

## Experiencia con infliximab en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide refractaria en el Hospital Gregorio Marañón (HGUGM) frente a los resultados del estudio ATTRACT

Luis Carreño, Indalecio Monteagudo, F. Javier López Longo, Alfonso Ariza, Aurelio García Monforte, Carlos González y Miriam Bascones

*Servicio de Reumatología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.*

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica e incapacitante asociada a una elevada morbilidad y mortalidad. La destrucción articular se inicia de forma precoz y puede afectar la actividad normal de los pacientes. Las terapias convencionales disponibles hasta ahora no eran capaces de controlar la actividad inflamatoria y evitar la progresión de la destrucción articular en un porcentaje significativo de pacientes. El objetivo del tratamiento se limitaba al alivio del dolor y la inflamación articulares y a retrasar la destrucción articular para mantener una calidad de vida aceptable. Los avances en el conocimiento de los mecanismos etiopatogénicos han llevado al desarrollo de nuevas terapias más específicas, entre ellas, los agentes anti-TNF capaces de bloquear al TNF- $\alpha$  y, como consecuencia, la respuesta inflamatoria articular responsable del daño estructural de la artritis reumatoide. Entre los anti-TNF se encuentra el infliximab, comercializado en Europa en junio de 2000. En el trabajo que presentamos se hace un balance de la eficacia y seguridad del infliximab tras año y medio de experiencia en nuestro Servicio de Reumatología y la comparamos con los ensayos clínicos que permitieron su autorización.

En el Servicio de Reumatología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón han sido tratados hasta la actualidad 90 pacientes con infliximab. De ellos, 62 están diagnosticados de AR, que representa un 11,7% de los pacientes con AR en tratamiento en nuestro Servicio en los dos últimos años. Los restantes pacientes tienen otras enfermedades inflamatorias (espondiloartropatía, artritis psoriásica, esclerodermia y enfermedad de Behçet), y no serán analizados en este trabajo.

Los pacientes con AR seleccionados para el tratamiento con infliximab habían sido refractarios al

tratamiento convencional y cumplían los siguientes criterios: seis o más articulaciones inflamadas, seis o más articulaciones dolorosas, rigidez matutina superior a 45 minutos, y reactantes de fase aguda (VSG y PCR) elevados. La edad media de esta población era de 56,5 años, el 86,6% mujeres, con una duración media de la enfermedad de 11,6 años, y habían recibido una media de 3,6 fármacos modificadores de la enfermedad (FAME). Las características basales de los pacientes en cuanto a número de articulaciones dolorosas e inflamadas, valoración del dolor por el paciente y valoración de la enfermedad por médico y paciente, y la PCR y la rigidez matutina, eran muy similares a los pacientes que se incluyeron en el estudio ATTRACT, cuyos datos avalaron la autorización de infliximab para el tratamiento de la AR.

El estudio ATTRACT es un ensayo multicéntrico internacional doble ciego, controlado con placebo en fase III, que incluyó 428 pacientes con AR activa a pesar de haber recibido metotrexato (MTX) a una dosis media de 15 mg/semana. Se distribuyó a los pacientes en 5 grupos de tratamiento para evaluar las dosis de 3 o 10 mg/kg cada 4 u 8 semanas, comparado con placebo y todos recibían MTX de forma concomitante. Las variables que se analizaron fueron eficacia clínica, inhibición de la progresión radiológica y mejora de la capacidad funcional.

El infliximab se administró a nuestros pacientes en dosis de 3 mg/kg en infusiones de 3-4 h, en las semanas 0, 2 y 6 y cada 8 semanas con MTX a dosis de 7,5-10 mg/semana. En 14 pacientes con respuesta insuficiente la dosis de 3 mg/kg se aumentó hasta 5 mg/kg. En 6 pacientes a los 3-6 meses de tratamiento, a los 12-14 meses en 7 pacientes y a los 18 meses en un paciente.

Tras un seguimiento de 18 meses se pudo comparar las variables de eficacia clínica, capacidad funcional y seguridad entre la experiencia del HGUGM y el estudio ATTRACT. El análisis comparativo de nuestra experiencia clínica se realizó con los grupos tratados con dosis de 3 y de 10 mg/kg administradas cada 8 semanas.

Correspondencia: Dr. L. Carreño  
Servicio de Reumatología.  
Hospital General Universitario Gregorio Marañón.  
Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid.

Figura 1. Valoración de la mejoría en el número de articulaciones dolorosas en los pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con infliximab. Estudio comparativo de los resultados del estudio ATTRACT y la experiencia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM).

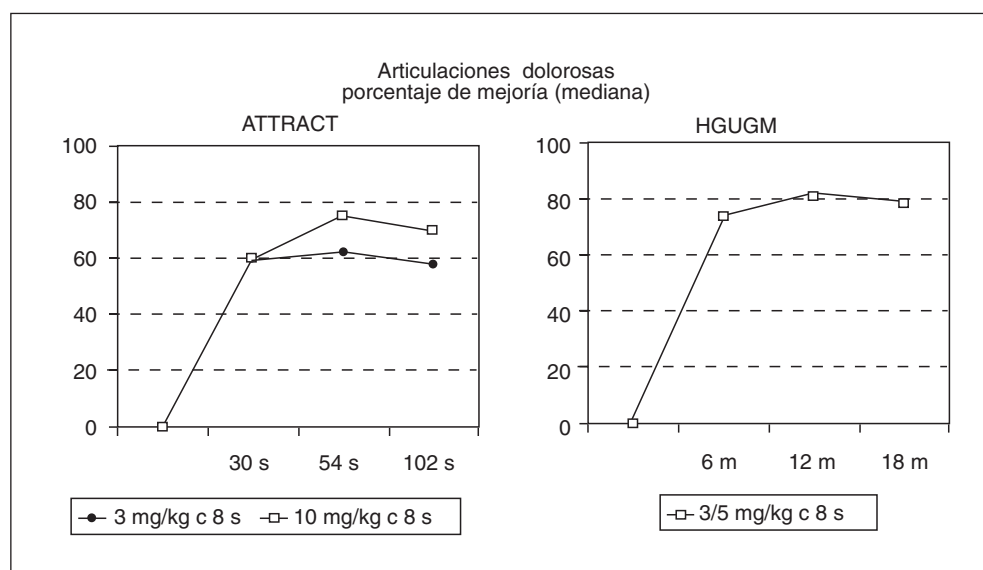
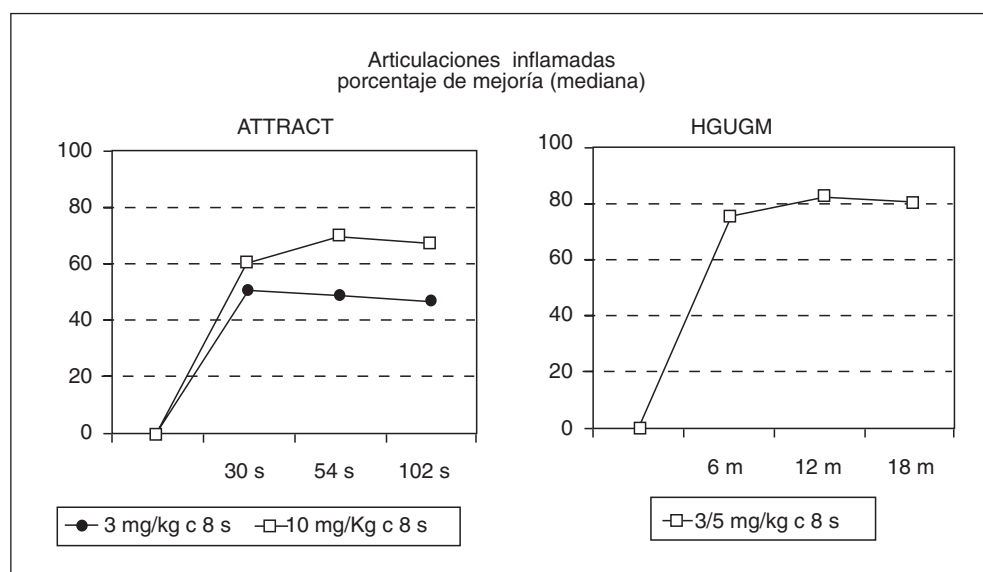


Figura 2. Valoración de la mejoría en el número de articulaciones inflamadas en los pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con infliximab. Estudio comparativo de los resultados del estudio ATTRACT y la experiencia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM).



En los primeros 6 meses el infliximab disminuye rápidamente el número de articulaciones dolorosas e inflamadas y esta mejoría se mantiene durante todo el período de tratamiento. El porcentaje de mejoría expresado como mediana es algo superior en nuestra experiencia a dosis de 3-5 mg/kg que la conseguida en el estudio ATTRACT a dosis de 3 o 10 mg/kg, sin llegar a diferencias significativas (figs. 1 y 2).

De la misma forma, como en el ATTRACT, en los primeros 6 meses el porcentaje de mejoría en cuanto a dolor percibido por el paciente aumenta de forma lineal y se mantiene a lo largo del tratamiento. La valoración de la enfermedad por el médico y por el paciente sigue el mismo patrón en la práctica

clínica que en los estudios y es superior el porcentaje de mejoría en los primeros meses, para mantenerse a lo largo del tratamiento.

Todos estos parámetros analizados globalmente como respuestas ACR 20, 50 y 70 también fueron comparados (fig. 3). El 62% de los pacientes del HGUGM consiguió un ACR 20 frente al 50% en el ATTRACT, un 45,2% de ACR 50 frente al 26%, y un 16,2% de ACR 70 frente al 8%, a los 6 meses de tratamiento. Al año, los resultados fueron del 60% de ACR 20 en el HGUGM frente al 42%, del 53,3% de ACR 50 frente al 21% y del 13,4% de ACR 70 frente al 11%. Un dato a destacar es que en nuestra experiencia y con un seguimiento de 18 meses un mayor número de pacientes continuaba en res-

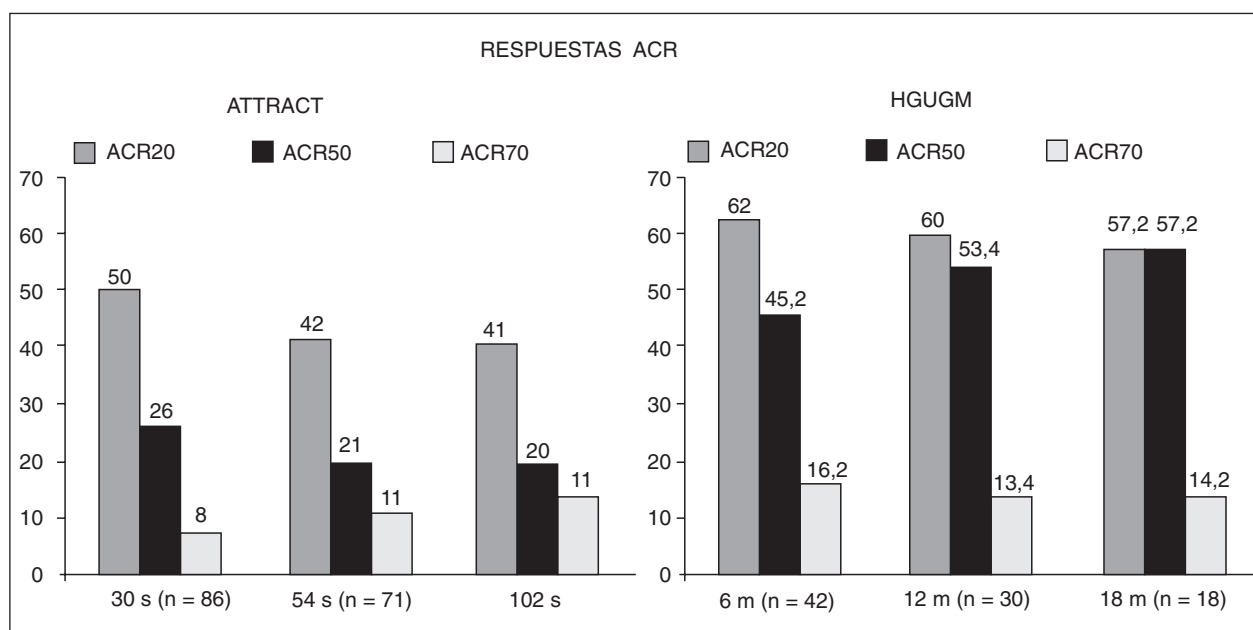


Figura 3. Valoración de las respuestas ACR en los pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con infliximab. Estudio comparativo de los resultados del estudio ATTRACT y la experiencia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM).

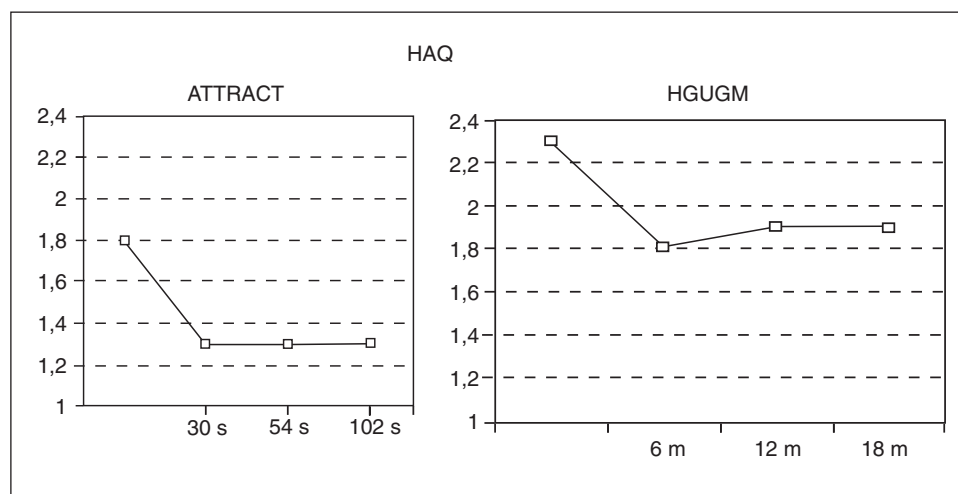


Figura 4. Valoración de la mejora del HAQ en los pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con infliximab. Estudio comparativo de los resultados del estudio ATTRACT y la experiencia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM).

puesta clínica, y en parte se explica por el aumento de dosis.

La tercera variable estudiada en el estudio ATTRACT fue la capacidad funcional medida por el índice HAQ. Como hemos podido comprobar, el infliximab es capaz de disminuir rápidamente la inflamación (que en los primeros estadios es responsable de la discapacidad), pero la mejora en la puntuación en el HAQ también se explica por la detención en la progresión del daño estructural que causa deformidades responsables de la incapacidad. Hemos podido observar que la capacidad funcional de los pacientes, determinada con el cuestionario HAQ,

mejora de forma significativa respecto a los pacientes del estudio ATTRACT, proporcionándoles calidad de vida (fig. 4).

El infliximab se retiró en un 3,2% de los pacientes debido a su ineficacia y en un 9,7% por reacciones adversas. Los acontecimientos adversos graves consistieron principalmente en infecciones que incluían 2 casos de tuberculosis (TB). Una de ellas era hepatoesplénica, con resultado PPD negativo y radiografía de tórax normal, y la segunda era de tipo ganglionar con PPD positivo y radiografía de tórax normal. En ambos casos se trató a los pacientes con terapia triple (isoniacida, rifampicina, pirizinaamida).

Otras reacciones observadas fueron enrojecimiento de la piel, prurito generalizado, sequedad de la piel y mucosas, candidiasis oral, vasculitis cutánea linfocítica y reacción de hipersensibilidad retardada.

En conclusión, el infliximab proporciona un beneficio clínico sostenido en los pacientes con AR refractaria, cuyos resultados de eficacia clínica son consistentes con los del estudio ATTRACT. La dosis de 3 mg/kg es apropiada para el 78% de sus pacientes, y el incremento a 5 mg/kg resultó eficaz en el 22% restante. Las reacciones cutáneas son el acontecimiento adverso más frecuente y no se detectó ningún proceso tumoral. Desde que se sigue la pauta de prevención de TB no se ha vuelto a producir ningún caso de TB.

En estos momentos se dispone de una amplia experiencia clínica con infliximab tanto en ensayos clínicos como en la práctica habitual, que nos permite conocer mejor a los pacientes que pueden beneficiarse de las nuevas terapias biológicas. La experiencia después de su comercialización nos ha permitido conocer mejor el perfil de seguridad del infliximab y la necesidad de seguir las recomendaciones de prevención de TB.

## Bibliografía general

- Comité de expertos de la SER. Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la terapia con inhibidores del TNF y otros fármacos inductores de remisión en la artritis reumatoide. *Rev Esp Reum* 2000;27:352-4.
- Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Kalden JR, Antoni C, Smolen JS, et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994;344:1105-10.
- Harriman G, Harper LK, Schaible TF. Summary of clinical trials in rheumatoid arthritis using infliximab, an anti-TNF- $\alpha$  treatment. *Ann Rheum Dis* 1999;58(Suppl 1):161-4.
- Lipsky PE, Van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld MD, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1594-602.
- Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1552-63.
- Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden JR, Weisman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999;354:1932-9.
- Markham A, Lamb HM. Infliximab. A Review of its Use in the Management of Rheumatoid Arthritis. *Drugs* 2000;59(6):1341-59.