

Presentación simultánea de un caso de lupus eritematoso sistémico y enfermedad de Kikuchi. Su relación con el síndrome hematofagocítico y revisión de la bibliografía

Sr. Director: La enfermedad de Kikuchi (EK) o linfadenitis necrosante histiocítica es una entidad poco común, caracterizada por linfadenopatía cervical y/o axilar, fiebre, lesiones cutáneas, leucopenia ocasional y disfunción hepática, cuyo curso clínico suele ser benigno y de duración autolimitada. En 1972, Kikuchi¹ y Fujimoto et al² describieron independientemente las características clínicas e histológicas de la enfermedad, aunque se han recogido observaciones históricas en informes del Centro de Referencia de Patología del Instituto Nacional del Cáncer en Estados Unidos en 1964³. La presencia de otras entidades como el lupus eritematoso sistémico (LES) y el síndrome hematofagocítico (SH), que presentan síntomas comunes a la EK, hace difícil, en muchos casos, el diagnóstico definitivo, especialmente cuando se presentan de forma simultánea, lo que se presta a confusión y aumenta el desafío diagnóstico en esos casos. Presentamos un caso con manifestaciones comunes de LES y EK en remisión total después de un año de enfermedad.

Paciente de 49 años, con manifestaciones clínicas comunes de LES y EK de comienzo agudo y simultáneo. Una biopsia de ganglio evidenció la presencia de hallazgos compatibles con EK. La aparición de manifestaciones clínicas orgánicas mayores precisó de un tratamiento más agresivo, y la evolución clínica fue favorable. Se comentan los hallazgos clínicos, etiopatogénicos y patológicos que caracterizan a dichas enfermedades y su diagnóstico diferencial con el SH. La paciente había sido estudiada en el servicio de dermatología por presentar lesiones cutáneas maculares eritematosas dispersas por la cara, superficie anterior del tórax y extremidades superiores, con prurito ocasional durante los 2 años previos a su actual ingreso. Ingresó por presentar un cuadro de 2 meses de evolución con exantema facial macular eritematoso (fig. 1) en cara, cuello y extremidades inferiores, fiebre, artralgias en hombros, codos, manos, rodillas y pies con signos de sinovitis en muñecas y adenopatías cervicales y axilares indoloras. También presentaba una lesión nodular en la mama derecha. Entre los antecedentes familiares, 2 tías habían fallecido por cán-



Figura 1. Exantema facial con localización preferente en área malar y nasal.

cer de mama. Durante su ingreso se detectaron los siguientes resultados: anemia con hemoglobina, 10 g/dl (normal, 12-16); volumen corpuscular medio y concentración media de hemoglobina corpuscular, normales; leucopenia, 1.700 leucocitos (normal, 4.500-11.000) y ligera trombopenia, 100.000 plaquetas (normal, 130.000-400.000); elevación de las transaminasas GOT, 110 U/l (normal, 10-37); GPT, 48 U/l (normal, 7-40) y gGT, 59 (normal, 10-35); los cultivos de sangre y orina resultaron normales y el Mantoux fue negativo. Una mamografía bilateral mostró un discreto aumento difuso de densidad del tejido mamario derecho con engrosamiento cutáneo y masas adenopáticas de 2-3 cm en la región mamaria derecha y una adenopatía axilar izquierda de 1,5-2,5 cm. La radiografía de tórax y la ecografía abdominal no mostraron alteraciones. La tomografía axial computarizada (TAC) toracoabdominal evidenció adenopatías axilares. Ante la posibilidad de una enfermedad infecciosa, inflamatoria o neoplásica, se realizaron otros estudios. En principio, la paciente fue tratada con amoxicilina-ácido clavulánico 1 g/8 h y imipenem 500 mg/6 h por vía intravenosa (i.v.), y antiinflamatorios no esteroideos.

Una punción aspiración del nódulo axilar izquierdo mostró una lesión granulomatosa sin signos de malignidad, con BAAR negativo. Los estudios de serología de lúes, marcadores de hepatitis, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), herpes tipo VI, anticuerpos anticitoplasmáticos (ANCAS) y marcadores tumorales resultaron negativos, con títulos elevados de IgG para parvovirus B19, toxoplasma, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus y herpes simple. Los anticuerpos antinucleares (ANA) resultaron positivos a un título de 1/320 y anti-DNA de 1/10 (normal, < 1/10), con una fracción C3 y C4 de complemento bajos (C3, 53 –normal, 88-20–; C4, 7 –normal, 16-47–). Se realizó una biopsia de ganglio axilar derecho, y la paciente fue diagnosticada de LES; se trató con prednisona en dosis de 1 mg/kg/día en el momento de su alta. Al cabo de 15



Figura 2. Biopsia de ganglio con áreas de necrosis e infiltrado histiocitario y linfoplasmocitario. Presencia de cariorrexis.

días acudió a las consultas por presentar cuadro de bradipsiquia y confusión, con inestabilidad en la marcha y desorientación parcial espacial y temporal sin acompañarse de cefalea ni fiebre. La TAC cerebral resultó normal y la resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral mostró pequeñas imágenes de hiperintensidad de señal en sustancia blanca periventricular y ganglios de la base inespecíficos. Se realizó una punción lumbar en la que se observó una discreta hiper celularidad con aumento de proteínas, con cultivos BAAR y ADA negativos. Inicialmente se trató con aciclovir y ampicilina de forma empírica, ante la posibilidad de una meningoencefalitis infecciosa. El resultado de la biopsia de ganglio evidenció la existencia de linfadenitis necrosante no supurativa con áreas de necrosis, e infiltrado histiocitario y linfoplasmocitario con áreas de cariorrexis, todo ello compatible con EK (fig. 2). Los síntomas neurológicos fueron interpretados como una manifestación clínica debida al LES en el seno de una vasculitis en la sustancia blanca periventricular y ganglios basales (exantema facial, artralgias, pancitopenia, ANA+, anti-ADN+, hipocomplementemia, cambios en la RMN cerebral); se trató con pulsos mensuales de ciclofosfamida (1g/i.v.) durante 7 meses y pauta descendente de prednisona, y un año después se encontraba en remisión total, asintomática y sin tratamiento, con el título de ANA de 1/80 y anti-ADN negativos con una fracción C3 de complemento de 75. Todas las alteraciones hematológicas y hepáticas se normalizaron. Clínicamente, no se puede descartar de forma definitiva que los síntomas neurológicos no fueran debidos a una consecuencia de la EK (acompañados de pancitopenia y exantema facial). La linfadenitis necrosante de Kikuchi-Fujimoto (EK) es una entidad poco común, de curso generalmente autolimitado incluso sin tratamiento (aunque en la bibliografía se han descrito algunos casos fatales)⁴ y que precisa confirmación histológica para su

TABLA 1. Manifestaciones clínicas en el lupus eritematoso sistémico (LES), la enfermedad de Kikuchi (EK) y el síndrome hematófagocítico (SH)

	LES	EK	SH
Fiebre	++	+	+++
Exantema	+++	++	+/-
Adenopatías	+	+++	++
Citopenias	+++	+++	+++
Artralgias	+++	+/-	+/-
Encefalopatía	++	+	++
ANA	+++	-	-

diagnóstico. La enfermedad presenta una marcada predilección por las mujeres (80% de los casos publicados), y aunque ha sido descrita en un amplio rango de edad (11-75 años), la mayoría tienen menos de 30 años.

La EK tiene características clínicas comunes con el LES y el SH, con casos clínicos descritos en la bibliografía de asociación entre dichas entidades⁵⁻⁷. Hay autores que incluso piensan que pueden tratarse de distintas fases de una misma enfermedad⁸ (tabla 1). En nuestra paciente se realizó el diagnóstico diferencial con la tuberculosis (TB) ganglionar, el linfoma y el cáncer de mama, entre otros. El cáncer de mama fue la primera posibilidad diagnóstica ante la aparición de un nódulo en una mama y los antecedentes familiares. Por otra parte, la presencia de manifestaciones lúpicas nos indujo a considerar las características clínicas y biológicas que caracterizan al LES y a la EK; en nuestro caso cumplía los criterios clínicos de LES (con ANA y anti-ADN+) y EK (biopsia ganglionar). Otra enfermedad a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial era el SH, que se caracteriza por presentar manifestaciones clínicas comunes a las anteriores; sin embargo, la ausencia de manifestaciones más graves y de hematófagocitosis relegaban esta enfermedad a un segundo plano.

En la EK consideramos que algún agente ambiental desconocido, posiblemente infeccioso, desencadena una respuesta inmune, lo que provoca una activación de los linfocitos T con secreción de citocinas, que dan lugar a las manifestaciones clínicas conocidas. La presencia de hiperplasia ganglionar como respuesta a una agresión desconocida indicaría la activación de una población linfocitaria en los órganos linfoides secundarios. La falta de respuesta por parte de las células ubicadas en los órganos del sistema reticuloendotelial para la eliminación de los agentes inflamatorios hace que se produzca una respuesta exagerada en esos órganos linfoides con hiperplasia de éstos, que se manifiesta por la presencia de adenomegalias y hepatoesplenomegalia. La asociación más común con las enfermedades del tejido conectivo y las neoplasias hace pensar en una respuesta aberrante del sistema inmunitarios, incapaz de eliminar los antígenos y depósitos

apoptóticos que se producen. De hecho, aunque la causa no está clara, se ha sugerido que la apoptosis es importante en la patogénesis de la EK. Aunque la población CD4 también está representada, se ha sugerido que los linfocitos CD8 serían células efectoras apoptóticas así como células diana, mientras que los histiocitos acentuarían la apoptosis en la EK⁹. De hecho, esos restos apoptóticos actuarían a su vez como autoantígenos que perpetúan y agravan la enfermedad, como lo prueba el hecho de encontrar fragmentos de ADN en las áreas de los ganglios linfáticos afectados, con células positivas para anticuerpos anti-FAS¹⁰.

La asociación de LES y EK en forma de presentación aguda con fiebre y síntomas generales, apunta a que sea un agente infeccioso el factor desencadenante en el seno de una alteración inmunitaria aberrante incapaz de eliminar los productos resultantes de la apoptosis¹¹. De hecho, una regulación desordenada de la apoptosis y del aclaramiento de los productos apoptóticos han sido implicados en la patogénesis del LES^{12,13}.

Una deficiencia en las fracciones C1 y C1q del complemento se ha relacionado con el aumento de riesgo de LES¹⁴, ese hallazgo produciría una respuesta humoral aberrante con activación de los linfocitos B y alteración en el aclaramiento de las células apoptóticas y complejos inmunitarios. Cualquier agente inductor de apoptosis podría provocar alteraciones en la eliminación de los restos apoptóticos, como sucede en el LES y, por ello, cabría preguntarse si determinados tratamientos (coxib), en los que se ha comprobado cierta inducción de apoptosis, podrían ser contraproducentes en el tratamiento de determinadas afecciones en las que una apoptosis alterada favorecería la presentación de enfermedad¹⁵.

Otro dato a tener en cuenta en la EK, es que la enfermedad es más severa en pacientes con afección de la piel. Parece ser que las células que infiltran las lesiones cutáneas están compuestas por los mismos componentes que las lesiones en los ganglios linfáticos. Takakuwa et al¹⁶ demostraron que las proteínas que regulan la apoptosis, bcl-2, bax, c-myc y p53, no estaban involucradas en el desarrollo de células necrosantes, pero que la perforina, una proteína específica de células *killer* esencial que provoca apoptosis en las células diana, estaba expresada de forma abundante en las células infiltrantes, las cuales parecían ser células T citotóxicas. La situación inmunitaria aberrante que se produce en el lupus y su asociación con la EK hacen pensar en la posibilidad de que determinados autoantígenos, ya sean por mecanismos proapoptóticos o por dificultades en su eliminación, tengan un papel preponderante en la enfermedad y pueden agravar la enfermedad de base.

El SH¹⁷ es un proceso histiocítico reactivo, frecuentemente asociado a infección o malignidad y suele ser letal en el 50% de los casos, en muchos casos

acompaña a una coagulopatía con elevación de los productos derivados de la fibrina. Una hiperplasia de células de Kupffer con hemofagocitosis es característica de la enfermedad, con aumento del número de histiocitos dentro de los sinusoides hepáticos y hemofagocitosis¹⁸. El exámen de médula ósea es diagnóstico, y se observa una marcada hiperplasia histiocitaria con hemofagocitosis y concentraciones altas de IL-1 β e IL-6. La buena respuesta que en muchos casos de SH sigue al tratamiento con ciclosporina A, hace pensar en un desorden de células T en relación con la enfermedad, que además se demuestra por la disminución del receptor de la IL-2 en esos casos¹⁹. Además, como consecuencia de la disminución de la función celular con el tratamiento también se inhibe la secreción de interferon- γ , que ha demostrado tener un papel fundamental en la activación del macrófago, todo ello clave en la patogénesis del SH. Algunos estudios sugieren que la IL-18 es importante en la patogénesis del SH, particularmente a través de la inducción de los linfocitos TH1, y además se observa una buena correlación entre las concentraciones de IL-18, interferón- γ y el ligando del Fas soluble; así, la medición sérica de IL-18 puede ser de ayuda para el diagnóstico y detección de la actividad de la enfermedad²⁰. Por otra parte, en algunos estudios se han detectado concentraciones aumentadas en la expresión de las moléculas de clase I y II del MHC y de las moléculas de adhesión LFA-1, LFA-3 y ICAM-1 en los macrófagos esplénicos²¹.

Por consiguiente, la EK y el SH son enfermedades con características clínicas comunes que pueden asociarse entre sí y también con el LES, y pueden representar un importante desafío diagnóstico en determinados casos, llegando en ocasiones a superponerse a la enfermedad de base. En muchos casos, el pronóstico depende del diagnóstico temprano y del tratamiento aplicado y, por ello, es fundamental su conocimiento en el contexto o no de una enfermedad infecciosa, autoinmune o neoplásica. La decisión de tratar con una terapia más agresiva dependerá de la presencia de una entidad u otra y de las manifestaciones clínicas en cada caso. La aparición de nuevas terapias biológicas y la presencia de concentraciones altas de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e INF- γ en el SH hace pensar en la terapia con anti-TNF como una alternativa nueva en el tratamiento de dicha entidad.

J.A. Mosquera^a, S. Romero^a, J. Cruz^a,
A. Troncoso^b, C. de la Torre^c y M. Castro^d

^aServicio de Reumatología Complejo. Hospitalario de Pontevedra. Pontevedra. ^bServicio de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario de Pontevedra. Pontevedra. ^cServicio de Dermatología. Complejo Hospitalario de Pontevedra. Pontevedra. ^dServicio de Neurología. Complejo Hospitalario de Pontevedra. Pontevedra. España.

Bibliografía

1. Kikuchi M. Lymphadenitis showing focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytes. *Acta Hematol Jpn* 1972;35:379-80.
2. Fujimoto Y, Kojima Y, Yamaguchi K. Cervical subacute necrotizing lymphadenitis. *Naike* 1972;30:920-7.
3. De Vita VT, Rappaport H, Frei E. Announcement of the formation of the Lymphoma Task Force and Pathology Reference Center. *Cancer* 1967;22:1087-8.
4. Chan JCK, Wong KC, Ng CS. A fatal case of multicentric Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Cancer* 1989; 63:1856-62.
5. López C, Oliver M, Olavarria R, Sarabia MA, Chopite M. Kikuchi-Fujimoto necrotizing lymphadenitis associated with cutaneous lupus erythematosus. *Am J Dermatopathol* 2000; 22:328-33.
6. Casado E, Holgado S, Bielsa I, Rovira C, Llatjós R, Urrutia A, et al. Linfadenitis necrosante de Kikuchi-Fujimoto y su asociación con el lupus eritematoso sistémico: descripción de 4 nuevos casos. *Rev Esp Reumatol* 2002;29:416-9.
7. Mahadeva U, Allport T, Bain B, Chan WK. Haemophagocytic syndrome and histiocytic necrotising lymphadenitis (Kikuchi's disease). *J Clin Pathol* 2000;53:636-8.
8. Kelly J, Kelleher K, Khan MK, Rassam SM. A case of haemophagocytic syndrome and Kikuchi-Fujimoto disease occurring concurrently in a 17-year-old female. *Int J Clin Pract* 2000;54:547-9.
9. Yasukawa K, Matsumura T, Sato-Matsumura KC, Takahashi T, Fujioka Y, Kobayashi H, et al. Kikuchi's disease and the skyn: case report and review of the literature. *Br J Dermatol* 2001;144:885-9.
10. Ura H, Yamada N, Torii H, Imakado S, Iozumi K, Shimada S. Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease): the necrotic appearance of the lymph node cells is caused by apoptosis. *J Dermatol* 1999;26:385-9.
11. Dorfman RF, Berry GJ. Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis: an analysis of 108 cases with emphasis on differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol* 1988;5:329-45.
12. Botto M, Dell'Agnola C, Bygrave AE, Thompson EM, Cook HT, Petra F, et al. Homozygous C1q deficiency causes glomerulonephritis associated with multiple apoptotic bodies. *Nat Genet* 1998;19:56-9.
13. Botto M. Links between complement deficiency and apoptosis. *Arthritis Res* 2001;3:201-10.
14. Pickering MC, Botto M, Taylor PR, et al. Systemic lupus erythematosus, complement deficiency and apoptosis. *Adv Immunol* 2000;76:227-324.
15. Kusunoki N, Yamazaki R, Kawai S. Induction of apoptosis in rheumatoid synovial fibroblasts by celecoxib, but not by other selective cyclooxygenase 2 inhibitors. *Arthritis Rheum* 2002;46:3159-67.
16. Takakuwa T, Ohnuma S, Koike J, Hoshikawa M, Koizumi H. Involvement of cell-mediated killing in apoptosis in histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto disease). *Histopathology* 1996;28:41-8.
17. Reiner AP, Spivak JL. Hematophagocytic histiocytosis: a report of 23 new patients and a review of the literature. *Medicine* 1988;67:369-88.
18. Tsui WM, Wong KF, Tse CC. Liver changes in reactive haemophagocytic syndrome. *Liver* 1992;12:363-7.
19. Tsuda H, Shirono K. Successful treatment of virus-associated haemophagocytic syndrome in adults by cyclosporin A supported by granulocyte colony-stimulating factor. *Br J Haematol* 1997;97:508-10.
20. Takada H, Ohga S, Mizuno Y, Suminoe A, Matsuzaki A, Ihara K, et al. Oversecretion of IL-18 in haemophagocytic lymphohistiocytosis: a novel marker of disease activity. *Br J Haematol* 1999;106:182-9.
21. Kereveur A, McIlroy D, Samri A, Oksenhendler E, Clauvel JP, Autran B. Up-regulation of adhesion and MHC molecules on splenic monocyte/macrophages in adult haemophagocytic syndrome. *Br J Haematol* 1999;104:871-7.



Artículo 93.301

Bacteriemia, espondilodiscitis y artritis por estreptococo del grupo G en un paciente sin inmunodeficiencia conocida

Sr. Director: Los estreptococos del grupo G (EGG), forman parte de la flora habitual del organismo, se implican pocas veces en enfermedades humanas y es infrecuente su participación en bacteriemias, osteomielitis y artritis, sobre todo en pacientes sin inmunodepresión previa¹. Presentamos el caso de un paciente sin inmunodeficiencia conocida, que desarrolló bacteriemia, espondilitis y artritis por EGG.

Varón de 56 años, con antecedentes personales de fractura de ambas mesetas tibiales y exposición laboral a asbesto. Después de 24 h de sufrir una caída notó fiebre, escalofríos, dolor lumbar e inflamación de las rodillas. Tras 20 días de tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y reposo, fue ingresado en el hospital por deterioro grave de su estado general. A su ingreso presentó un único pico febril, durante el cual se le extrajeron muestras para hemocultivos. En la exploración física destacaba mal estado general, tumefacción dolorosa con flexo de 20° de ambas rodillas, hipotrofia cuadriceps bilateral y limitación global de la movilidad lumbar. En la determinaciones analíticas destacaba una VSG de 114 mm; hemoglobina, 11 g/dl; hematocrito, 34%, y fibrinógeno, 883 mg/dl. En la radiografía de rodillas se observó aumento de partes blandas y signos de gonartrosis bilateral grado 2; en la rodilla izquierda se apreciaron irregularidades yuxtacondrales de aspecto erosivo en cóndilo y meseta tibial internos. En la radiografía de columna lumbar se apreciaba una hiperostosis vertebral difusa, destrucción del disco L2-L3 y de los platillos vertebrales adyacentes (fig. 1). La resonancia magnética (RM) demostró, además, áreas de abscesificación que se extendían por el psoas hasta el espacio prevertebral L4-L5 (fig. 2). La gammagrafía con galio mostró la presencia de focos de hiper captación lumbar y en la rodilla derecha. La artrocentesis de la rodilla dio salida a 10 ml de líquido de aspecto hemático purulento. En 2 hemocultivos y en el líquido sinovial se aisló un estreptococo del

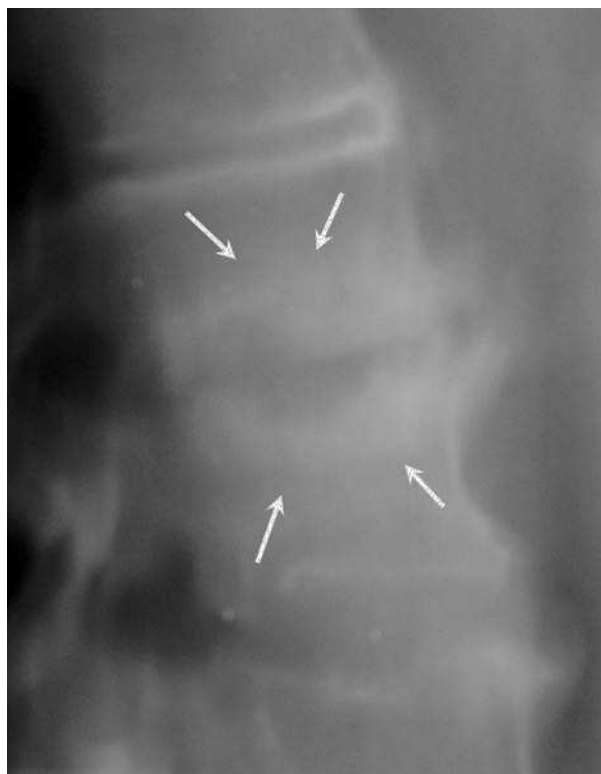


Figura 1. Tomografía radiológica de columna lumbar. Se aprecia una hiperostosis vertebral difusa, destrucción del disco L2-L3 y de los platillos vertebrales adyacentes.

grupo G sensible a betalactámicos, aminoglucósidos y macrólidos. Se realizaron pruebas para descartar la presencia de una neoplasia oculta e inmunodeficiencia, que incluyeron: determinación del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), radiografía de tórax, ecografía y tomografía axial computarizada (TAC) toracoabdominal, esofagogastroscoopia, enema opaco y marcadores tumorales -CEA, Ca 19.9 y Ca 125-, que fueron negativas. Se estableció tratamiento con amoxicilina-ácido clavulánico (A/C) en dosis de 1 g/6 h intravenosa (i.v.) durante 5 semanas. La artritis cedió en 15 días, pero el absceso del psoas tuvo que ser drenado quirúrgicamente. Los cultivos del exudado quirúrgico fueron negativos. El paciente continuó en tratamiento con A/C oral durante 6 semanas más, y tras su curación requirió terapia rehabilitadora.

Los EGG suelen ser gérmenes oportunistas, con poca virulencia. Sin embargo, se han descrito infecciones importantes, y la artritis séptica es la menos frecuente^{2,3}. Las infecciones más graves se producen en pacientes inmunodeprimidos o en edades extremas de la vida⁴.

Los EGG producen entre el 8 y el 11% de las bacteriemias causadas por los estreptococos beta-hemolíticos⁵, y se han asociado con neoplasias⁶, alcoh-

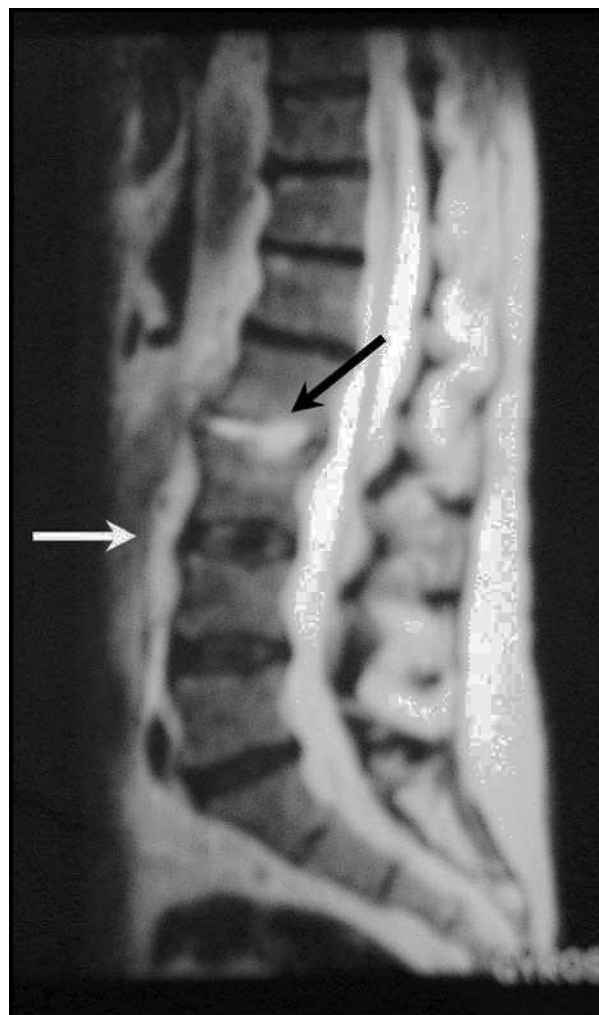


Figura 2. Resonancia magnética. Se observan áreas de abscesificación que se extienden por el psoas hasta el espacio prevertebral L4-L5.

lismo, diabetes mellitus, terapia inmunosupresora y uso de drogas por vía parenteral. La piel es la puerta de entrada más común³, y no es infrecuente la asociación bacteriana, y el copatógeno más común es *Staphylococcus aureus*.

En 1991, Burkert y Watanakunakorn describieron 11 casos de osteomielitis (OM) por estreptococos del grupo G⁷; 2 tenían localizaciones vertebrales, 3 presentaban artritis séptica y 6, una enfermedad de base. La OM vertebral por EGG era más frecuente en la sexta y séptima décadas de la vida y solía requerir un tratamiento antibiótico prolongado.

Dentro del grupo de los estreptococos beta-hemolíticos, los que pertenecen al grupo G ocupan el segundo lugar en frecuencia de producción de artritis séptica. La predisposición a artritis séptica puede asociarse a anomalías articulares y/o a factores sistémicos^{8,9}.

La coexistencia de bacteriemia, espondilitis y artritis por EEG, es un hallazgo infrecuente, sobre todo en ausencia de enfermedad o tratamiento inmunosupresor. Los EEG deberían ser considerados en el diagnóstico diferencial de las infecciones osteoarticulares, especialmente en los pacientes con situaciones predisponentes.

N. Chozas Candanedo, F. Téllez,
M.A. López Sabido y S. García Pérez

Sección de Reumatología. Hospital Universitario Puerta del Mar.
Cádiz. España.

Bibliografía

1. Gaunt PN, Seal DV. Group G streptococcal infections. *J Infect* 1987;15:5-20.
2. Auckenthaler R, Hermans PE, Washington JA. Group G streptococcal bacteremia: clinical study and review of the literature. *Rev Infect Dis* 1983;5:196-204.
3. Gaunt PN, Seal DV. Group G streptococcal infections of joints and joint prostheses. *J Infect* 1986;13:115-23.
4. Hall M, Williams A. Group G streptococcal osteomyelitis of the spine. *Br J Rheumatol* 1993;32:342-5.
5. Rolston KVI. Group G streptococcal infections. *Arch Intern Med* 1986;146:857-8.
6. Karlawish JH. Group G streptococcal bacteremia caused by an asymptomatic esophageal carcinoma in an elderly man. *South Med J* 1994;87:667-8.
7. Burkert T, Watanakunakorn C. Group G streptococcus septic arthritis and osteomyelitis: Report and literature review. *J Rheumatol* 1991;18:904-7.
8. Gratacós J, Vila J, Brancós J, Marco MA, Muñoz J. Artritis séptica por estreptococo del grupo G en una enferma con lepra lepromatosa. *Med Clin (Barc)* 1991;96:35-6.
9. Ho G. Bacterial arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1992;4:509-15.



Respuesta de los autores a la carta de Ahumada et al sobre el artículo "Análisis farmacoeconómico del tratamiento de la artritis reumatoide resistente a metotrexato con las combinaciones de leflunomida-metotrexato o infliximab-metotrexato"

Sr. Director: En respuesta a la carta de Ahumada et al¹, pertenecientes a desarrollo de negocios de

Schering-Plough, S.A., en relación con el «Análisis farmacoeconómico del tratamiento de la artritis reumatoide resistente a metotrexato con las combinaciones de leflunomida-metotrexato (LEF + MTX) o infliximab-metotrexato (INF + MTX)» publicado en su Revista ², debemos hacer las siguientes precisiones:

1. En la carta se dice que el ensayo clínico realizado con LEF + MTX se basa únicamente en los datos preliminares de un resumen presentado en un congreso³. Esto no es cierto, como se puede comprobar tras una lectura detenida del artículo. Los datos de eficacia y seguridad fueron extraídos del informe completo final de dicho ensayo clínico, como aparece convenientemente referenciado en el manuscrito⁴ y publicados poco tiempo después⁵. Por otra parte, a pesar de la opinión de los autores de la carta, lo cierto es que en el apartado de "métodos" y en las tablas del artículo se da una muy detallada descripción de los ensayos clínicos comparados².

2. Ahumada et al¹ entran en clara contradicción en sus opiniones sobre el criterio de respuesta ACR (American College of Rheumatology) que debe utilizarse en el modelo y la realización de un análisis de minimización de costes (AMC). El AMC está indicado cuando no existen diferencias de eficacia estadísticamente significativas entre las alternativas comparadas⁶, éste es el caso en nuestro estudio considerando la respuesta ACR20. Se decidió valorar, en el caso básico del estudio, la eficacia mediante el criterio de respuesta ACR20 y no mediante ACR50 o ACR70 por 2 motivos, porque el criterio ACR20 se considera el estándar en los ensayos clínicos de eficacia⁷ y debido a la dificultad de encontrar diferencias estadísticamente significativas con los criterios ACR50 y ACR70, ya que se necesitan mayores poderes estadísticos⁸. Sin embargo, Ahumada et al¹ dicen en su carta que habría que utilizar los criterios ACR50 o ACR70 y hacer un análisis de coste-efectividad (ACE) (que sólo es posible cuando hay diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos). Es evidente que si consideramos tales criterios las diferencias siguen siendo no significativas: 2 p = 0,57 con ACR20 y 2 p = 0,82 con ACR50 (estos resultados están en la tabla 1 del artículo)². En definitiva, nunca se podría hacer un ACE considerando ACR50 o ACR70, siendo obligado efectuar un AMC, que es lo que hicimos en nuestro modelo. La afirmación de que les parece «excesivamente aventurado presuponer una eficacia similar de las dos opciones» queda adecuadamente respondida con lo dicho anteriormente.

Respecto a las posibles diferencias entre los estudios, apuntada por Ahumada et al¹, deben desmentirse; hay que tener en cuenta que no hubo diferencias relevantes entre los pacientes de ambos ensayos clínicos en factores pronósticos como el valor medio de HAQ inicial, los años de duración de la artritis reumatoide, la dosis media previa de

MTX o el porcentaje de pacientes con factor reumatoide positivo (tabla 1 del artículo)².

3. Ahumada et al¹ afirman que no se dispone de datos de calidad de vida con LEF + MTX. Nuevamente debemos aclarar que tal afirmación no es cierta. En el ensayo clínico de Kremer et al^{3,4} se midió el HAQ Disability Index, y se hallaron diferencias estadísticamente significativas de LEF + MTX frente a placebo + MTX ($p = 0,0001$).

4. Ahumada et al¹ afirman que «la valoración de la eficacia de una alternativa terapéutica a corto plazo (6 meses) y su proyección y valoración de costes a... medio plazo... pueden conducir a graves errores de estimación». Esto, de ser cierto, supondría un sesgo a favor de la alternativa INF + MTX. De hecho, los costes originados en el segundo semestre de tratamiento se estimaron asumiendo que en los pacientes con fracaso terapéutico en el primer semestre (debido a la ausencia de respuesta ACR o a la aparición de acontecimientos adversos graves que obligaran a interrumpir el tratamiento) se cambiaría el tratamiento, mientras que los pacientes con respuesta ACR seguirían con el mismo tratamiento durante el segundo período. Este supuesto fue desfavorable para el tratamiento LEF + MTX, dado el alto coste de adquisición de infliximab y el menor coste del tratamiento de rescate². En consecuencia, si el modelo se hubiera limitado a un período de 6 meses, los resultados hubieran sido mucho más favorables a LEF + MTX.

En respuesta a las opiniones de Ahumada et al¹ sobre el análisis de costes, debe aclararse que la inclusión de los costes indirectos se recomienda explícitamente como una alternativa válida en las directrices españolas⁹, y que el método del capital humano para estimar dichos costes es perfectamente válido, ya que no existe un consenso sobre cuál es el método más adecuado; de hecho, el método de fricción no está exento de críticas como, por ejemplo, que no tiene en cuenta las diferentes necesidades de reemplazar diferentes puestos de trabajo¹⁰. En cualquier caso, debe tenerse en cuenta que todos los criterios seguidos para hacer la estimación de los costes se aplicaron de idéntica manera a los 2 grupos de tratamiento (LEF + MTX e INF + MTX) y que se excluyeron los costes indirectos (desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud), lo cual no dio lugar a cambios significativos en los resultados del caso básico². Respecto a algunas preguntas que se hacen los autores de la carta sobre varios costes considerados en el modelo, de nuevo se advierte que una lectura detenida del artículo podría resolver sus dudas².

En cuanto a las afirmaciones de Ahumada et al¹ sobre los acontecimientos adversos (AA) considerados en el estudio, debe aclararse que solamente se incluyeron los observados en $\geq 5\%$ de los pacientes (se remite a los autores de la carta a la tabla 1 del

artículo). Este criterio se siguió, evidentemente, para ambos tratamientos. Por otra parte, los porcentajes de AA incluidos en el árbol de decisión son los publicados o disponibles para ambas alternativas después de 12 meses de tratamiento. A este respecto, creemos interesante indicar que el coste medio estimado por AA graves o moderados en un paciente tratado durante un período de 12 meses sería de 46 y 89 euros con LEF + MTX e INF + MTX, respectivamente.

Por todo lo dicho anteriormente, y de acuerdo con los argumentos expuestos, queda clara la idoneidad de los ensayos clínicos utilizados en el modelo, que la eficacia fue valorada mediante el criterio objetivo más apropiado, que el tipo de evaluación económica fue el único posible y, por tanto, el correcto y, finalmente, que los costes fueron adecuadamente estimados, siempre haciendo presunciones conservadoras. En consecuencia, y a nuestro juicio, es indudable que, como se concluye en el trabajo, el coste por paciente de 12 meses de tratamiento es mayor con la combinación de INF + MTX que con la combinación de LEF + MTX, debido al mayor coste de adquisición de infliximab².

De acuerdo con las respuestas ACR20 obtenidas con LEF + MTX e INF + MTX, en un hipotético ensayo clínico que comparase directamente ambos tratamientos, se necesitarían miles de pacientes para poder demostrar pequeñas diferencias de eficacia². No obstante, como se dice en nuestro artículo, los resultados del modelo deberían confirmarse, a ser posible, en un ensayo clínico pragmático y aleatorizado, en el que se comparasen directamente la eficacia, la tolerancia y la utilización de recursos sanitarios con ambas alternativas terapéuticas². Mientras no se disponga de un ensayo clínico de esas características, creemos que los resultados del análisis farmacoeconómico pueden ser útiles como una herramienta para la toma de decisiones clínicas. Es el clínico quien tiene que valorar, individualmente en cada caso, qué tratamiento utilizar cuando no parece haber diferencias de eficacia y, sin embargo, existen importantes diferencias en los costes de las alternativas.

C. Rubio-Terrés^a, F.I. Romero^b, A. Burell^c
y A. Domínguez-Gil Hurlé^d

^aHERO Consulting. Madrid. ^bDepartamento Científico. Aventis Pharma S.A. Madrid. España. ^cHERO. Aventis Pharma. Bridgewater. Estados Unidos. ^dServicio de Farmacia. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. España.

Bibliografía

1. Ahumada MC, Fosbrook L, Sender M, Casado MA. Análisis crítico del artículo: «Análisis farmacoeconómico del tratamiento de la artritis reumatoide resistente a metotrexato con las combinaciones de leflunomida-metotrexato o infliximab-metotrexato» [carta]. *Rev Esp Reumatol* 2003;30:180-4.

2. Rubio-Terrés C, Romero FI, Burrell A, Domínguez-Gil A. Análisis farmacoeconómico del tratamiento de la artritis reumatoide resistente a metotrexato con las combinaciones de leflunomida-metotrexato o infliximab-metotrexato. *Rev Esp Reumatol* 2003;30:4-11.
3. Kremer JM, Genovese M, Cannon GW, Caldwell JR, Cush JJ, Luggen ME, et al. Combination therapy of leflunomide (LEF) and Methotrexate (MTX) is effective and well tolerated in rheumatoid arthritis (RA) patients inadequately responding to methotrexate (MTX) alone. *Ann Rheum Dis* 2001;60(Suppl 1):134.
4. Aventis Pharmaceuticals Inc. Evaluation of leflunomide versus placebo for the treatment of active rheumatoid arthritis in subjects receiving a stable dose of methotrexate. Clinical study report N.º K2000CLN0039. HWA 486/4001 (3 de mayo de 2001).
5. Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, et al. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2002; 137:726-33.
6. Rubio-Terrés C, Domínguez-Gil A. Pharmacoeconomic analysis of the treatment of rheumatoid arthritis with leflunomide in comparison with the combination of infliximab and methotrexate. *Journal of Medical Economics* 2001;4:19-34.
7. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. American College of Rheumatology preliminary definitions of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:727-35.
8. Felson DT, Anderson JJ, Lange MLM, Wells G, LaValley MP. Should improvement in rheumatoid arthritis clinical trials be defined as fifty percent or seventy percent improvement in core set measures, rather than twenty percent? *Arthritis Rheum* 1998;41:1564-70.
9. Rovira J, Antoñanzas F. Economic analysis of health technologies and programmes. A Spanish proposal for methodological standardisation. *Pharmacoeconomics* 1995;8:245-52.
10. Johannesson M, Karlsson G. The friction cost method – a comment. *J Health Econ* 1997;16:249-55.