

Terapia con antagonistas de TNF- α e infección de prótesis articular total

Sr. Director: Hemos leído con gran interés la segunda actualización del consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la terapia biológica de la artritis reumatoide (AR), de Rodríguez-Valverde et al¹. En dicho documento se establece que el antecedente de infección en una prótesis articular que no se ha retirado es una contraindicación a la terapia con dichos agentes.

Presentamos el caso de una mujer de 59 años con AR grave, erosiva, con positividad para el factor reumatoide, de 11 años de evolución y refractaria a múltiples fármacos modificadores de enfermedad (sales de oro, metotrexato, cloroquina, salazopirina, ciclosporina y diversas combinaciones de éstos), a la que se le implantó una prótesis total de rodilla derecha en agosto de 2001. En noviembre de 2001 fue diagnosticada, mediante cultivo de líquido sinovial, de infección de la prótesis por *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina. Fue tratada con cefazolina intravenosa durante 3 semanas, limpieza quirúrgica de la articulación, preservación de la prótesis y 6 meses de antibioterapia oral con ciprofloxacino y rifampicina.

En febrero de 2002, la AR seguía activa, a pesar del tratamiento con leflunomida, celecoxib y prednisona a dosis bajas. Presentaba 10 articulaciones tumefactas y 15 articulaciones dolorosas, rigidez matutina

de 3 h una velocidad de sedimentación globular de 93 mm en la primera hora. Se le propuso tratamiento con infliximab, y se le explicó el riesgo de activación de un potencial foco infeccioso latente en la rodilla derecha. La paciente aceptó el riesgo y se inició tratamiento con infliximab. Tras 2 años y medio de terapia con 3 mg/kg/día de infliximab cada 8 semanas, la enfermedad está controlada, con tumefacción residual indolora en ambos carpos y una velocidad de sedimentación globular de 23 mm en la primera hora. La rodilla derecha permanece asintomática, sin derrame clínico ni ecográfico, y sin captación gammagráfica sugestiva de osteomielitis (fig. 1).

El tratamiento con agentes antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF) aumenta el riesgo de infecciones serias², por lo que es necesario extremar la vigilancia para la detección temprana de infecciones por gérmenes inespecíficos, así como de los procesos originados por gérmenes cuya biopatología implica la infección intracelular o la formación de granulomas; este es el caso de la tuberculosis^{3,4}, la histoplasmosis⁵, la coccidioidomycosis⁶ o la listeriosis⁷. La decisión de tratar a nuestra paciente con infliximab fue difícil, debido al riesgo de reactivación de la infección sobre prótesis cuando ésta no se ha retirado. Parece claro que la decisión de instaurar un agente antagonista del TNF en este marco clínico debe ser individualizada, y es necesario hacer participar al paciente de la toma de decisiones. Tras la aparición del artículo de Rodríguez-Valverde et al¹, la paciente ha rechazado interrumpir el tratamiento con infliximab y ha asumido el riesgo de una situación clínica que no se ajusta, *a posteriori*, a las re-

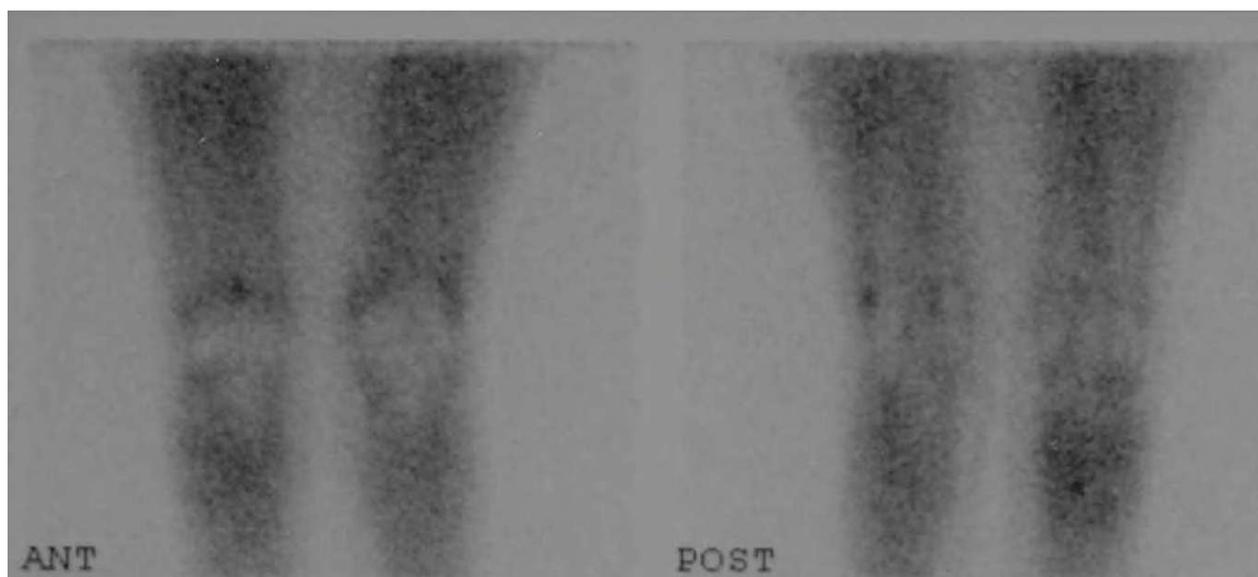


Figura 1. Gammagrafía ósea con citrato de galio-67 en la que no se observan datos de actividad inflamatoria en la región periprotésica de ambas rodillas.

comendaciones de la Sociedad Española de Reumatología.

M. Fernández-Castro, J.L. Andreu, P. Muñoz
y L. Silva
Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Puerta
de Hierro. Madrid. España.

Bibliografía

- Rodríguez-Valverde V, Álvaro-Gracia Álvaro JM, Andreu Sánchez JL, Batlle Gualda E, Tornero Molina J. Segunda actualización del consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la terapia biológica en la artritis reumatoide. *Rev Esp Reumatol.* 2004;31:394-401.
- Ellerin T, Rubin RH, Weinblatt ME. Infections and anti-tumor necrosis factor α therapy. *Arthritis Rheum.* 2003;48:3013-22.
- Keane J, Gershon S, Wise R, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor α -neutralizing agent. *N Engl J Med.* 2001;345:1098-104.
- Gomez-Reino JJ, Carmona L, Rodríguez-Valverde V, Mola EM, Montero MD; BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum.* 2003;48:2122-7.
- Lee J, Slifman N, Gershon S, Edwards E, Schwieterman W, Siegel J, et al. Life-threatening histoplasmosis complicating immunotherapy with tumor necrosis factor antagonists infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum.* 2002;46:2565-70.
- Bergstrom L, Yocum DE, Ampel NM, Villanueva I, Lisse J, Gluck O, et al. Increased risk of coccidioidomycosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1959-66.
- Slifman NR, Gershon SK, Lee JH, Edwards ET, Braun MM. *Listeria monocytogenes* infection as a complication of treatment with tumor necrosis factor alpha-neutralizing agents. *Arthritis Rheum.* 2003;48:319-24.



Respuesta del panel de expertos

Sr. Director: En la segunda actualización del Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre terapia biológica en la artritis reumatoide (AR) publicado por los Rodríguez - Valverde et al¹ se dice, en el apartado sobre evaluación previa y vigilancia del paciente en terapia anti-TNF, que «el antecedente de infección en una prótesis articular que no se ha retirado es una contraindicación al tratamiento biológico. En estos casos, antes de iniciar la terapia biológica, se debe realizar cirugía con eliminación radical de la infección y, si está indicado, reemplazo protésico». En una revisión sobre este aspecto, que presenté como miembro del panel de dicho Consenso, esta afirmación se apoyaba en lo que se dice en *Update*

of BSR guidelines for prescribing TNF-alpha blockers in adults with rheumatoid arthritis del año 2002, que se repite en la actualización de julio de 2004², donde se excluye esta terapia en caso de «sepsis de una articulación protésica en los últimos 12 meses o indefinidamente si la prótesis no es extraída», y el el *Consensus statement*³, donde dice «no se iniciarán o serán interrumpidos en presencia de infecciones graves, incluyendo... prótesis infectadas... hasta que estas infecciones sean tratadas adecuadamente».

El Consenso de la Sociedad Española de Reumatología, de cuyo panel formaba parte el Dr. J.L. Andreu, aceptó (sin oposición manifiesta) el texto tal como fue publicado. Por otra parte, la situación clínica de la paciente que describen los autores⁴ sí se ajusta, *a posteriori* y *a priori*, a las recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología: fue intervenida quirúrgicamente (limpieza quirúrgica) y recibió antibióticos con eliminación radical de la infección, tal como dice el Consenso. No se afirma que la retirada de la prótesis sea obligatoria para erradicar la infección, aunque todos sabemos y la bibliografía médica indica que, hoy por hoy, esto es necesario (más tarde o más temprano) en la mayoría de los casos⁵. Cuando se utilizan agentes que se asocian a un mayor riesgo de infección, como los antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF) α , es imprescindible estar seguro de que una prótesis infectada, que puede compararse a una osteomielitis con presencia de material extraño, ha dejado de estarlo.

M.M. Figueroa Pedrosa
Comite de Redacción. Panel de consenso de la SER sobre
Terapias Biológicas en la Artritis Reumatoide.
En representación de panel de expertos.

Bibliografía

- Rodríguez-Valverde V, Álvaro-Gracia JM, Andreu Sánchez JL, Batlle Guarda E, Tornero Molina J. Segunda actualización del consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la terapia biológica en la artritis reumatoide. *Rev Esp Reumatol.* 2004;31:394-401.
- BSR guidelines for prescribing TNF blockers in adults with rheumatoid arthritis. Disponible en: <http://www.rheumatology.org.uk>
- Furst DE, Bredweeld FC, Kalden JR, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis and other immune mediated inflammatory diseases (May 2003). *Ann Rheum Dis.* 2003;62 Suppl 2:2-9.
- Fernández-Castro M, Andreu JL, Muñoz P, Silva L. Terapia con antagonistas de TNF- α e infección de prótesis articular total. *Rev Esp Reumatol.* 2005;32:69-70.
- Husted H, Tofgaard Jensen T. Clinical outcome after treatment of infected primary total knee arthroplasty. *Acta Orthop Belg.* 2002;68:500-7.



Comentario al Consenso sobre Terapias Biológicas

Sr. Director: Ya disponemos de la segunda actualización de las recomendaciones del panel de expertos de la Sociedad Española de Reumatología sobre la utilización de tratamientos biológicos en la artritis reumatoide. Siendo un documento de notable utilidad, me gustaría realizar algunas puntualizaciones. Sin entrar en hasta qué punto se deben agotar los fármacos modificadores de enfermedad convencionales, incluida la triple terapia, antes de pasar a los biológicos, llaman la atención los diferentes criterios que el panel aplica a los agentes sintéticos y a los biológicos. Mientras que para mantener a un paciente en un tratamiento sintético se aplica un criterio exigente, puntuación de actividad de la enfermedad (DAS) $28 < 3,2$, para mantenerlo en uno biológico sólo se exige una mejoría de un 20%. La recomendación de intentar primero un tratamiento con al menos 2 de 3 tratamientos sintéticos (sulfasalazina, leflunomida, metotrexato), uno de ellos metotrexato, y si no se consigue un DAS $28 < 3,2$ pasar a tratamientos biológicos y mantenerlos con un criterio menos exigente, traza un camino en el que muchos pacientes recibirán un tratamiento con biológicos y permanecerán en él, sin que esté claro el beneficio que se obtiene con esta estrategia. El criterio para evaluar la permanencia en tratamientos biológicos debe ser, al menos, tan exigente como el que se utilice para los tratamientos sintéticos y, si no se consigue, las opciones deben quedar abiertas, incluyendo tratamientos sintéticos solos o en combinación. Todos estamos de acuerdo en que el objetivo es que el paciente esté lo más cerca posible de la remisión, cuanto antes, y durante el mayor tiempo posible, pero no conseguirlo con metotrexato ni con leflunomida o salazopirina no debe conducir, en la práctica, a la permanencia en tratamientos biológicos, aunque el beneficio sea parcial.

C. Isasi

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid. España.



Respuesta del panel de expertos

Sr. Director: Agradecemos el interés y los comentarios del Dr. Isasi sobre la II Actualización del Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre Terapia Biológica en la Artritis Reumatoide. Creemos que existe una coincidencia básica entre sus puntualizaciones y las recomendaciones del Consenso. Como apunta el Dr. Isasi, el objetivo del tratamiento de la artritis reumatoide es que el paciente esté en remisión o se encuentre lo más cerca de ella, cuanto antes y durante el mayor tiempo posible. Por ello, en el Consenso se establece como objetivo terapéutico la remisión o, en su defecto, un grado bajo de actividad de la enfermedad (puntuación de actividad de la enfermedad [DAS] $28 < 3,2$ o un máximo de 5 articulaciones dolorosas y tumefactas) y se especifica de forma orientativa la dosificación y el intervalo necesarios con los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) más relevantes para evaluar si se ha conseguido o no dicho objetivo terapéutico. No obstante, este objetivo terapéutico es el mismo para los FAME clásicos y para la terapia biológica. Así, en el apartado «Objetivo terapéutico en la artritis reumatoide», se dice textualmente «Cuando en la artritis reumatoide se instaure tratamiento con FAME en monoterapia o en combinación, o bien se inicie terapia biológica, la no consecución del objetivo terapéutico constituye indicación para cambio de tratamiento». Igualmente, el apartado «Evaluación de la respuesta y modificaciones del tratamiento en pacientes en terapia con antagonistas del TNF». Si a los 4 meses no se ha conseguido el objetivo terapéutico, o bien el paciente deja de responder posteriormente, el Panel considera las siguientes opciones...».

Por tanto, mantener a un paciente en terapia biológica aun cuando no se haya conseguido el objetivo terapéutico sólo estaría justificado si «una vez agotadas las opciones de tratamiento con agentes biológicos no se ha alcanzado el objetivo terapéutico, pero se observa una mejoría superior al 20% en la evaluación global de la enfermedad por el paciente y el médico, y dado que ya se han utilizado las opciones terapéuticas más eficaces actualmente disponibles, el Panel considera que se debe mantener el tratamiento con el agente biológico que el clínico considere de elección para ese paciente». El espíritu de no exigir en estos casos obtener el objetivo

terapéutico para continuar en terapia biológica fue no privar de una mejoría clínicamente apreciable a los pacientes en que actualmente no se consigue el objetivo terapéutico con FAME clásicos ni con ningún agente biológico. En una práctica clínica responsable, ello implica que se continuará con terapia biológica cuando la mejoría conseguida en ese paciente sea superior a la obtenida previamente con FAME clásicos en monoterapia o en combinación. Por tanto, en estos casos refractarios, la opción entre los FAME en monoterapia o en combinación y los agentes biológicos queda totalmente abierta y la decisión en un sentido u otro se deja al buen juicio del médico. Coincidimos con el Dr. Isa-

si en que es probable que en algunos pacientes tanto la prescripción inicial como el mantenimiento de un agente biológico no estén plenamente justificados, pero teniendo en cuenta las opciones terapéuticas disponibles, creemos que el problema más frecuente y grave con el que se enfrentan actualmente los pacientes con artritis reumatoide es un tratamiento insuficiente.

V. Rodríguez-Valverde, J.M. Álvaro-Gracia,
E. Batlle, J.L. Andreu y J. Tornero
Comité de Redacción. Panel de Consenso de la SER sobre
Terapias Biológicas en la Artritis Reumatoide.
En representación de panel de expertos.

Nota del Comité Editorial

El Comité Editorial de REVISTA ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA desea comunicar a sus lectores que, de acuerdo con una política conservadora de aprovisionamiento de fondos para la inminente edición de la nueva revista de reumatología, REUMATOLOGÍA CLÍNICA, producto de la fusión de REVISTA ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA y de *Revista de Reumatología del Colegio Mexicano de Reumatología*, hemos decidido reducir el número de originales de estas últimas ediciones de REVISTA ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA. Esperamos que los contenidos sigan ajustándose al estándar científico de nuestra revista y que nuestros lectores comprendan las motivaciones de esta reducción.
