



Seminarios de la Fundación Española de Reumatología

www.elsevier.es/semreuma



Revisión

Factores asociados al desarrollo de efectos secundarios en pacientes con artritis reumatoide tratados con anti-factor de necrosis tumoral alfa

Ruth López-González* y Olga Martínez-González

Servicio de Reumatología, Complejo Hospitalario de Zamora, Zamora, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 9 de abril de 2013

Aceptado el 12 de abril de 2013

Palabras clave:

Anti-factor de necrosis tumoral

Artritis reumatoide

Efectos secundarios

R E S U M E N

Este trabajo pretende realizar una revisión de los artículos publicados en relación con los factores asociados al desarrollo de efectos secundarios en pacientes con artritis reumatoide (AR) tratados con anti-factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF α).

Los efectos secundarios asociados más relevantes estudiados en este trabajo son los procesos infecciosos, los episodios cardiovasculares, el desarrollo de neoplasias y el riesgo de mortalidad.

© 2013 SER. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Factors associated with the development of adverse effects in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumor necrosis factor- α agents

A B S T R A C T

This article reviews the papers published on the factors related to the development of adverse effects in rheumatoid arthritis patients treated with anti-tumor necrosis factor- α drugs.

The adverse effects studied were: infectious disease, cardiovascular complications, tumor development and mortality risk.

© 2013 SER. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica de carácter sistémico que alcanza una prevalencia de aproximadamente un 1% de la población general. La base patogénica de la enfermedad se basa en una mala regulación inmunológica, centrada en: a) una respuesta inmune exacerbada, originada por una infiltración articular de células T activadas, macrófagos, células B y células dendríticas; b) hiperplasia de las células de la membrana sinovial, y c) una apoptosis desorganizada. Esto provoca como resultado la lesión característica de la AR: formación de pannus a nivel del cartílago articular, que consiste en un tejido de granulación compuesto por fibroblastos, vasos sanguíneos y diferentes tipos de células inflamatorias. Esta lesión provoca la invasión y la destrucción del cartílago articular y, como consecuencia, una disfunción articular, secundaria e irreversible, desde el inicio de la actividad de la AR.

Un aspecto que dificulta el manejo terapéutico de la AR es que existe una importante distancia entre las fases iniciales de la patogenia y sus consecuencias sobre el individuo, por lo que es plausible que los mecanismos de interacción celular y molecular que median la patogenia sean distintos en las fases de iniciación, perpetuación y daño tisular.

En los últimos años se han desarrollado diferentes terapias basadas en anticuerpos monoclonales dirigidos hacia dianas solubles específicas o receptores de membrana. Este es el caso del grupo farmacológico que basa su acción en la inhibición farmacológica del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), citocina con actividad pro-inflamatoria que, junto con otras citocinas, participa del inicio y de la perpetuación de los procesos proliferativos e inflamatorios a nivel sinovial de las articulaciones de los pacientes con AR. Dicho grupo farmacológico ha sido el responsable de provocar un cambio sustancial en la actitud terapéutica, más estricta y agresiva en los pacientes con AR.

Por tanto, hoy por hoy, basados en el diagnóstico precoz, las revisiones periódicas de los pacientes y el tratamiento más agresivo y eficaz, gracias al desarrollo de nuevas dianas terapéuticas se ha disminuido de forma importante el porcentaje de pacientes con

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lopezgonzalezruth@gmail.com (R. López-González).

deterioro funcional progresivo que le impedía no solo realizar su trabajo habitual con la consiguiente incapacidad laboral producida, sino también con menoscabo de su calidad de vida por limitación de sus actividades cotidianas.

Como clase terapéutica, los inhibidores del TNF α disponibles en el mercado son: adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab y certolizumab-pegol. No solo parecen ser eficaces para mejorar los síntomas y signos de la enfermedad, sino que también han demostrado su eficacia permitiendo mejorar la calidad de vida de los pacientes. Todos ellos han demostrado inhibir la progresión de la lesión articular y mejorar la capacidad funcional, evitando el desarrollo de procesos que provoquen invalidez.

Pero aunque el porcentaje de pacientes que alcanzan la remisión de la AR es notorio, una parte considerable de los pacientes aún presentan actividad inflamatoria residual.

Uno de los condicionantes fundamentales, y en la mayoría de las ocasiones piedra angular para el manejo de la artritis, es la comorbilidad asociada que presentan los pacientes no solo en el momento del diagnóstico sino también en su evolución, ya sea por su enfermedad de base, por los fármacos prescritos o por procesos intercurrentes, ya que es una enfermedad crónica.

Los efectos adversos de grupo relacionados con la utilización de los anti-TNF α pueden dividirse en 2 grupos: los que se relacionan con el agente, específicos para cada uno de ellos (reacciones cutáneas urticariales/ecematosas en el lugar de infusión/inyección, desarrollo de inmunogenicidad y sus secuelas) y los que se relacionan con la interacción con el organismo donde actúan (aumento de la predisposición para infecciones, desarrollo de tumores, inducción de trastornos auto-inmunitarios y desmielinizantes, mielosupresión). Cualquiera de estos efectos secundarios podría presentarse en los pacientes con AR con la administración de anti-TNF α , dependiendo de las características del fármaco y de la susceptibilidad individual de cada paciente.

Riesgo de desarrollo de infecciones

El incremento de la tasa de infecciones serias provocadas por fármacos anti-TNF α ha sido descrito en los ensayos clínicos y estudios observacionales. De hecho, se ha descrito la presencia de 3-7 infecciones/cada 100 pacientes tratados con anti-TNF α por año¹⁻⁴. Este acontecimiento adverso fue muy controvertido al inicio de la prescripción clínica de este grupo farmacológico, pero el manejo óptimo del grupo farmacológico, el uso de cribado y el tratamiento profiláctico de la infección tuberculosa, la vacunación antigripal y antineumocócica regular, así como la pauta más selectiva de la diana terapéutica, han permitido disminuir la ratio de infecciones en este grupo de pacientes. En los distintos registros nacionales e internacionales, hoy por hoy, constituyen un episodio adverso de carácter leve-moderado. Por otra parte, ha sido publicado que la mejoría clínica funcional y la disminución de la dosis de corticoides, derivada de la acción clínica de los fármacos biológicos, disminuye el riesgo de desarrollo de procesos infecciosos⁵.

En una publicación reciente⁶ que valora el riesgo mayor de presentar una infección en pacientes con AR, los autores demuestran que los pacientes de mayor edad y/o presencia de comorbilidades (tipo enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes) muestran un mayor riesgo de presentar infecciones, independientemente de si están tratados con fármacos modificadores de enfermedad (FAME) o con anti-TNF α . Respecto a los diferentes anti-TNF α en este estudio, objetivaron una discreta mayor tasa de infecciones en pacientes tratados con infliximab respecto al resto de los de su clase.

Se deben desarrollar estudios futuros que podrán aportar datos más específicos, cuantificables, que nos permitan evitar la presencia de procesos infecciosos no deseados.

Riesgo de desarrollo de acontecimientos cardiovasculares

La AR está asociada a un mayor número episodios cardiovasculares y aumento de los marcadores de inflamación asociados al desarrollo de arterioesclerosis. Se sabe que al realizar un óptimo y precoz control de la enfermedad se mejora el pronóstico de la morbilidad a nivel cardiovascular^{7,8}.

La respuesta objetivada tras la pauta de fármacos anti-TNF α en pacientes con AR se basa no solo en reducir la inflamación sino también en la reducción de factores de riesgo cardiovascular tradicionales y la disfunción endotelial: reduciendo el engrosamiento de la capa aórtica, mejorando la funcionalidad de pequeños y grandes vasos y bloqueando la respuesta inflamatoria local que existe a nivel de la formación de la placa de arterioesclerosis.

Recientemente se ha publicado un interesante estudio prospectivo⁹ que muestra que la pauta de fármacos biológicos en los primeros años de diagnóstico de la AR provoca un efecto protector en el desarrollo de episodios cardiovasculares agudos, tanto en los pacientes que han presentado adecuada respuesta a dicho grupo farmacológico como en los que no.

Existen numerosos estudios en esta vía en marcha, pero la realidad publicada a fecha de hoy es que la pauta adecuada de este grupo farmacológico ejerce un papel protector respecto a los episodios cardiovasculares al disminuir la actividad inflamatoria endotelial y disminuir el número de episodios cardiovasculares presentados.

Riesgo de desarrollo de procesos neoplásicos

Sabemos que la propia AR se asocia a un riesgo aumentado de desarrollo de procesos neoplásicos respecto a la población general, sobre todo de tipo no sólido, o linfoma¹⁰. Los artículos publicados respecto al riesgo o no de desarrollo de procesos neoplásicos asociados a la pauta de fármacos anti-TNF α en pacientes con AR han presentado resultados muy diferentes¹¹⁻¹⁴, todos ellos con limitaciones de tiempo de seguimiento, factores de confusión, etc. En este caso los estudios observacionales, que incluyen un largo periodo de seguimiento, son los que presenta menores limitaciones para poder conocer la relación entre el efecto de los fármacos anti-TNF α y el desarrollo de procesos neoplásicos.

Recientemente se ha publicado un estudio¹⁵ que incluye 29.555 pacientes con AR, cuyo objetivo es comparar la incidencia de procesos tumorales tras la pauta de un fármaco anti-TNF α respecto a la terapia con FAME clásicos. Se basa en el estudio de 4 cohortes retrospectivas, todas ellas con una duración mínima de 5 años, y en los resultados presentados, en este grupo de pacientes no se objetiva un cambio de la incidencia de ningún tipo de tumor sólido y no sólido en relación con el grupo farmacológico prescrito.

Por último, se han publicado 2 metaanálisis^{16,17}. En el primero Mariette et al. concluyen que la pauta de fármacos biológicos no está asociada con un mayor riesgo de linfoma, aunque parece existir un riesgo aumentado de tumores cutáneos, incluido el melanoma. En el segundo no se objetiva ninguna relación directa en la prescripción de fármacos anti-TNF α y el desarrollo de procesos neoplásicos, aunque sí se hace hincapié en 2 puntos relevantes de señalar que pueden estar sesgando la información que disponemos sobre este concepto: a) los pacientes que reciben fármacos biológicos presentan una actividad de la enfermedad de base más agresiva, y por tanto este puede ser un factor de confusión en algunos de los estudios publicados, y b) la limitación temporal, tanto basada en el tiempo de exposición al fármaco anti-TNF α como en el tiempo de evolución desde que este se prescribió.

En resumen, quedan muchos interrogantes en este campo en el grupo farmacológico anti-TNF α , y serán necesarios nuevos estudios para poder afirmar una opción u otra, pero en el momento actual no está demostrado ningún factor que condicione o facilite el

desarrollo de procesos neoplásicos en pacientes con AR tratados con fármacos anti-TNF α .

Relación con el aumento de la mortalidad

Basado en las comorbilidades previamente señaladas (infecciosa, cardiovascular y/o neoplásica), el registro británico de AR, que incluye 12.672 pacientes tratados con anti-TNF α , fue revisado¹⁸. Se realizó una correcta descripción demográfica, clínica y su correlación con pacientes que en el mismo periodo solo habían sido tratados con FAME (n=3.522). El resultado obtenido mostró que el riesgo relativo de la mortalidad cardiovascular, la debida al desarrollo de procesos respiratorios o derivada de neoplasias, no está aumentado en el grupo de pacientes tratados con anti-TNF α respecto al grupo de los tratados con FAME.

Dicho resultado va en línea con lo publicado en la base de BIOBADASER y el registro nacional sueco de artritis^{19,20}, donde no se muestra un aumento de la mortalidad en el grupo de pacientes tratados con anti-TNF α . Dejando a un lado las diferencias metodológicas, el tiempo de seguimiento y el volumen de las poblaciones estudiadas, hay algo básico que en ningún estudio se presenta: hay que tener en cuenta que cuando se plantea la decisión de tratar con un fármaco anti-TNF α a un paciente con una AR agresiva grave, existe también una comorbilidad derivada de la actividad de la propia enfermedad, siendo esta un factor determinante que condiciona el pronóstico.

Además no existe, en dicho estudio, la descripción ni el hallazgo de ningún factor específico que condicione el pronóstico y/o la mortalidad en el grupo de pacientes con AR tratados con anti-TNF α respecto de los tratados únicamente con FAME clásicos.

Del mismo modo que las otras variables analizadas, estudios futuros que se desarrollen con mayor tiempo de evolución y mejor diseñados podrán determinar si existe algún tipo de factor que condicione el pronóstico de los pacientes con AR y, por ende, nos condicione a los reumatólogos en el manejo de los fármacos anti-TNF α .

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Curtis JR, Patkar N, Xie A, Martin C, Allison JJ, Saag M, et al. Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1125–33.
2. Askling J, Foré CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, et al. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1339–44.
3. Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, von Hüneber U, Stoyanova-Scholz M, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3403–12.
4. Grijalva CG, Kaltenbach L, Arbogast PG, Mitchel Jr EF, Griffin MR. Initiation of rheumatoid arthritis treatments and the risk of serious infections. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:82–90.
5. Strangfeld A, Eveslage M, Schneider M, Bergerhausen HJ, Klopsch T, Zink A, et al. Treatment benefit or survival of the fittest: What drives the time-dependent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patient? *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1914–20.
6. Curtis JR, Xie F, Chen L, Muntner P, Grijalva CG, Spettell C, et al. Use of a disease risk score to compare serious infections associated with anti-tumor necrosis factor therapy among high- versus lower-risk rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res.* 2012;64:1480–9.
7. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2003;107:1303–7.
8. Maradit Kremers H, Crowson CS, Thorneau TM, Roger VL, Gabriel SE. High ten-year risk of cardiovascular disease in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients: A population-based cohort study. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2268–74.
9. Ljung L, Simard JF, Jacobsson L, Rantapää-Dahlqvist S, Askling J. Anti-Rheumatic Therapy in Sweden (ARTIS) Study Group. Treatment with tumor necrosis factor inhibitors and the risk of acute coronary syndromes in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64:42–52.
10. Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: A meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2005;165:2337–44.
11. Wolfe F, Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: Analyses from a large US observational study. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2886–95.
12. Wolfe F, Michaud K. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1433–9.
13. Askling J, Foré CM, Baecklund E, Brandt L, Backlin C, Ekblom A, et al. Haematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis: Lymphoma risk and characteristics after exposure to tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1414–20.
14. Askling J, Foré CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, et al. Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1421–6.
15. Haynes K, Beukelman T, Curtis JR, Newcomb C, Herrinton LJ, Graham DJ, et al. SABER Collaboration. Tumor necrosis factor α inhibitor therapy and cancer risk in chronic immune-mediated diseases. *Arthritis Rheum.* 2013;65:48–58.
16. Mariette X, Matucci-Cerinic M, Pavelka K, Taylor P, van Vollenhoven R, Heatley R, et al. Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: A systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1895–904.
17. Solomon DH, Mercer E, Kavanaugh A. Observational studies on the risk of cancer associated with tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: A review of their methodologies and results. *Arthritis Rheum.* 2012;64:21–32.
18. Lunt M, Watson KD, Dixon WG, Symmons DP, Hyrich KL, British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium, British Society for Rheumatology Biologics Register. No evidence of association between anti-tumor necrosis factor treatment and mortality in patients with rheumatoid arthritis: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum.* 2010;62:3145–53.
19. Jacobsson LT, Turesson C, Nilsson JA, Petersson IF, Lindqvist E, Saxne T, et al. Treatment with TNF blockers and mortality risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:670–5.
20. Carmona L, Descalzo MA, Perez-Pampin E, Ruiz-Montesinos D, Erra A, Cobo T, et al. All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis are not greater than expected when treated with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:880–5.