

Terapias anti-TNF. Situación actual

Simposio de Madrid
Sábado 20 de enero de 2001

Panel de Expertos seleccionados por Schering Plough

F. Breedveld, V. Rodríguez Valverde, A. Laffón, P. Benito, E. Bouza y E. Domènech

ATTRACT 102 semanas: resultados clínicos y radiológicos

Dr. F. Breedveld

El ensayo clínico ATTRACT, multicéntrico, internacional, doble ciego, controlado con placebo, fue desarrollado para comprobar la mejoría de signos y síntomas, la prevención del daño estructural y la mejoría de la capacidad funcional en pacientes con AR tratados con infliximab. Los pacientes, con AR activa pese a estar tratados con metotrexato, fueron aleatorizados en 5 ramas y todos recibieron metotrexato. Los pacientes recibieron infliximab a dosis de 3 mg/kg o 10 mg/kg las semanas 0, 2 y 6 y posteriormente cada 4 u 8 semanas, formándose 4 grupos de infliximab frente a placebo y metotrexato. Se incluyeron 428 pacientes bien balanceados entre las 5 ramas, en los que habían fallado de mediana 3 fármacos modificadores de la enfermedad, el 51% habían estado tomando metotrexato durante más de 3 años a dosis mediana de 15 mg/s. La mediana de articulaciones inflamadas en los 428 pacientes al inicio del estudio fue 20 de 66, la de articulaciones dolorosas 30 de 68, el valor de la EVA de dolor 6,3 (0-10), un valor de HAQ de 1,8 (0-3), mediana de VSG 42 y de PCR 2,6.

Siguiendo las directrices de la FDA se utilizaron los criterios de respuesta clínica de la ACR para evaluar la eficacia de infliximab. A los 6 meses (30 semanas) el 50%-60% de los pacientes tratados con infliximab alcanzaron una mejoría de al menos ACR20 comparada con un 20% en el grupo con

metotrexato. A los 2 años (102 semanas) la eficacia se mantuvo, no observándose diferencias significativas con el resultado a las 30 semanas (fig. 1). Los resultados utilizando el índice ACR50 son también muy buenos. Entre el 20% y el 30%, según la dosis, de los pacientes tratados con infliximab tuvieron una mejoría igual o mejor que el ACR50 comparado con el 6% de los pacientes tratados sólo con metotrexato a los 2 años de tratamiento (fig. 2). Si utilizamos el criterio ACR70, que es prácticamente la remisión clínica, vemos que es alcanzada por el 10%-21% de los pacientes tratados con infliximab

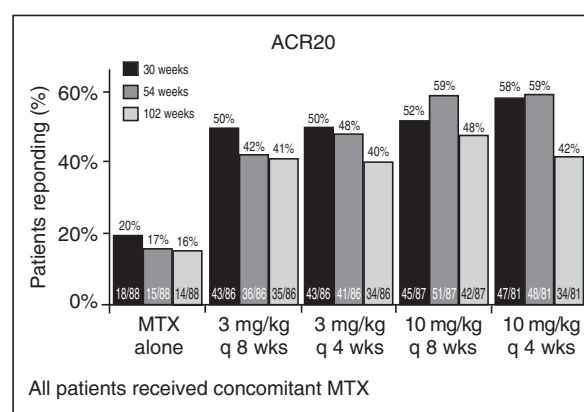


Fig. 1.

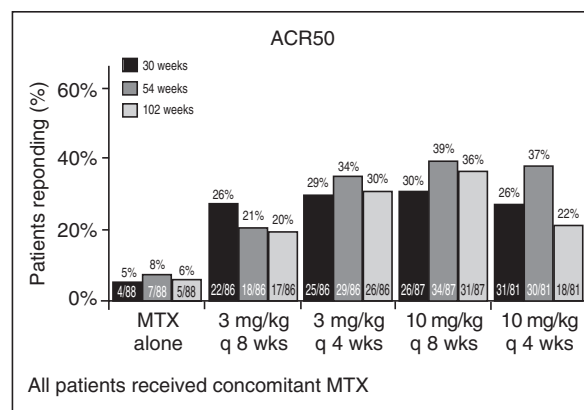


Fig. 2.

Correspondencia: Sra. Aurora Alonso.
Schering-Plough, S.A.
Paseo de la Castellana, 143 planta 11
28046 Madrid.
e-mail:aurora.alonso@spcorp.com

Rev Esp Reumatol 2001; 28: 78-88

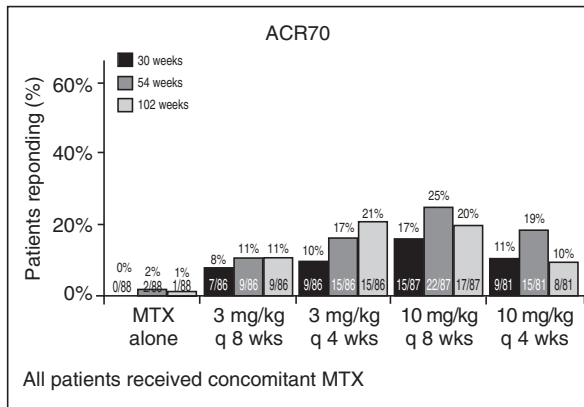


Fig. 3.

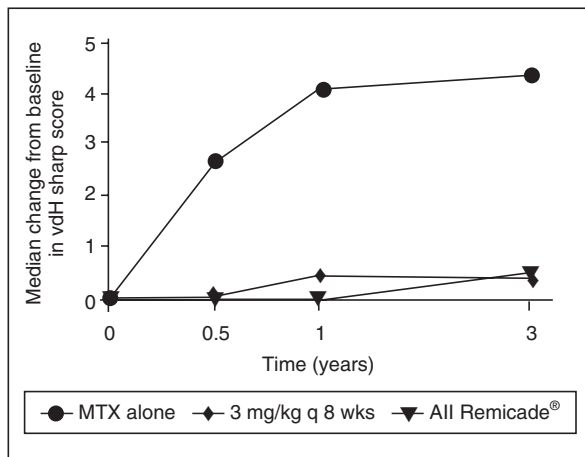


Fig. 4. Radiographic Progression Over 2 Years in ATTRACT.

comparado con el 1% del grupo control (fig. 3). Si observamos los diversos componentes del índice ACR vemos una mejora en la media de articulaciones dolorosas del 60%-70% desde los 6 meses de tratamiento, que se mantiene a los 2 años, con una diferencia significativa de todos los grupos de tratamiento respecto al grupo control. La media de articulaciones inflamadas pasa del 40 al 20 en estos 2 años. La PCR también sufre una disminución drástica desde la semana 30, con un discreto aumento al segundo año que no es significativo.

El segundo objetivo del estudio ATTRACT fue valorar la prevención del daño estructural. Cuando medimos el estrechamiento del espacio articular vemos que en los grupos tratados con infliximab no existe estrechamiento o es muy cercano a 0 comparado con una media de 2 para el grupo control (fig. 4). Si medimos las erosiones radiográficas con el índice de Sharp modificado por van der Heijde observamos que en el grupo control ha aumentado el daño estructural con una media de 4, mientras que en los grupos tratados con infliximab no ha existido progresión o ha sido muy escasa, con unas

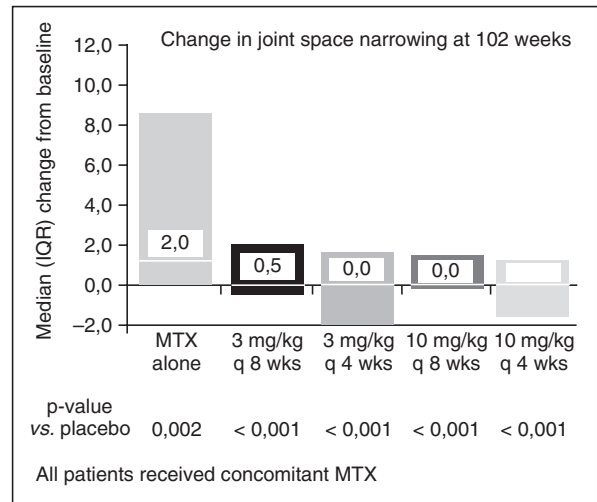


Fig. 5. Prevention of Structural Damage.

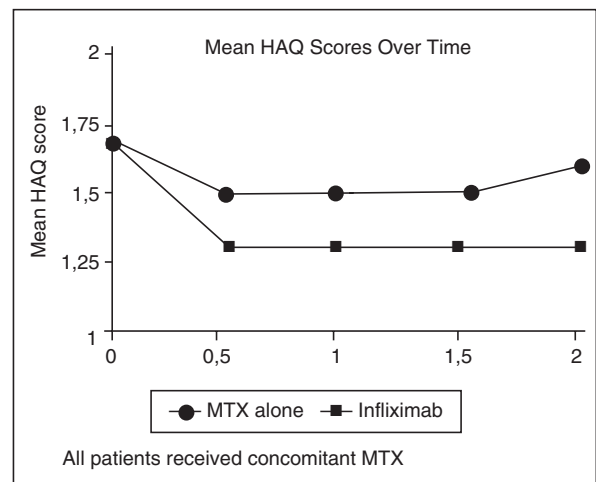


Fig. 6. Improvement in Physical Function.

medias entre +0,5 y -0,5 (fig. 5). Esta disminución tan importante, incluso supresión de la progresión del daño radiológico, es la primera vez que se observa en un tratamiento para la AR.

El tercer objetivo del estudio ha sido evaluar la mejora de la capacidad funcional. Los instrumentos utilizados fueron fundamentalmente el cuestionario de discapacidad Health Assessment Questionnaire (HAQ) y el de calidad de vida SF36. El HAQ se puntúa entre 0 y 3, y un cambio de 0,2 en el área bajo la curva significa una alteración de la capacidad funcional percibida por el paciente. La mediana de la mejora del área bajo la curva del HAQ fue de 0,1 en el grupo control comparada con 0,4 en los pacientes tratados con infliximab, y esta mejora fue significativa. Si observamos la media del HAQ vemos una disminución significativa de la puntuación de la escala, con respecto al grupo control, ya desde los 6 meses y que se mantiene a los 2 años (fig. 6).

Conferencias de consenso sobre tratamiento con terapias anti-TNF en la AR

Dr. V. Rodríguez Valverde

La conferencia de consenso de la Sociedad Española de Reumatología (Rev Esp Reumatol 2000; 27: 352-354) fue una iniciativa de su entonces presidente, doctor Laffon, aceptada por el Ministerio de Sanidad. Participaron 15 reumatólogos de ocho comunidades autónomas y un representante de la Dirección General de Farmacia como observador. Sus objetivos fueron situar la terapia anti-TNF dentro del contexto terapéutico actual de la AR, establecer sus indicaciones, valorar la respuesta clínica al tratamiento y definir los criterios para continuar su uso una vez comenzado. Lo primero que se intentó establecer fueron los criterios de respuesta terapéutica satisfactoria dado que éste es un concepto ambiguo que se juzgó conveniente cuantificar. Para ello se partió por establecer el concepto de *fracaso*

terapéutico, o en otras palabras, el máximo grado de actividad de la AR aceptable para un enfermo. Uno de los criterios más aceptados de respuesta terapéutica es la mejoría de un 20% de los criterios respuesta de la ACR (ACR20), pero no define bien una mejoría con significado clínico en algunos pacientes. Por ello se llegó a la conclusión de que si hay seis o más articulaciones inflamadas y dolorosas (sobre 66 y 68, respectivamente) existe *fracaso terapéutico*. Se desestimó el incluir los reactantes de fase para evitar que aquellos pacientes con actividad clínica y reactantes de fase aguda normales no se pudiesen beneficiar de terapia anti-TNF. También se consideró que si un paciente tiene inflamada alguna o algunas articulaciones importantes que produzcan incapacidad funcional significativa debe considerarse *fracaso terapéutico* incluso si tiene menos de seis articulaciones inflamadas (tabla I). El *fracaso terapéutico* es una indicación de cambio de los fármacos moduladores de enfermedad (FAME), no sólo de uso de fármacos anti-TNF.

Se consideró como indicación de terapia anti-TNF el *fracaso terapéutico* tras tratamiento con al menos dos FAME, entendiendo por tales a aquellos con una eficacia documentada, rápidos de actuación y bien tolerados: leflunomida, metotrexato y salazopirina. Respecto a la leflunomida y a la salazopirina se acordó que con las pautas terapéuticas habituales 3 meses eran suficiente para evaluar su respuesta. Respecto al metotrexato, el panel tenía la impresión de que con frecuencia se utiliza a dosis bajas y que se aumentaba lentamente, por lo que se propuso el esquema rápido consiste en empezar con 7,5 mg/s el primer mes, aumentar a 15 mg el segundo mes si no se ha obtenido respuesta satisfactoria y aumentar si es necesario el siguiente mes a 20 mg, esperando 2-3 meses para evaluar su eficacia (tabla II).

Se consideró que el criterio para continuar el uso de los anti-TNF es una mejoría superior a un ACR20, o bien que el paciente y el médico perciban una mejoría clínica y aumento sustancial de la calidad de vida. La evaluación de la actividad clínica debe realizarse al inicio de cualquier tratamiento (no sólo de los anti-TNF) cada 3 meses durante los dos primeros años y si la AR se mantiene estable, cada 6 meses después de los 2 primeros años.

Dado que el ACR20 es un indicador de respuesta, se deben recoger sistemáticamente los elementos que constituyen este índice. Se acordó que el número de articulaciones a contar es el total, incluyendo los pies (68 inflamadas y 66 dolorosas). En cuanto al HAQ se decidió que la versión abreviada (HAQM) es suficiente. Finalmente se consideró que la evaluación del daño estructural mediante radiografía anual de pies y manos, al menos los 2 primeros años, es aconsejable a efectos documentales, aunque insuficiente para la toma de decisiones (tabla III).

TABLA I

Consenso de la SER. Concepto de fracaso terapéutico

Mejoría clínica < ACR 20
Persistencia de ≥ 6 articulaciones inflamadas y dolorosas (sobre 66 y 68)
Persistencia de inflamación en una o varias articulaciones que produzca importante incapacidad funcional

El fracaso terapéutico es indicación de cambio de tratamiento

TABLA II

Consenso de la SER. Pautas terapéuticas

Leflunomida: 20 mg/día durante 3 meses
Metotrexato (ácido fólico 5 mg semanales)
7,5 mg semanales primer mes
Si no se obtiene una RTS: 15 mg semanales segundo mes
Si no se obtiene una RTS: 20 mg semanales tercer mes
Sulfasalacina: 2 g/día durante 3 meses

TABLA III

Consenso de la SER. Frecuencia de las evaluaciones

Clínicas

Al inicio del tratamiento
Cada 3 meses durante los primeros 2 años
Después, cada 6 meses si la AR permanece estable

Radiográfica (radiografía de manos y pies)

Al inicio del tratamiento
Anual durante los 2 primeros años de tratamiento

El consenso de Viena (Ann Rheum Dis 2000; 59: 504-505) tuvo unos objetivos similares. Para este comité de expertos los anti-TNF están indicados en aquellos pacientes con AR activa tras tratamiento por lo menos con 1 FAME, incluyendo siempre metotrexato a dosis adecuadas (hasta 20-25 mg semanales).

Se consideró AR activa a la presencia de ≥ 5 articulaciones inflamadas y dolorosas (sobre 28 articulaciones) además de un reactante de fase aguda elevado. Alternativamente se consideró enfermedad activa una puntuación DAS28 mayor de 3,2. Se definió como respuesta terapéutica aceptable a terapia anti-TNF una mejoría \geq ACR20, una disminución del DAS28 de al menos 1,2 puntos o una puntuación del DAS28 $< 3,2$, que indica enfermedad poco activa.

La evaluación clínica debe hacerse al inicio de la terapia anti-TNF y después cada 4 meses. En las consideraciones finales se planteó la posibilidad, aún no evaluada sistemáticamente, de inducir una

remisión inicial con anti-TNF y en lugar de continuar indefinidamente con esta terapia sustituirla posteriormente por otros FAME.

Se ha celebrado otra reunión de consenso (Ann Rheum Dis 2000; 59 [suppl 1]) con un grupo de expertos europeos y americanos en la que se llegó a conclusiones menos concretas que los anteriores. Se estimó que la terapia anti-TNF puede administrarse sola o junto a otros FAME. Hay datos de que es eficaz en la espondilitis anquilosante y en la artritis psoriásica poliarticular. Para mantener el tratamiento anti-TNF tiene que haber una evidencia objetiva cuantificada de mejoría clínica. No hay datos de seguridad que avalen su uso en pacientes con neoplasias, infecciones crónicas, embarazo o lactancia, ni el efecto sobre la vacunación inicial o con agentes atenuados. Se recomendó el establecimiento de registros nacionales a través de un esfuerzo conjunto de instituciones oficiales, industria farmacéutica y reumatólogo para documentar la eficacia y toxicidad a largo plazo de las terapias anti-TNF.

Cambios aconsejables en la organización actual de un servicio de reumatología ante las nuevas terapias anti-TNF

Dr. A. Laffón

El incremento de primeras consultas procedentes de Atención Primaria se debe a muchos factores. Nuestra propia propaganda y la exigencia que los pacientes imponen para ser vistos por los especialistas son, entre otros, factores determinantes de esta situación. Nuestras consultas se desbordan y lo que es peor, los enfermos inflamatorios o con procesos complejos están mezclados en la larga lista de espera con los que presentan patología más leve. Valga como dato que en España, los pacientes con Artritis Reumatoide tardan 10 meses de media en llegar al especialista (dato procedente del estudio EMAR de la SER y facilitado por el Dr. Cesar Hernández).

Por otra parte los nuevos tratamientos para la Artritis Reumatoide y sobre todo los métodos de medida del daño estructural y de respuesta a fármacos, nos están imponiendo un cambio de hábito en nuestras

consultas que se ve dificultado por la inevitable demanda asistencial a la que he hecho alusión.

Probablemente el momento es propicio para iniciar un cambio de actitud que a mi modo de ver debe abarcar 3 aspectos:

1. Consulta extrahospitalaria que debe ser un auténtico filtro para el Hospital

Los procesos procedentes de Atención Primaria y derivados a los especialistas del aparato locomotor deberán ser previamente pactados entre reumatólogos, cirujanos ortopédicos y rehabilitadores (en algunas áreas de salud también con internistas). Cada especialista debe definir dónde es realmente útil. Se imponen las reuniones de consenso entre nosotros, los especialistas. Las guías de derivación deben ser simples y concretas.

2. Creación de un nuevo modelo de parte interconsulta para reumatología

Que permita únicamente la derivación de pacientes con enfermedades de mayor prevalencia (cervicalgia, lumbalgia, gonalgia, osteoporosis y patología de partes blandas). Este parte deberá ser debidamente cumplimentado por el médico de Atención Primaria y debe ser imperativo que se acompañe de las pruebas complementarias que en él se indican para cada proceso mencionado. Esto es imprescindible para que el circuito funcione adecuadamente y pueda ser presentado a nuestras gerencias como consulta de alta resolución. Parale-

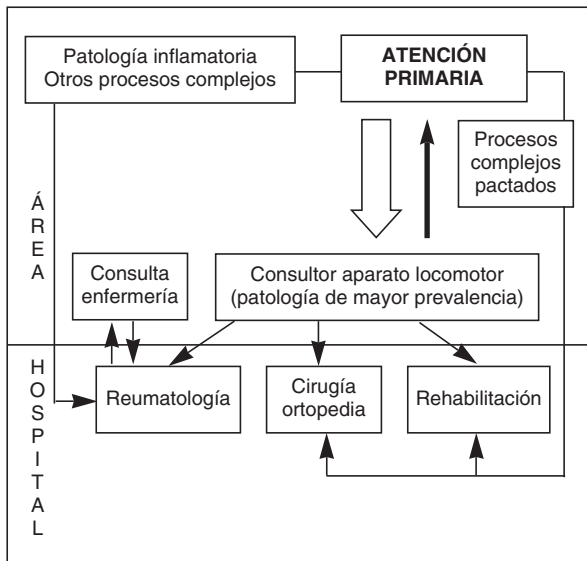


Fig. 1.

lamente se instruirá al médico de Atención Primaria para que derive los procesos complejos, entre ellos los inflamatorios, directamente al Hospital, utilizando el parte interconsulta convencional. En el hospital de la Princesa de Madrid se ha aprobado el modelo que se presenta en la figura

1. En este modelo el consultor (reumatólogo) es el interlocutor más próximo con Atención Primaria. Contempla además la consulta de enfermería, ubicada en el Área de Salud y próxima a la del consultor. Su labor prioritaria entre otras es la de realizar los controles analíticos de los inmunosupresores.

3. Cambios en el hospital

Ubicando un hospital de día ante la llegada de las terapias biológicas y utilizando protocolos. Estos protocolos, establecidos por consenso deben reflejar con fidelidad el daño estructural de la AR. Son muy importantes porque nos van a proporcionar datos para valorar nuestro trabajo en los siguientes años y por razones de tipo jurídico. La reestructuración de las consultas se puede hacer mediante la creación de consultas monográficas, en algunos hospitales han establecido un modelo de consulta de Artritis Reumatoide de inicio que es muy interesante. En el hospital de día la reestructuración se debe hacer en base a los protocolos de utilización de infliximab. Todos estos cambios nos van a proporcionar una buena cartera de servicios que es nuestra tarjeta de presentación ante la gerencia y con la que podremos hacer bastante más presión en el futuro. Esta cartera de servicios debe establecer unos tiempos medios de consulta razonables.

Seguridad de las terapias anti-TNF

Dr. P. Benito

Los resultados de seguridad del infliximab incluyen 771 pacientes y 192 controles tratados con metotrexato, además de los resultados de 12 estudios clínicos que han incluido 912 pacientes con artritis reumatoide, enfermedad de Crohn y un pequeño grupo con artritis crónica juvenil. También disponemos de los resultados postmarketing, que en marzo del 2000 eran 62.000 pacientes y que en estos momentos se eleva aproximadamente a 100.000. En el estudio ATTRACT a 54 semanas observamos que del total de pacientes tratados con infliximab un 21% tuvo que suspender el tratamiento. Las dos causas más importantes fueron la falta de eficacia en el 12% y por efectos adversos en el 8% (tabla I). El porcentaje de efectos adversos en los pacientes tratados (86,6%) es muy similar al de placebo

(74,5%). Los efectos secundarios son prácticamente iguales. Las causas principales por orden de frecuencia son las infecciones de vías respiratorias altas con un 34%, las cefaleas con un 26%, las náuseas con un 19%, las sinusitis con un 17%, diarrea con un 15% y tos con un 15%, y con menor fre-

TABLA I
Interrupción del tratamiento con infliximab

	Infliximab (54 semanas)					
	MTX solo (n = 88)	3 mg/kg 8 sem. (n = 86)	3 mg/kg 4 sem. (n = 86)	10 mg/kg 8 sem. (n = 87)	10 mg/kg 4 sem. (n = 81)	Todos infliximab (n = 340)
Interrupción	44 (50%)	23 (27%)	20 (23%)	12 (14%)	16 (20%)	71 (21%)
Motivo						
Falta de eficacia	36%	20%	12%	7%	9%	12%
Efecto adverso	8%	6%	10%	5%	10%	8%
Otras causas	6%	1%	1%	2%	1%	1%

Lipsky PE. NEJM, 2000

cuencia rash, dolor abdominal, fatiga, mareos, faringitis, dolor y rinitis. La frecuencia de efectos adversos es comparable entre el estudio ATTRACT a 54 semanas y el estudio de etanercept a 52 semanas, excepto por la reacción local a la inyección subcutánea de etanercept.

Los efectos adversos graves en el estudio ATTRACT a 54 semanas aparecen en el 17% de los pacientes que reciben infliximab, con un intervalo del 11% al 20% en función de la dosis y frecuencia de administración de infliximab y son similares a los del grupo control que tomó metotrexato (21%). Las infecciones graves en este estudio ocurrieron en el 6% de los pacientes que tomaron infliximab y en el 8% del grupo control (tabla II). Las infecciones principales que reporta el ATTRACT a 54 semanas son neumonía, celulitis, infección de vías urinarias y pielonefritis, la infección bacteriana en general, la sepsis y el herpes zoster con una frecuencia entre el 0,6% y el 1,5%. Las infecciones de vías respiratorias altas son más frecuentes en infliximab que en el grupo control.

Respecto a procesos malignos, se han encontrado cuatro linfomas en 771 pacientes tratados con infliximab durante 3 años, un linfoma de Hodgkin y tres no Hodgkin. Estas cifras se correlacionan con la tasa de linfomas esperada en la población de AR. Respecto a otras neoplasias, extrapolando todos los estudios ATTRACT, a pacientes/año de seguimiento, observamos que el número observado de pacientes con neoplasia, no linfoma, es similar al esperado.

Respecto a la mortalidad, en el ATTRACT a 54 semanas fallecieron cinco pacientes (1,5%), frente al 3% en el grupo control. Son cifras similares a las del estudio de etanercept a 52 semanas. En el seguimiento de los pacientes tratados con infliximab a 3 años se han observado 13 fallecimientos, lo que significa una tasa de mortalidad del 1,7%. Las causas de muerte son seis complicaciones cardíacas, cuatro linfomas y tres sepsis. En este seguimiento la mortalidad por paciente/año ha sido en todos los grupos la esperada para la población de referencia.

Los efectos secundarios relacionados con la perfusión se dieron en el 1,9% de los controles y el 3,8% de los pacientes tratados con infliximab en el estudio ATTRACT. Esta proporción se mantiene en todos los estudios, existiendo un aumento de reacciones relacionadas con la perfusión, en los pacientes que tomaban infliximab frente a los que recibían placebo. Los efectos secundarios relacionados con la infusión fueron causa de suspensión del tratamiento en el 1,5% de los pacientes del estudio ATTRACT. Los pacientes con enfermedad de Crohn retratados, tras un tiempo de haber suspendido el tratamiento tienen un 15% de probabilidad de tener reacciones graves. Aunque la forma de administración en la AR es continuada, debemos te-

TABLA II
Efectos adversos graves

	Infliximab (54 semanas)					
	MTX solo (n = 86)	3 mg/kg q 8 sem. (n = 88)	3 mg/kg q 4 sem. (n = 86)	10 mg/kg q 8 sem. (n = 87)	10 mg/kg q 4 sem. (n = 81)	Todos infliximab (n = 342)
Pts con ≥ 1 EAG	18 (21%)	10 (11%)	14 (16%)	17 (20%)	16 (20%)	57 (17%)
Pts con ≥ 1 infección grave	7 (8%)	2 (2%)	6 (7%)	7 (8%)	6 (7%)	21 (6%)
Neumonía	1 (1,2%)	0 (0,0%)	2 (2,3%)	2 (2,3%)	1 (1,12%)	5 (1,5%)
Celulitis	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,2%)	1 (1,1%)	1 (1,2%)	3 (0,9%)
IVU/ pielonefritis	2 (2,3%)	0 (0,0%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)	1 (1,2%)	2 (0,6%)
Infección bacteriana	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)	1 (1,2%)	2 (0,6%)
Sepsis	2 (2,3%)	0 (0,0%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)	1 (1,2%)	2 (0,6%)
Herpes zoster	0 (0,0%)	1 (1,1%)	0 (0%)	1 (1,1%)	0 (0,0%)	2 (0,6%)

Todos los pacientes recibían MTX. ATTRACT. Investigators Meeting, 2000.

nerlo en cuenta si retratamos a algún paciente al que se haya suspendido el tratamiento durante algún tiempo.

Los resultados de laboratorio en los ensayos clínicos no han sido relevantes. Se ha observado un discreto aumento de la hemoglobina probablemente relacionado con la mejoría de los pacientes, una disminución moderada de los neutrófilos y un aumento moderado de linfocitos y monocitos. Respecto a la bioquímica se ha observado la disminución moderada de fosfatasa alcalina y un aumento mínimo de las transaminasas. Respecto a la formación de autoanticuerpos vemos que un tercio de los pacientes tratados con infliximab presentaron anticuerpos antinucleares, de los que sólo el 17% fueron *de novo*. Aparecieron anticuerpos anti-dsDNA en el 9,7% de los pacientes del estudio ATTRACT. Tres pacientes (0,4%) desarrollaron un síndrome parecido a lupus sin afectación renal ni cerebral que se resolvió en dos de los casos con corticoides y el otro espontáneamente, remitiendo los síntomas al suspender infliximab. Respecto a los anticuerpos antiinfliximab, llegan al 13% de los casos cuando infliximab se administra en monoterapia y se reducen al 8,3% cuando se asocia con

TABLA III
Anticuerpos antiinfliximab

13% en estudio en el Crohn 8,3% en el ATTRACT Títulos bajos Aumentan en dos o tres veces el riesgo de reacción a la perfusión
ATTRACT. Investigators Meeting, 2000.

metotrexato. Aparecen a títulos bajos y probablemente aumentan en dos o tres veces el riesgo a reacciones durante la perfusión (tabla III).

En la experiencia postmarketing la frecuencia de infecciones fue del 0,69% y graves el 0,36%. La frecuencia de neoplasias del 0,04% y la mortalidad del 0,06%. Existen ciertas peculiaridades en la frecuencia de infecciones y efectos secundarios. En el aviso de la agencia reguladora europea de diciembre del 2000 se nos explica que ha habido 28 casos de tuberculosis en 100.000 pacientes tratados,

nueve en EE. UU.; 19 en Europa y siete en España. Del aviso sobre etanercept, de 80.000 pacientes tratados, se han demostrado trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, empeoramiento de esclerosis múltiple, neuritis óptica y discrasias sanguíneas con mayor frecuencia que las reportadas con infliximab. Las discrasias sanguíneas son generalmente neutropenias no graves.

El tratamiento anti-TNF ha significado un gran avance terapéutico, pero sólo la protocolización de los efectos adversos nos va a ayudar a conocerlos.

Prevención de infecciones concomitantes al tratamiento anti-TNF

Dr. E. Bouza

El tema a discutir es la sorpresa que ha causado la aparición de casos de tuberculosis en los pacientes tratados con infliximab. En mi hospital han ocurrido dos casos de tuberculosis entre aproximadamente unos 50 tratamientos. En la Comunidad de Madrid se producen unos 20 casos de tuberculosis por cada 100.000 habitantes; si el colectivo de los que reciben infliximab en mi institución es representativo, que probablemente no lo es, estaríamos hablando de una incidencia de 4.000 por 100.000. Entre un 19% y un 43% de la población mundial ha tenido contacto con el bacilo de la tuberculosis, se producen 8 millones de casos nuevos por año y 3 millones de muertes. Es una enfermedad que se transmite de persona a persona vehiculizada por pequeñas partículas en el aire. La tuberculosis se desarrolla inmediatamente después de la primoinfección en menos del 5% de los casos. En la mayoría la enfermedad queda latente y posteriormente puede manifestarse clínicamente. Las manifestaciones clínicas varían en los pacientes inmunodeprimidos, y el mejor ejemplo son los pacientes VIH en los últimos 15 años. En el paciente VIH la participación extrapulmonar ha sido mucho más importante que en el resto de la tuberculosis, y cuando existe afectación pulmonar es atípica, menos del 8% desarrolla cavernas.

Para identificar a los pacientes que tienen bacilos tuberculosos latentes disponemos sólo de la reac-

ción de la tuberculina, el PPD. La existencia de contacto previo con la tuberculosis no necesariamente indica enfermedad; es más, casi nunca indica enfermedad. Se debe hacer la prueba de la tuberculina a aquellas personas que tienen probabilidad de tener tuberculosis latente y se beneficiarían de recibir una profilaxis; no merece la pena hacerla a colectivos con bajo riesgo.

En la prueba de la tuberculina se inyectan cinco unidades de tuberculina americanas o dos unidades europeas. La reacción se basa en la participación de linfocitos T previamente sensibilizados que producen una pápula cutánea y un eritema que se lee a las 48/72 horas. Se debe leer utilizando como eje de lectura el eje transversal en el antebrazo. Es muy importante que la inyección sea intradérmica, comprobando que queda una pequeña pápula. El resultado debe darse en milímetros no como positivo o negativo. El PPD puede dar falsos negativos en distintas circunstancias como el uso de corticosteroides. Los puntos de corte de positividad han variado en los últimos años. Hoy creemos que en pacientes con alto riesgo de desarrollar tuberculosis debe considerarse que un PPD de 5 mm es positivo. Los pacientes con alto riesgo son los HIV positivos, los individuos con contacto recientes, los que tienen una placa de tórax con restos de enfermedad granulomatosa antigua, pacientes con trasplantes de órganos o pacientes inmunodeprimidos, y dentro de ellos, cualquier paciente que reciba más de 15 mg de prednisona durante más de 1 mes. Se habla de punto de corte de 10 mm para inmigrantes recientes en EE. UU., UDV, personal de laboratorio de microbiología y en los niños y adultos que han estado expuestos a alguien que ha tenido tuberculosis. Dejamos los 15 mm para personas que no tienen ningún factor especial de riesgo. Usamos esta cifra de 15 porque distingue muy claramente a aquellos que pueden tener una reacción debida a una antigua vacuna de la tuberculosis. Si la prueba

de la tuberculina ha sido negativa debe realizarse de nuevo a la semana. Esto se llama booster. Un 15% de los que fueron negativos son positivos en el recordatorio de la semana. Esta segunda reacción es la real y la que debe contar.

Los pacientes, en cuanto a su relación con la tuberculosis, pueden ser clasificados en seis subgrupos según la Asociación Torácica Americana. El grado 0 son aquellos pacientes no expuestos a la tuberculosis y que son PPD negativos. El grado I son aquellos pacientes que han tenido un contacto muy directo con pacientes infectados, pero que pueden tener el PPD negativo inicialmente. El grado II es para aquellos pacientes con PPD positivo, sin enfermedad clínica, en los que no sabemos si ha existido exposición. Éste es un buen ejemplo de pacientes que deben recibir profilaxis, especialmente si tienen cualquiera de los factores predisponentes que hemos comentado. El grado III es la tuberculosis activa. El IV son personas con datos de enfermedad antigua, PPD positivo que no recibieron tratamiento adecuado. El grado V se reserva para los pacientes en evaluación (tabla I).

El tratamiento de la tuberculosis latente, mal llamado profilaxis, debe hacerse en todas las personas con factores de riesgo, independientemente de la edad. Ya no se considera una división por edad debido a la hepatotoxicidad de la isoniacida. Además existen varias pautas con diferentes tuberculostáticos y de menor duración. El estándar sigue siendo 300 mg de isoniacida diarios durante 9 meses. La combinación rifampicina (600 mg/d) y piracinamida (20 mg/kg/d) dura 2 meses y la pauta de rifampicina (300 mg/d) debe mantenerse 4 meses. No existe una solución para las cepas multirresistentes, pero afortunadamente no es un problema importante en España. Finalmente hay que vigilar el cumplimiento y evitar los efectos adversos de los fármacos. El control analítico de efectos secundarios es discutible; es mejor instruir al paciente sobre los datos sospechosos de hepatotoxicidad y verle mensualmente para comprobar que se toma la medicación. Además de la hepatotoxicidad de la isoniacida, la piracinamida eleva el ácido úrico y la rifampicina disminuye su efecto con el uso de esteroides.

En cuanto a infliximab, se han comunicado oficialmente 28 casos en aproximadamente 100.000 pacientes, que sería una cifra similar a la incidencia en la población española. Es probable que haya una infracomunicación en nuestro medio y que esta cifra pueda aproximarse a los 800 por 100.000. Se atribuyen los casos de tuberculosis a infliximab porque los casos han sido muy próximos a su administración y porque han tenido presentación extrapulmonar con gran carga bacilar como en los inmunodeprimidos. Tenemos que pensar en las formas de presentación extrapulmonares, con cua-

TABLA I
Relación con la tuberculosis según la Asociación Torácica Americana

Grado	Exposición	PPD	Enf.	Actitud
0	No	Neg.	No	Ninguna
I	Sí	Neg.	No	Seguimiento
II	Sí o ?	Pos.	No	Profilaxis en comprometidos
III	Sí o ?	±	Activa	Profilaxis
IV	Sí o ?	Post.	Inactiva	Tratamiento
V	Sí o ?	Post.	En evaluación	Profilaxis

TABLA II
Recomendaciones al inicio del tratamiento anti-TNF

Despistarje de tuberculosis latente en todos los pacientes candidatos a recibir Infliximab
Historia y exploración
PPD
Rx tórax
En la duda cultivos

dro de fiebre larga, y formas esplénicas, intestinales o de otro tipo en las que el pulmón puede no ser una alerta necesaria ni suficiente (tabla II).

En estos pacientes hay que esperar la presencia de infecciones que se controlan con los mismos mecanismos con los que se controla la tuberculosis, como las micosis regionales, que no existen en España pero sí en EE. UU. Otras infecciones que podrían aparecer en el entorno de la cuenca mediterránea serían listeriosis, gangrena de Fournier, nocardiosis, legionelosis o leishmaniasis. Las recomendaciones para los pacientes que van a utilizar infliximab, ampliables probablemente a todos los pacientes con AR, son una buena anamnesis y exploración, PPD y Rx de tórax. Se pueden realizar cultivos si hay sospecha de tuberculosis clínica. Si durante el tratamiento con infliximab se produce un cuadro febril, es bueno mantener un alta sospecha de tuberculosis, sin excluir su posibilidad por una placa de tórax normal. Además de los cultivos habituales se dispone actualmente de hemocultivos y técnicas rápidas, incluyendo técnicas de PCR que pueden dar la alerta antes de lo que clásicamente conocíamos.

Por último, llamar la atención sobre el aumento de complicaciones infecciosas en pacientes que toman dosis altas de esteroides, fundamentalmente neumonía por *Pneumocystis carinii*, *Nocardiosis* y *Listeria*. Estas tres entidades justifican que pacientes que reciban dosis de esteroides superiores a 20, 25 mg durante más de 1 mes, reciban profilaxis con cotrimoxazol tres veces por semana.

Perspectivas actuales en la terapia anti-TNF (infliximab) en la enfermedad inflamatoria intestinal

Dr. E. Domènech

Los pacientes con enfermedad de Crohn presentan una respuesta inmunológica de tipo Th1 aumentada, con aumento de TNF α , tanto en la mucosa como en la submucosa y con niveles aumentados de sus receptores solubles en el plasma, correlacionándose directamente con el grado de actividad de la enfermedad. Por este motivo es razonable evaluar la eficacia terapéutica del tratamiento con anticuerpos anti-TNF en estos pacientes.

En el primer estudio controlado que ha valorado la utilidad de infliximab en la enfermedad de Crohn (Targan et al. N Engl J Med 1997) se trataron 108 pacientes con un mínimo de 6 meses de evolución y en brote de actividad moderada o grave según el índice CDAI. Los pacientes recibieron una dosis única de placebo o bien una dosis única de infliximab de 5, 10 o 20 mg/kg. Se evaluó la respuesta clínica a la cuarta semana. Los pacientes fueron evaluados nuevamente 8 semanas después y los no respondedores recibieron una dosis adicional de infliximab de 10 mg/kg (independientemente del tratamiento recibido al inicio del estudio) y evaluados 4 semanas después. Tanto el porcentaje de remisión como de respuesta clínica fue significativamente superior en los pacientes tratados con infliximab que en los tratados con placebo. La tercera parte lograron la remisión clínica y dos tercios presentaron algún tipo de respuesta o mejoría. Los pacientes tratados con 5 mg/kg obtuvieron con mayor frecuencia remisión (48%) o mejoría clínica (81%) comparado con los pacientes que recibieron 10 y 20 mg/kg. Los pacientes no respondedores que recibieron inicialmente infliximab y fueron tratados con una segunda dosis de infliximab (10 mg/kg) obtuvieron una respuesta peor que los pacientes asignados al principio a placebo y que recibieron una dosis de infliximab (10 mg/kg) en la cuarta semana. Por tanto, a tenor de los resultados obtenidos, infliximab a dosis de 5 mg/kg es eficaz en el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa. Sin embargo, los pacientes que no han respondido a una primera dosis difícilmente responderán a dosis posteriores.

Los pacientes del estudio que presentaron respuesta clínica favorable a la octava semana fueron incluidos en un nuevo estudio (Rutgeerts PJ et al.

Gastroenterology 1999) para valorar la eficacia del retratamiento en el mantenimiento de la respuesta inicial.

Una vez aleatorizados, los pacientes recibieron 4 dosis de placebo o 4 dosis de infliximab (10 mg/kg) las semanas 12, 20, 28 y 36 tras la primera dosis del estudio anterior. Fueron incluidos 73 pacientes que se siguieron durante 44 semanas. Los pacientes retratados con infliximab presentaron un porcentaje de mantenimiento de la remisión o de la respuesta clínica favorable significativamente superior a los retratados con placebo. Es importante señalar que el tiempo medio de pérdida de la respuesta inicial fue de 37 semanas en el grupo placebo y de más de 48 semanas en el grupo tratado con infliximab, diferencia estadísticamente significativa. El estudio concluyó que las infusiones repetidas de infliximab en pacientes con respuesta inicial a una dosis de infliximab son eficaces para mantener tanto la remisión como la respuesta clínica.

El único estudio publicado hasta el momento de tratamiento con infliximab en la enfermedad de Crohn fistulizante (Present DH et al. N Engl J Med 1999) incluyó 94 pacientes con fistulas supurativas enterocutáneas (incluyendo fistulas perianales y a pared abdominal). Los pacientes se aleatorizaron entre tres grupos de tratamiento: placebo, infliximab a dosis de 5 ó 10 mg/kg, administrados las semanas 0, 2 y 6. El objetivo principal del estudio fue la respuesta parcial entendida como la reducción del número de fistulas en más de un 50% durante un mínimo de 1 mes. Se definió respuesta completa como el cierre de todas las fistulas mantenido en dos controles clínicos consecutivos (1 mes). Los pacientes tratados con infliximab obtuvieron una respuesta completa en el 46% de los casos y parcial en el 62%, siendo ambas significativamente mayores que en el grupo placebo. La respuesta al tratamiento con infliximab fue muy rápida, con un tiempo medio de respuesta de 2 semanas. Como en el estudio previo, el grupo tratado con 5 mg/kg de infliximab obtuvo mayor porcentaje de respuesta completa y parcial que el grupo tratado con 10 mg/kg. Por tanto, la administración de infliximab resulta eficaz en el tratamiento de las fistulas enterocutáneas en la enfermedad de Crohn y que la dosis de 5 mg/kg es igual o más eficaz que la de 10 mg/kg.

En resumen, los datos disponibles de tratamiento con infliximab en la enfermedad de Crohn son todavía insuficientes para poder establecer pautas de tratamiento tanto para los brotes inflamatorios de la enfermedad como para la enfermedad fistulizante. Si bien infliximab ha demostrado su eficacia terapéutica, quedan importantes cuestiones por resolver como si deben asociarse inmunosupresores, cuántas dosis de infliximab pueden o deben administrarse y durante cuánto tiempo, con qué periodicidad deben administrarse (pauta fija o tratamiento «a demanda»).

Discusión. Ruegos y Preguntas

—¿Cuándo existe alguna complicación en el tratamiento con metotrexato podemos continuar con infliximab?

Doctor Breedveld. Existe un estudio publicado en 1998 (Arthritis Rheum 1998;41:1552-63) en el que se incluyó una rama con infliximab solo y creo recordar que resultó tan eficaz como con metotrexato. Sin embargo, para evitar la aparición de anticuerpos yo preferiría asociar otro fármaco modificador de la enfermedad como azatioprina o leflunomida.

—Cuando se detecta pérdida de eficacia, ¿qué sería aconsejable, subir la dosis de MTX o la de infliximab?

Doctor Breedveld. En mi práctica yo subo al máximo el metotrexato a 20-25 mg/s, por lo que no puedo subirlo más. Subir la dosis de infliximab parece más apropiado. Yo paso de 3 a 5 mg/kg y de 5 subo a 10 mg/kg y los pacientes mejoran. Pero carecemos de un estudio formal que nos permita una decisión más razonada. Otra idea es administrar infliximab cada 4 semanas en vez de cada 8, pero no tengo experiencia. La FDA nos ha pedido hacer un ensayo en cuanto al aumento de la dosis. Sabemos que la respuesta ACR20, 50, 70 mejora cuando aumentamos la dosis. Este estudio se realizará pronto y tendrá también como objetivo el control de las infecciones, que pueden aumentar cuando se utilizan dosis altas de infliximab.

—¿Sabe cómo evolucionó el consumo de corticoides y antiinflamatorios en los pacientes del estudio al cabo de 2 años?

Doctor Breedveld. Este estudio fue muy estricto, sin cambios de dosis. En la práctica normal se va disminuyendo la dosis de ambos.

—Los pacientes tratados con 10 mg/kg cada 4 semanas parece que experimentan una evolución clínica peor que los tratados con 10 mg/kg cada 8 semanas y, sin embargo, mejor evolución radiológica. ¿Cómo se puede explicar esto?

Doctor Breedveld. La diferencia en el ACR20 se debe a que es un análisis de intención de tratar, en el que influyen los abandonos, no sólo la eficacia. El grupo tratado cada 4 semanas tuvo más abandonos, por lo que existe una diferencia con el grupo tratado cada 8 semanas, que no es significativa. Desde el punto de vista radiológico se puede especular que a mayor bloqueo del TNF existe menor actividad de los osteoclastos y por tanto menos erosiones.

—¿Cuántos pacientes que todavía no tienen una respuesta ACR20 después de 2 años de tratamiento continúan en el estudio?

Doctor Breedveld. La tasa de respuesta, incluyendo ACR20, 50 y 70 fue en torno al 80% y los no respondedores son entre el 12% y el 20% de los pacientes tratados con infliximab. Estos pacientes fueron retirados del estudio.

—En relación al consenso español creo que el Grupo Europeo ha sido mucho más realista al escoger el DAS y el índice reducido. Espero que en la próxima reunión se valore la reducción al DAS.

Doctor Rodríguez Valverde. Los datos para el DAS y para el ACR son prácticamente los mismos utilizando distintas formulas. La única diferencia en el recuento articular, a efectos prácticos, es que el de 66 mide los pies.

—Los pacientes que van a ser tratados con infliximab y tienen PPD positivo, ¿se debe esperar a que acaben el tratamiento profiláctico? ¿Se debe repetir el PPD al cabo de un tiempo a los pacientes que están con infliximab y el PPD ha sido negativo al inicio del tratamiento?

Doctor Bouza. La profilaxis de la tuberculosis no debe ser un impedimento para tomar otras actitudes con el paciente. En el caso de la AR manda la gravedad de la enfermedad sobre una complicación puntual. No existen datos en la literatura sobre infliximab y tuberculosis, pero se pueden simultanear ambos tratamientos, como se hace en otros procesos a no ser que la experiencia nos diga lo contrario. Además no existen grandes interferencias entre isoniácida o rifampicina o piracinamida y los tres grandes fármacos modificadores de la actividad de la AR. La isoniácida y el metotrexato no son incompatibles y no existe una especial potenciación de la toxicidad hepática por su uso simultáneo. Además son pacientes en los que se ejerce un control más estrecho. La isoniácida es la profilaxis más estándar, más conocida, con más reputación y con 30 años de experiencia. Para quien le preocupe mucho la toxicidad de la isoniácida o para pacientes que han podido entrar en contacto con otros enfermos que tienen una cepa resistente la pauta de 2 meses con rifampicina y piracinamida es muy rápida.

—En los pacientes con AR, ¿deberíamos pedir una placa de tórax o es suficiente con un PPD?

Doctor Bouza. En cuanto al contacto previo con la tuberculosis, la prueba estándar es el PPD, la radiografía de tórax no es específica. Pero una sinea

pleural, o una historia de tuberculosis mal tratada o neumonía en la infancia equivalen a un PPD positivo mientras no se demuestre lo contrario.

–Se atrevería a extrapolar entonces cuántas AR van a tener que hacer tratamiento profiláctico?

Doctor Bouza. Si hablamos de la prevalencia de tuberculosis latente en la población española, probablemente no inferior a un 20% en el momento actual. Se debe buscar la tuberculosis latente en las poblaciones de riesgo, y en ese sentido creo que sería ideal hacer el PPD a todo paciente con una enfermedad reumática sería antes de introducir tratamientos que puedan abolir el PPD.

–¿Cuál ha sido el resultado de los pacientes con tuberculosis? Siendo los dos anti-TNF productos similares, ¿a qué atribuye la mesa que las complicaciones tuberculosas se hayan visto fundamentalmente con uno de los productos y no con el otro?

Doctor Bouza. Los dos pacientes de nuestro hospital respondieron al tratamiento y el paciente con AR ha reiniciado el tratamiento con infliximab. Puedo esbozar una teoría con respecto a la segunda pregunta. Creo que el etanercept no ha entrado con la misma intensidad en Europa que infliximab. Cuando llegue al sur habrá que estar igual de atentos a este tipo de infecciones.

Doctor Rodríguez-Valverde. Yo creo que estamos olvidando que no estamos tratando personas sanas, sino pacientes con AR. Quizá la terapia anti-TNF aumenta algo la infección, pero todos sabemos que las infecciones están aumentadas en AR y que es una de las causas fundamentales de mortalidad. Si tratamos a los pacientes correctamente, evitando la progresión de la enfermedad, evitaremos también las complicaciones por infecciones.

–A la hora de valorar el riesgo de sufrir una infección por tuberculosis, ¿no deberíamos valorar seis casos en 1.000 pacientes en vez de 28 casos en 100.000?

Doctor Bouza. Las cifras dependen de las poblaciones a las que se apliquen. Hay series de AR en

las que la incidencia de tuberculosis está elevada. Me gustaría decir, para tranquilizar, que vemos tuberculosis en poblaciones mucho más inmunocomprometidas, especialmente VIH, y nos manejamos bien. En ese sentido la infección no es una gran alarma, es un recordatorio para que a estos pacientes se les busque el contacto con la tuberculosis y se haga profilaxis.

–¿Tiene sentido repetir el PPD en los pacientes en los que ha sido negativo?

Doctor Bouza. En presencia de PPD negativo creo que merece la pena el booster, el repetir el PPD una semana después. En nuestro hospital el booster se ofrece rutinariamente a todas las personas con PPD negativo.

–Me gustaría que la SER y la Sociedad Española de Infecciosas hicieran un protocolo con las recomendaciones antes de empezar el tratamiento con infliximab. Creo que ese documento sería de gran tranquilidad para los clínicos que utilizamos infliximab.

Doctor Gómez Reino. Sin minimizar el problema, los casos de tuberculosis descritos son acontecimientos adversos y no efectos adversos de la medicación. No se ha demostrado aún que infliximab produzca un exceso de tuberculosis en la AR tratada con corticoesteroides y metotrexato. Debemos de tener mucho cuidado en hacer indicaciones específicas sobre infliximab hasta que no tengamos una respuesta segura. Los casos de tuberculosis han llamado la atención de la FDA y de la Agencia Europea y debemos ser rigurosos comunicando los datos.

Doctor Bouza. Creo que tienes razón y nuestro país por su tasa de tuberculosis latente tiene las condiciones idóneas para describir el problema. Sin embargo, creo que existen datos suficientes sobre tuberculosis como para ponerse a trabajar. No sólo debemos comunicar los casos, necesitamos un registro de los pacientes con infliximab en nuestro país para poder saber la incidencia real.