

Lugar en terapéutica de los medicamentos antagonistas del factor de necrosis tumoral. (2ª de dos partes): de los efectos indeseados y recomendaciones

C. RODRÍGUEZ MORENO, P. LÓPEZ VÁZQUEZ, C. DURÁN PARRONDO²,
F. TATO HERRERO, F. LADO LADO¹, M. VELASCO GONZÁLEZ

Servicios de Farmacología Clínica y Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario. Santiago de Compostela. A Coruña. ²Servicio de Atención Primaria. Laín. Pontevedra

TUMOR NECROSIS FACTOR BLOCKING AGENTS: A REVIEW.
PART II: SAFETY AND RECOMMENDATIONS

RESUMEN

Los anticuerpos monoclonales que antagonizan el factor de necrosis tumoral (ATNF) son uno de los avances terapéuticos de mayor importancia de los últimos años. Han demostrado, no sólo poder controlar los síntomas de pacientes que no responden a fármacos modificadores de la enfermedad, sino también detener la progresión, en enfermedades con un componente autoinmune como la artritis reumatoide, la espondiloartritis, la artritis psoriásica y la enfermedad de Crohn. Sin embargo, los ATNF alteran el delicado y complejo equilibrio de las respuestas inflamatoria e inmune del organismo por lo que es de temer que su utilización conlleve efectos indeseados importantes y frecuentes. En este artículo hemos revisado la evaluación clínica publicada orientada a valorar su eficacia en las indicaciones donde su uso está autorizado, los datos existentes sobre su toxicidad y efectos indeseados en los pacientes que los han recibido y las recomendaciones sobre su utilización orientadas a mejorar su relación beneficio/riesgo.

PALABRAS CLAVE: Factor de necrosis tumoral. Artritis reumatoide. Enfermedad de Crohn. Infliximab. Etanercept. Adalimumab. Reacción adversa.

Rodríguez Moreno C, López Vázquez P, Durán Parrondo C, Tato Herrero F, Lado Lado F, Velasco González M. Lugar en terapéutica de los medicamentos antagonistas del factor de necrosis tumoral. (2ª de dos partes): de los efectos indeseados y recomendaciones. An Med Interna (Madrid) 2006; 23: 86-92.

ABSTRACT

Blockade of tumor necrosis factor with monoclonal antibodies, has emerged as one of the most promising therapies in some autoimmune conditions as rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and Crohn's disease. They have shown effectiveness on reducing symptoms and modifying the progression of the disease. However, they disrupt the balance of inflammatory and immune responses and some risks associated with TNF-blockers have become apparent. The purpose of this article is to review the evidence about benefits and risk associated with the use of TNF-blockers in approved indications and to provide practical recommendations for its use in the management of this conditions.

KEY WORDS: Tumor necrosis factor. Rheumatoid arthritis. Crohn's disease. Infliximab. Etanercept. Adalimumab. Clinical trial. Adverse reaction.

INTRODUCCIÓN

Es un hecho bien conocido que el ensayo clínico no es la herramienta adecuada para valorar la seguridad real de los medicamentos pues, el tipo de pacientes que se incluyen, el tamaño de la muestra, la duración y las condiciones no son las de la utilización real del medicamento una vez comercializado. Para complementarlos, habitualmente utilizamos estudios observacionales pero estos necesitan un gran número de pacientes a lo largo del tiempo y no son muchos los pacientes tratados con ATNF. Por esta razón el establecimiento de la relación beneficio/riesgo de medicamentos ATNF necesita otro tipo de abordaje que es fundamentalmente el llamado "Prescription Event Monitoring" o registro de acontecimientos ligados a la prescripción. Así,

en la mayoría de países se han creado sistemas de registro de todos los pacientes a tratamiento con medicamentos antagonistas del factor de necrosis tumoral (ATNF), con el objetivo de recabar información sobre las consecuencias e implicaciones de su utilización. En España, la Agencia Española del Medicamento y la Sociedad Española de Reumatología (SER) disponen, desde febrero del 2000, de una base de datos para el registro de los acontecimientos adversos por agentes biológicos en enfermedades reumáticas (BIOBADASER) (1).

Los datos de seguridad que se comentan en este artículo provienen de diferentes ensayos clínicos y publicaciones, de un informe del FDA Arthritis Advisory Committee (2) publicado en marzo de 2003 y de los informes del BIOBADASER de junio de 2003 y enero de 2005 (1).

Trabajo aceptado: 8 de noviembre de 2005

Correspondencia: Carlos Rodríguez Moreno. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Clínico Universitario. Travesía Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela. A Coruña. e-mail: carlos.rodriguez.moreno@sergas.es

SEGURIDAD DE LOS ATNFA

Las reacciones adversas más frecuentes de los ATNFA son las relacionadas con la administración parenteral: hasta un 35% de reacciones locales en el punto de inyección con etanercept (que dura entre 3 y 5 días, aparece más el primer mes y no suele precisar suspensión del tratamiento) y un 10% de reacciones asociadas a la infusión endovenosa con infliximab. Estas reacciones, en ocasiones, pueden ser graves, aunque no es lo más frecuente.

Los efectos adversos graves son menos frecuentes, pero existen y no son excepcionales: las infecciones (sepsis, tuberculosis, infecciones oportunistas y otras infecciones graves), las reacciones autoinmunes (producción de autoanticuerpos, anticuerpos antifármaco, lupus y otros procesos autoinmunes), y los problemas cardiovasculares (sobre todo fallo cardíaco) son las más frecuentes entre las graves. También, se han descrito enfermedades desmielinizantes como esclerosis múltiple, discrasias hematológicas, alteraciones metabólicas, neurológicas, digestivas y cutáneas graves y una miscelánea de reacciones adversas menos graves.

LOS INFORMES BIOBADASER

Se han seleccionado dos de los informes (1) BIOBADASER del año 2003 y 2005. El primero (junio 2003) por ser el que motivó la publicación de circulares informativas de la Agencia Española del Medicamento (AEM) con las primeras recomendaciones basadas en sus hallazgos (recomendaciones que han resultado muy útiles para la seguridad) y el último (enero de 2005), por tener los datos más recientes y completos. Según el informe del año 2003, tras algo más de un año y medio después de su creación, se habían tratado con ATNF 2.866 pacientes en 86 centros, 2.534 con infliximab y 436 con etanercept. Se detectaron 712 acontecimientos adversos (ACAD) considerados graves en 565 pacientes (20%). Los más notificados fueron las infecciones graves (n = 277; 10,3%) de las cuales la más frecuente fue la tuberculosis (7 mortales) (n=29, 10% de las infecciones) y las reacciones infusionales.

La última publicación de esta base de datos con los registros hasta el 14 de enero de 2005, contiene 5.361 pacientes y 6109 ciclos de tratamiento. Debido a la metodología empleada, que se basa en la comunicación voluntaria, el sistema presenta un sesgo por incorrecta notificación que los autores estiman (mediante una auditoría sobre una muestra aleatoria) en un 18%. En este informe se recogieron un total de 1.515 (25%) interrupciones del tratamiento la mayoría por reacciones adversas (RAM) (n = 666, 44%; 12,4% del total de pacientes) o ineficacia (n = 581, 38%; 11% del total de pacientes); sólo en 25 pacientes se interrumpió por mejoría. Además, se comunicaron 1814 acontecimientos adversos en 1.272 pacientes con 63 fallecimientos lo que representa el 1,17% del total (estos datos de mortalidad coinciden con los publicados en una comunicación sobre el seguimiento de 500 pacientes tratados con infliximab en la Clínica Mayo (3) y 474 (8,8%) ingresos hospitalarios. En la Tabla I se describen los acontecimientos adversos comunicados en BIOBADASER 2005.

TABLA I

DESCRIPCIÓN DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS (ACAD) COMUNICADOS EN BIOBADASER 2005

Tipo de ACAD	Nº ACAD	% del total de ACAD	% del total pacientes
Infecciones/sepsis	649	35,78	12,11
Reacciones infusionales	384	21,17	7,16
Alteraciones cutáneas	162	8,93	3,02
Alteraciones cardiovasculares	125	6,89	2,33
Alteraciones digestivas	94	5,18	1,75
Alteraciones hematológicas	47	2,59	0,88
Neoplasias	44	2,43	0,82
Alteraciones pulmonares	39	2,15	0,73
Alteraciones neurológicas	35	1,93	0,65
Alteraciones urológicas-renales	20	1,10	0,37
Alteraciones psiquiátricas	16	0,88	0,30
Alteraciones oftalmológicas	14	0,77	0,26
Alteraciones endocrino-metabólicas	9	0,50	0,17
Alteraciones ginecológicas	6	0,33	0,11
Otros	170	9,37	3,17

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS DE LOS ATNFA

Infecciones

Las infecciones comunicadas como ACAD de los ATNFA son de distinta localización y frecuencia, tal y como se observa en la Tabla II, y en muchos casos graves. Asimismo, los gérmenes implicados son variados siendo el más frecuente el *Mycobacterium tuberculosis*.

En el primer informe del BIOBADASER se observó que la tasa de incidencia de tuberculosis en los pacientes tratados con un ATNF era de 1.010/100.000, cuando en la población es de 18,83/10.000, es decir, el riesgo relativo de la población tratada es de 53,63 veces el de la población general y el riesgo absoluto de algo más de 1 por cada 100 tratamientos. Dado que esta observación se realizó de forma muy precoz, existe la sospecha de que se trate de una reactivación de infecciones latentes. Por este motivo, la Agencia Española del Medicamento recomienda que previamente al tratamiento se realice una historia de exposición previa, infección o contacto, Mantoux (con refuerzo en caso negativo) y radiografía de tórax. Los pacientes que presenten esta infección deben ser tratados y aquellos en los que hubo sólo contacto con el germen, recibir quimioprofilaxis.

La utilidad de estas recomendaciones en la prevención de tuberculosis, en la población tratada con un ATNF, se ha puesto de manifiesto en el informe BIOBADASER 2005. Así, analizando las tasas de incidencia de tuberculosis de la población tratada frente a la población general y frente a la población con artritis reumatoide (según el estudio EMECAR) (8) se observa que el riesgo para tuberculosis es bastante menor que antes de instaurarse de rutina las recomendaciones previas a todo tratamiento con anti-TNF (Tabla III). Por otra parte, según una publicación sobre datos del BIOBADASER del año 2003 (4) el riesgo relativo de tuberculosis con infliximab comparado con la población con artritis reumatoide (AR) y sin ATNFA es de 11,7 lo que sugiere, pero no demuestra, que quizá el riesgo con infliximab es mayor que con otros ATNFA.

TABLA II

INFECCIONES COMUNICADAS EN BIOBADASER 2005 POR LOCALIZACIÓN Y FRECUENCIA

Localización	Número	Porcentaje (%)
Vías respiratorias bajas	153	23,5
Piel y tegumentos	139	21,4
Vías respiratorias altas	103	15,9
Sistema urinario	57	8,8
Articulación	27	4,2
Boca	19	2,9
Gastrointestinales	18	2,8
Infección sistémica	17	2,6
Sepsis	15	2,3
Bursa periarticular	12	1,9
Flemón dentario	11	1,7
Senos paranasales	8	1,2
Genital	8	1,2
Hueso	7	1,1
Ocular	6	0,9
Ganglionar	6	0,9
Hepatoesplénica	6	0,9
Peritoneo	6	0,9
Cerebral	5	0,8
Oídos	5	0,8
Prótesis articular	5	0,8
No especificado	4	0,6
Pleura	4	0,6
Músculo	4	0,6
Endocarditis	3	0,5
Bacteriemia autolimitada	1	0,2

Neoplasias

Existe gran preocupación por los efectos a largo plazo, especialmente el desarrollo de neoplasias, debido al efecto antitumoral demostrado *in vitro* por el factor de necrosis tumoral (TNF). De hecho, con infliximab se ha observado un aumento en la frecuencia de aparición de neoplasias y linfomas. No obstante, esta relación no se ha podido demostrar de manera concluyente dado que la artritis reumatoide parece asociarse con una mayor frecuencia de linfomas.

Así, en el último informe del BIOBADASER se encuentran 44 casos de neoplasias, lo que da una tasa de incidencia menor que en la población EMECAR (8) para neoplasias en general (0,41 IC95% 0,21-0,86) y similar para linfomas (0,19 IC95% 0,03-2,1).

Por otra parte, según una revisión efectuada por la FDA en el año 2003 (5), de los datos de los ensayos clínicos se extrae que los ATNFA pueden aumentar el riesgo de linfomas en 2,31 (IC95% 0,85-5,03) para etanercept (no significativo), 6,35 (IC 95% 1,7-16,7) para infliximab y 5,42 (IC95% 2,6-10) para Adalimumab cuando la población con AR parece tener un aumento de riesgo de 1,98 (IC95% 1,5- 2,6), la de Crohn un 2,04 (IC95% 1,33-3,14) y la de psoriasis severa 7,95 (IC95% 4,94-12,79). Además, los datos de los registros de farmacovigilancia dan una incidencia de neoplasias/linfoma de 2-3/10000 pacientes/año lo que es mayor que en la población general pero no que en la población con AR. Por último, los datos del *National Databank for Rheumatic Diseases* (NDRD) americano (que incluía en junio de 2002, 13.170 pacientes con AR) sugiere un pequeño aumento de riesgo para linfomas (2,6 IC95% 1,4-4-5 para infliximab y 3,8 IC95% 1,9-7,5 para etanercept) pero no para neoplasias.

Así pues, parece que no existen evidencias concluyentes para asegurar que los ATNFA aumenten el riesgo de linfomas (y aún menos el de neoplasias en general) con respecto a los enfermos de AR, Crohn o artritis psoriásica grave pero que la posibilidad existe. No obstante, la población que recibe este tratamiento presenta un aumento de riesgo de padecer linfomas o neoplasias respecto a la población general por lo que se recomienda monitorizar a estos pacientes adecuadamente para realizar el diagnóstico lo mas precozmente posible.

Es necesario puntualizar que, si bien hay consenso en que la población con AR presenta un aumento de riesgo para linfomas, no lo hay en que ocurra lo mismo en pacientes con enfermedad de Crohn, a pesar de las cifras de riesgo reseñadas anteriormente.

Enfermedades desmielinizantes

En la población tratada con ATNFA se observa un aumento de riesgo importante para enfermedades desmielinizantes (por ejemplo para esclerosis múltiple se encuentra un riesgo 6 veces mayor al pasar de 5 a 31 casos por 100.000 pacientes/año). Todos los casos se produjeron al introducir el ATNFA y experimentaron mejoría al interrumpir el trata-

TABLA III

EVOLUCIÓN DE LA TASA DE INCIDENCIA DE TUBERCULOSIS POR 100.000 PERSONAS-AÑO EN TRATAMIENTOS INICIADOS ANTES Y DESPUÉS DE LA PUBLICACIÓN DE LA NORMATIVA DE INVESTIGACIÓN Y PROFILAXIS DE TUBERCULOSIS LATENTE, FRENTE A LA POBLACIÓN GENERAL (TASA ANUAL DE INCIDENCIA 25 POR 100.000) Y FRENTE A LA POBLACIÓN CONTROL CON ARTRITIS REUMATOIDE (TASA ANUAL DE INCIDENCIA 90 POR 100.000). TOMADA DE BIOBADASER 2005

Inicio tratamiento	Personas-año expuestas BIOBADASER	Casos	TI de TB por 100.000	TRI frente a población general (IC 95%)	TRI frente a población control con AR (IC 95%)
Antes de la normativa	7976	39	489 (357-669)	20 (12-34)	5,4 (2,4-14,3)
Después de la normativa	3956	8	202 (101-404)	8 (3-19)	2,2 (0,7-7,2)

TI: tasa de incidencia; TB: tuberculosis; TRI: tasa relativa de incidencia; AR: artritis reumatoide; IC: intervalo de confianza.

miento. Actualmente se recomienda no administrar ATNFA en caso de enfermedad desmielinizante e interrumpir inmediatamente el tratamiento si algún signo de las mismas aparece.

Insuficiencia cardiaca

Los antagonistas del TNF están contraindicados en pacientes con insuficiencia cardiaca moderada a grave (grado III/IV NYHA).

En algunas ocasiones se ha observado que en la insuficiencia cardiaca (ICC) hay aumento de TNF circulante y, además, existe la sospecha de que éste podría contribuir a la morbilidad por ICC, mediante un aumento de proteína C reactiva e interleucina 6 (ambos proaterogénicos) y disminución de HDL colesterol. Estos hechos han llevado a la realización de varios ensayos clínicos con ATNFA en esta indicación.

Dos ensayos clínicos con etanercept en pacientes con ICC grado II-IV NYHA, el RENAISSANCE (*Randomized Etanercept North American Strategy to Study Antagonism of Cytokines*) y el RECOVER (*Research into Etanercept Cytokine antagonism in Ventricular Dysfunction*) fueron interrumpidos por falta de eficacia (6). Por otra parte, un estudio realizado en 150 pacientes con ICC grado III/IV con infliximab (5 o 10 mg/kg frente a placebo) el ATTACH (*Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure*), tuvo que ser interrumpido por un aumento de la mortalidad y hospitalizaciones por ICC en el grupo tratado, especialmente en el que se trató con la dosis más alta (7/101 muertes vs 0/49 en el grupo placebo) (7).

En cuanto a los datos de farmacovigilancia, éstos muestran casos de ICC en pacientes con tratamientos ATNFA, y en el 50% de los casos no pudo identificarse un factor patológico asociado a ICC. El último informe del BIOBADASER encuentra 20 casos de ICC lo que da una tasa de 165/100000 pacientes/año que es similar a la encontrada en la población control con AR (EMECAR) (8). Según los datos del NDRD americano se observa que la población general con AR tiene un aumento de riesgo de ICC (3,9% n = 461) pero que en los pacientes en tratamiento con ATNFA este riesgo es menor (180/5832, 3,1% frente a 281/7339, 3,8%) (9).

Por otra parte algunos pequeños ensayos muestran que el tratamiento con ATNFA puede aumentar el HDL colesterol y disminuir las concentraciones de PCR e IL-6 (10)

Hematológicas

Se han descrito distintas discrasias hemáticas como pancitopenias y anemias aplásicas, algunas mortales, durante el tratamiento con agentes ATNFA (11-13).

Hay varias series de casos publicadas en la literatura. En la serie de casos de Day y cols. (14) se detectaron 3 anemias aplásicas y 7 casos de pancitopenia; 5 de los 10 pacientes fallecieron.

El último informe del BIOBADASER notifica 47 alteraciones hematológicas (12 leucopenias, 11 trombopenias, 9 anemias, 4 pancitopenias y 3 eosinofilia). El mecanismo podría estar relacionado con un efecto colateral de inhibición de la función de las interleucinas 1, 6 y 8 así como de factores estimulantes de colonias

Autoanticuerpos y problemas autoinmunes

Todos los ATNFA son proteínas recombinantes ajenas al organismo y por tanto pueden inducir aparición de anticuerpos (AC) y otros fenómenos inmunitarios. Las reacciones inmunológicas pueden agruparse en:

1. Producción de anticuerpos antiinfluximab: al parecer, con elevada frecuencia, se desarrollan AC antifármaco que pueden reducir la duración del efecto terapéutico y aumentar las reacciones a la infusión (15). La detección de estos AC esta sujeta a las diferencias en la técnica de determinación (sensibilidad y selectividad entre otros) y al manejo de muestras biológicas por lo que la frecuencia de aparición de estos AC es muy variable según los datos o los estudios que utilicemos (hay estudios que han encontrado estos AC hasta en un 40% de pacientes con AR y en un 13%-75% de pacientes con Crohn).

Por otra parte, parece ser que la asociación del ATNFA con metotrexate o con otros inmunosupresores (como azatioprina, corticoides, etc.) disminuye la producción de AC. También, se ha argumentado que es más frecuente la aparición de AC en tratamientos intermitentes que cuando se utiliza una pauta constante de infliximab, por ejemplo cada 8 semanas, y que con esta pauta, habría una menor pérdida de respuesta a pesar de la presencia de AC. De hecho, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) recomienda no realizar tratamientos que impliquen la administración de infliximab con intervalos mayores a 15 semanas. Sin embargo, esta relación no ha podido ser demostrada claramente; incluso ensayos clínicos diseñados específicamente para detectar diferencias de beneficio entre ambas pautas dan resultados no concluyentes (16) (este ensayo ya ha sido comentado en "evaluación clínica de enfermedad de Crohn").

2. Autoanticuerpos: se han observado anticuerpos antinucleares (ANA) en un 50% de pacientes con infliximab y 11% con etanercept (frente a un 5% con placebo). También se han detectado anticuerpos antiDNA de doble filamento y anticardiolipina pero la significación clínica de estos hallazgos, por el momento, es desconocida.

3. Síndromes "lupus-like": se desconoce el impacto de estos medicamentos sobre la aparición de enfermedades autoinmunes pero hay datos suficientes para sospechar que son claramente inmunogénicos y que la posibilidad es relevante. Aunque las manifestaciones clínicas de enfermedad del suero, lupus y poliartritis no son frecuentes (en BIOBADASER hay pocos casos de lupus) en la base de datos de farmacovigilancia del fabricante del infliximab había recogidas 72 reacciones "lupus-like" hasta junio de 2001. Parece que las manifestaciones clínicas ceden al retirar el tratamiento.

4. Reacciones infusionales que pueden afectar al 10%-20% de los pacientes. Son reacciones anafilactoides mediadas por inmunoglobulinas G (más que propiamente reacciones anafilácticas mediadas por inmunoglobulinas E) y engloban a los efectos adversos que ocurren en las dos primeras horas tras completar la infusión. Estas reacciones suelen ser de intensidad variable aunque un buen número de pacientes presentan reacciones moderadas (cefaleas, urticaria, etc.) e incluso graves (alrededor de un 1% de pacientes: anafilaxia por hipersensibilidad tipo 1 mediada por inmunoglobulina E, hipotensión e hipertensión, disnea, hipertermia con rigidez, dolor precordial, etc.).

El último informe del BIOBADASER comunica 384 reacciones con infliximab (21,17% de todas las reacciones adversas afectando al 7,1% de los pacientes). Las cifras de los ensayos clínicos con infliximab dan una frecuencia alrededor del 20% de los pacientes con enfermedad de Crohn o AR.

Adalimumab y etanercept también pueden dar reacciones locales, como eritema, picor, dolor, hemorragia, edema, etc. Se ha demostrado que una cuidadosa observación y la utilización en caso necesario de antihistamínicos, paracetamol y corticoides pueden reducir la incidencia y gravedad de las complicaciones.

5. Reacciones inmunológicas retardadas: son reacciones que ocurren en un 2% de los casos, unos 5-9 días después de la infusión de infliximab en pacientes en los que se ha inducido un periodo de descanso de 12-50 semanas, es decir, en tratamientos intermitentes. La sintomatología es un tipo de enfermedad del suero con artralgias, mialgias, fiebre, erupción cutánea y leucocitosis. Al igual que en el apartado de AC antifármaco se consideran factores de riesgo para anafilaxia o para reacciones de hipersensibilidad retardada por infliximab el aumento del intervalo entre tratamientos (no dar con intervalo > 14 semanas), enfermedad de Crohn, no asociación con inmunosupresores y existencia de Ac antiinfliximab.

Otros

En pacientes con psoriasis hay un aumento de riesgo de cáncer cutáneo no melanoma y se acepta que este riesgo puede ser aumentado por los ATNFA aunque por el momento no hay pruebas de ello.

INDICACIONES DE LOS ATNF Y RECOMENDACIONES OFICIALES

En base a los ensayos clínicos realizados con los ATNF en distintas patologías así como teniendo en cuenta los datos de seguridad de estos medicamentos, los organismos sanitarios oficiales han aprobado estos medicamentos para indicaciones concretas y diferentes sociedades científicas han elaborado recomendaciones que se pasan a exponer a continuación.

ARTRITIS REUMATOIDE

Indicaciones aprobadas

Infliximab (17) está aprobado en AR progresiva, activa y severa en adultos, en combinación con MTX, para casos refractarios o intolerantes a fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) (uno de ellos MTX) durante 6 meses.

Se recomienda utilizar 3 mg/kg de infliximab en infusión endovenosa durante 2 horas (< 20 ml/min), repetir a la semana 2 y 6; y después cada 8 semanas. Es necesario contar con equipo de reanimación y que el médico esté presente los 10 primeros minutos de la infusión. Se monitorizará presión arterial, frecuencia cardíaca y signos de hipersensibilidad durante 2 horas.

Etanercept (18) tendría la misma indicación que infliximab (AR progresiva, activa y severa en adultos) pero está aprobado para su uso en monoterapia y sin previo tratamiento con FAME. La dosis recomendada es de 25 mg por vía subcutánea 2 veces/semana (días 1 y 4) o 50 mg/semana en el día 1.

Adalimumab (19): está aprobado para AR activa moderada o severa en adultos, para casos refractarios a FAME o sin previo tratamiento. Se debe administrar en combinación con MTX (salvo intolerancia o no apropiado). La dosis recomendada es de 40 mg, por vía subcutánea, cada dos semanas. Reconsiderar tratamiento si no hay respuesta en 12 semanas

Recomendaciones de sociedades científicas

Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología (SER) (20):

—La SER considera imperativo comenzar el tratamiento en fases precoces de la enfermedad con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME).

—Los pacientes con sospecha de AR deben ser remitidos a unidades de reumatología para diagnóstico y tratamiento con FAME.

—El tratamiento con ATNFA sólo está indicado ante fracaso o intolerancia de un tratamiento adecuado, solo o combinado, durante al menos 6 meses con 2 o más FAME de los considerados de primera línea (metotrexate, sulfasalazina y leflunomida), siendo uno de ellos metotrexate.

—La pauta más aconsejable es la asociación de un ATNFA y metotrexate (MTX) salvo que exista intolerancia a este último.

—Ante la falta de datos comparativos entre los ATNFA de eficacia/seguridad, la SER considera que cualquiera de los tres fármacos es útil y que pueden intercambiarse si hay fracaso con algunos de ellos.

—Los ATNFA están contraindicados en ICC moderada y grave, tuberculosis activa o latente, enfermedades desmielinizantes, infección activa (local o sistémica), antecedentes de infección protésica, cirugía mayor próxima, embarazo y lactancia, vacunación con virus atenuados e infección crónica por virus de la hepatitis B.

—En aquellos pacientes a tratamiento con ATNFA se debe monitorizar transaminasas y carga viral (en hepatitis C), realizar historia de contactos con *Mycobacterium tuberculosis*, radiografía de tórax así como llevar a cabo vacunación antineumocócica y antigripal y tratar la tuberculosis activa o latente, historia de contactos, radiografía y Mantoux.

—Los pacientes que reciban tratamiento con ATNFA deben ser monitorizados e incluidos en un registro.

Recomendaciones del Instituto Nacional del Reino Unido para la Excelencia Clínica (NICE) (21):

—El NICE considera imperativo comenzar el tratamiento en fases precoces de la enfermedad con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME).

—Los pacientes con sospecha clínica de AR y cualquiera de los siguientes tres criterios: al menos tres articulaciones inflamadas, test de compresión positiva de articulaciones metacarpo-f o metatarso-f o rigidez matutina de al menos 30 minutos, deben ser remitidos a unidades de reumatología para diagnóstico y tratamiento con FAME.

—El tratamiento con ATNFA sólo está indicado ante fracaso o intolerancia de un tratamiento adecuado solo o combinado, durante al menos 6 meses con 2 o más FAME de de primera línea (metotrexate, sulfasalazina y leflunomida), siendo uno de ellos MTX.

—Los pacientes a tratamiento con ATNFA deben incluirse en un registro centralizado donde se incluyan trimestralmente datos del seguimiento del paciente.

ENFERMEDAD DE CROHN

El único ATNFA aprobado tanto por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) como por la FDA para el tratamiento de la enfermedad de Crohn es infliximab. Según la EMA infliximab (17) está indicado en pacientes con enfermedad de Crohn activa y grave tras inadecuada respuesta o intolerancia a un tratamiento completo y adecuado con corticoides e inmunosupresores (aminosalicilatos, corticoides, azatioprina o mercaptopurina). La dosis recomendada es de 5 mg/kg de peso, repitiéndose la administración a las 14 semanas. También es una indicación aprobada la enfermedad de Crohn fistulizante que no ha respondido a un completo y adecuado tratamiento con antibióticos, drenaje e inmunosupresores. Se recomienda administrar 5 mg/kg de peso de infliximab en tres dosis de inducción a las semanas 0, 2 y 6; y una dosis de mantenimiento cada 8 semanas. No se recomienda reiniciar el tratamiento o realizar tratamientos intermitentes con intervalos superiores a las 15 semanas.

ESPONDILOARTRITIS (EA)

Tanto infliximab como etanercept han demostrado eficacia y están aprobados en esta indicación (EMA y FDA). Su utilización es en monoterapia (25 mg 2 veces/semana para etanercept y 5 mg/kg de peso cada 6-8 semanas para infliximab) en pacientes con signos de actividad de la enfermedad y que hayan recibido al menos 2 antiinflamatorios no esteroideos (AINE) durante al menos 3 meses; si hay afectación periférica se han debido también utilizar FAME: salazopirina 2-3 gr/día o MTX al menos 4 meses (17,18)

Recomendaciones de la SER (20). Si en los 3-4 primeros meses, se obtiene una adecuada respuesta, se continuará el tratamiento con ATNFA de forma indefinida, con valoraciones cada 3-4 meses. Si a los 4 meses de haber iniciado el tratamiento no se ha logrado una respuesta satisfactoria, se puede iniciar un nuevo ciclo con un nuevo ATNFA; si también fracasa se valorará la retirada del tratamiento. Se considera una adecuada respuesta cuando los parámetros de actividad se reducen de la siguiente forma: Una reducción del 50% o una reducción de la EAV (escala analógica visual) en 2 respecto a valores previos tanto del BASDAI (*Bath Ankylosing Scale Disease Activity Index*) como de los indicadores biológicos de

actividad, del dolor raquídeo y de la valoración del estado de la enfermedad por el enfermo.

ARTRITIS PSORIÁSICA

Tanto infliximab como etanercept han demostrado ser eficaces en esta indicación y están aprobados para el tratamiento de artritis psoriásica por la EMA y por la FDA (17,18). Su utilización es en monoterapia (25 mg 2 veces/semana para etanercept y 5 mg/kg de peso cada 6-8 semanas para infliximab) en pacientes con signos de actividad de la enfermedad y que hayan recibido tratamiento con al menos 2 fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) (MTX 2 meses, salazopirina 3-4 meses y leflunomida 3 meses).

Los criterios de valoración y los de adecuada respuesta clínica son similares a los de la espondilitis.

OTRAS INDICACIONES APROBADAS

Tanto la EMA como la FDA autorizan el uso de etanercept en (18):

—Artritis crónica juvenil activa de tipo poliarticular en niños de 4-17 años. La dosis recomendada es de 0,4 mg/kg, vía subcutánea, 2 veces/semana (días 1 y 4).

—Adultos con psoriasis en placas moderada o grave refractarios o intolerantes a MTX, ciclosporina y PUVA. La dosis recomendada es de 25 mg, vía subcutánea, 2 veces/semana durante 24 semanas. También se pueden administrar 50 mg de etanercept 2 veces/semana durante 12 semanas o 25 mg 2 veces/semana durante 24 semanas. Si no hay respuesta, el tratamiento se mantendrá como máximo 12 semanas.

CONCLUSIONES

La toxicidad de estos medicamentos es importante por ser frecuente la aparición de acontecimientos adversos y porque producen reacciones adversas graves. Probablemente, los acontecimientos adversos más preocupantes de los ATNFA son la aparición de infecciones (especialmente tuberculosis) y las discrasias hematológicas. En este apartado cabe destacar el desconocimiento de su seguridad a largo plazo y de la relación beneficio/riesgo comparativa entre miembros del grupo. Por otra parte, son medicamentos de indicación y manejo muy complejo y especializado y cuyo seguimiento debe ser monitorizado. No obstante los beneficios obtenidos por pacientes con escasas alternativas son sustanciales y los convierten en avances terapéuticos reales.

Bibliografía

1. Base de datos BIOBADASER. Disponible en: <http://biobadaser.ser.es>
2. Informes de comités de expertos de la FDA. Disponible en: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cder03.html#Arthritis>
3. Colombel JF, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Egan LJ, Harmsen WS, Schleck CD, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004; 126: 19-31.
4. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significance increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2085-91
5. American College of Rheumatology. FDA Meeting March 2003: update on the safety of new drugs for rheumatoid arthritis. Part I: the risk of lymphoma with rheumatoid arthritis and TNF inhibitors. Disponible en: <http://www.reumatology.org>

6. Mann DL, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Borer JS, Colucci WS, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation* 2004; 109: 1594-602.
7. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT; Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003; 107: 3133-40.
8. Carmona L, Hernández-García C, Vadillo C, Pato E, Balsa A, González-Álvarez I, et al; EMECAR Study Group. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 1436-9.
9. Hochberg MC, Lebowitz MG, Plevy SE, Hobbs KF, Yocum DE. The Benefit/Risk Profile of TNF-Blocking Agents: Findings of a Consensus Panel. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34: 819-36.
10. Popa C, Netea MG, Radstake T, Van der Meer JW, Stalenhoef AF, van Riel PL, et al. Influence of anti-tumour necrosis factor therapy on cardiovascular risk factors in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 303-5.
11. Phelan C. Infliximab and serious haematological events. *CMAJ* 2004; 171: 1045.
12. Menon Y, Curcucull F, Espuozza LR. Pancytopenia in a patient with scleroderma treated with infliximab. *Rheumatology* 2003; 42: 1273-4.
13. Vidal F, Fontova R, Richart C. Severe neutropenia and thrombocytopenia associated with infliximab. *Ann Intern Med* 2003; 139: E238-9.
14. Day R. Adverse reactions to TNF-alpha inhibitors in rheumatoid arthritis. *Lancet* 2002; 359: 540-1.
15. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D' Haens G, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 601-8.
16. Rutgeers P, Feagan B, Lichtenstein G, Mayer L, Schreiber S, Colombel F, et al. comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 128: 402-13.
17. Ficha técnica de Remicade. Disponible en: www.agemed.es
18. Ficha técnica de Enbrel. Disponible en: www.agemed.es
19. Ficha técnica de Humira. Disponible en: www.agemed.es
20. II actualización del consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la terapia biológica en la artritis reumatoide (2004). Disponible en: <http://www.ser.es/>
21. Guidance on the use of etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. Disponible en: <http://www.nice.org.uk>
22. Present D, Rutgeers P, Targan S, Hanauer S, Roberts L, McColl GJ. Tumour necrosis factor inhibitors: risks and benefits in patients with rheumatoid arthritis. *Intern Med J* 2004; 34: 687-93.
23. Anderson PJ. Tumour necrosis factor inhibitors: clinical implications of their different immunogenicity profiles. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34 (S1): 19-22.
24. Braun J, Brandt J, Listing J, Rudwaleit M, Sieper J. Biologic therapies in the spondyloarthritis: new opportunities, new challenges. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 394-407.
25. Mulero J, Vera M. Infliximab y Etanercept hoy. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2003; 27: 168-74.
26. Hansen KE, Hildebrand JP, Genovese MC, Cush JJ et al. The efficacy of switching from etanercept to infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31: 1098-1102.
27. Van Vollenhoven R, Harju A, Brannemark S, Klareskog L. Treatment with infliximab (Remicade) when etanercept (Enbrel) has failed or vice versa: data from the STURE registry showing that switching tumour necrosis factor alpha blockers can make sense. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1195-1198.
28. Sanmartí R, Gómez-Puerta JA, Rodríguez-Cros JR, Albaladejo C, Muñoz-Gómez J, Canete JD. Etanercept en pacientes con artritis reumatoide y escasa respuesta terapéutica a infliximab. *Med Clin (Barc)* 2004; 122: 321-4.
29. Ang HT, Helfgott S. Do the clinical responses and complications following etanercept or infliximab therapy predict similar outcomes with the other tumour necrosis factor-alpha antagonists in patients with rheumatoid arthritis? *J Rheumatol* 2003; 30: 2315-8.
30. Haraoui B, Keystone EC, Thorne JC, Pope JE, Chen I, Asare CG, et al. Clinical outcomes of patients with rheumatoid arthritis after switching from infliximab to etanercept. *J Rheumatol* 2004; 31: 2356-9.
31. Moreland LW, Cohen SB, Baumgartner SW, Tindall EA, Bulpitt K, Martin R, et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28: 1238-44.
32. Blumenauer B, Judd M, Cranney A, Burls A, Coyle D, Hochberg M, et al. Etanercept para el tratamiento de la artritis reumatoide. En: *La biblioteca Cochrane Plus 2005 n° 3*. Oxford: updated software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>
33. Yazici H. Is the STAR trial really a safety trial? *J Rheumatol* 2004; 31: 2528.
34. Weisman MH, Moreland LW, Furst DE, Weinblatt ME, Keystone EC, Paulus HE, et al. Efficacy, pharmacokinetic, and safety assessment of adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, in adults with rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate: a pilot study. *Clin Ther* 2003; 25: 1700-21.
35. Sidiropoulos P, Bertsias G, Kritikos HD, Kouroumalis H, Voudouris K, Boumpas DT. Infliximab treatment for rheumatoid arthritis, with dose titration based on the Disease Activity Score: dose adjustments are common but not always sufficient to assure sustained benefit. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 144-8.
36. Den Broeder AA, Creemers MC, van Gestel AM, van Riel PL. Dose titration using the Disease Activity Score (DAS28) in rheumatoid arthritis patients treated with anti-TNF-alpha. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 638-42.
37. Shergy WJ, Isern RA, Cooley DA, Harshbarger JL, Huffstutter JE, Hughes GM, et al; PROMPT Study Group. Profiling Remicade Onset with MTX in a Prospective Trial. Open label study to assess infliximab safety and timing of onset of clinical benefit among patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29: 667-7.