

Infliximab y Etanercept hoy

Mulero Mendoza J¹
Vera Mendoza M²

RESUMEN

■ En los últimos años se ha evidenciado el papel relevante del factor de necrosis tumoral α (TNF- α), en el desarrollo de múltiples procesos inflamatorios, por lo que se han diseñado productos para su neutralización.

Los agentes anti-TNF disponibles en la actualidad en España, son el infliximab, que es un anticuerpo monoclonal anti TNF- α y el etanercept que es una proteína con capacidad para capturar TNF- α .

Dada su eficacia y su seguridad, estos agentes tienen un impacto relevante en algunas enfermedades reumáticas (artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, espondilitis, artritis psoriásica) y digestivas (enfermedad de Crohn).

Por las características de estos productos, la seguridad a largo plazo ha de ser motivo de atención. Además, dado que tanto el infliximab como el etanercept son agentes muy caros para tratamientos crónicos, su uso ha de quedar restringido a casos seleccionados, siendo precisos en nuestro entorno análisis de coste-eficacia.

PALABRAS CLAVE: Infliximab. Etanercept.

Inf Ter Sist Nac Salud 2003; 27: 168-174

INTRODUCCIÓN

Las citocinas pueden ser divididas esquemáticamente en interleucinas (IL-1 a IL-27), interferones (IFN- α , IFN- β , IFN- γ), factores estimuladores de colonias hemopoyéticas (G-CSF, M-CSF, GM-CSF) y factores de necrosis tumoral (TNF- α , TNF- β [linfotóxina {LT}] y RANK-L [receptor activador del ligando de NF- κ B]).

El factor de necrosis tumoral α (TNF α) es una citocina proinflamatoria liberada por los macrófagos y los linfocitos T activados tanto en respuesta a un antígeno desencadenante, como en procesos autoinmunes. El TNF- α , interviene en el secuestro de determinadas células hacia focos inflamatorios, a través de la activación de moléculas de adhesión endoteliales y también en la permeabilidad y en la cicatrización, mediante el aumento de la síntesis de colágeno y de metaloproteínas¹ (figura 1).

Para interactuar con el TNF, las células de múltiples estirpes de la mayoría de los tejidos del organismo, disponen de dos receptores específicos, el p55 TNF-R y el p75 TNF-R.

ABSTRACT

■ The central role of TNF- α in the development of many inflammatory diseases has been strongly supported by different studies. The information obtained from these studies was instrumental in the design of therapeutic approaches that target this cytokine.

The anti-TNF agents currently available in Spain are infliximab, a chimeric monoclonal antibody anti TNF- α , and etanercept, a soluble protein with ability to capture TNF- α .

Because of their safety and effectiveness, these agents have a major impact, providing marked improvement in some rheumatic (rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, spondylitis, psoriatic arthritis) and gastrointestinal (Crohn's disease) conditions.

As in all new treatment opportunities it is of concern the long-term safety of these agents. Otherwise, because infliximab and etanercept are very expensive treatments for chronic conditions, they have to be available only for selected patients; cost-effectiveness analyses are strongly needed.

KEY WORDS: Infliximab. Etanercept.

El TNF- α , participa activamente en múltiples procesos inflamatorios en general, y en particular en los que tienen lugar tanto en diversos tipos de artropatías inflamatorias como en la enfermedad inflamatoria intestinal (EICI).

El papel central del TNF- α en el desarrollo de la *artritis*, se demuestra por el hecho de que en varias líneas de ratones transgénicos con disregulación en su capacidad de producción de TNF- α , se produce artritis. Por otra parte, la inyección de anticuerpos anti-TNF- α en ratones DBA/1 reducen la inflamación y la destrucción articular de la artritis inducida por colágeno tipo II². En la EICI se detectan concentraciones de TNF α elevadas en la mucosa intestinal³.

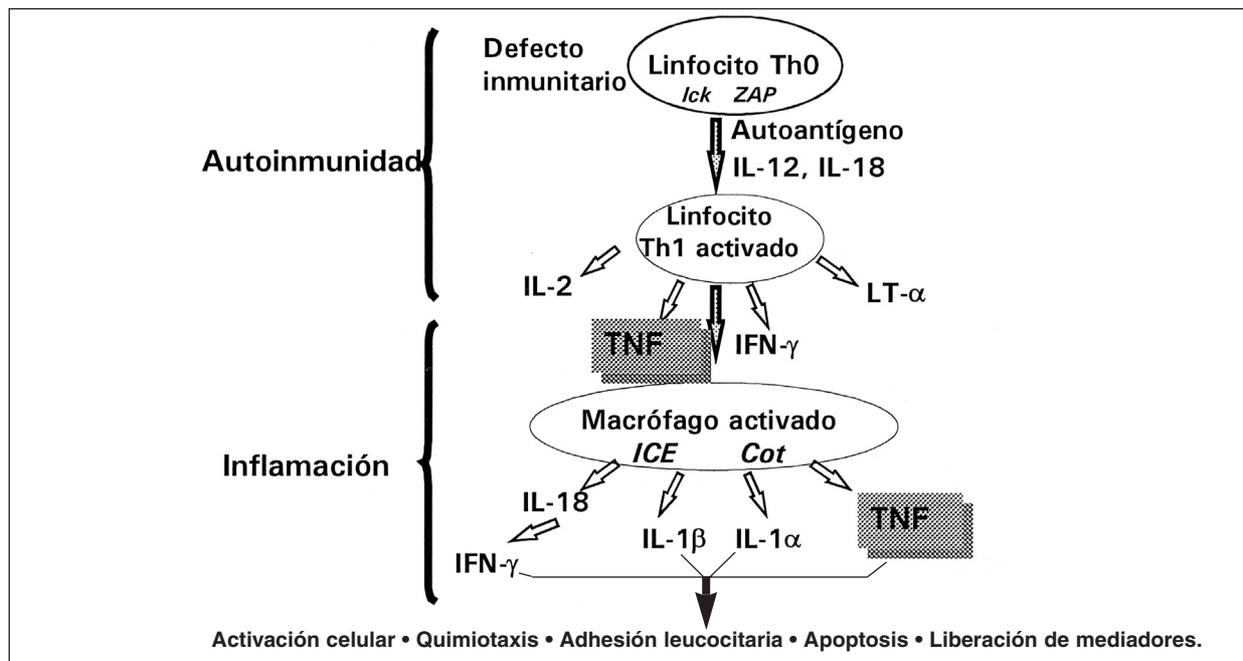
La consecuencia directa de lo previamente señalado, ha sido el desarrollo con fines terapéuticos de diversos agentes biológicos específicos contra el TNF α . Entre éstos, se encuentran los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el TNF α quiméricos –parte de ratón y parte humana– (infliximab), humanizados (CDP571) o humanos (adalimumab) y moléculas portadoras de fracciones solubles del receptor del TNF α , p75 (etanercept) y p55 (onercept). De los señalados, se encuentran comercializados en España el infliximab y el etanercept.

¹ Jefe Servicio Reumatología.

² Servicio Gastroenterología.

Hospital "Puerta de Hierro". Madrid.

FIGURA 1
EL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL (TNF- α) REGULA PASOS CLAVES DE LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA



INFLIXIMAB

El infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico constituido por la fracción constante de una inmunoglobulina IgG1 humana, y por la región variable, de origen murino, en la cual se encuentra la capacidad de fijación específica al TNF- α (Figura 2). El infliximab se une al TNF libre y a los receptores de membrana del TNF de las células diana, provocando con esta última unión una lisis celular por activación del complemento o por citotoxicidad dependiente de anticuerpos. Se administra en infusión iv de forma periódica, por lo que para su aplicación se precisa ingreso hospitalario o acceso a un hospital de día.

• *Infliximab en enfermedades reumáticas*

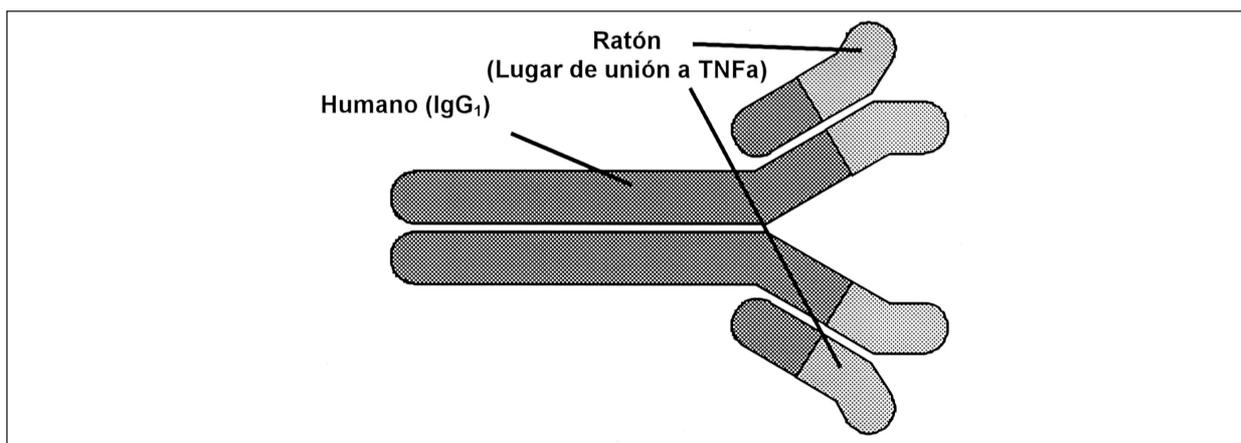
En la actualidad, los agentes más utilizados para el control del proceso inflamatorio o fármacos modificadores de enfermedad (FAME) de la *artritis reumatoide* (AR), son el metotrexato, la leflunomida y la sulfasalazina, siendo el primero el de elección desde el inicio para casos de mal pronóstico. Otros agentes terapéuticos son las sales de oro, los antipalúdicos de síntesis, la ciclosporina y la azatioprina.

La eficacia del infliximab en el tratamiento de pacientes con *artritis reumatoide* refractarios a los trata-

mientos habituales, ha sido demostrada tanto en monoterapia, como en asociación a metotrexato⁴. El ensayo clínico más relevante realizado en pacientes con AR (ATTRACT), incluye a 428 pacientes con AR refractarios a metotrexato, asignados a tratamiento con diversas dosis de infliximab (3 ó 10 mg/kg) y con diferentes intervalos de administración (4 ó 8 semanas), que fueron seguidos durante 54 semanas. En este estudio, se ha evidenciado que el porcentaje de pacientes con mejoría en los índices clínicos compuestos del Colegio Americano de Reumatología (ACR), (incluyen el número de articulaciones dolorosas e inflamadas, la capacidad funcional, escala de dolor, una evaluación global y reactantes de fase aguda), es significativamente superior en pacientes tratados con metotrexato más infliximab que en los tratados con metotrexato más placebo, en todas las dosis y en todos los intervalos de administración (respuesta clínica 51,8% vs 17%;p<0,001). La calidad de vida fue significativamente mejor con infliximab más metotrexato que con metotrexato sólo⁵. Sin embargo, a pesar de que la mejoría señalada es importante, siguen existiendo pacientes con *artritis reumatoide* que no responden al infliximab, siendo excepcionales los que entran en remisión clínica. Asimismo, es de reseñar que la eficacia del infliximab (al igual que la de cualquiera de los agentes anti-TNF) revierte a las pocas semanas de su suspensión.

Un objetivo fundamental en el tratamiento de la *artritis reumatoide*, es la detención de la destrucción

FIGURA 2
INFLIXIMAB



articular. La progresión del daño articular, se determina por métodos radiográficos estandarizados que cuantifican el grosor de la interlínea de la articulación y el número de erosiones. Uno de los aspectos más relevantes del estudio ATTRACT, es que la objetivación radiográfica del daño articular se incrementó en el grupo de pacientes que recibían metotrexato y placebo, pero no en el grupo que recibía metotrexato e infliximab (media de contaje radiográfico 7,0 vs 0,6; $p < 0,001$). Curiosamente, la progresión de daño articular estaba ausente incluso en pacientes que no tenían respuesta clínica. Este beneficio, que es evidente a las 54 semanas de tratamiento, se mantiene a las 102 semanas.

El infliximab está pues *indicado* en pacientes con artritis reumatoide activa, cuando la respuesta a los fármacos modificadores de la enfermedad incluido el metotrexato, ha sido inadecuada. En base a los estudios señalados, el infliximab se utiliza en AR en combinación con metotrexato.

En la *espondilitis anquilosante*, al contrario que en la artritis reumatoide, y al margen de los antiinflamatorios no esteroideos, pocos fármacos han mostrado utilidad como controladores o modificadores de la enfermedad. La sulfasalazina y el metotrexato han evidenciado alguna eficacia cuando además de la afectación de la columna vertebral (axial), hay inflamación de articulaciones periféricas.

En pacientes con espondilitis anquilosante activa a pesar de los tratamientos convencionales, el infliximab en monoterapia a dosis de 5 mg/kg administrado en las semanas 0,2, y 6 resulta eficaz en comparación con placebo. A la semana 12, el 53% de los pacientes tratados con infliximab habían mejorado más del 50% en los parámetros clínicos medidos, frente al 9% de los tratados con placebo⁶. La evaluación cuantificada de lesiones

de la columna vertebral evidenciadas por resonancia magnética, ha mostrado mejoría de las lesiones agudas y ausencia de progresión de las crónicas a los 3 meses, en los pacientes tratados con infliximab⁷.

El infliximab está indicado en pacientes con espondilitis anquilosante, que presentan síntomas axiales graves, sobre todo si tienen un incremento de los marcadores serológicos de la actividad inflamatoria (PCR, VSG) y que han respondido de forma inadecuada a la terapia convencional.

Hay experiencias favorables en el tratamiento con infliximab de la artritis psoriásica (y de las lesiones cutáneas aisladas), de uveítis refractarias, de enfermedad de Behçet, de vasculitis sistémicas, de enfermedad de Still del adulto y de otros procesos inflamatorios. Aunque por el momento no tiene indicación para los mismos, se puede utilizar de forma excepcional, siendo precisa autorización para uso compasivo. El infliximab no se ha estudiado en niños (0-17 años), por lo que no se utiliza en la artritis de comienzo juvenil.

• *Infliximab en la enfermedad de Crohn*

Tras varios trabajos preliminares se ha publicado un estudio doble ciego controlado con placebo en 108 pacientes con EC activa, en el que se comparan varias dosis de infliximab (5, 10 y 20mg/kg) con placebo. El infliximab a la dosis de 5 mg/kg fue superior al placebo (48% vs 4%)⁸. Posteriormente los pacientes respondedores, fueron randomizados para recibir retratamiento cada 8 semanas con placebo o infliximab. El 53% de los que recibieron inicialmente infliximab mantuvieron la remisión clínica en la semana 44 del retratamiento, frente al 20% del grupo placebo. La mayoría de los respondedores recidivaron tras 8 semanas sin tratamiento,

INDICE

INFORMACIÓN TERAPÉUTICA DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD Volumen 27, núms. 1 al 6 (2003) páginas 1 a la 180

A

Abacavir: asociado a tenofovir y lamivudina, 27 (6): 178.

Alitretinoína: nota informativa, 27 (2): 70.

Amifostina: nota informativa de farmacovigilancia, 27 (1): 25-26.

Amisulprida: breve revisión, 27 (1): 11-12.

Anakinra: breve revisión, 27 (4): 124-125.

Angina estable: tratamiento médico, 27 (2): 33-56.

Apomorfina: novedad terapéutica, 27 (2): 74.

Arsénico trióxido: nota informativa, 27 (2): 70.

Astemizol: nota informativa de farmacovigilancia, 27 (3): 100.

Atosiban: breve revisión, 27 (1): 13.

Atovacuna/Proguanil: breve revisión, 27 (1): 20-21.

B

Becaplermina: breve revisión, 27 (6): 175.

Betabloqueantes: Indicaciones en insuficiencia cardíaca, 27 (3): 90-96.

Bexaroteno: breve revisión, 27 (1): 14-15.

Bimatoprost: breve revisión, 27 (1): 15-16.

Bosentan: breve revisión, 27 (1): 16-17.

C

Cardiopatía isquémica: prevención secundaria, 27 (2): 33-56.

Caspofungina: breve revisión, 27 (1): 17-19.

D

Diacereina: breve revisión, 27 (5): 152-153.

Dienogest: breve revisión, 27 (2): 59-60.

Digoxina: actualización, 27 (4): 115-123.

Drotecogina alfa: nota informativa, 27 (2): 71.

E

Eptotermin alfa: nota informativa, 27 (2): 71.

Ertapenem: breve revisión, 27 (3): 97-98.

Estudio de utilización: hormona de crecimiento en 2002, 27 (2): 76-79.

Etanercept hoy: revisión, 27 (6): 168-174.

F

Fenilbutirato: breve revisión, 27 (2): 60-61.

Fibrosis quística: actualización terapéutica, 27 (5): 129-144.

Fitoterapia: riesgos asociados a tratamientos farmacológicos, 27 (6): 161-167.

Fondaparinux: breve revisión, 27 (2): 61-62.

Frovatriptan: breve revisión, 27 (4): 125-126.

G

Ganirelix: breve revisión, 27 (2): 62-64.

Glatiramero acetato: breve revisión, 27 (1): 19-20.

H

Herpes zóster: tratamiento, 27 (3): 81-89.

Hidroxicloroquina: nota informativa, 27 (2): 71-72.

Hierro sacarosa: nota informativa, 27 (2): 72.

Hiperquinesia en la infancia: tratamiento, 27 (5): 145-151.

Hormona de crecimiento: estudio de utilización en 2002, 27 (2): 76-79.

I

Indicaciones: * nuevas autorizadas en 2002, 27 (1): 26-29.

* indicaciones autorizadas en 1^{er} semestre de 2003, 27 (5): 156-157.

Infliximab hoy: revisión, 27 (6): 168-174.

Insuficiencia cardíaca: indicaciones de betabloqueantes, 27 (3): 90-96.

L

Lamivudina: asociada a tenofovir y abacavir, 27 (6): 178.

M

Manidipino: breve revisión, 27 (5): 153-155.

Memantina: breve revisión, 27 (3): 98-99.

Menopausia: abordaje farmacológico, 27 (4): 105-114.

N

Nefazodona: nota informativa de farmacovigilancia, 27 (1): 25.

Nítrico óxido: nota informativa, 27 (2): 72.

Neumonía adquirida en la comunidad: fundamentos de tratamiento, 27 (1): 1-10.

O

Oseltamivir: nota informativa, 27 (2): 72-73.

Oxcarbezepina: novedad terapéutica, 27 (2): 75.

P

Parecoxib: nota informativa, 27 (2): 73.

Paricalcitol: breve revisión, 27 (6): 176.

Peginterferon alfa-2a: breve revisión, 27 (2): 64-65.

Proguanil/Atovacuona: breve revisión, 27 (1): 20-21.

Proteína C humana: nota informativa, 27 (2): 73-74.

T

Tacrolimus: novedad terapéutica, 27 (2): 75.

Tadalafilo: nota informativa, 27 (2): 74.

Telitromicina: nota informativa de farmacovigilancia, 27 (3): 100-101.

Tenofovir: * breve revisión, 27 (2): 65-66.

* asociado a lamivudina y abacavir, 27 (6): 178.

Tiotropio bromuro: breve revisión, 27 (2): 66-67.

Tirotropina: nota informativa, 27 (2): 74.

U

Ursodeoxicólico ácido: novedad terapéutica, 27 (2): 75.

V

Vacunas antigripales: composición campaña 2003/2004, 27 (4): 127.

Valganciclovir: breve revisión, 27 (1): 21-23.

Voriconazol: breve revisión, 27 (1): 23-24.

Z

Ziprasidona: breve revisión, 27 (2): 67-69.

TEMAS PUBLICADOS EN LAS SECCIONES I, II, III y IV DE LA REVISTA AÑO 2003

SECCIÓN I

- **Neumonía adquirida en la comunidad. Fundamentos de tratamiento.** *Dr. Álvarez Martínez.* (Nº 1).
- **Tratamiento médico de la angina estable: fármacos antianginosos y prevención secundaria de la cardiopatía isquémica.** *Dres. Blasco Lobo A, González González AI, Lobos Bejarano JM, Silva Melchor L.* (Nº 2).
- **Tratamiento del Herpes zóster.** *Dres. Vicente D, Cilla G, Pérez-Trallero E.* (Nº 3).
- **Abordaje farmacológico en la menopausia.** *Dr. Becerra Fernández A.* (Nº 4).
- **Actualización terapéutica en fibrosis quística.** *Dres. Dapena Farnández FJ, Ramos Mayo C, Gómez Terreros I.* (Nº 5).
- **Riesgos de las plantas medicinales en uso concomitante con medicamentos.** *Dres. Serrano Ruiz A, Cabrera García L, Saldaña Valderas M, Ruiz Antoran B, Avendaño Solá C.* (Nº 6).

SECCIÓN II

- **Betabloqueantes en insuficiencia cardíaca: indicaciones.** *Dres. Silva M, Ortigosa Aso J.* (Nº 3).
- **La digoxina, hoy.** *Dres. González Pérez P, Lázaro Fernández E, Cuenca Boy R, Rodríguez Padial L.* (Nº 4).
- **Tratamiento del Síndrome Hiperquinético en la infancia.** *Dra. Borrego Hernando O.* (Nº 5).
- **Etanercept e infliximab, hoy.** *Dres. Mulero Mendoza J, Vera Mendoza MI.* (Nº 6).

SECCIÓN III

Nuevos principios activos

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> – Alitreteinoína: Panretin® (Nº 2). – Amisulprida: Solian® (Nº 1). – Anakinra: Kineret® (Nº 4). – Apomorfina: Apo-go pen® (Nº 2). – Arsénico trióxido: Trisenox® (Nº 2). – Atosiban: Tractocile® (Nº 1). – Atovacuona/ Proguanil: Malarone® (Nº 1). – Becaplermina: Regranex® (Nº 6). – Bexaroteno: Targretin® (Nº 1). – Bimatoprost: Lumigan® (Nº 1). – Bosentan: Tracleer® (Nº 1). – Caspofungina: Caspofungin MSD® (Nº 1). – Diacereina: Artrizan®, Galaxdar®, Glizolan® (Nº 5). | <ul style="list-style-type: none"> – Dienogest: Climodien®, Mevaren® (Nº 2). – Drotecogina α: Xigris® (Nº 2). – Eptotermin α: Osigraft® (Nº 2). – Ertapenem: Invaz® (Nº 3). – Fenilbutirato: Ammonaps® (Nº 2). – Fondaparinux: Arixtra® (Nº 2). – Frovatriptan: Forvey®, Perlic® (Nº 4). – Ganirelix: Orgalutran® (Nº 2). – Glatirámico acetato: Copaxone® (Nº 1). – Hidroxicloroquina: Dolquine® (Nº 2). – Hierro sacarosa: Venofer® (Nº 2). – Manidipino: Artedil® (Nº 5). – Memantina: Axura®, Ebixa® (Nº 3). – Nítrico óxido: Inomax® (Nº 2). – Oseltamivir: Tamiflu® (Nº 2). – Oxcarbezepina: Trileptal® (Nº 2). |
|--|---|

- **Parecoxib:** Dynastat® (Nº 2).
- **Paricalcitol:** Zemplar® (Nº 6).
- **Peginterferon α -2a:** Pegasys® (Nº 2).
- **Proguanil/Atovacuona:** Malarone® (Nº 1).
- **Proteína C humana:** Ceprotin® (Nº 2).
- **Tacrolimus:** Protopic® (Nº 2).
- **Tadalafilo:** Cialis® (Nº 2).
- **Tenofovir:** Viread® (Nº 2).
- **Tiotropio bromuro:** Spiriva® (Nº 2).
- **Tirotropina:** Thyrogen® (Nº 2).
- **Ursodeoxicólico:** Ursofalk®, Cholosan® (Nº 2).
- **Valganciclovir:** Valcyte® (Nº 1).
- **Voriconazol:** Vfend® (Nº 1).
- **Ziprasidona:** Zeldox® (Nº 2).

SECCIÓN IV

Informaciones de interés

- **Medidas adoptadas en materia de Farmacovigilancia: Nefazodona, Amifostina.** (Nº 1).
- **Nuevas indicaciones autorizadas durante 2002.** (Nº 1).
- **Estudio utilización hormona de crecimiento en 2002.** *Vaquero García MD, Yécora Navarro MG.* (Nº 2).
- **Medidas adoptadas en materia de Farmacovigilancia: Astemizol, Telitromicina.** (Nº 3).
- **Vacunas antigripales (Campaña 2003/2004).** (Nº 4).
- **Nuevas indicaciones durante el primer semestre de 2003.** (Nº 5).
- **Farmacovigilancia: falta respuesta virológica del tenofovir asociado a lamivudina y abacavir.** (Nº 6).

lo que hizo pensar que este era el periodo ideal para dicho retratamiento⁹.

Recientemente se ha publicado un estudio en 573 pacientes con EC activa en el que se muestra que el retratamiento con infliximab a la dosis de 10 mg/kg es superior a 5 mg y a placebo (46% vs 39% vs 22%)¹⁰. Por otro lado, el tratamiento con 3 dosis de infliximab en las semanas 0, 2 y 6, pauta utilizada en la EC fistulosa, es más efectivo para inducir la remisión clínica que una dosis única¹¹. En la EC fistulosa infliximab a la dosis de 5 mg/kg en 3 dosis (semanas 0, 2 y 6) consigue el cierre de las fistulas en el 55% de los casos, frente al 38% con 10 mg y al 13% con placebo¹².

ETANERCEPT

El etanercept es un dímero de una proteína quimérica (no existe en la naturaleza) construida genéticamente por fusión del ligando extracelular del receptor p75 TNF-R a la porción Fc de la IgG1 humana (Figura 3). El etanercept actúa como un inhibidor competitivo del TNF- α . A diferencia del infliximab que es un anticuerpo monoclonal específico para TNF- α , el etanercept puede también fijar TNF- β . Se administra por vía subcutánea en dosis de 25 mg dos veces por semana.

• Etanercept en enfermedades reumáticas

El etanercept es el único antagonista de TNF aprobado como monoterapia en el tratamiento de la artritis reumatoide, para el tratamiento de la artritis psoriásica y de la artritis idiopática juvenil.

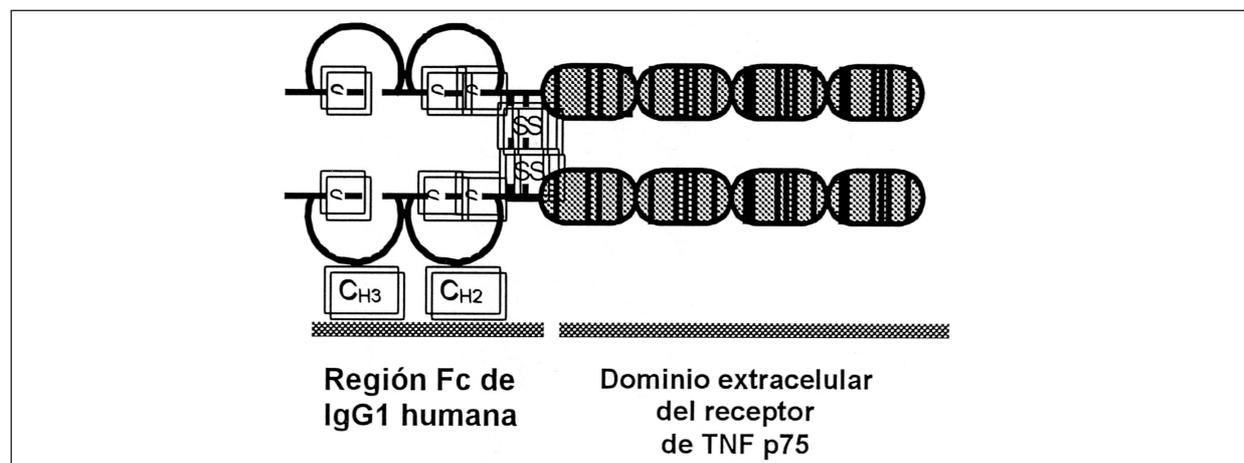
En un estudio multicéntrico doble ciego en 234 pacientes con *artritis reumatoide* refractaria, con el etanercept a dosis de 10 ó 25 mg en monoterapia dos veces por semana, el 59% de los pacientes obtuvieron mejoría a los 6 meses de más del 20% en los parámetros fijados al efecto por el ACR, frente al 11% de los tratados con placebo. Una mejoría de más del 50%¹³ fue obtenida por el 40% y el 5% respectivamente. El etanercept asociado a metotrexato también ha mostrado ser efectivo tanto a corto como a largo plazo.

En el caso particular de pacientes con *artritis reumatoide* de inicio, en un estudio prospectivo (ERA), se ha comparado el etanercept con el metotrexato con una fase de evaluación ciega de un año, seguida por una extensión abierta de otro año. Los datos a 2 años han demostrado que ambos agentes, son efectivos de forma parecida en el control sintomático de la artritis. Sin embargo, los pacientes tratados con etanercept han tenido menos erosiones articulares y mejor capacidad funcional que los tratados con metotrexato, siendo el pinzamiento articular similar en ambos grupos¹⁴.

El etanercept está indicado en el tratamiento de la *artritis psoriásica*. En un estudio comparativo con placebo en 200 pacientes con artritis psoriásica activa a 24 semanas, mejoraron más pacientes tratados con etanercept (25 mg vía sc dos veces por semana) en los parámetros de actividad inflamatoria, que los pacientes tratados con placebo. ACR 20 (50% vs 13%), ACR 50 (37% vs 4%) y ACR 70 (9% vs 1%)¹⁵.

La eficacia y seguridad del etanercept en la *artritis idiopática juvenil de tipo poliarticular*, ha sido evaluada en un estudio con 69 niños. Se incluyeron pacientes entre 4 y 17 años con artritis moderada o grave refractaria o con intolerancia a metotrexato. Los pacientes

FIGURA 3
ETANERCEPT



permanecieron con una dosis estable de un fármaco antiinflamatorio y/o prednisona (máximo <0,2 mg/kg/día o 10 mg). En la primera parte del estudio todos los pacientes recibieron 0,4 mg/kg (máximo 25 mg por dosis) de etanercept subcutáneamente dos veces por semana durante 90 días. Un 74% de los pacientes demostraron respuesta clínica. En una segunda fase, sólo éstos pacientes con respuesta clínica fueron randomizados para continuar con etanercept o recibir placebo. Como parece lógico atendiendo al diseño del estudio, experimentaron nuevos brotes inflamatorios más pacientes con placebo (77%), que con etanercept (24%). Por otra parte en series amplias, parece que la buena respuesta inicial no siempre es seguida por mejoría sostenida si se consideran periodos prolongados de tiempo¹⁶.

• *Etanercept en enfermedad inflamatoria intestinal*

En un estudio piloto con 10 pacientes con EC activa, etanercept fue efectivo en 6 de los 10¹⁷ pacientes. Posteriormente se publicó un estudio controlado con placebo en 43 pacientes en el que el etanercept no fue eficaz¹⁸. Estos resultados negativos se han confirmado en otro estudio también controlado con placebo en 49 pacientes (Immunex Corporation, Seattle, WA).

PRECAUCIONES DE USO Y REACCIONES ADVERSAS DE LOS AGENTES ANTI-TNF. BIOBADASER

Tras varios años de experiencia en la utilización de agentes anti-TNF para el tratamiento de diversos procesos patológicos, los efectos adversos que en algún momento han planteado una especial preocupación han sido: infecciones incluyendo tuberculosis y sepsis, tumores como linfomas, otros trastornos hematológicos incluyendo anemia y pancitopenia, enfermedades desmielinizantes / neuropatía, empeoramiento de insuficiencia cardíaca congestiva, aparición de autoanticuerpos/autoinmunidad y finalmente reacciones a la infusión / inyección y de hipersensibilidad.

Dado que el entorno sociosanitario local puede conferir peculiaridades relevantes en el uso de cualquier agente terapéutico, en España, la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios y la Sociedad Española de Reumatología, pusieron en marcha en 2001 una base de datos para el registro de efectos adversos de los agentes biológicos en enfermedades reumáticas (BIOBADASER)¹⁹. En el último informe de dicho registro de fecha de 26 de Junio de 2003, se incluyen 2866 pacientes precedentes de 86 centros: 2534 pacientes han recibido infliximab y

436 etanercept (algunos enfermos habían recibido ambos de forma secuencial).

Se han comunicado un total de 712 acontecimientos adversos en 565 pacientes (en 108 pacientes se comunicaron 2 acontecimientos, en 27 pacientes 3 acontecimientos y en 12 pacientes 4 ó más).

El tipo de acontecimiento adverso más frecuentemente comunicado fue la infección (n=277, 38,9%), seguido de reacciones infusionales (n=196, 27,5%) y de trastornos cutáneos (n=36,5%). Se han encontrado problemas cardiovasculares en 32 casos (4,49%), citopenias en 21 casos (2,95%) y neoplasias en 13 (1,83%).

En lo que respecta a las *infecciones*, el germen comunicado con mayor frecuencia fue el *Mycobacterium tuberculosis* (n=29, 10% de todas las infecciones). La tasa de incidencia de tuberculosis en tratados con antiTNF fue en 2001 de 1010 por 100.000 personas, siendo la de la población general en ese año de 18,83/100.000 habitantes. Todos los pacientes registrados con tuberculosis habían estado en tratamiento con infliximab y en la mayoría de los casos los síntomas comenzaban al inicio del tratamiento, lo que hacía sospechar la reactivación de una TB latente. El 4 de Febrero de 2002, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios publicó una nota informativa con las advertencias sobre la aparición de infecciones graves, y las precauciones que habían de tomarse antes del tratamiento con infliximab. Es importante señalar, que en los pacientes que han iniciado tratamiento con infliximab después de dicha fecha, no se ha registrado en el Biobadaser ningún caso de tuberculosis. Se recomienda realizar una historia detallada de exposición previa, infección o contactos, un Mantoux (con refuerzo en caso negativo) y una radiografía de toráx antes del tratamiento²⁰. Los pacientes con infección previa deben ser tratados antes del tratamiento con anti-TNF y aquellos con contacto sin infección activa, deben recibir profilaxis.

En diversos registros, incluido el Biobadaser, se recogen además otras infecciones, que afectan a las vías respiratorias, la piel, el sistema urinario y a las articulaciones entre otras, e incluyen aunque con escasa frecuencia, casos de neumonías graves, meningitis y sepsis, así como infecciones por listeria, *Pneumocystis carinii*, coccidiomycosis y candidiasis²¹ (Tabla I).

Respecto a *neoplasias y alteraciones hematológicas*, las tasas e incidencias observadas en los estudios clínicos fueron similares a las esperadas para las poblaciones estudiadas. En el caso de infliximab, desde Agosto de 1998 hasta Agosto de 2002, se han notificado 483 casos de sospecha de neoplasias, 107 en pacientes con enfermedad de Crohn, 300 en pacientes con artritis reumatoide y 76 en pacientes con otras enfermedades. Durante este periodo se estima que 340.000

TABLA I
INFECCIONES OPORTUNISTAS ASOCIADAS CON
INHIBICIÓN DE TNF (FDA, ACR)²¹

	INFLIXIMAB	ETANERCEPT
Pacientes expuestos	170.000	104.000
Tuberculosis	92	11
Micobacterias atípicas	3	8
Histoplasmosis	9	1
Listeriosis	11	1
Candidiasis	7	3
Aspergilosis	6	2
Pneumocystis carinii	12	5

ACR. Colegio Americano de Reumatología.

pacientes se han expuesto a infliximab. En el caso de etanercept en el periodo postcomercialización se han recibido informes sobre enfermedades malignas (incluyendo linfoma, cáncer de mama y pulmón). Se desconoce si la exposición a infliximab o etanercept puede aumentar la incidencia de estos trastornos a largo plazo. Se han comunicado sobre todo con etanercept casos de pancitopenia y anemia aplásica en algunos casos con resultado mortal.

Respecto a *alteraciones neurológicas*, ha habido muy ocasionalmente informes de trastornos desmielinizantes en pacientes tratados con etanercept y exacerbación de la enfermedad neurológica en pacientes con esclerosis múltiple tratados con anti-TNF, por lo que estos datos han de ser tomados en consideración.

Los pacientes con *insuficiencia cardiaca congestiva (ICC)* no deberían ser tratados con infliximab o etanercept. Ha habido informes post-comercialización sobre empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva con y sin factores de precipitación identificables en pacientes con etanercept. En un ensayo fase II con infliximab para el tratamiento de ICC en 150 pacientes, 9 murieron en el grupo de infliximab y 1 en el control, por lo que dicho ensayo ha sido suspendido.

En los pacientes tratados con infliximab se detectan *anticuerpos* contra infliximab (HACA) hasta en el 61% de los pacientes, cuando reciben hasta cinco dosis de retratamiento²². Los HACA favorecen el desarrollo de reacciones frente a la infusión y reducen la duración de la respuesta. Dichas reacciones frente a la infusión aparecen durante la misma y tras dos horas en el 17% de los casos. El uso concomitante de inmunosupresores como el metotrexato reduce la incidencia de aparición de HACA. Asimismo se ha descrito **HIPERSENSIBILIDAD TARDÍA** en el 25% de los pacientes que han sido retratados tras un periodo prolongado, generalmente más de dos años, en forma de artralgias, mialgias, rash

cutáneo, fiebre y prurito. Por otra parte, se han detectado autoanticuerpos antinucleares (ANA) entre el 34-40% de los pacientes tratados con infliximab.

En lo referente a *mortalidad* en general, tras una experiencia de uso de varios años en todo el mundo, no parece haber una tasa de mortalidad incrementada en pacientes tratados con etanercept o infliximab. En Biobadaser se han registrado 28 fallecimientos en pacientes que habían recibido agentes biológicos. La causa de muerte fue infección en 17 casos.

COSTE

El precio de los agentes anti-TNF es muy elevado. En España y dependiendo de la dosis e intervalo de administración, el coste anual por paciente oscila entre 5000 y 12000 euros. A esto hay que añadir los derivados de la monitorización y de la administración (en el caso del infliximab).

Sin embargo, y considerando exclusivamente el aspecto económico, un mejor control de los casos de mal pronóstico de patologías invalidantes, consumidoras de recursos sanitarios y con elevados costes indirectos derivados de incapacidades laborales frecuentes, podría neutralizar en parte el alto coste de los agentes anti-TNF. En el caso particular de la artritis reumatoide se han desarrollado estudios de coste-eficacia, y aunque 1-2 años de tratamiento conducen a un ahorro de costes directos e indirectos, éste no sobrepasa al coste de los fármacos²³. Hay no obstante que señalar, tal y como concluyen los autores de este estudio, que las tasas de coste-eficacia, se encuentran en el rango que justifica que estos tratamientos puedan ser utilizados en los casos en los que sea necesario.

Para una mejor selección de los pacientes susceptibles de tratamientos biológicos, y por lo tanto un mejor aprovechamiento de recursos tan costosos, la mayoría de asociaciones científicas han establecido recomendaciones de uso²⁴. En la práctica diaria, la selección rigurosa de los pacientes para el inicio de tratamiento, la suspensión si no hay mejoría y el seguimiento estrecho de los posibles efectos adversos, son fundamentales para un uso adecuado de los agentes anti-TNF.

CONCLUSIONES

La aparición de los agentes anti-TNF, ha supuesto un paso fundamental para el tratamiento de pacientes afectados por enfermedades con sustrato inflamatorio hasta ahora difícilmente controlables. La frecuente reactivación del proceso basal tras la suspensión de dichos agentes, hace preciso su uso de forma crónica.

El elevado coste, la posible aparición de efectos adversos potencialmente graves y el desconocimiento de los efectos a largo plazo, obliga a una selección estricta y a un seguimiento estrecho de los enfermos tratados con agentes anti-TNF.

BIBLIOGRAFÍA

- Hanada T, Yoshimura A. Regulation of cytokine signaling and inflammation. *Cytokine Growth Factor Rev* 2002;13:413-421.
- Williams RO, Feldmann Maini R. *Proc Natl Acad Sci* 1992;89:9784-9788.
- Woywodt A, Ludwig D, Neustock P et al. Mucosal cytokine expression, cellular markers and adhesion molecules in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:267-276.
- Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor α (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994;344:1105-1110.
- Lipsky PE, van der Heijde DMFM, Clair EW, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1594-1602.
- Braun J, Brandt J, Listing J et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre study. *Lancet* 2002;359:1187-1193
- Braun J, Baraliakos X, Golder W et al. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab. *Arthritis Rheum* 2003;48:1126-1136.
- Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:1029-1035.
- Rurgeerts P, D'Haens G, Targan S, et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999;117:761-769.
- Rutgeerts P, Colombel J, Schreiber S, et al. Treatment of Crohn's disease (CD): response to Remicade (Infliximab) in the ACCENT I trial through week 54. *Am J Gastroenterol* 2001;96:S303.
- Mayer L, Han C, Bala M, et al. Three dose induction regimen of infliximab (Remicade) is superior to a single dose in patients with Crohn's disease (CD). *Am J Gastroenterol* 2001;96:S303
- Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398-1405.
- Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;478-486.
- Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. Two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002;46:1443-1450.
- Mease P, Kivitz A, Burch F, et al. Improvement in disease activity in patients with psoriatic arthritis receiving etanercept (Enbrel): results of a phase 3 multicenter clinical trial (abstract 226). *Arthritis Rheum* 2001;44 (9 suppl):S429.
- Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F, et al. Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. *Arthritis Rheum* 2003;48:1093-1101.
- D'Haens G, Swijsen C, Norman M, et al. Etanercept in the treatment of active refractory Crohn's disease: a single-center pilot trial. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2564-2568.
- Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, et al. Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2001;121:1088-1094.
- Miembros del panel (Comité de Expertos de la SER). Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la terapia con agentes inhibidores del TNF y otros fármacos inductores de remisión en la artritis reumatoide. *Rev Esp Reumatol* 2000;27:352-354.
- Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-1104.
- Antoni C, Braun J. Side effects of anti-TNF therapy: Current knowledge. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20 (suppl 28):S152-S157.
- Baert F, Norman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 348;7 (13):601-608.
- Kobelt G, Jonson L, Young A, et al. The cost-effectiveness of infliximab (Remicade) in the treatment of rheumatoid arthritis in Sweden and the United Kingdom based on the ATTRACT study. *Rheumatology* 2003;42:326-335.
- Actualización del consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la terapia con agentes inhibidores del TNF en la artritis reumatoide. *Rev Esp Reumatol* 2002;29:51-55.