

Tolerabilidad y seguridad del tratamiento con infliximab

José Luis Marengo de la Fuente

Jefe de Sección de la Unidad de Reumatología. Hospital Nuestra Señora de Valme. Sevilla.

Introducción

La llegada de los fármacos anti-TNF- α ha cambiado sustancialmente el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa a pesar del tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME). El infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico de origen murino que se administra por vía intravenosa; al tratarse de una proteína pueden producirse reacciones de hipersensibilidad durante la infusión. En su composición existe una proporción 3:1 de origen humano/murino y se pueden desarrollar anticuerpos contra la molécula denominados HACA (Human Anti-Chimeric Antibodies), dichos anticuerpos podrían justificar una disminución en la eficacia clínica del fármaco, además de implicar posibles efectos secundarios. En este apartado trataremos de los efectos adversos aparecidos durante el tratamiento con infliximab en pacientes con AR. El TNF- α es un eslabón importante dentro del proceso inflamatorio, con capacidad de regulación de otras citocinas, lo que implica una merma en el papel defensivo de dicho proceso, lo que se puede traducir en un aumento de la susceptibilidad a infecciones y tumores. El aspecto de la susceptibilidad a infecciones queda recogido ampliamente en otras partes de este monográfico, analizaremos la experiencia de aparición de neoplasias en pacientes tratados con infliximab.

Desde su comercialización hace casi 3 años, se ha tratado a más de 200.000 pacientes con diferentes tipos de enfermedades inflamatorias, especialmente AR y enfermedad de Crohn (EC), y se han descrito numerosos efectos secundarios a su administración que podemos clasificar en *relacionados con la infusión* (aquellos que aparecen durante la administración y en los días siguientes) y los *efectos a largo plazo*. Dentro de éstos últimos destacamos las siguientes consideraciones en cuanto a posible producción de efectos adversos:

- Autoinmunidad.
- Aumento de susceptibilidad a infecciones y neoplasias.
- Afectación del sistema nervioso central.
- Efectos sobre pacientes con insuficiencia cardíaca.

- Alteraciones sanguíneas y del sistema hemopoyético.
- Otras.

Reacciones adversas relacionadas con la infusión

Podemos hablar de dos tipos de reacciones: *a)* reacciones inmediatas, aparecidas durante la infusión y en las 2 horas inmediatas y *b)* reacciones tardías, que pueden diferirse hasta dos semanas después de la infusión.

Reacciones inmediatas

La infusión i.v. de infliximab es bien tolerada en general. Se han descrito numerosos efectos adversos de escasa relevancia y en raros casos es preciso suspender el tratamiento. Resulta importante observar las normas de administración, ya que muchas de las reacciones adversas desaparecen al reducir el ritmo de infusión. Durante esta monografía nos referiremos con frecuencia al estudio ATTRACT (Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group) y sus resultados a 30 y 54 semanas^{1,2}. En dicho estudio se comparan los resultados en pacientes con artritis reumatoide tratados con metotrexato a los que se añade placebo frente a 3 o 10 mg/kg de infliximab cada 4 u 8 semanas. En los resultados a 30 semanas aparecieron reacciones infusionales en el 4,8% de los pacientes tratados con infliximab, frente a un 2,1% de los que recibieron placebo. La incidencia de reacciones no se relacionó con el número de infusiones y su importancia fue, en general, escasa. Los efectos adversos referidos con más frecuencia en los diferentes estudios llevados a cabo con infliximab son infecciones de vías respiratorias altas, cefalea, náuseas, dolor abdominal, tos, sinusitis, diarrea y faringitis. En la tabla 1 se recogen los efectos adversos referidos en el ATTRACT a 30 semanas.

En el congreso del ACR (American College of Rheumatology), celebrado en noviembre de 2001, se recogen experiencias sobre reacciones de infusión entre el 4 y el 5,5% de los pacientes tratados^{3,4}. Los autores proponen premedicar a los pacientes con reacciones adversas con antihistamínicos, paracetamol y dosis bajas de prednisona.

En definitiva, las reacciones infusionales son, en general, leves y se pueden minimizar mediante preme-

Correspondencia: José Luis Marengo de la Fuente.
Hospital Nuestra Señora de Valme.
Ctra. Cádiz-Bellavista, km. 548,9. 41014 Cádiz.

TABLA 1. Efectos adversos aparecidos tras la infusión de placebo/infliximab en los diferentes grupos de tratamiento

| Efectos adversos | Placebo (%) | 3 mg/kg cada 8 semanas (%) | 3 mg/kg cada 4 semanas (%) | 10 mg/kg cada 8 semanas (%) | 10 mg/kg cada 4 semanas (%) |
|--------------------------------|-------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Cefalea | 10 | 25 | 20 | 24 | 20 |
| Náuseas | 19 | 16 | 14 | 4 | 8 |
| Rash | 5 | 6 | 8 | 16 | 14 |
| Tos | 3 | 9 | 7 | 13 | 15 |
| Fiebre | 5 | 4 | 8 | 3 | 5 |
| Dolor lumbar | 2 | 8 | 8 | 7 | 10 |
| Hipertensión | 3 | 6 | 3 | 5 | 8 |
| Infección | 40 | 53 | 47 | 64 | 73 |
| Infección grave | 6 | 1 | 6 | 6 | 4 |
| Cualquier efecto adverso grave | 16 | 9 | 13 | 9 | 13 |

dicación con prednisona, antihistamínicos y paracetamol; no obstante, hay que disponer de medicación para tratar una posible reacción anafiláctica seria⁵.

Reacciones tardías

La utilización de infliximab en la EC en infusiones repetidas sin un esquema cíclico como ocurre en la AR favorece la producción de anticuerpos contra el infliximab, presentes en un 13% de los pacientes tratados con dosis repetidas⁶. Dichos anticuerpos pueden producir una pérdida de eficacia de sucesivos tratamientos y favorecer la aparición de reacciones de hipersensibilidad retrasada tipo enfermedad del suero⁷. Los síntomas aparecen en un plazo de 3-12 días después de la infusión, incluyen mialgias, fiebre, artralgias, prurito, edema facial, urticaria y cefalea. En el estudio ATTRACT no se registraron reacciones tardías en las diferentes reinfusiones, lo que refuerza la idea de que éstas se producen en pacientes que no han recibido tratamiento durante un intervalo superior a 1 año. Sin embargo, se han descrito algunos pacientes con artropatías inflamatorias que han desarrollado reacciones infusionales tardías, incluso después de la primera infusión; dichos pacientes no habían recibido premedicación con glucocorticoides, antihistamínicos y paracetamol⁸. Los autores describen aumento de los síntomas articulares, fiebre y escalofríos en 3 pacientes con AR y 4 con lupus eritematoso sistémico. El uso habitual de premedicación disminuye la frecuencia e intensidad de las reacciones postinfusión. En pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad, se ha descrito un tratamiento de desensibilización basado en la escalada de dosis⁹.

Autoinmunidad

Anticuerpos antinucleares (ANA), anti-DNA y anticardiolipina

Los pacientes tratados con fármacos anti-TNF- α , ya sea mediante bloqueo con anticuerpos (infliximab) o inhibición competitiva con receptor (etanercept)¹⁰, desarrollan una respuesta autoinmune con produc-

ción de anticuerpos antinucleares, anti-DNA y anticardiolipinas(aCL), entre otros. En el estudio ATTRACT el 75% de los pacientes del grupo de infliximab y placebo tenían ANA positivos al inicio, pero la mitad de los tratados con infliximab desarrollaron ANA o aumentaron su positividad a lo largo del estudio, frente a un 20% del grupo placebo.

Alrededor de un 10% de los pacientes tratados con infliximab desarrolla anti-DNA y menos del 1% desarrolla lupus inducido, con fiebre, erupción cutánea, artritis y derrame pleural o pericárdico. Existen descripciones aisladas de aparición de lupus inducido tanto en pacientes tratados con etanercept¹¹ como con infliximab¹²; sin que ocurra afectación visceral en estos casos¹³.

El tratamiento con anti-TNF induce formación de aCL tanto IgG como IgM de forma significativa. En el congreso ACR 2001 se expusieron varias experiencias al respecto, con incrementos en la positividad para aCL del 10% pretratamiento al 24% en 3 meses de tratamiento. En dos comunicaciones se hizo referencia a la aparición de accidentes vasculares, una isquemia cerebral transitoria¹⁴ (en un paciente de 85 años) y un tromboembolismo pulmonar¹⁵. En el primer caso, los autores sugieren la posibilidad de tratar con aspirina los pacientes aCL positivos; sin embargo, no hay datos suficientes para asegurar un aumento en el riesgo de accidentes vasculares en estos pacientes.

Anticuerpos anti-infliximab (HACA)

De los estudios realizados con diferentes dosis de infliximab (1-20 mg/Kg), con o sin metotrexato, se deduce que las mayores posibilidades de desarrollar HACA se dan con las dosis menores, en utilización sin metotrexato y cuando se prolongan los períodos entre infusión, como ocurre en la EC. En el estudio ATTRACT se encontraron HACA en el 8% de los pacientes.

La trascendencia de la aparición de HACA radica, por una parte, en la posible disminución de eficacia del producto o la necesidad de aumentar la dosis y en la aparición de reacciones de hipersensibi-

lidad. La determinación de los citados anticuerpos constituye un problema en la actualidad, ya que no es posible su determinación rutinaria, lo que sería de utilidad en pacientes que requieren cambio de dosis o frecuencia.

La especificidad de los anticuerpos, dirigidos contra la porción variable (murina) de la molécula de infliximab, no impide la utilización terapéutica de otros fármacos anti-TNF- α , tales como etanercept (compuesto por dos receptores solubles P75 de TNF- α unidos a IgG humana) o de otros anticuerpos como el rituximab (anticuerpo monoclonal quimérico de origen murino dirigido contra linfocitos B) que podrían desempeñar un papel terapéutico en la AR¹⁶.

Aumento de la susceptibilidad a infecciones y neoplasias

La incidencia de infecciones en el estudio ATTRACT fue similar para los pacientes del grupo metotrexato-placebo (21%) y los tratados con metotrexato-infliximab (17%); sin embargo, ciertas complicaciones fueron más frecuentes en los tratados con infliximab que en el grupo placebo, infecciones de vías respiratorias altas 34% frente a 22%, sinusitis 17% y 6%, faringitis 11% y 6%. Entre los tratados con infliximab aparecieron dos infecciones generalizadas, una tuberculosis y una coccidioidomicosis, en ambos casos con evolución fatal. En los países con alta incidencia de tuberculosis, se está observando un incremento en la aparición de tuberculosis entre los pacientes tratados con infliximab¹⁷. En esta monografía se trata el tema de las infecciones con más detalle en otro apartado.

Durante el estudio ATTRACT apareció cáncer en 5 pacientes tratados con infliximab, 2 recurrencias y 3 tumores de nueva aparición. En los estudios llevados a cabo por Centocor aparecen neoplasias en 18 pacientes, la frecuencia entra dentro de lo esperable por el registro de cáncer del Sistema de Salud de EE.UU.¹⁸. La incidencia de linfomas en el ATTRACT fue algo superior a la esperada, si bien es cierto que las características de los pacientes justificaban una frecuencia superior. En estudios posteriores no se ha podido establecer una relación causal entre aparición de linfomas y tratamiento con infliximab¹⁹. En principio no existen datos suficientes que apoyen que el uso de medicación anti-TNF- α provoque una mayor susceptibilidad a la aparición de tumores, aunque recientemente se ha publicado la aparición de tumores cutáneos de rápido crecimiento en relación con tratamiento con etanercept²⁰.

Alteraciones del sistema nervioso central

Desde su aparición en el arsenal terapéutico de la AR, el número de pacientes tratados con anti-TNF- α ha crecido de forma espectacular y se ha utilizado

en otras enfermedades inflamatorias crónicas de etiología autoinmune. El lenercept es el receptor soluble p55 del TNF y su mecanismo de acción es similar a etanercept, su utilización en pacientes con esclerosis múltiple (EM) provocó un empeoramiento de los síntomas²¹. Asimismo, se han descrito en dos pacientes de EM tratados con infliximab empeoramiento de la enfermedad²². El tratamiento con terapia anti-TNF- α se ha asociado también a la aparición de enfermedades desmielinizantes *de novo*. En un estudio recientemente publicado por Nohan et al²³ se describen 19 pacientes con sintomatología neurológica en la mayoría de casos relacionados con lesiones desmielinizantes, 17 de ellos recibían tratamiento con etanercept y 2 infliximab. Estos datos han justificado la modificación de la ficha técnica, de forma que se ha añadido la contraindicación de uso en pacientes con EM o sospecha de enfermedad desmielinizante y se habla de la necesidad de controlar la aparición de síntomas sugestivos de la EM. Los casos referidos incluyen empeoramiento de una EM preexistente, aparición de esta enfermedad *de novo*, encefalopatía con evidencia de desmielinización en biopsia y casos sugestivos (neuritis óptica, disestesias) sin que reúnan criterios para el diagnóstico de la EM.

No está claro por qué la inhibición de TNF- α puede mejorar la sintomatología de enfermedades inflamatorias crónicas como la AR o la EC y empeorarla en una enfermedad como la EM, en la que se han detectado valores elevados de TNF- α a nivel de líquido cefalorraquídeo y placas de desmielinización. Se han ofrecido varias explicaciones posibles a este efecto adverso en la EM²⁴:

- La barrera hematoencefálica no permite la llegada de los fármacos anti-TNF actuales. En pacientes con EM los fármacos anti-TNF- α sólo producen inhibición del TNF a nivel "periférico", no a nivel de sistema nervioso central. El TNF no sólo tiene efectos deletéreos, también realiza acciones de tipo defensivo en enfermedades autoinmunes, como la destrucción de clones autorreactivos, en este caso contra estructuras de la mielina. El TNF promueve la regeneración de oligodendrocitos como mecanismo de reparación de placas de desmielinización.
- Los tratamientos anti-TNF pueden provocar un aumento de la autoinmunidad, con aparición de ANA, anti-DNA y anticardiolipina, lo que puede justificar una exacerbación de síntomas en una enfermedad autoinmune como EM.
- La terapia anti-TNF podría desenmascarar una infección latente que iniciara o agravara un proceso de desmielinización autoinmune.

Se han referido otras alteraciones del sistema nervioso central. La cefalea es uno de los efectos adversos más comunes en relación con el tratamiento

con infliximab. Otras enfermedades neurológicas observadas de forma excepcional incluyen mielitis transversa o exacerbación de crisis convulsivas y meningitis aséptica²⁵.

Alteraciones sanguíneas y del sistema hemopoyético

Con el uso de etanercept se han producido discrasias sanguíneas, en algún caso con evolución fatal. En la ficha técnica de etanercept (Enbrel®) se añaden tres alertas, referentes a la posibilidad de infecciones, complicaciones neurológicas y discrasias sanguíneas, con raros casos de evolución fatal, aconsejando el seguimiento de síntomas sugestivos como fiebre persistente, sangrado de encías o hematomas. En el caso del infliximab no se ha introducido esta alerta referida a posibles complicaciones hematológicas; sin embargo, en la ficha técnica se hace referencia a la aparición en estudios clínicos de anemia, leucopenia, trombopenia, esplenomegalia, linfadenopatía y linfangitis.

Otros efectos adversos

Insuficiencia cardíaca

En un ensayo clínico en fase II sobre la eficacia del infliximab en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada a grave, se observó un aumento de hospitalización por agravamiento y muerte respecto al placebo, especialmente en los tratados con 10 mg/Kg de peso. A la vista de estos resultados la Agencia Española del Medicamento contraindica el uso de este fármaco en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o grave (grado III y IV de la clasificación NYHA) y obliga a extremar las precauciones y controles clínicos en los pacientes con insuficiencia cardíaca leve.

Alteraciones digestivas

Son numerosas las recogidas en la ficha técnica de infliximab, entre otras: dolor abdominal, náuseas, colestiasis y hepatitis colestásica²⁶.

Efectos sobre el embarazo

Los estudios sobre animales de experimentación no han mostrado teratogenicidad del fármaco y existen referencias de pacientes tratados con infliximab²⁷ y etanercept²⁸ durante el embarazo, sin complicación sobre la gestación. No obstante, debe evitarse su uso durante el embarazo.

Consideraciones finales

Los fármacos anti-TNF han revolucionado la terapéutica del paciente con artritis reumatoide. Algunos autores lo han comparado, por su importancia,

con la introducción del metotrexato en el arsenal terapéutico. En las páginas anteriores hemos realizado un análisis exhaustivo de las reacciones adversas referidas en los estudios clínicos y experiencias posmarketing de más de 200.000 pacientes tratados con infliximab, con enfermedad refractaria a metotrexato y en muchos casos a otros fármacos modificadores de la enfermedad. Globalmente podemos considerarlos fármacos seguros al menos a corto y medio plazo, indicados en pacientes con enfermedad refractaria a metotrexato, en tanto sean eficaces y bien tolerados²⁹.

Bibliografía

1. Maini R, St Clair EW, F Breedveld F, Kalden J, Weisman M, Furst D, et al. ATTRACT Study Group. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor α monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *Lancet* 1999;354:1932-9.
2. Lipsky PE, Van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and Methotrexate in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1594-602.
3. Warner AE, Huston KA, Scott TE, Lee P, Facklam M, Frazier P. Community experience with infliximab infusion reactions. *Arthritis Rheum* 2001;44(supl):S83.
4. Jordan DA, Pritchard Abington CH, Willow Grove PA. A prospective study of adverse drug events during infliximab (Remicade) infusion. *Arthritis Rheum* 2001;44(supl):S83.
5. Soykan I, Ertan C, Ozden A. Severe anaphylactic reaction to infliximab: report of a case. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2395-6.
6. Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, Vasiliauskas E, Hanauer SB, Present DH, et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999;117:761-9.
7. Bell S, Kamm MA. Antibodies to tumour necrosis factor alpha as treatment for Crohn's disease. *Lancet*. 2000;355:858-60.
8. Daley N, Smith C, Shot S, Katz R. Post-infusion reactions associated with infliximab therapy. *Arthritis Rheum* 2001;44(supl):S322.
9. Puchner TC, Kugathasan S, Kelly KJ, Binion DG. Successful desensitization and therapeutic use of infliximab in adult and pediatric Crohn's disease patients with prior anaphylactic reaction. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:34-7.
10. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999;340:253-9.
11. Bleumink GS, Ter Borg EJ, Ramselaar CG, Stricker BH. Etanercept-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2001;40:1317-9.
12. Charles PJ, Smeenk RJ, De Jong J, Feldmann M, Maini RN. Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha: findings in open-label and randomized placebo-controlled trials. *Arthritis Rheum* 2000;43:2383-90.
13. Watts RA. Musculoskeletal and systemic reactions to biological therapeutic agents. *Curr Opin Rheumatol*. 2000;12:49-52.
14. Morris AJ, Morris CJ, Hernández CR. Anticardiolipin antibodies developing during infliximab therapy. *Arthritis Rheum* 2001;44(supl):S373.
15. Jonsdottir T, Bratt J, Klareskog L, Van Vollenhoven R. Development of anticardiolipin antibodies in patients with infliximab (Remicade). *Arthritis Rheum* 2001;44(supl):S373.

16. Wagner C, Ford J, Brown N, Schantz A. Antibodies produced following treatment with infliximab (Remicade) do not cross-react with other therapeutic antibodies. *Arthritis Rheum* 2001;44(supl):S80.
17. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor- α neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-104.
18. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo P. Cancer statistics, 1997. *CA Cancer J Clin* 1997;47:5-27.
19. Cohen RB, Dittrich KA. Anti-TNF therapy and malignancy - a critical review. *Can J Gastroenterol* 2001;15:376-84.
20. Smith KJ, Skelton HG. Rapid onset of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with rheumatoid arthritis after starting tumor necrosis factor alpha receptor IgG1-Fc fusion complex therapy. *J Am Acad Dermatol* 2001 Dec;45(6 Pt 1):953-6.
21. The Lenercept Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. TNF neutralization in MS: results of a randomized, placebo-controlled multicenter study. *Neurology*. 1999;53:457-65.
22. Van Oosten BW, Barkhof F, Truyen L, Boringa JB, Bertelsmann FW, Von Blomberg BM, et al. Increased MRI activity and immune activation in two multiple sclerosis patients treated with the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody ca2. *Neurology* 1996;47:1531-4.
23. Nohan N, Edwards ET, Cypps TR, Oliveiro PJ, Sanalberg G, Crayton H, et al. Desmyelination occurring during anti-tumor necrosis factor α therapy for inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:2862-9.
24. Robinson WH, Genovesse MC, Morelan LW. Demyelinating and neurologic events reported in association with tumor necrosis factor α antagonism. By what mechanism could factor α antagonism improve rheumatoid arthritis but exacerbate multiple sclerosis.
25. Marotte H, Charrin JE, Miossec P. Infliximab-induced aseptic meningitis. *Lancet*. 2001;358:1784.
26. Menghini VV, Arora AS. Infliximab-associated reversible cholestatic liver disease. *Mayo Clin Proc* 2001;76:84-6.
27. Srinivasan R. Infliximab treatment and pregnancy outcome in active Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2274-5.
28. Sills ES, Perloe M, Tucker MJ, Kaplan CR, Palermo GD. Successful ovulation induction, conception, and normal delivery after chronic therapy with etanercept: a recombinant fusion anti-cytokine treatment for rheumatoid arthritis. *Am J Reprod Immunol* 2001;46:366-8.
29. Emery P, Reginster JY, Appelboom T, Breedveld FC, Edelman E, Kekow J, et al. WHO Collaborating Centre consensus meeting on anti-cytokine therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2001;40:699-702.