



UNIDAD XOCHIMILCO
DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

Alumna: Guerrero Mendoza Yulissa

Matrícula: 2172028823

Carrera: Química Farmacéutica Biológica

Proyecto Genérico: Evaluación de productos relacionados con la salud

Etapas: Evaluación fármaco-toxicológica de compuestos activos

Informe del Servicio Social

Uso de anticuerpos monoclonales para el tratamiento de Artritis Psoriásica (APs)

Lugar realización: Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco

Asesor interno: M en C Felipe Mendoza Pérez No. Eco. 7183

Fecha de inicio: 05 de Agosto del 2021

Fecha término: 05 de Marzo del 2022

Uso de anticuerpos monoclonales para el tratamiento de Artritis Psoriásica (APs)

Introducción

Sistema inmune

El sistema inmunitario (SI) es la defensa del cuerpo más importante contra organismos patógenos y algunos otros agentes invasores, está compuesto por células, proteínas, tejidos y órganos que actúan en sinergismo para reconocer y eliminar de manera específica invasores extraños con la capacidad de causar una enfermedad.

La protección conferida por el SI puede dividirse en dos categorías: La respuesta innata (natural, no específica) que es la primera línea de defensa en la que participan barreras anatómicas físicas, químicas y distintos grupos celulares como los fagocitos mononucleares compuesto por monocitos, macrófagos y células dendríticas, los cuales son células con capacidad fagocítica y son los encargados de reparar tejidos dañados, sirven además como células presentadoras de antígeno (Ag) y sintetizan citosinas que se encargan de los procesos inflamatorios del organismo (Kuby *et al.*, 2020 & Villar, 2019); las células Natural Killer (NK) y los fagocitos polimorfonucleares (mastocitos, eosinófilos, neutrófilos y basófilos) que, como su nombre lo indica es un sistema caracterizado por la acción de células inmunitarias que contienen múltiples núcleos y gránulos con enzimas que son liberadas durante las infecciones, reacciones alérgicas y asma. (NIH, 2019) Todos los distintos grupos celulares de esta línea de defensa son los encargados de liberar factores humorales, colectinas, interferones, quimiocinas y sistema de complemento que ayudan a eliminar o neutralizar agentes patógenos. (Juárez, 2013) Por otro lado la respuesta adaptativa (adquirida, específica) se activa hasta que existe un reto antigénico para el organismo, contiene un mecanismo mucho más evolucionado y tiene alta especificidad por lo que es capaz de recordar y responder con mayor intensidad a exposiciones repetidas de los agentes patógenos.

Los elementos principales de este tipo de respuesta son los linfocitos B que contienen en su membrana el receptor de células B (BCR) constituido por un fragmento común para todos los linfocitos B y otro distinto conocido como porción variable, la cual es una inmunoglobulina que permite que el BCR de cada linfocito sea único, por lo que puede reconocer un número casi infinito de Ag's. Una vez que ocurre la interacción Ag-Ac los linfocitos B tienen la capacidad de diferenciarse en dos tipos de células, células de memoria, que son capaces de sintetizar Acs de memoria que se encargaran de activar una respuesta inmune más rápida y eficaz

una vez que se presente una reexposición ante un Ag ya conocido o bien, pueden convertirse en plasmocitos (células especializadas en la fabricación y secreción de Ac circulantes), sin embargo este tipo de linfocitos no es capaz de penetrar la célula para su eliminación por lo que una vez que el Ag ha sido marcado por los Acs los linfocitos T serán los encargados de atacar a las células diana, además estos últimos juegan un papel importante como mediadores de la respuesta inmune celular dirigida principalmente contra agentes que se replican dentro de la célula como los virus y, a diferencia de los linfocitos B estos necesitan que el Ag sea presentado por una molécula del complejo principal de histocompatibilidad (CMH). Los linfocitos T pueden ser clasificados según sus funciones encontrando así dos tipos principalmente (NIH, 2018 & ELSEVIER, 2018)

- Linfocitos T citotóxicos (TCD8⁺): Encargados de identificar los péptidos presentados por las moléculas de CMH de clase I y destruyen las células infectadas
- Linfocitos T cooperadores (TCD4⁺): Detectan péptidos presentados por las moléculas de CMH de tipo II y activan otras células del sistema inmune mediante la secreción de citoquinas, estos a su vez se encuentran subdivididos en:
 - Th1: Asociados a la protección contra patógenos intracelulares y autoinmunidad
 - Th2: Respuesta frente a patógenos extracelulares y parásitos, además de alergias y asma
 - Th17: Protección frente a patógenos extracelulares y hongos, así como el desarrollo de enfermedades autoinmunes. (Abbas, *et al* 2018)

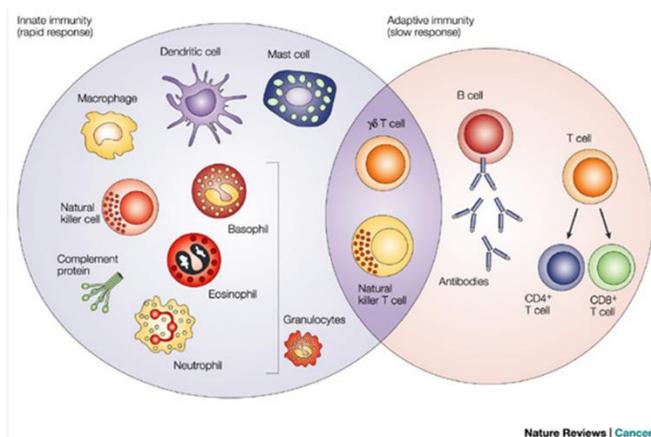


Figura 1. Células principales del Sistema Inmunitario (Obtenida de Sánchez, 2018)

Sin embargo, pese a que el SI está diseñado para proteger a nuestro organismo y ha sido considerado uno de los organismos más perfectos conocidos hasta el

día de hoy pueden existir causalidades internas o externas que pueden generar errores en él formando así tres clases de alteraciones en el SI:

Tabla 1. Clasificación de las disfunciones del SI

Inmunodeficiencias	Primarias: Defecto intrínseco de las células del sistema (Síndrome de DiGeorge, Hipogammaglobulinemia) (Abbas, <i>et al</i> 2018)
	Secundarias: Agente externo que produce un daño (VIH) (Abbas, <i>et al</i> 2018)
Enfermedades alérgicas	Alteración por una respuesta excesiva ante la exposición a los Ag's del entorno. (Abbas, <i>et al</i> 2018)
Enfermedades autoinmunes	Respuesta inadecuada del SI, error en el reconocimiento de lo propio (lupus, artritis reumatoide, etc.) (Sánchez, 2018)

En el siglo XX se acuñó la definición de “horror autotóxico” al fracaso de la tolerancia frente a lo propio en el organismo generando una activación de linfocitos autoreactivos que, dependiendo de la distribución de los autoantígenos que se reconozcan pueden generar enfermedades específicas de órganos o en su defecto de tipo sistémicas como es el caso de la diabetes tipo I, la esclerosis múltiple, el lupus eritematoso sistémico, psoriasis y artritis reumatoide, hoy conocidas como enfermedades autoinmunes, las cuales ocurren debido a que, pese a existir mecanismos primarios que permiten eliminar clonas de células con receptores que reconocen Ags propios antes de llegar a la periferia o bien secundarios que se encargan de eliminar o inactivar aquellos linfocitos que lograron llegar a los tejidos linfoides, algunas clonas celulares reactivas que evaden estos mecanismos de defensa pueden presentar Ag de alguna forma alterna produciendo destrucción tisular de forma directa mediada por células T lo que produce una reacción inflamatoria crónica y progresiva. (Abbas *et al* 2018 & Kuby *et al* 2020)

Artritis psoriásica (APs)

Es una enfermedad heterogénea autoinmunitaria de las articulaciones que se presenta en aproximadamente un 10% de pacientes que padecen psoriasis en la piel, afecta al sistema músculo esquelético, piel, uñas, articulaciones axiales y periféricas y las entesis (región en la que un tendón, ligamento o fascia muscular se une al hueso), suele aparecer en personas de entre 30-50 años siendo la afectación

entre hombres y mujeres de 1:1 (Sufka, 2019 & Arredondo, *et al.* 2020) Actualmente la patogénesis de la enfermedad es incierta, sin embargo, se han identificado factores genéticos, inmunológicos y ambientales implicados en la aparición de la enfermedad, por ejemplo fumar, la obesidad, el estrés e inclusive infecciones mal tratadas han estado implicadas en el desarrollo de la enfermedad.

En cuanto a factores genéticos diversos estudios han demostrado que los polimorfismos en el complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) son responsables del 40% de los casos de la enfermedad entre la población, sin embargo, actualmente se sabe que la susceptibilidad de HLA pueden definir diferentes subtipos específicos de la enfermedad, por ejemplo el alotipo HLA-B*27:05:02 se encuentra asociado con entesis, dactilitis y sacroileitis simétrica mientras que el alotipo HLA-C*07:01:01 y HLA-B*08:01:01 se encuentran relacionados con deformidad, sacroileitis asimétrica y dactilitis, algunos otros encontrados hasta el día de hoy pueden visualizarse en la tabla 2.

Tabla 2. Genes involucrados en la patogenia de la APs

Gen	Locus	Función patogénica
<i>HLA-B</i>	6	Presenta péptidos a las células T-CD8+
<i>HLA-Cw6</i>	6p21.3	Marcador de susceptibilidad
<i>RUNX1</i>	17q25	Factor de transcripción que promueve la diferenciación de células Th17
<i>IL12B</i>	5q33.3	Expresado por macrófagos activados que actúan como inductores esenciales de Th1 en el desarrollo celular
<i>TNFAIP3</i>	6	Promueve la supervivencia de células T-CD4+; asociado con inflamación en enfermedades autoinmunes
<i>PTPN22</i>	1p13	Tirosina fosfatasa específica de linfocitos que regula la activación de diversas células inmunitarias
<i>IL23R</i>	1p32.1-1p31.2	Activa y mantiene células T-CD8+ y Th17
<i>IL13</i>	5q31.1	Media células inmunitarias Th2; gen relacionado en la interacción ambiental con el tabaco

(Douglas, *et al* 2018)

Pese a que existen múltiples marcadores inmunológicos como los ya antes mencionados hasta el día de hoy no se ha identificado uno de uso exclusivo y confiable de la enfermedad, sin embargo, entre los distintos procesos inflamatorios de enfermedades autoinmunes la carbamitación es una modificación postranscripcional característica de la enfermedad en la que el SI genera Acs contra las proteínas carbamitadas, un ejemplo es la proteína LL37-carbamitada actualmente conocida como autoantígeno y estrechamente relacionada con la

severidad de la enfermedad, además se ha inferido un papel importante de las células B que generalmente se encuentran disminuidas en la enfermedad por lo que inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF- α) utilizados en el tratamiento ayudan a aumentar la producción de células B y que además ayudan a la subsecuente degradación de tejido óseo y cartilaginoso que destruyen el cartilago articular y producen la afectación ósea. (Arredondo *et al.* 2020 & Douglas *et al.* 2018)

Epidemiología

La psoriasis afecta a 2-3% de la población mundial y la APs afecta incluso al 30% de estos pacientes, además de que se puede encontrar asociada a otras enfermedades como diabetes, enfermedades cardiovasculares, síndromes metabólicos, depresión y ansiedad. La Asociación Mexicana Contra la Psoriasis (AMCPSO) calcula que en México hay aproximadamente 2.5 millones de personas afectadas, por lo que la APs actualmente se encuentra entre las 10 enfermedades de mayor incidencia en el país. (Alvares *et al.* 2020 & IMSS, 2019)

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas incluyen alteraciones en piel y uñas, artritis periférica, axial, entesitis y dactilitis siendo esta última uno de los signos característicos de la enfermedad ya que consiste en la inflamación dolorosa y asimétrica de los dedos (dedos en forma de salchicha) y que usualmente afecta más al lado derecho que al izquierdo y los pies más que en las manos. La espondiloartropia axial suele predominar en varones mientras que la afección articular periférica en las mujeres.

Las manifestaciones cutáneas preceden a las articulares en 70% de los pacientes con APs y sobrevienen de forma simultánea incluso en 15% de quienes padecen la enfermedad, en la mayoría de los casos suelen ser lesiones poco visibles retroarticulares, interglúteas o umbilicales

En el aparato ungueal las lesiones principales son el puntillero y la onicólisis (desprendimiento de la uña del lecho ungueal) (Sánchez *et al.* 2018)

La afección más común es la forma oligoarticular en articulaciones distales en la mayoría de los casos, sin embargo, La APs produce menos inflamación que la artritis reumatoide, pero genera erosiones, proliferación y fusión en las articulaciones de manera más temprana y rápida que esta última. (Arredondo *et al.* 2020 & Alvares *et al.* 2020)

Diagnóstico

El diagnóstico se establece mediante evaluación radiográfica y de forma clínica, siendo esta un componente clave para la enfermedad, se realizan estudios de inmunoaglutinación que permitan conocer los valores del factor reumatoide sérico y anti-CCP, mostrando resultados normalmente negativos o en títulos bajos por lo que la enfermedad es catalogada como seronegativa, además la punción de articulaciones inflamadas y la consecuente colecta de líquido sinovial permiten diferenciar la artritis psoriásica de otros padecimientos como la gota.

En el caso de la evaluación radiográfica se deben incluir radiografías anteroposteriores y laterales de manos y pies, además de radiografías torácica, lumbar y cervical, aunque no haya síntomas axiales, esto con la finalidad de observar si existe neoformación ósea yuxta-articular. La resonancia magnética y el ultrasonido articular son estudios que sirven para complementar los datos del posible daño en tejidos blandos y sinoviales lo cual es de suma importancia especialmente en etapas tempranas de la enfermedad ya que de esta forma se asegura un tratamiento oportuno para la mejora de la calidad de vida del paciente. (Arredondo *et al.* 2020)

Tratamiento

El tratamiento debe enfocarse en el dominio más afectado, en el caso de pacientes con enfermedad leve, es decir aquellos pacientes con afecciones en menos de 4 articulaciones, sin daño articular y con mínima afección funcional suelen utilizarse AINEs ya que alivian el dolor y la inflamación articular, sin embargo, suelen causar muchos efectos secundarios y no inhiben el avance de la enfermedad, por lo que su uso se remite al tercer mes. La *European League Against Rheumatism* (EULAR) recomienda considerar la adición de fármacos modificadores de enfermedad convencionales (FARMEc) una vez que los AINEs han sido suspendidos, entre los medicamento más utilizados se encuentran el metotrexato que es el fármaco de primera línea recomendado por la EULAR la sulfasalazina y la leflunomida el cual ha sido el único medicamento que ha mostrado eficacia en estudios control vs placebo doble ciego.

En caso de no remitir o haber tenido datos de pronósticos adversos se comienzan a utilizar fármacos modificadores de la enfermedad biológicos (FARMEb) como inhibidores de TNF- α , IL-12/ o IL-17A observados en la tabla 3 (Arredondo *et al.* 2020 & Anda, 2019)

Tabla 3. Sitio de acción y estado de aprobación de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos

FARMEb		Propiedad	Estado de aprobación
--------	--	-----------	----------------------

	Sitio de acción			
Adalimumab	TNF- α	Ac. humano	Monoclonal	EMA, FDA
Infliximab		Ac. quimérico	Monoclonal	EMA, FDA
Golimumab		Ac. humano	Monoclonal	EMA, FDA
Ustekinumab	IL-12 IL-23	Ac. humano	Monoclonal	EMA, FDA
<i>Secukinumab</i>	IL-17A	Ac. humano	Monoclonal	EMA, FDA
<i>Ixekizumab</i>		Ac. humanizado	Monoclonal	EMA, FDA
<i>Brodalumab</i>		Ac. humano	Monoclonal	Fase 2
<i>Guselkumab</i>	IL-23	Ac. humano	Monoclonal	Fase 3, aplicación EMA y FDA (2019)

(Anda, 2019 & Arredondo, et al 2020)

Anticuerpos monoclonales.

Los anticuerpos monoclonales son inmunoglobulinas modificadas, específicamente diseñadas para actuar frente a dianas concretas e interrumpir un determinado proceso patológico, estimular una acción celular determinada o desviar un mecanismo celular hacia una vía de interés. (Anda, 2019) Son elaborados por tecnología hibridoma que permite obtener células híbridas de la fusión de un linfocito B con células de mieloma (células cancerígenas inmortales de reproducción rápida), inicialmente los linfocitos B eran tomados de ratones pero esto limitaba su uso clínico principalmente por los efectos adversos que se producían al ser de origen no humano, sin embargo, gracias a la tecnología de DNA recombinante se desarrollaron anticuerpos monoclonales en los que se reemplazaron porciones del Ac por proteínas humanas, por lo que hoy en día podemos encontrar 4 tipos de Ac's monoclonales (ver figura 2) siendo los dos últimos los más utilizados y comerciales, en la actualidad, como es el caso de los FARMEb destinados al tratamiento de procesos reumatológicos usualmente incurables como es el caso de la APs. (Anda, 2019 & Arredondo *et al.* 2020)

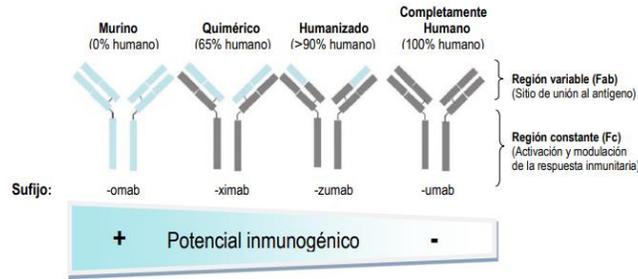


Figura 2. Tipos de anticuerpos monoclonales según su origen (Obtenida de Anda, 2019)

Metodología

Se realizó una revisión bibliográfica en inglés y español de documentos científicos dedicados a las nuevas terapias con anticuerpos monoclonales para el tratamiento de artritis psoriásica. Consultando las bases de datos como PubMed, NCBI, SpringerLink, ELSIVER, SciELO y ClinicalTrials. Utilizando para la búsqueda palabras clave como: Artritis psoriásica (APs), anticuerpos monoclonales, enfermedad autoinmune, psoriasis y FARMEb.

Resultados; FARMEb

Los FARMEb se encuentran diseñados para ejercer su efecto terapéutico dirigiéndose a dianas concretas (véase tabla 4), desafortunadamente el tratamiento con medicamentos biológicos resulta muy caro por lo que es necesario racionalizar su uso para brindar tratamiento a un mayor número de pacientes. (Anda, 2019)

Tabla 4. Mecanismo de acción, costo aproximado en México, función de la diana, ventajas y desventajas de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos (FARMEb) dirigidos en APs.

Fármaco	Mecanismo	Función de la diana terapéutica	Ventajas	Desventajas
<p><i>Adalimumab</i> (40 mg SC c/ 2 semanas) (Anda, 2019)</p> <p>Costo aproximado: ~ 11,206</p>	<p>Ac. Monoclonal de tipo IgG1 que bloquea la función biológica del TNF soluble y unido a membranas e impide su interacción con los receptores de la superficie celular p55 y p75.</p> <p>(López <i>et al</i> 2016 & Anda, 2019)</p>	<p>Proteína del grupo de las citoquinas liberadas por las células del sistema inmunitario. involucrada en la</p>	<p>Es una alternativa segura para su uso en embarazo y lactancia, puede ser utilizado en combinación con metotrexato y permite el reajuste de dosis para artritis idiopática juvenil, fue uno de los primeros anticuerpos utilizados por lo que en la actualidad se cuentan con varios biosimilares lo que facilita su acceso económico, mejora eficazmente la inflamación articular, mejora los factores</p>	<p>Puede producir insuficiencia cardíaca y reacciones de hipersensibilidad, así como neutropenia que favorece las infecciones severas como sepsis, puede producir la exacerbación de enfermedades desmielinizantes</p> <p>(Anda, 2019 & Ávila <i>et al</i> 2018)</p>

		reacción de fase aguda inducida por la inflamación, reclutar otros mediadores proinflamatorios	hematológicos alterados (Ávila <i>et al</i> 2018 & López <i>et al</i> 2016)	
<p><i>Infliximab</i></p> <p>(5 mg/kg IV en 0, 2 y 6 semanas, luego c/8 semanas)</p> <p>(Arredondo <i>et al</i> 2020)</p> <p>Costo aproximado: ~ 17,500</p>	<p>Ac. Monoclonal de tipo IgG1/k de unión selectiva a TNF-α</p> <p>(Elewski <i>et al</i> 2020)</p>	<p>después de su liberación, así como puede tener un papel en la producción de metaloproteasas y la subsecuente degradación de tejido óseo y cartilaginosa. (Anda, 2019 & Arredondo <i>et al</i> 2020)</p>	<p>Mejora significativa en el deterioro articular, permite la complementación con otros medicamentos como el metotrexato y es eficaz en dactilitis y entesis, siendo uno de los medicamentos con menores efectos secundarios. (Elewski <i>et al</i> 2020)</p>	<p>Su administración vía I.V. no permite la administración por el propio paciente, existe un riesgo elevado de infección por hepatitis B y aumenta el riesgo de tuberculosis</p> <p>(Anda, 2019 & Elewski <i>et al</i> 2020)</p>
<p><i>Golimumab</i></p> <p>(50 mg c/ mes)</p>	<p>Ac. Monoclonal de tipo IgG1/k de unión selectiva a TNF-α</p> <p>(Elewski <i>et al</i> 2020)</p>		<p>Se ha observado eficacia sostenida y seguridad en tratamiento a largo plazo, mejora significativamente el deterioro articular y muestra persistencia</p>	<p>Puede producir enfermedades desmielinizantes y reacción en el lugar de administración, reduce la capacidad para combatir infecciones y aumenta</p>

<p>(Arredondo <i>et al</i> 2020)</p> <p>Costo aproximado: ~ 29,970</p>			<p>sobre otros anti-TNF-α, permite su aplicación mensual con el mismo efecto terapéutico, puede ser utilizado en combinación con otros medicamentos como AINES y FARME. (Govoni <i>et al</i> 2017)</p>	<p>el riesgo de infecciones graves por hongos, bacterias o virus, puede provocar sensibilidad al sol y formación de moretones. (Anda, 2019; & Arredondo, <i>et al</i> 2020 & Govoni <i>et al</i> 2017)</p>
<p>Secukinumab</p> <p>(300 mg SC, en 0, 1, 2, 3 y 4 semanas, luego c/4 semanas)</p> <p>(Anda, 2019 & Arredondo <i>et al</i> 2020)</p> <p>Costo aproximado: ~30,752</p>	<p>Ac. Monoclonal de tipo IgG1/k, su unión selectiva específica hacia IL-17A inhibe la interacción con el receptor IL-17A.</p> <p>(Holko, <i>et al</i> 2018)</p>	<p>Citocina proinflamatoria producida por los linfocitos Th17, TCD8+ y células NK</p>	<p>Utilizado en pacientes que no toleraron tratamiento con anti-TNF o con una respuesta inadecuada a los mismos; puede ser utilizado en pacientes que padecen enfermedad de Crohn, restaura rápidamente el suero Dkk-1 (antagonista de la señalización de Wnt) en la APs, es uno de los tratamientos más</p>	<p>Hasta el día de hoy no se han publicado estudios directos sobre la eficacia relativa de este medicamento; solo puede ser utilizada en pacientes con APs leve a moderada (Holko <i>et al</i> 2018)</p>

		considerada como uno de los principales inductores de la hiperplasia epidérmica y modificadores de la diferenciación epidérmica a través de la formación de factor nuclear κB (NFκB), actúa como quimioatrayente para neutrófilos y monocitos, y estimular la liberación de metaloproteasas de matriz, actúa en sinergia con TNF-α para inducir la producción de citoquinas proinflamatorias IL-6, IL-8, IL-1β	efectivos para tratar dactilitis (Arredondo <i>et al</i> 2020; Bogdanos <i>et al</i> 2019 & Holko <i>et al</i> 2018)	
<p><i>Ixekizumab</i></p> <p>(160 mg SC en 0 semana, luego 80 mg SC c/4 semanas)</p> <p>(Anda, 2019; Blauvelt <i>et al</i> 2020 & Logo, 2019)</p> <p>Costo aproximado: ~ 27,700</p>	<p>Ac. Monoclonal de tipo IgG4 con unión de alta afinidad y especificidad a los ligandos IL-17A e IL-17A/F para neutralización de la acción de la IL-17.</p> <p>(Anda, 2019 & Behrens <i>et al</i> 2020)</p>	<p>(Bogdanos <i>et al</i> 2019; Braun <i>et al</i> 2017 & Logo, 2019)</p>	<p>Estudios recientes han demostrado que a mayor dosis de Ixekizumab (80mg c/2 semanas) mejoran significativamente la progresión del daño estructural en pacientes con dactilitis y entesis, además de la eliminación total de la psoriasis cutánea.</p>	<p>Presenta mayores efectos adversos (hipersensibilidad, eritemas, náuseas, vómito, etc.) en comparación con ac monoclonales que actúan sobre TNF-α, aumenta la probabilidad de infección por <i>Candida albicans</i> debido a que IL-17A participa integralmente en las defensas de la</p>

			(Arredondo <i>et al</i> 2020 & Behrens <i>et al</i> 2020)	mucosa contra este tipo de bacterias. (Behrens <i>et al</i> 2020 & Braun <i>et al</i> 2017)
<p><i>Brodalumab</i></p> <p>(210 mg SC en 0, 1 y 2 luego c/ 2 semanas)</p> <p>Costo aproximado: Sin datos registrados en México</p>	<p>Ac. Monoclonal de tipo IgG2 de unión selectiva a IL-17RA que inhibe la acción de IL-17A, IL-17F, IL-17A/F e IL-25.</p> <p>(Helliwell <i>et al</i> 2021)</p>		<p>Mejora en dactilitis y entesis, demuestra eficacia en los criterios relacionados con la piel a partir de la 4ª semana, tiene un perfil de seguridad favorable y la eficacia como tratamiento es una buena opción para el tratamiento de la enfermedad.</p> <p>(Helliwell <i>et al</i> 2021)</p>	<p>El periodo de aplicación entre una dosis y la siguiente es muy corta por lo que el lugar de aplicación suele quedar enrojecido y presentar eritemas, produce neutropenia.</p> <p>(Anda, 2019 & Helliwell <i>et al</i> 2021)</p>
<p><i>Guselkumab</i></p> <p>(100 mg SC en 0 y 4 semanas luego c/ 8 semanas) (Elewski <i>et al</i> 2020)</p>	<p>Ac. Monoclonal de tipo IgG1/λ de unión selectiva la subunidad</p>	<p>IL-23 es una citocina heterodimérica proinflamatoria compuesta por la subunidad IL-12p40 y la subunidad p19, es secretada</p>	<p>Muestra resultados significativos en psoriasis en cuero cabelludo, enfermedad ungueal y mejora en la inflamación de las</p>	<p>Presenta altas tasas de eficacia hasta por 4 años, sin embargo, pasado este tiempo se pueden presentar efectos cardiovasculares</p>

<p>Costo aproximado: ~ 62,164</p>	<p>p19 de IL-23 (Arredondo <i>et al</i> 2020)</p>	<p>principalmente por macrófagos activados y células dendríticas (CD) ubicadas en tejidos periféricos (piel, mucosa intestinal y pulmón), es capaz de aumentar la producción y proliferación de interferón-γ (IFN-γ), e inducir IL-17 PARA la producción de células Th17.</p>	<p>articulaciones, además de que puede usarse como alternativa para aquellos que no toleran el tratamiento con Ustekinumab. (Elewski <i>et al</i> 2020)</p>	<p>mayores y su efecto farmacológico disminuye por lo que se debe realizar un cambio o bien el aumento de medicamentos para garantizar la mejora de calidad de vida del paciente. (Elewski <i>et al</i> 2020)</p>
<p><i>Ustekinumab</i> (45 mg SC en 0 y 4 semanas, luego c/ 12 semanas) (Arredondo <i>et al</i> 2020)</p>	<p>Ac. Monoclonal de tipo IgG1/k con unión selectiva a la subunidad p40 compartida de IL-12 e IL-23 (Elewski <i>et al</i> 2020)</p>	<p>La expresión de la subunidad p19 es producida por células presentadoras de antígenos, así como por células T y células endoteliales. La subunidad p40 está principalmente restringida a células presentadoras de antígenos como</p>	<p>Reducción en la progresividad radiográfica, eliminación de la entesis y una disminución en la espondiloartritis axial, el aumento de dosis no genera efectos adversos significativos por lo que este fármaco permite su uso</p>	<p>Mayor riesgo de efectos adversos graves como infecciones (especialmente del tracto respiratorio superior), dolor orofaríngeo, mareo, cefalea, diarrea, náuseas, prurito, artralgia y mialgia.</p>

Costo aproximado: ~ 84,800		monocitos, macrófagos y DC. (Chen <i>et al</i> 2017)	sostenido hasta al menos 5 años. (Elewski <i>et al</i> 2020)	(Anda, 2019 & Bogdanos <i>et al</i> 2019)
-------------------------------	--	--	--	--

Discusión

Debido a que la APs es una enfermedad probablemente multifactorial, con factores genéticos, ambientales e inmunitarios como ya se ha visto anteriormente su diagnóstico y tratamiento resultan un tanto complejo esto debido a que no existe un marcador específico de la enfermedad, por ello el uso de medicamentos como los FARMEb se convierten en una gran opción para cuando esta es diagnosticada pues presentan resultados muy favorables, si bien los inhibidores de TNF- α han demostrado alta eficacia para el control de la APs hoy en día no son los únicos en existencia pero son para muchos, de las mejores opciones como tratamiento debido a que al ser los primeros medicamentos en ser aprobados por la FDA y la EMA al día de hoy se cuentan con biosimilares en el mercado que permiten su fácil adquisición debido a su bajo coste, sin embargo debido a que se han encontrado distintas dianas terapéuticas para el tratamiento de la enfermedad por ejemplo los inhibidores de IL-12 y IL-23 que han demostrado la mejora en la evaluación radiográfica de los pacientes, sin embargo en el caso de *Ustekinumab* los resultados son menos favorables que con los anti TNF- α , además de ser uno de los tratamientos más caros que en este trabajo se han revisado, algunos otros como los inhibidores de IL-17A resultan también una de las mejores opciones para aquellos que no toleran o presentan respuestas inadecuadas al tratamiento con anti-TNF- α , sin embargo algunos de ellos podrían presentar efectos adversos graves o bien no pueden ser utilizados en conjunto con algunos otros medicamentos que permitan aliviar la sintomatología de la APs.

Al día de hoy se han encontrado también otras dianas que representan un nuevo campo en la investigación de citoquinas para el tratamiento de la APs como es el caso de las Janus quinasas (JAK) que son una familia de torisina quinasas vinculadas a múltiples receptores intracelulares involucrados en la inflamación crónica, es por ello que al ser moléculas de transducción de señales intracelulares se han convertido en un blanco de investigación para los científicos, sin embargo, no son terapias biológicas ya que a diferencia de los FARMEb estos actúan sobre una diana específica, por esa razón se espera puedan ser utilizados como tratamiento de segunda línea tanto solo combinado con un FAME (metotrexato, sulfasalazina, etc.) como con algún FARMEb, además de ser de administración oral. (Información no mostrada en tabla 4).

Conclusión

La APs es una enfermedad con gran frecuencia, inclusive mayor a la estimada y su evolución afecta significativamente la calidad de vida, por ello un diagnóstico temprano y el tratamiento adecuado son de gran importancia, es por eso que los

FARMEb son una gran opción para el tratamiento de la enfermedad, pues alivian eficazmente las manifestaciones cutáneas y articulares, sin embargo, el elevado costo del tratamiento se convierte en una de las principales limitantes para la terapia con biológicos, además que el seguimiento por especialistas como dermatólogos y reumatólogos es considerada otra de las limitantes para el tratamiento de la enfermedad, no obstante, al considerar que la terapia con biológicos se encuentra disponible, es un herramienta fundamental en el manejo de los pacientes con APs para el control de la enfermedad y así detener la progresión radiológica que esta conlleva, con el fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes, sin mencionar que las asociaciones se encuentran cada vez más al alcance de la sociedad, por lo que el apoyo económico y moral puede servir para sobrellevar este tipo de padecimientos.

Bibliografía

- Abbas, A., Litchman, A. & Pillai, S. (2018). Desarrollo y propiedades de los linfocitos T. En *Inmunología celular y molecular* (pp. 453-469). México: ELSIVER.
- Anda, L. (2019). Antirreumáticos con diana: biológicos, biosimilares y dirigidos. *CBTA Boletín Terapéutico Andaluz*, 34, pp.19-26. 2022, Febrero 25, De ELSIEVER Base de datos.
- Arredondo, M., Elizondo, J & Martínez, J. (2020, Mayo). Actualidades en artritis psoriásica 2020. *Dermatología Revista mexicana*, 64, pp. 685-700. 2022, Enero 12, De PubMed Base de datos.
- Ávila, F., Cieslak, D., FitzGerald, O., Graham, D., Hall, S., Hendriks, T., Kanik, K., Menon, S., Merola, J., Van der Heijde, D. & Wang, C. (2018, Octubre 19). Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis. *The New England Journal of Medicine*. 37, pp. 1537-1550. 2022, Enero 14, De PubMed Base de datos.
- Behrens, F., Emery, P., Gooderham, M., Helliwell, P., Krishnan, E., Li, L., Liu, H., Liu, S., Mease, P., Nash, P., Pillai, S., Smolen, J. & Tahir, H. (2020, Enero). A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 79, pp. 123-131. 2022, Enero 28, De NCBI Base de datos.
- Blauvelt, A., Gordon, K., Langley, R., Luger, T., Ohtsuki, M. & Papp, K. (2020, Febrero). Ixekizumab en psoriasis. *UNCOVER*, 4, pp. 76-89. 2022, Febrero 26, De SciELO Base de datos.

- Braileanu, G., Hartz, S., Kiri, S., Kumar, G., Liu, S., Perry, R., Ruysen, A., Sapin, C. & Watkins, C. (2020, Febrero 23). Efficacy and safety of biologics in psoriatic arthritis: a systematic literature review and network meta-analysis. *RMD open Rheumatic & Musculoskeletal Diseases*, 6, pp.116-142. 2022, Febrero 16, De NCBI Base de datos.
- Braun, D., Cuchacovich, R., Gladman, D., Lee, C., Lin, C., Mease, P., Okada, M., Ritchlin, C., Shuler, C. & Van der Heide, D. (2017, Enero). Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naive patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76, pp. 79-87. 2022, Febrero 11, De NCBI Base de datos.
- Bogdanos, D., Sakkas, L. & Zafiriou, E. (2019, Agosto 6). Mini Review: New Treatments in Psoriatic Arthritis. Focus on the IL-23/17 Axis. *Front Pharmacol*, 10, pp. 2-9. 2022, Enero 29, De NCBI Base de datos.
- Chen, S., Huang, W., Quian, H. & Tang, C. (2017, Febrero). Interleukin-23: as a drug target for autoimmune inflammatory diseases. *British Society for Immunology* 135, pp. 112-124. 2022, Febrero 26, De NCBI Base de datos.
- Douglas, J. & Fearon, U. (2018). The pathogenesis of psoriatic arthritis. *Rheumatology EULAR Centre of Excellence*, 391, pp.2273-2278. 2022, Enero 26, De PubMed Base de datos.
- Elewski, .B., Oak, A. & Yang, K. (2020, Diciembre 10). Use of IL-23 Inhibitors for the Treatment of Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Comprehensive Review. *American Journal of Clinical Dermatology*, 22, pp. 173-192. 2022, Febrero 26, De NCBI Base de datos.
- ELSEVIER conect. (2018, Diciembre 26). Definición y tipos de linfocitos, y sus correlaciones clínicas. *ELSEVIER*, 95, pp. 145-153. 2022, Febrero 01, De ELSEVIER Base de datos.
- Fridlender, Z., Glogauer, M., Scapini, P. & Silvestre, C. (2019, Mayo 31). Neutrophil Diversity in Health and Disease. *Trends Inmunology*, 40, pp. 565-583. 2022, Enero 21, De NCBI Base de datos.
- Govoni, M., Kachroo, S., Khalifa, A., Storck, C. & Svedbom, A. (2017, Abril 7). Persistence with golimumab in immune-mediated rheumatic diseases: a systematic review of real-world evidence in rheumatoid arthritis, axial spondyloarthritis, and psoriatic arthritis. *Dovepress*, 11, pp. 719-729. 2022, Enero 18, De PubMed Base de datos.
- Helliwell, P., Hjuler, K., Mease, P., McInnes, I. & Raymond, K. (2021, Febrero). Brodalumab en la artritis psoriásica: resultados de los ensayos aleatorizados de fase III AMVISION-1 y AMVISION-2. *Annals of the*

Rheumatic Diseases, 80, pp. 185-193. 2022, Febrero 03, De PubMed Base de datos.

- Holko, P., Kawalec, P., Mocko, P. & Pilc, A. (2018, Diciembre 17). Comparative effectiveness of abatacept, apremilast, secukinumab and ustekinumab treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Rheumatol Int*, 38, pp. 189-201. 2022, Febrero 18, De NCBI Base de datos.
- Instituto Mexicano del Seguro Social. (2019). *Guía de Práctica Clínica GPC*. México: IMSS.
- Instituto Nacional del Cáncer. (2019). Leucocito polimorfonuclear. 2021, Octubre 10, de NIH Sitio web: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/leucocito-polimorfonuclear>
- Juárez, M. (2013, Febrero). Actividad inmunomoduladora in vitro de extractos y compuestos de plantas Mexicanas medicinales. Trabajo de fin de grado, 1, pp.3-6. 2021, Diciembre 18, De UNAM Base de datos.
- Jones, P., Punt, J., Stranford, S. & Owen, J. (2020). Visión general del sistema inmune. En KUBY. *Inmunología*, 8e (pp.12-57). México: McGraw Hill.
- Logo, L. (2019). FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL TALTZ SOLUCION INYECTABLE 80mg/1mL. 2022, Febrero 28, de ISPCH Sitio web: <https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2021/07/B-2752-19.pdf>
- López, M. & Marín, I. (2016, Abril). Drugs and anti-drug antibody levels in the management of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterología y Patología*, 39, pp. 265-270. 2022, Febrero 04, De ELSIEVER Base de datos.
- NIH. (2018). Linfocito. 2022, Febrero 03, de National Human Genome Sitio web: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Linfocito>
- Sánchez, G. (2018, Enero). Tolerancia inmunológica. Mecanismo de las enfermedades autoinmunes. *Inmunodeficiencias primarias y adquiridas*. Trabajo de fin de grado, 1, pp.129-142. 2022, Enero 11.
- Sánchez, M. & Umbert, P. (2018, Febrero). Aspectos diagnósticos y terapéuticos de la psoriasis ungueal. *Actas Dermosifiliogr*, 99, pp.34-43. 2022, Febrero 19, De ELSIEVER Base de datos.
- Sufka, P. (2019). Psoriatic Arthritis. 2022, Febrero 01, de American College of Rheumatology Sitio web: <https://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Enfermedades-y-Condiciones/Artritis-Psoriasica>
- Villar, A. (2019, Junio). Mononuclear Phagocytic System: Description and Involment. *FACULTAD DE MEDICINA UNIVERSIDAD DE CANTABRIA*, 1, pp.3-9. 2021, Diciembre 11, De ELSIEVER Base de datos.



UNIDAD XOCHIMILCO
DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

Alumna: Guerrero Mendoza Yulissa

Matrícula: 2172028823

Carrera: Química Farmacéutica Biológica

Proyecto Genérico: Evaluación de productos relacionados con la salud

Etapas: Evaluación fármaco-toxicológica de compuestos activos

Informe del Servicio Social

Uso de anticuerpos monoclonales para el tratamiento de Artritis Psoriásica (APs)

Lugar realización: Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco

Dirección: Cda. Lago lobo Mz 7 Lt 7, San Salvador Atenco, Edo de Méx.

Teléfono de contacto: 5537859919

Asesor interno: M en C Felipe Mendoza Pérez No. Eco. 7183

Fecha de inicio: 05 de Agosto del 2021

Fecha término: 05 de Marzo del 2022

05 | Marzo | 2022

Resumen

La Artritis psoriásica (APs) es una enfermedad autoinmunitaria que afecta la piel, el sistema musculoesquelético y articulaciones axiales, cuya patogénesis se encuentra relacionada a factores genéticos. (Sufka, 2019) Afecta a individuos de entre 30-50 años con incidencia 1:1. Se diagnostica mediante estudios radiográficos y clínicos de inmunoaglutinación. Actualmente no hay cura para la artritis psoriásica pero el tratamiento se enfoca principalmente en el o los dominios más afectados, siendo los AINES el tratamiento de primera línea para la enfermedad, sin embargo, los fármacos modificadores de la enfermedad convencionales son el complemento perfecto para mejorar la calidad de vida de los pacientes (Arredondo, *et al* 2020 & Anda, 2019); el uso de anticuerpos monoclonales se ha convertido a su vez en una de las mejores opciones para el tratamiento de la enfermedad ya que han demostrado ser eficaces en el deterioro articular y psoriasis cutánea, del cuero cabelludo y en la piel, además de aliviar las dolencias de la afectación ungueal, por ello es indispensable conocer el mecanismo de acción y los efectos fármaco-toxicológicos de los anticuerpos más utilizados y comercializados en México, así como también del tratamiento convencional, aunque los elevados costos de los anticuerpos monoclonales sean un impedimento para su uso continuo en pacientes con esta enfermedad.

Palabras clave: Artritis psoriásica, anticuerpos monoclonales, enfermedad autoinmune, psoriasis y FARMEb.

Abstract

Psoriatic arthritis (APs) is an autoimmune disease that affects the skin, the musculoskeletal system and axial joints, whose pathogenesis is related to genetic factors. (Sufka, 2019) It affects individuals between 30-50 years old with a 1:1 incidence. It is diagnosed by radiographic and clinical immunoagglutination studies. Currently there is no cure for psoriatic arthritis but treatment is mainly focused on the most affected domain(s), with AINES being the first-line treatment for the disease, however, conventional disease-modifying drugs are the perfect complement to improve the quality of life of patients (Arredondo, *et al* 2020 & Anda, 2019); the use of monoclonal antibodies has in turn become one of the best options for treating the disease as they have proven to be effective in joint deterioration and cutaneous, scalp and skin psoriasis, in addition to relieving ailments of nail involvement, for this reason it is essential to know the mechanism of action and the pharmacotoxicological effects of the most widely used and marketed antibodies in Mexico, as well as conventional treatment, although the high costs of monoclonal antibodies are an impediment to its use continued use in patients with this disease.

Keywords: Psoriatic arthritis (APs), monoclonal antibodies, autoimmune disease, psoriasis and FARMEb.

