y adolescentes de edades comprendidas entre los 4 y los 17 años, que han presentado una respuesta insuficiente a uno o más FAMES. Puede ser administrado en monoterapia en caso de intolerancia al MTX o cuando el tratamiento continuado con éste no sea posible.

Posología: La dosis de adalimumab para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, de edades comprendidas entre 4 y 12 años es de 24 mg/m² de área de superficie corporal, hasta una dosis única máxima de 40 mg administrados en semanas alternas, en inyección por vía subcutánea.

Para adolescentes de edades comprendidas entre los 13 y los 17 años, se administrará una dosis de 40 mg en semanas alternas independientemente del área de superficie corporal.

No se ha estudiado el uso de adalimumab en niños menores de 4 años. Los datos disponibles para el tratamiento en pacientes pediátricos con un peso inferior a 15 kg son limitados.

Enfermedad de Crohn

Adalimumab está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa grave, en pacientes que no hayan respondido a una terapia, completa y adecuada, con corticoesteroides y/o inmunosupresores, o que son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas para este tipo de terapias.

Posología: El régimen de dosificación para pacientes adultos con enfermedad de Crohn grave es de 80 mg en la Semana 0 seguido de 40 mg en la Semana 2. En caso de que sea necesaria una respuesta más rápida a la terapia, se puede cambiar la posología a 160 mg en la Semana 0 (esta dosis puede administrarse mediante 4 inyecciones en un día o con 2 inyecciones por día durante dos días consecutivos), seguido de 80 mg en la Semana 2, siendo consciente del mayor riesgo de reacciones adversas durante el inicio del tratamiento.

La dosis de mantenimiento es de 40 mg administrados en semanas alternas en inyección subcutánea.

Si un paciente interrumpe el tratamiento y los signos y síntomas de la enfermedad recurren, se

puede re-administrar adalimumab. Hay poca experiencia en la re-administración transcurridas más de 8 semanas desde la dosis previa.

Para algunos pacientes que han experimentado una disminución de su respuesta, puede ser beneficioso un aumento de la dosis a 40 mg semanales.

Psoriasis

Adalimumab está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas crónica, de moderada a grave en pacientes adultos que no hayan respondido, que tengan contraindicaciones o que sean intolerantes a otras terapias sistémicas, incluyendo ciclosporinas, metotrexato o PUVA.

Posología: La posología recomendada es de una dosis inicial de 80 mg por vía subcutánea, seguida de 40 mg, administrados por vía subcutánea en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial.

Interrupción del tratamiento

Puede ser necesario la interrupción del tratamiento. Los datos disponibles sugieren que cuando se vuelve a iniciar el tratamiento con adalimumab tras una interrupción de 70 días de duración o superior, se obtiene una respuesta clínica y un perfil de seguridad similar al observado antes de la interrupción del tratamiento.

Dosis semanal

La dosis semanal está aprobada para pacientes con artritis reumatoide en monoterapia, en espondilitis anquilosante o en la enfermedad de Crohn que han experimentado una disminución de su respuesta, siendo beneficioso en estos casos un aumento de la dosis a 40 mg SC semanales.

Forma de administración

Se administra mediante inyección subcutánea en muslos o abdomen, con una frecuencia de una dosis semanal o cada dos semanas. Tras un adecuado aprendizaje, los pacientes pueden autoinyectarse si el médico lo considera apropiado.

Durante el tratamiento con adalimumab, se deben optimizar otras terapias concomitantes (corticoesteroides y/o agentes inmunomoduladores).

Precauciones de administración antes de su uso

Los pacientes que están en tratamiento con bloqueantes del TNF son más susceptibles de padecer infecciones graves. La eliminación del fármaco

puede tardar hasta cinco meses y la monitorización debe continuarse durante éste periodo.

El tratamiento no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas, (incluyendo infecciones crónicas o localizadas), hasta que las infecciones estén controladas. Los pacientes que desarrollen una nueva infección deben ser estrechamente monitorizados y sometidos a una evaluación diagnóstica completa.

La administración debe interrumpirse si un paciente desarrolla una infección grave nueva o sepsis, y se debe iniciar el tratamiento antimicrobiano o antifúngico apropiado hasta que la infección esté controlada.

Tuberculosis

Antes de iniciar el tratamiento se debe evaluar en todos los pacientes la existencia de tuberculosis activa o inactiva (latente). Debe realizarse una historia médica detallada y prueba cutánea de la tuberculina y radiografía de tórax.

Si se diagnostica tuberculosis activa, no debe iniciarse el tratamiento con adalimumab hasta completar el tratamiento antituberculosis según recomendaciones nacionales.

Si se tienen sospechas de tuberculosis latente, se debe iniciar una profilaxis anti-tuberculosa.

Si se diagnostica tuberculosis inactiva ("latente"), o en pacientes que tengan factores de riesgo múltiples o significativos para tuberculosis y un resultado negativo en el test para la tuberculosis latente, deberá iniciarse tratamiento con una profilaxis anti-tuberculosa antes de comenzar el tratamiento.

Reactivación de Hepatitis B

Antes de iniciar la terapia con adalimumab, se debe evaluar la evidencia de una infección con VHB. En pacientes portadores del VHB que reciben de forma conjunta tratamiento anti-viral y un antagonista del TNF, no existen datos acerca de la prevención de la reactivación del VHB. En pacientes que sufran una reactivación del VHB, se debe interrumpir el tratamiento con adalimumab e iniciar una terapia anti-viral efectiva.

Efectos neurológicos

Los antagonistas del TNF han sido asociados con la aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante incluyendo esclerosis múltiple.

Insuficiencia cardiaca congestiva

Adalimumab debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca leve (NYHA

clases I/II) y está contraindicado en insuficiencia cardiaca moderada o grave (NYHA clases III/IV). El tratamiento debe interrumpirse en pacientes que desarrollen insuficiencia cardiaca congestiva nueva o presenten un empeoramiento de los síntomas.

Vacunas

Los pacientes en tratamiento con adalimumab pueden ser vacunados, excepto con vacunas vivas. En pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular se recomienda, si es posible, una actualización del calendario de vacunaciones antes de iniciar el tratamiento con adalimumab.

Reacciones adversas

Los principales acontecimientos adversos relacionados con la administración de adalimumab son infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones sistémicas y reacción en el lugar de inyección (incluyendo eritema). Otros acontecimientos adversos incluyen: incremento de enzimas hepáticas, incremento de lípidos y cefaleas.

CERTOLIZUMAB PEGOL

(Cimzia 200 mg)

Estructura química y mecanismo de acción

Certolizumab pegol (CZP) es un fragmento Fab (sin región Fc) PEGilado, de un anticuerpo monoclonal contra el TNF- α , que presenta una elevada afinidad por el TNF- α humano neutralizándolo selectivamente, tanto su forma soluble como la unida a la membrana, de forma dosis-dependiente⁽¹¹⁾.

Al carecer de región Fc no induce, *in vitro*, citotoxicidad celular dependiente de complemento, ni citotoxicidad mediada por células y dependiente de anticuerpo, a diferencia de otros anti TNF (adalimumab, infliximab o etanercept). Tampoco neutraliza la linfotoxina α (TNF β)⁽¹²⁾.

No se ha observado *in vitro* que CZP incremente el porcentaje de células apoptóticas en cultivos de linfocitos T (a diferencia de los otros agentes anti TNF- α como infliximab y adalimumab), ni en cultivos de monocitos. Tampoco induce degranulación/muerte de neutrófilos⁽¹³⁾.

Indicaciones terapéuticas

CZP en combinación con metotrexato (MTX) está indicado en el *tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa de moderada a grave en pacientes adultos, cuando la respuesta a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES)*

incluyendo metotrexato, haya sido inadecuada^(14,15).

Puede administrarse en monoterapia cuando exista intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con éste no sea adecuado.

Ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular valorado radiográficamente y mejorar la función física, cuando se administra en combinación con metotrexato^(16,17).

Dosificación

La dosis recomendada de CZP para pacientes adultos con artritis reumatoide es de 400 mg (2 inyecciones de 200 mg ambas en un mismo día) en las semanas 0, 2 y 4, seguido de una dosis de mantenimiento de 200 mg cada 2 semanas. Durante el tratamiento con CZP, se debe continuar utilizando MTX cuando sea apropiado⁽¹⁸⁾.

La respuesta clínica se alcanza normalmente dentro de las 12 primeras semanas de tratamiento. La continuación del tratamiento debe ser reconsiderada en pacientes que no hayan mostrado beneficio terapéutico en éste tiempo⁽¹⁹⁾.

Los pacientes que hayan olvidado una dosis, deben de inyectarse la siguiente dosis de CZP tan pronto como lo recuerden y continuar inyectándose las dosis siguientes cada 2 semanas.

Puede ser necesaria la interrupción del tratamiento. Cuando se vuelve a iniciar el tratamiento con CZP, se obtiene una respuesta clínica y un perfil de seguridad similar al observado antes de la interrupción del tratamiento.

No se necesita ajuste de dosis en pacientes mayores de 65 años.

Forma de administración

El contenido de la jeringa precargada (1 ml) debe administrarse en inyección subcutánea. Las zonas adecuadas para la inyección son el muslo o el abdomen. Los pacientes pueden autoinyectarse este medicamento con el seguimiento médico adecuado. La administración subcutánea ha presentado una buena tolerancia y baja incidencia tanto de dolor, escozor y quemazón.

Precauciones de administración antes de su uso

Infecciones

Los pacientes deben ser vigilados para detectar signos y síntomas de infecciones antes, durante y después del tratamiento con CZP. La eliminación del fármaco puede llevar hasta 5 meses, por tanto la vigilancia debe continuar a lo largo de todo este periodo.

El tratamiento no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas, crónicas o localizadas, hasta que estén controladas.

La administración de CZP, debe interrumpirse si un paciente desarrolla una infección grave, hasta que esté controlada.

Los pacientes con artritis reumatoide pueden no manifestar los síntomas típicos de infección, incluyendo fiebre, debido a su enfermedad y a la medicación concomitante. Por tanto, la detección temprana de una infección es esencial.

Tuberculosis

Antes de iniciar el tratamiento con CZP, se debe evaluar en todos los pacientes la existencia de tuberculosis activa o inactiva (latente). Esta evaluación debe incluir una historia médica detallada, la prueba cutánea de la tuberculina y radiografía de tórax.

Si se diagnostica tuberculosis activa, el tratamiento no debe iniciarse.

Si se sospecha tuberculosis inactiva ("latente"), debe iniciarse un tratamiento antituberculoso adecuado antes de comenzar el tratamiento con CZP.

Se debe aconsejar a los pacientes que consulten con su médico si aparecen signos o síntomas que sugieran una infección tuberculosa (por ej. tos persistente, debilidad/pérdida de peso, febrícula, apatía) durante o después del tratamiento con Cimzia.

Reactivación del virus de la Hepatitis B (VHB)

Los pacientes deben hacerse la prueba de infección por VHB antes de iniciar el tratamiento con CZP. En aquellos pacientes que den positivo a la prueba de infección por VHB, se recomienda la consulta con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B.

Los portadores del VHB que necesiten tratamiento con CZP, deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar cualquier signo y/o síntoma de infección activa por VHB durante el tratamiento y durante los meses siguientes a la finalización del tratamiento.

En pacientes que desarrollen una reactivación del VHB, se debe interrumpir el tratamiento con CZP y se debe iniciar un tratamiento antiviral eficaz junto con un tratamiento de soporte adecuado.

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

En ensayos clínicos con CZP y otros antagonistas del TNF, se han notificado más casos de linfoma y otras neoplasias en los pacientes que estaban

recibiendo antagonistas del TNF que en los pacientes que estaban recibiendo placebo.

Se han notificado neoplasias, algunas mortales, entre niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años de edad) tratados con antagonistas del TNF (inicio del tratamiento ≤ 18 años de edad). Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. No se puede excluir el riesgo de desarrollo de neoplasias en niños y adolescentes tratados con antagonistas del TNF.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Se debe tener precaución cuando se utilice cualquier antagonista del TNF en pacientes con EPOC, así como en pacientes con un elevado riesgo de sufrir neoplasias por fumar en exceso.

Insuficiencia cardíaca congestiva

CZP está contraindicado en insuficiencia cardíaca moderada o grave y debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca leve (clases I/II de la NYHA). El tratamiento con CZP debe interrumpirse en pacientes que desarrollen insuficiencia cardíaca congestiva o presenten empeoramiento de los síntomas.

Reacciones hematológicas

En pacientes tratados con CZP se han notificado reacciones adversas del sistema hematológico incluyendo citopenias (leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia) Se debe aconsejar a todos los pacientes que consulten con su médico en caso de presentar signos y síntomas de discrasias sanguíneas o infección (por ejemplo: fiebre, hematomas, hemorragia, palidez) durante el tratamiento con CZP. En pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas debe considerarse la interrupción del tratamiento.

CZP puede provocar un aumento erróneo en los resultados de la prueba TTPa en pacientes sin anomalías de la coagulación.

Acontecimientos neurológicos

La utilización de antagonistas del TNF se ha asociado con la aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante, incluyendo esclerosis múltiple. En pacientes con trastornos desmielinizantes preexistentes o de reciente aparición, deben considerarse cuidadosamente los beneficios y riesgos del tratamiento antagonista del TNF.

En pacientes tratados con CZP, se han notificado casos de trastornos neurológicos, incluyendo convulsiones, neuritis y neuropatía periférica.

Hipersensibilidad

Si ocurren reacciones de hipersensibilidad graves se debe interrumpir la administración de CZP e iniciar el tratamiento apropiado.

Autoinmunidad

El tratamiento con CZP puede dar lugar a la formación de anticuerpos antinucleares (AAN) y, con poca frecuencia, al desarrollo de un síndrome tipo lupus. Si un paciente desarrolla un síndrome tipo lupus se debe interrumpir el tratamiento. Raramente se han notificado otras enfermedades mediadas por el sistema inmunitario,

Vacunas

No se dispone de datos sobre la respuesta a vacunas o sobre la transmisión de infecciones por vacunas vivas en pacientes que reciben CZP. Las vacunas vivas o atenuadas no deben administrarse conjuntamente con anti TNF.

Administración concomitante con otros agentes biológicos

En los ensayos clínicos se han notificado infecciones graves y neutropenia con el uso concurrente de anakinra (un antagonista de la interleucina-1) o abatacept (un modulador CD28) y otro antagonista del TNF, (etanercept), sin beneficio añadido, en comparación con el tratamiento del antagonista del TNF solo. Por tanto, no se recomienda la utilización de CZP en combinación con anakinra o abatacept.

Cirugía

La experiencia sobre la seguridad de intervenciones quirúrgicas en pacientes tratados con CZP es limitada. Si se planifica una intervención quirúrgica debe tenerse en cuenta la semivida de eliminación de 14 días de certolizumab pegol. Los pacientes que requieran cirugía, deben ser estrechamente vigilados por la aparición de infecciones y se deben tomar las medidas apropiadas.

Pacientes de edad avanzada

Se debe tener precaución cuando se administre Cimzia a los pacientes de edad avanzada y prestar especial atención a la aparición de infecciones.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes fueron Infecciones y alteraciones en el lugar de administración (eritema, picor, hematoma o hinchazón)⁽²⁰⁾.

Las infecciones se localizaron principalmente en tracto respiratorio superior, inferior, herpes e infecciones del tracto urinario.

Las infecciones graves incluyeron tuberculosis e infecciones oportunistas invasivas (por ej. pneumocistosis, esofagitis fúngica, nocardiosis y herpes zoster diseminado). No hay evidencia de un aumento del riesgo de infecciones con la exposición continua a lo largo del tiempo.

GOLIMUMAB CNTO 148

(Simponi 50 mg)

Estructura química y mecanismo de acción

GOLIMUMAB (CNTO 148) es un anticuerpo monoclonal humano con una inmunoglobulina (Ig)G1 como cadena pesada y una cadena ligera κ . Desarrollado con ratones transgénicos (Medarex) que fueron inmunizados con anti TNF- α humanos, las secuencias de aminoácidos y las regiones constantes de la cadena ligera y pesada del GB son humanas así como la región variable⁽²¹⁾.

Forma complejos estables de gran afinidad con las dos formas bioactivas del TNF- α humano, la soluble y la transmembranosa, impidiendo la unión del TNF- α a sus receptores e inhibiendo la actividad biológica del mismo.

No hay evidencia de que los anticuerpos de GB se unan a otros ligandos de la superfamilia de TNF, en particular, no se unen ni neutralizan la linfoxina humana.

Golimumab reduce in vitro la expresión de moléculas de adhesión como selectina E, endotelina 1 (VCAM-1) e intercelular 1 (ICAM-1) de la célula endotelial, y disminuye la producción de citoquinas proinflamatorias como interleucinas 6 y 8 (IL-6, IL-8) y factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF).

En ensayos en humanos se ha observado una mejoría en los niveles de proteína C reactiva frente a placebo, así como una disminución en los niveles de IL-6, ICAM-1, matriz metaloproteinasas 3 (MMP-3) y factor de crecimiento endotelial (VEFG) estos efectos se apreciaron a partir de 4 semanas de tratamiento, y se mantuvieron durante 24 semanas^(22,23).

Farmacocinética

La absorción de GO tras inyección subcutánea es similar cuando se inyecta en el brazo, el abdomen o el muslo, con una biodisponibilidad absoluta media del 51%⁽²⁴⁾. Cuando se administraron 50 mg de golimumab por vía subcutánea cada

cuatro semanas a pacientes con AR, APs o EA, la concentración máxima se obtuvo en 2-6 días y la concentración sérica en el estado estacionario se alcanzó en la semana 12. La vida media tras la inyección subcutánea oscila de 11 a 14 días. También se ha estudiado la administración i.v.

Se distribuye principalmente en el aparato circulatorio y su distribución extravascular es escasa. En un número limitado de pacientes con AR tratados con golimumab por vía subcutánea durante un periodo de 6 meses, el tratamiento concomitante con MTX redujo el aclaramiento aparente de golimumab aproximadamente en un 36 %. Sin embargo, el análisis farmacocinético poblacional indicó que la administración concomitante de AINEs, corticoesteroides orales o sulfasalazina no afectó al aclaramiento aparente de golimumab.

La vía de eliminación no ha sido descrita, sin embargo, como anticuerpo monoclonal humano (IgG1k), probablemente sea metabolizado por la misma vía que otras inmunoglobulinas, es decir, degradado a pequeños péptidos y aminoácidos. El golimumab no ha sido evaluado en pacientes con alteraciones renales o hepáticas⁽²⁵⁾.

Dosificación

GO se debe administrar por vía subcutánea. La posología es la misma para las 3 indicaciones autorizadas: 50 mg una vez al mes, el mismo día de cada mes, de forma conjunta con MTX, si procede. Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica máxima se alcanza generalmente dentro de las 12 a 14 semanas de tratamiento (después de 3-4 dosis). Se debe reconsiderar continuar con el tratamiento en pacientes en los que no se observe beneficio terapéutico tras ese periodo de tiempo.

En pacientes que pesen más de 100 kg y que no alcancen una respuesta clínica adecuada después de 3 ó 4 dosis, se puede tener en cuenta el aumentar la dosis de GO a 100 mg administrados una vez al mes. Se debe replantear continuar el tratamiento en pacientes en los que no se observe beneficio terapéutico después de recibir entre 3 y 4 dosis adicionales de 100 mg.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años): no se requiere un ajuste de la dosis.

Pacientes pediátricos (<18 años): no está recomendado para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad debido a la ausencia de datos sobre eficacia y seguridad. En casos de Insuficiencia renal y hepática, no se ha

estudiado en esas poblaciones de pacientes y no se pueden hacer recomendaciones.

Efectos adversos

La reacción adversa (RA) más frecuente notificada en los estudios controlados de fase III en AR, APs y EA hasta la semana 16, fue la infección del tracto respiratorio superior, produciéndose en el 7,2% de los pacientes tratados con golimumab, en comparación con el 5,8% de los pacientes control y reacciones en el lugar de la inyección. Las reacciones adversas más graves que se han notificado con GO son infecciones graves (como sepsis, neumonía, TB, infecciones fúngicas invasivas e infecciones oportunistas), trastornos desmielinizantes, linfoma, la reactivación del VHB, ICC, procesos autoinmunes (síndrome de tipo lupus) y alteraciones hematológicas.

Inmunogenicidad. Al igual que otras proteínas, se pueden formar anticuerpos anti-golimumab tras un tratamiento de 24 semanas se han detectado estos anticuerpos en el 4,3% de los pacientes. La formación de anticuerpos antigolimumab parece reducirse al asociar metotrexato al tratamiento (2% vs. 7%). La formación de estos anticuerpos podría incrementar la incidencia de reacciones adversas, especialmente reacciones locales en la zona de administración.

Situaciones especiales

Embarazo: Categoría B de la FDA. La administración de golimumab en ratones y en macacos no dio lugar a toxicidad embrionaria o materna. No se dispone de estudios adecuados y bien controlados en humanos. Es de esperar que golimumab pudiera dar lugar a inmunosupresión en el feto. Su administración sólo se acepta si no existen alternativas terapéuticas más seguras, y los beneficios superan los posibles riesgos.

Se aconseja que las mujeres en edad fértil utilicen métodos anticonceptivos durante el tratamiento, así como en los 6 meses posteriores.

Lactancia: Se desconoce si se excreta con la leche, aunque en la de macaco aparece a concentraciones 400 veces inferiores a las plasmáticas hay que tener en cuenta que ciertas inmunoglobulinas se excretan en leche materna, y ejercen actividades inmunológicas en los lactantes. Se recomienda suspender la lactancia durante el tratamiento, y en los 6 meses posteriores.

Niños: No se ha evaluado la seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años, por lo que se recomienda evitar su utilización.

Ancianos: No se han descrito problemas específicos en ancianos.

Indicaciones

- *Artritis reumatoide*. Tratamiento combinado con metotrexato de pacientes adultos con artritis reumatoide activa, de moderada a grave, cuando el tratamiento con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, incluido metotrexato, no haya sido eficaz.
- *Artritis psoriásica*. Tratamiento en monoterapia o combinado con metotrexato de pacientes adultos con artritis psoriásica activa y progresiva cuando el tratamiento con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, incluido metotrexato, no haya sido eficaz. Golimumab ha recibido en este año la aprobación por parte de la Comisión Europea para una nueva indicación en el tratamiento de artritis psoriásica activa y progresiva para reducir el grado de progresión del daño articular periférico, medido a través de rayos X, en pacientes con artritis psoriásica.
- *Espondilitis anquilosante*. Tratamiento de adultos con espondilitis anquilosante activa y grave, que no hayan respondido adecuadamente al tratamiento convencional.

Actualmente también esta en fase de investigación clínica en pacientes con asma severo persistente no controlado, colitis ulcerosa y en la sarcoidosis.

Ensayos clínicos

En el informe EPAR de la EMA se describen 5 ensayos clínicos pivotaes fase III (todos ellos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, multicéntricos e internacionales) para las distintas indicaciones que tiene aprobadas Golimumab. Tres de ellos se realizaron en pacientes con *artritis reumatoide activa (AR)*.

Pacientes con Artritis Reumatoide

En el ensayo *GO-BEFORE* se estudiaron pacientes con AR y no tratados anteriormente con MTX, mientras que en el ensayo *GO-FORWARD* participaron pacientes con actividad de su AR a pesar del tratamiento previo con MTX y en el ensayo *GO-AFTER* se estudió a pacientes con una actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento previo con terapia biológica con anti-TNF. No existen ensayos clínicos comparativos con anti-TNF u otras terapias biológicas.

Paciente con Artrópata psoriasisica en el estudio *GO-REVEAL*.

Estudios en Espondilitis Anquilosante *GO-RAISE*.

DENOSUMAB

(Prolia 60 mg)

Estructura química y mecanismo de acción

Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG2 producido en una línea celular de mamíferos CHO mediante tecnología del ADN recombinante, con alta afinidad y especificidad por el RANKL, impidiendo la unión del RANKL con su receptor RANK, responsable de la activación del factor nuclear NF- κ B en las células de estirpe osteoclastica. Así la unión del denosumab al RANKL evita la interacción del RANKL/RANK, inhibiendo la formación, la función y la supervivencia de los osteoclastos, lo que a su vez provoca una disminución de la resorción ósea en el hueso trabecular y cortical^(26,27).

Es pues el tratamiento que imita la OPG (osteoprotegerina), el mecanismo de protección natural de los huesos del organismo, a fin de dirigirse e inhibir el RANKL de forma específica⁽²⁸⁾.

Los anticuerpos del isotipo IgG2 tienen unas propiedades distintas, así no son buenos activadores del sistema del complemento y de la citotoxicidad dependiente del complemento, parte de la respuesta inmunitaria innata del organismo que destruye las células diana. IgG2 tampoco es un buen activador de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, otro mecanismo inmunitario que elimina células diana⁽²⁹⁾, a la membrana y al RANKL soluble, pero no se espera que tenga ningún efecto directo sobre las células⁽³⁰⁾.

Metabolismo y farmacocinética

El mecanismo de absorción, biodisponibilidad y distribución no esta bien definido, y se piensa que puede ser como en otros anticuerpos monoclonales administrados por vía subcutánea: absorción por vía linfática, drenaje al sistema sanguíneo y biodisponibilidad entre el 50-100%. El aclaramiento es lento con una semivida de 26 días y se efectúa probablemente por el sistema reticuloendotelial, parece no ser excretado por riñón.

No se ha observado ninguna acumulación con el paso del tiempo tras administrar dosis múltiples de 60 mg por vía subcutánea cada seis meses.

En un estudio de fase 1, en mujeres posmenopáusicas sanas y utilizando NTX urinario como

marcador de resorción, se observó que la administración única de diferentes dosis de denosumab por vía subcutánea (0,01-3,0 mg/kg) producía una reducción del marcador de forma dosis dependiente y se mantenía durante un total de seis meses⁽³¹⁾.

La reversibilidad del denosumab cada 6 meses se demostró en un estudio de fase II mediante la atenuación de la reducción del telopeptido C de tipo I serico (sCTX-1).

Se observó en otro estudio que la dosis de 60 mg la concentración de denosumab se había reducido al 95% y el nivel del turnover óseo se fue recuperando, la farmacocinética no es lineal y se observaron tres fases:

- Una de absorción prolongada a los 5-21 días tras la administración.
- Una vida media prolongada de hasta 32 días.
- Una fase terminal rápida cuando la concentración es inferior a 1.000 ng/ml.

La farmacocinética de denosumab no se vio afectada por la formación de anticuerpos de unión a denosumab y fue similar en hombres y mujeres, utilizando un inmunoanálisis sensible, <1% de los pacientes tratados con denosumab durante un periodo de hasta 5 años dieron un resultado positivo para anticuerpos de unión no neutralizantes sin evidencia de alteración en la formación, la toxicidad o la respuesta clínica. La edad (28-87 años), la raza y el tipo de enfermedad (masa ósea baja u osteoporosis, cáncer de próstata o mama) no parece que afecten la farmacocinética.

Dosificación

La dosis recomendada de denosumab es de 60 mg administrados en una única inyección subcutánea una vez cada 6 meses en el muslo, abdomen o la parte posterior del brazo.

Los pacientes deben tomar los suplementos adecuados de calcio y vitamina D. No se requiere ajustes en insuficiencia renal ni insuficiencia hepática. No está recomendado en pacientes pediátricos (<18 años) ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia del DN en estos pacientes y en estudio de animales se ha visto una inhibición del crecimiento óseo y falta de aparición de dentición.

Indicaciones

- Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de fracturas, denosumab reduce significativamente el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de caderas.

- Tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata con riesgo elevado de fracturas en hombres con cáncer de próstata sometidos a supresión hormonal, el fármaco reduce significativamente el riesgo de fracturas vertebrales.

Contraindicaciones

- Hipocalcemia
- Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.

Advertencias y precauciones

Es importante que todos los pacientes reciban un aporte adecuado de calcio y vitamina D, la hipocalcemia debe corregirse antes de iniciar el tratamiento y se recomienda la monitorización clínica de los niveles de calcio en paciente con predisposición a la hipocalcemia.

Pueden presentar infecciones cutáneas principalmente celulitis. Se han notificado casos de ONM (osteonecrosis mandibular) en ensayos clínicos realizados en pacientes con cáncer avanzado tratados con una dosis de denosumab mensual de 120 mg y en raras ocasiones, se han notificado casos de ONM en estudios clínicos en pacientes que recibían una dosis de 60 mg de denosumab cada 6 meses para la osteoporosis. En pacientes con factores de riesgo concomitantes se debe considerar la realización de una revisión dental con un tratamiento odontológico preventivo apropiado antes de iniciar el tratamiento y mantenerse una buena práctica de higiene bucal.

En el estudio principal FREEDOM, con el más alto número de pacientes, en el estudio de Miller et al Bone 2008; 43:222-9, con una duración de cuatro años, no hubieron diferencias en cuanto a los procesos neoplásicos ni con las infecciones con respecto al placebo, en FREEDOM no apareció ningún caso de fractura atípica de fémur ni osteonecrosis de mandíbula. hubo un aumento de reacción eccematosa (3,0 vs 1,7%) y de celulitis (0,3 vs 0,1) Cummings SRN Engl J Med 2009;361:756-65.

Fertilidad, embarazo y lactancia

No se dispone de datos sobre el uso de denosumab en mujeres embarazadas y por lo tanto no está recomendado su uso en esta situación.

Se desconoce si el denosumab se excreta en la leche materna y no hay datos disponibles del efecto del denosumab sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos ni indirectos relativos a la fertilidad.

Tabla 6. **reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos de fase II y III, controlados con placebo, en mujeres con osteoporosis posmenopáusica y en pacientes con cáncer de mama o próstata que recibían tratamiento de deprivación hormonal**

Clasificación de órganos del Sistema MedDRA	Categoría de frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Frecuentes • Frecuentes • Poco frecuentes • Poco frecuentes • Poco frecuentes 	<ul style="list-style-type: none"> • Infección del tracto urinario • Infección del tracto respiratorio superior • Diverticulitis • Celulitis • Infección del oído
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy raras	Hipocalcemia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Ciática
Trastornos oculares	Frecuentes	Cataratas
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Estreñimiento
Trastornos de piel y tejido celular subcutáneo	<ul style="list-style-type: none"> • Frecuentes • Poco frecuentes 	<ul style="list-style-type: none"> • Erupción cutánea • Eccema
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Dolor en las extremidades

No está recomendado en pacientes pediátricos (<18 años) ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia del DN en estos pacientes y en estudio de animales se ha visto una inhibición del crecimiento óseo y falta de aparición de dentición. , por lo tanto el tratamiento con denosumab puede deteriorar el crecimiento óseo en niños con placas de crecimiento abiertas e inhibir la dentición⁽³²⁾.

Interacciones con otros medicamentos

No se han realizado estudios de interacciones, no hay datos de la administración conjunta de denosumab y tratamiento hormonal sustitutivo (estrógenos), sin embargo la posibilidad de interacción farmacodinámica se considera muy baja.

En mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, no se modificó la farmacocinética y farmacodinámica de denosumab con el tratamiento previo con alendronato, según los datos de un estudio previo de transición de alendronato a denosumab.

Estudios clínicos

Estudios Fase II de denosumab

McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al. AMG 162 Bone Loss Study Group. Denosumab in postmenopausal women with bone mineral density. N Engl J med. 2006; 354:821-831.

Para definir la dosis óptima del denosumab para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, aleatorizado y controlado con placebo incluyó 412 mujeres con baja masa ósea, se dividieron en 8 grupos de tratamiento a doble ciego y un grupo abierto, la variable principal del estudio fue el porcentaje de cambio de DMO en la columna lumbar a los 12 meses. Se ampliaron grupos de tratamiento específicos de este estudio para evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo y los efectos de interrupción del tratamiento.

Se valoró también la discontinuación del tratamiento y el reinicio del mismo, se vio la rápida acción del denosumab en la reducción de los marcadores de resorción ósea y en el incremento de la DMO, así como la eficacia a largo plazo y la reversibilidad de su acción.

Estudios Fase III

FREEDOM (Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every 6 months). Cummings SR N Engl J Med 2009; 361:756-65. Es el estudio principal donde el objetivo fue valorar la eficacia del denosumab en comparación con el placebo en la reducción de las fracturas vertebrales en la osteoporosis posmenopáusica a los 36 meses. Los objetivos secundarios incluyeron

el tiempo en que se produce la primera fractura no vertebral y cadera.

DEFEND (Denosumab FortifiEs boNe Density). Bone HG J. C Endocrinol Metab. 2008; 93:2149-57. El objetivo principal fue observar los cambios porcentuales de DMO lumbar a los dos años de tratamiento con denosumab 60 mg s.c. o placebo, el grupo de tratamiento activo aumento 6,5% mientras que el de placebo disminuyo 0,6%.

DECIDE (Determining Efficacy: Comparación of Initiating Denosumab versus alEndronate). Cambios en la DMO de cadera total fue el objetivo principal a los 12 meses siendo la diferencia significativa. El tratamiento con denosumab redujo más los marcadores de formación y resorción ósea.

STAND (Study of transitioning from Alendronate to Denosumab. Kendler DL, Roux C J Bone Miner Res. 2010; 25:72-81 para valorar la sustitución del alendronato por denosumab en la DMO de cadera total.

También hay estudios de calidad ósea mediante QTC tomografía cuantitativa computerizada, midiendo el radio ultradistal con respecto al placebo y alendronato, encontrándose un aumento superior de la DMO, del contenido mineral óseo del espesor de la cortical. En el estudio histomorfométrico con biopsias de cresta iliaca apareadas en el estudio FREEDOM, se observó un descenso de los parámetros de resorción sin efectos deletéreos en la mineralización ni el depósito del hueso lamelar

Denosumab en la artritis reumatoide

Los pacientes con artritis reumatoide presentan valores altos de RANKL por lo tanto la acción del denosumab estaría indicada para disminuir la actividad osteoclastica de estos pacientes

BIBLIOGRAFÍA

1. Lopez Estebanz JL. Etanercept. Estructura química, farmacocinética y mecanismo de acción. *Actas Dermosifiliogr* 2005;96 Suppl 3:2-9.
2. Lee H, Kimko HC, Rogge M, Wang D, Nestorov I. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of etanercept using logistic regression analysis (abstract). *Clin Pharmacol Ther* 2002;71:P84.
3. Kremer JM, Spencer-Green GT, Hanna RK, Korth-Bradley JM. Enbrel (etanercept) pharmacokinetics in patients with arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;34:161-4.
4. Nestorov I, Lee H, Kimko HC, Rogge M, Wang D, Peck CC. Clinical trial simulation of a 50 mg once weekly subcutaneous dosing regimen with etanercept (Enbrel) [abstract]. *Ann Rheum Dis* 2002;61 Suppl 1:71.
5. Keystone EC, Schiff SH, Kremer JM, Kafka F, Lovy M, De Vries T, et al. Once-weekly administration of 50 mg etanercept in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheum*. 2004;50:353-63.
6. Moreland LW, Baumgartner, Schiff MH, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1997; 337:141.
7. Mann DL, McMurray JJ, Packer M, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation* 2004 ; 109:1594.
8. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum* 2001;44:2862.
9. Humira [Ficha Técnica]. Abbott Park, IL: Abbott . Marzo 2011.
10. Van der Heijde D, Schiff MH, Sieper J, et al; ATLAS Study Group. Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long term results from the ATLAS trial. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:922-929.
11. Palframan R, Airey M, Moore A, Vugler A, Nesbitt A. Use of biofluorescence imaging to compare the distribution of certolizumab pegol, adalimumab, and infliximab in the inflamed paws of mice with collagen-induced arthritis. *J Immunol Methods*. 2009 Aug 31;348(1-2):36-41.
12. Veronese FM, Mero A. The impact of PEGylation on biological therapies. *Bio Drugs*. 2008; 22 (5): 315-29.
13. Nesbitt A, Fossati G, Bergin M, Stephens P, Stephens S, Foulkes R, Brown D, Robinson M, Bourne T. Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): In vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(11): 1323-1332.
14. Keystone E, Van Der Heijde D, Mason Jr D., Landewé R, Van Vollenhoven R, Combe B, Emery P, Strand V, Mease P, Desai C, Pavelka K. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: Findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum*. 2008; 58(11): 3319-3329.
15. Smolen J, Landewé RB, Mease P, Brzezicki J, Mason D, Luijckens K, van Vollenhoven RF, Kavanaugh A, Schiff M, Burmester GR, Strand V, Vencovsky J, van der Heijde D. Efficacy and safety of certolizumab

- pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):797-804.
16. Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven RF, Borenstein D, Box J, Coteur G, Goel N, Brezinschek HP, Innes A, Strand V. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):805-11.
 17. Mease PJ. Certolizumab pegol for rheumatoid arthritis: effective in combination with methotrexate or as monotherapy. *International Journal of Clinical Rheumatology*. 2009;4(3): 253-266.
 18. Keystone EC, Fleischmann R, Smolen J, Strand V, Landewe R, Combe B, Mease P, Ansari Z, van der Heijde D. Sustained efficacy of certolizumab pegol added to methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: 2-year results from the RAPID 1 trial. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 (Suppl3): 237 (Abstract).
 19. Smolen JS, van Vollenhoven RF, Kavanaugh A, Goel N, Fichtner A, Strand V, Vencovsky J, van der Heijde D. Efficacy and safety of Certolizumab pegol plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: 3-Year data from the RAPID 2 study. *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl3):528.
 20. Ficha técnica de Certolizumab pegol.
 21. Shealy D, Cai A., Lacy E. et al. Characterization of golimumab (CNTO 148), a novel monoclonal antibody specific for human TNF-alpha. *Arthritis Rheum* 2007, 56 (9, Suppl).
 22. Kay J, Matterson EL, Dasgupta B, et al. Golimumab in patients with rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum*. 2008;58:964-975.
 23. Visvanathan S, Wagner C, Rojas J, et al. E-selectin, interleukin 18, reum amyloid A, and matrix metalloproteinase 9 are associated with clinical response to golimumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *J. Rheumatol.* 2009;36:1371-1379.
 24. Xu Z, Wang, Q, Zhuang, Y et al. Subcutaneous bioavailability of golimumab at 3 different injection sites in healthy subjects. *J. Clin Pharmacol* 2009.
 25. Simponi®. Summary of Product Characteristics (SPC). 2009.
 26. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*. 2003; 423:337-342.
 27. Kostenuik PJ. Osteoprotegerin and RANKL regulate bone resorption, density, geometry and strength. *Curr Opin Pharmacol.* 2005; 5:618-625.
 28. Hofbauer LC, Schoppet MS. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA*. 2004; 19:1059-66.
 29. Rao CV. *Immunology a Textbook*. Harrow, Middlesex, UK: Alpha Science International Ltd 2005.
 30. Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ. Receptor activator of nuclear factor KB ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr Rev*. 2008; 29:155 =192.
 31. Mclung PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, et al. A single-dose placebo-controlled study AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2004;19:1059-1066.
 32. Ficha técnica de denosumab laboratorios Amgen S.A.