



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA DE POST-GRADO

**Seguridad del uso de agentes biológicos en el Servicio de
Reumatología del HNERM entre enero del 2004 y
noviembre del 2008**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Reumatología

AUTOR

Henry Nilo Terrazas Cahuana

LIMA – PERÚ
2009

DEDICATORIA

A Dios, a mis padres y a todos los maestros
que contribuyeron a mi formación.

AGRADECIMIENTOS

A las Dras María Inés Segami Salazar y
Cecilia Chung Nakandakari que me facilitaron
Enormemente la realización de este trabajo

TABLA DE CONTENIDOS

CAPITULO I

Introducción..... Pág. 5

Antecedentes del problema..... Pág. 6

Marco Teórico..... Pág. 6

CAPITULO II

Material y métodos..... Pág. 11

CAPITULO III

Discusión y resultados

Tabla 1 Características demográficas y clínicas de los pacientes sometidos a terapia biológica..... Pág. 13

Tabla 2 Eventos adversos serios identificados en pacientes sometidos a terapia biológica..... Pág. 14

Tabla 3: Relación de eventos adversos no serios identificados en pacientes sometidos a terapia biológica..... Pág. 15

Resultados..... Pág. 16

Discusión..... Pág. 17

CAPITULO IV

Conclusiones..... Pág. 20

Recomendaciones..... Pág. 21

CAPITULO V

Referencias bibliográficas..... Pág. 22

CAPITULO I

INTRODUCCION

El tratamiento actual de las enfermedades inflamatorias crónicas incluyendo a la artritis reumatoide (AR) y las espondilo artropatías inflamatorias (EASN) difiere sustancialmente de aquella de hace una década¹. Los principales objetivos en el tratamiento de enfermedades reumáticas son ahora inducir la remisión y prevenir la destrucción articular para permitir al paciente llevar una vida plena².

La eficacia del uso de agentes biológicos como el infliximab, etanercept, adalimumab y rituximab ha sido demostrada en estudios clínicos aleatorizados en pacientes con AR^{3, 4, 5, 6}. Asimismo se ha hallado que los anti-TNF son seguros y efectivos en el manejo de pacientes con EASN que fallan en responder a las terapias convencionales^{7, 8, 9}.

En la actualidad, el uso de los anti-TNF está aprobado para el tratamiento de la AR, artritis reumatoide juvenil, EASN, la artritis psoriásica, la psoriasis, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, sin embargo se ha hecho uso de los anti-TNF en otras enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico (LES), esclerodermia, síndrome de Sjögren y dermatomiositis con resultados variables¹⁰. El rituximab ha sido aprobado por la FDA para su uso en pacientes con AR que han fallado a por lo menos un anti TNF, otros usos en los que se ha demostrado su utilidad han sido el LES, la dermatomiositis, el síndrome de Sjögren, la granulomatosis de Wegener, la anemia hemolítica autoinmune y la púrpura trombótica trombocitopénica.^{11, 12, 13}

Sin embargo se hacen necesarios mayores datos sobre la seguridad de estos fármacos a largo plazo^{14, 15} así como la capacidad de poder identificar pacientes que pueden responder a un tipo de terapia en particular, lo cual aumentaría la probabilidad de éxito en estos pacientes que sufren de enfermedades crónicas y debilitantes¹⁶.

Antecedentes del problema

Si bien existen diversos estudios en la literatura médica internacional evaluando el uso de los distintos agentes biológicos en la práctica clínica reumatológica que demuestran un adecuado perfil de seguridad ^{3, 5, 9, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26}, la mayoría de estos estudios se han realizado en población anglosajona, siendo escasos los del área latinoamericana y nacional cuya población es predominantemente mestiza, con sólo reportes de casos con pequeño número de pacientes hallados en buscadores médicos como PUBMED, SCIELO y MEDIC LATINA. Dentro de los estudios publicados en la literatura nacional se hallan los realizados por Dr. Manuel Montero et al en pacientes con EA y la serie del Dr. Felipe Becerra, que evaluó el perfil clínico del uso de biológicos en pacientes con enfermedades reumatológicas, ambos estudios llevados a cabo en el HNERM, donde no se reportaron eventos adversos serios ⁴³

Marco teórico

El uso de agentes biológicos en el tratamiento de diversas enfermedades autoinmunes ha revolucionado el manejo de estas enfermedades, principalmente artritis reumatoide (AR), espondilitis anquilosante (EA), artritis psoriásica, artritis reumatoide juvenil (ARJ) y enfermedad de Crohn (EC), sin embargo se ha usado también en otras patologías autoinmunes con resultados alentadores: ^{11, 12, 13, 27, 28, 29, 30}

La AR es una enfermedad que se caracteriza por una inflamación crónica de las articulaciones con tumefacción, dolor, rigidez y enrojecimiento de las áreas afectadas; la inflamación también puede ocurrir en estructuras periarticulares como tendones, ligamentos y músculos ³¹. Aunque de curso clínico variable entre individuos, la AR es una enfermedad típicamente progresiva, conduciendo a destrucción articular, incapacidad funcional y disminución del tiempo de vida en 5-10 años ³².

A la fecha la etiología de la AR es desconocida. Se ha sugerido que citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa) juegan un rol central en la patogénesis de esta enfermedad³³. Se ha demostrado que la inhibición del TNF disminuye la actividad de la enfermedad y retrasa el proceso de daño articular progresivo^{5, 17, 19}. En el momento actual, existen en nuestro país tres anti-TNF disponibles para el tratamiento de la AR: infliximab (Remicade), etanercept (Embrel) y adalimumab (Humira).

Recientes hallazgos indican que las células B pueden actuar a múltiples niveles de la cascada inflamatoria, induciendo un incremento en la expresión de citocinas proinflamatorias y autoanticuerpos que, juntos inician y contribuyen al daño inflamatorio observado en la AR³⁴, por lo que la depleción de estas células sería un blanco terapéutico para el control de esta enfermedad. rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra las células B CD20 positivas que ha demostrado eficacia significativa y adecuado perfil de seguridad en modificar los síntomas de la AR^{21, 22}.

La EA, el prototipo de las EASN, es una enfermedad reumática inflamatoria crónica con una prevalencia de 0.5-1.9% para todos los tipos de espondiloartritis. Su prevalencia es cercana a la de la AR. Principalmente se caracteriza por el compromiso inflamatorio de las articulaciones sacroilíacas, las entesis y la columna⁷. Es una enfermedad que se beneficia de pocas opciones terapéuticas diferentes a los AINES. Entre las drogas antirreumáticas modificadoras de enfermedad (DARMES), la sulfasalazina es la única que ha demostrado eficacia, sin embargo su eficacia es inconstante en el compromiso axial. El factor de necrosis tumoral alfa es uno de los mediadores críticos en la patogénesis de la inflamación crónica. El bloqueo del TNF-alfa ha mostrado mejoría significativa en AR, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn⁸. La detección de ARNm del TNF-alfa en articulaciones sacroilíacas de pacientes con EA ha dado la racionalidad para diversos estudios con anti TNF-alfa en pacientes con esta enfermedad, demostrando seguridad y eficacia^{8, 9,}

23, 24. 25

El TNF-alfa es una citoquina crucial en el desencadenamiento y mantenimiento de la inflamación en múltiples desórdenes autoinmunes³⁵. Por ejemplo, aunque en los pacientes con esclerosis sistémica el mecanismo de fibrosis no es conocido, mediadores solubles tales como el factor de crecimiento transformante beta, IL-4, IL-6, TNF-alfa pueden afectar el comportamiento del crecimiento del fibroblasto³⁶. Así, los resultados de pruebas clínicas, estudios abiertos y estudio de casos, indican que los inhibidores del TNF-alfa pueden ser útiles en uveítis, síndrome de Sjögren, enfermedad de injerto contra huésped, LES, esclerosis sistémica y uveítis^{10, 35, 36, 37}

Después de décadas durante las cuales las células T han sido consideradas la piedra angular de la autoinmunidad, ha habido recientemente un interés creciente sobre el rol de las células B en la secreción de anticuerpos, presentación de autoantígenos, producción de citoquinas proinflamatorias y regulación de la función de las células dendríticas¹². Rituximab, un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra las células B CD20 positivas, tiene aprobación para su uso en AR, sin embargo ha sido empleado con éxito en otras enfermedades autoinmunes refractarias al tratamiento convencional como LES, síndrome de Sjögren, dermatomiositis, granulomatosis de Wegener, anemia hemolítica autoinmune y púrpura trombótica trombocitopénica^{11, 12, 13}

Todos los clínicos involucrados en el cuidado de pacientes que están siendo tratados con un agente biológico deben estar atentos a los potenciales efectos adversos relacionados con el tratamiento.

El efecto adverso más importante relacionado a la terapia con anti-TNF es el aumento en el riesgo de infecciones, el cual es el resultado del bloqueo de una citoquina proinflamatoria crítica como es el factor de necrosis tumoral. Las reacciones adversas más comunes de esta clase de medicación son las que se producen en el sitio de la inyección, como el eritema e inflamación, las cuales remiten usualmente en un plazo de 24 horas, y las reacciones relacionadas a la infusión como las náuseas y escalofríos³⁸. Así, en pacientes con AR tratados con infliximab se observaron reacciones adversas hasta en 57% comparados con 36% del placebo. Aproximadamente un 5% tuvieron que interrumpir el tratamiento por efectos adversos (Principalmente disnea, urticaria, cefalea)³⁹

Respecto a rituximab, los datos a la fecha indican que es bien tolerado. Curiosamente, se ha notado que los pacientes tratados por enfermedades autoinmunes han presentado menores efectos adversos que los pacientes tratados por linfoma¹³

Los eventos adversos más comunes reportados en pacientes que han recibido rituximab fueron las reacciones agudas a la infusión (aquellas que ocurren dentro de las 24 horas), siendo las más frecuentes, cefalea, hipertensión, náuseas, prurito, urticaria y eritema, siendo ocasionalmente severas en intensidad. Las reacciones a la infusión pueden evitarse o reducirse con la administración de premedicación con paracetamol, antihistamínicos, corticosteroides y reduciendo la velocidad de la infusión^{13, 15}. En el estudio REFLEX (Randomized Evaluation of Long-term Efficacy of rituximab in RA), el 88% de los pacientes que recibieron placebo + metotrexate reportó al menos un evento adverso, comparado con el 85% de los pacientes que recibieron rituximab + metotrexate. La frecuencia de los eventos adversos más comunes fue similar en ambos grupos de tratamiento. El evento adverso severo más común fue la infección en un 2%. Las reacciones agudas a la primera infusión fueron de 29% en el grupo de rituximab, comparado con el 23% del grupo placebo. La información sobre seguridad es limitada en otras enfermedades autoinmunes, pero los datos actuales no sugieren que haya una diferencia significativa sobre los datos reportados previamente¹⁵.

Otros medicamentos biológicos de uso en enfermedades reumáticas como la AR son el abatacept el cual es una proteína de fusión recombinante que bloquea la señal co-estimuladora para la activación de las células T; anakinra, que es una antagonista recombinante del receptor de IL-1 y tocilizumab el cual es un anticuerpo monoclonal humanizado contra el receptor de IL-6^{40, 41, 42}

Los estudios describiendo el uso de agentes biológicos son realizados predominantemente en países con población caucásica, siendo escasa la información a nivel latinoamericano y nacional. Un trabajo publicado por el Dr. Becerra evaluó el perfil clínico de la terapia biológica en 45 pacientes

en el HNERM⁴³ reportando la presencia de una reacción infusional seria, sin presencia de ninguna infección oportunista a tres meses de seguimiento.

Efectos adversos relacionados al tratamiento con anti TNF alfa³⁸

Relativamente comunes

Reacciones en el sitio de la inyección (eritema, prurito)

Reacciones relacionadas a la infusión (nauseas, fiebre, cefalea)

Desarrollo de anticuerpos contra el anti TNF alfa

Desarrollo de anticuerpos antinucleares

Infrecuentes a raros pero serios

Infecciones severas/sepsis

Reactivación de TBC latente

Infecciones oportunistas, particularmente hongos

LES inducido por drogas

Exacerbación de falla cardiaca congestiva

Aparición o exacerbación de desorden desmielinizante del SNC (esclerosis múltiple, Guillian-Barre, neuritis óptica)

Posible aumento en el riesgo de malignidad, en particular linfoma

CAPITULO II

MATERIAL Y METODOS

El estudio fue de tipo descriptivo retrospectivo y comprendió a todos los pacientes que recibieron tratamiento con algún agente biológico entre enero del 2004 y noviembre del 2008 en el Servicio de Reumatología del HNERM. Se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes identificados y se recabo la información en una ficha de recolección datos. Los datos recolectados incluían edad, sexo, raza, indicación de uso, tipo de biológico usado, fecha de inicio de uso del agente biológico y eventos adversos

La seguridad de los diferentes agentes biológicos fue evaluada en términos de la presencia de eventos adversos serios o no serios, siguiendo la clasificación propuesta por la FDA⁴⁴.

- Evento adverso no Serio: Evento que no requirió hospitalización ni fue amenazante para la vida del paciente. No se considera el tiempo de hospitalización por la administración del medicamento.
- Evento adverso Serio: Evento fatal o amenazante para la vida, resultando en una incapacidad permanente o discapacidad significativa, o que requirió hospitalización o prolongación de la estancia hospitalaria.

Se analizo la presencia de efectos adversos en todos los pacientes sometidos a terapia biológica y se evaluó su grado de severidad de acuerdo a los criterios anteriormente establecidos. Se calcularon promedios y desviaciones estándar de las variables cuantitativas, y con respecto a las variables cualitativas se calcularon frecuencias y porcentajes. Se realizó un análisis preliminar de los valores extremos de cada variable, que se corrobora con los datos registrados en las fichas, para disminuir la posibilidad de errores de ingreso de datos.

La información fue manejada de manera confidencial por el investigador y colaboradores. No revelándose la identidad de los pacientes en cualquier publicación que se hiciera de los resultados del estudio

CAPITULO III

DISCUSION Y RESULTADOS

Tabla 1: Características demográficas y clínicas de los pacientes sometidos a terapia biológica entre enero 2004 y octubre 2008

	Infliximab	Etanercept	Adalimumab	Rituximab
Pacientes	21	6	6	18
Edad (años)				
Rango	25-76	15-51	45-64	18-67
Mediana	44	45.5	53	47
Media	44.4	40.7	52.7	45.4
Sexo				
Femenino	12	4	6	15
Masculino	9	2		3
Indicación				
EA	10(47.6%)	2(33.3%)		
AR	9(42.8%)	2(33.3%)	5(83.3%)	12(66.7%)
AP	1(4.8%)	1(16.7%)	1(16.7%)	
ARJ		1(16.7%)		
ESP	1(4.8%)			
LES				6(100%)
Seguimiento				
Mediana(meses)	30.5	23.5	16.5	26
rango(meses)	5-72	4-43	5-22	16-44
Evento Adverso				
No serio	16	2	2	9
Serio	4		3	6

Tabla 2: Eventos adversos serios identificados en pacientes sometidos a terapia biológica entre enero 2004 y octubre 2008

Biológico usado	Sexo	Edad	Indicación	EA serios
Infliximab	F	32	EA	Shock anafiláctico
Infliximab	M	68	AR	Neumonía x P carinii
Infliximab	F	48	AR	PTI
Infliximab	M	44	EA	anafilaxia 4/21 (19%)
RTX	F	35	LES	Absceso glúteo, ITU
RTX	F	18	LES	Neumonía
RTX	M	46	LES	Neumonía
RTX	F	53	LES	ITU, herpes zoster
RTX	F	59	AR	Síndrome mielodisplásico
RTX	M	19	LES	Neumonía , Edema agudo pulmón 6/18 (33.3%)
Adalimumab	F	52	AR	Neumonía
Adalimumab	F	64	AR	TBC pleuroparenquimal
Adalimumab	F	54	AR	Enfermedad desmielinizante 3/6 (50%)
Etanercept				Ninguno

*PTI: Púrpura trombocitopénica idiopática

** Eventos adversos que requirieron hospitalización, prolongación de la estancia hospitalaria o pusieron en peligro la vida del paciente

Tabla 3: Relación de eventos adversos no serios identificados en pacientes sometidos a terapia biológica entre enero 2004 y octubre 2008

EFFECTOS ADVERSOS NO SERIOS	
Infliximab	
Infecciones(Faringitis aguda, Bronquitis, brucelosis, otitis, epididimitis, ITU ¹ , GECA ²)	11/21 (52.3%)
Urticaria	2/21 (9.5%)
Prurito	2/21 (9.5%)
Cefalea	2/21 (9.5%)
Epigastralgia	1/21 (4.8%)
Mialgias	1/21 (4.8%)
Escalofríos	1/21 (4.8%)
Taquicardia	1/21 (4.8%)
Parestesias	1/21 (4.8%)
Disartria ³	1/21 (4.8%)
Bochorno	1/21 (4.8%)
Etanercept	
Infecciones(faringitis aguda, conjuntivitis, ITU)	3/6 (50%)
Astenia	1/6 (16.7%)
Adalimumab	
Infecciones(faringitis aguda, ITU)	1/6 (16.7%)
Eritema	1/6 (16.7%)
polineuropatia axonal mixta	1/6 (16.7%)
Rituximab	
Hipertensión	5/18 (27.8%)
Infecciones (Bronquitis, ITU, Celulitis)	5/18 (27.8%)
Irritación faríngea	3/18 (16.6%)
Escalofríos	3/18 (16.6%)
Mialgias	2/18 (11.1%)
Cefalea	2/18 (11.1%)
Prurito	2/18 (11.1%)
Rash	2/18 (11.1%)
Astenia	2/18 (11.1%)
Fiebre ⁴	2/18 (11.1%)
Bochornos	1/18 (5.6%)
Nauseas	1/18 (5.6%)
Vómitos	1/18 (5.6%)
Parestesias	1/18 (5.6%)

1 ITU: Infección del tracto urinario

2 GECA: Gastroenterocolitis aguda

3 La disartria ocurrió en un paciente que desarrolló reacción anafiláctica

4 Reacción perinfusional que duró menos de 24 horas

*En 05 pacientes del grupo que recibió infliximab (21 pacientes) no se identificó algún tipo de evento adverso

RESULTADOS

*En 04 pacientes del grupo que recibió etanercept (06 pacientes) no se identificó algún tipo de evento adverso

*En 01 paciente del grupo que recibió adalimumab (06 pacientes) no se identificó algún tipo de evento adverso

*En 05 pacientes del grupo que recibió Rituximab (18 pacientes) no se identificó algún tipo de evento adverso

** Eventos adversos que NO requirieron hospitalización, prolongación de la estancia hospitalaria o pusieron en peligro la vida del paciente

Se identificó un total de 49 (dos recibieron dos agentes biológicos diferentes) pacientes que habían recibido tratamiento con algún agente biológico entre enero del 2004 y octubre del 2008. Las características de los pacientes y el número total de tratamientos con cada tipo de agente biológico dependiendo del diagnóstico son resumidos en la tabla 1. Los agentes biológicos empleados fueron infliximab, etanercept, adalimumab y rituximab, cada uno con 21, 6, 6 y 18 pacientes expuestos respectivamente. El sexo femenino estuvo representado con 37 de los 49 pacientes y las indicaciones de uso fueron AR, EA, AP, ARJ, LES y ESP (27, 11, 3, 1, 6 y 1 paciente respectivamente). Se identificaron 13 eventos adversos serios y 43 eventos adversos no serios.

La edad media al momento del diagnóstico fue de 51.3 +/- 11, 37.5 +/- 7, 48 +/- 1, 15, 34.7 +/- 14, 56 años para AR, EA, AP, ARJ, LES y ESP respectivamente y el tiempo medio transcurrido entre el diagnóstico de la enfermedad y el uso del agente biológico fue de 14.4 +/- 9.3; 6 +/- 6.21; 13 +/- 9; 7; 5.8 +/- 6.1; 1 años. La media de seguimiento en meses fue de 23.5. **Gráfico 1**

En la **tabla 2** se muestran los eventos adversos serios hallados. Se identificaron 13 eventos adversos serios en un total 49 pacientes que conformaban el grupo de estudio. Cuatro pacientes en el grupo que usó infliximab (4/21), 6 pacientes en el grupo que usó rituximab (6/18), 3 pacientes en el grupo que usó adalimumab (3/6) y ninguno en el grupo que usó etanercept (0/6). Los eventos adversos serios se dieron con más frecuencia en pacientes con AR (6 pacientes) y en pacientes con LES (5 pacientes). Las infecciones fueron el principal evento adverso serio que requirió hospitalización o puso en peligro la vida del paciente.

En la **tabla 3** se muestra el grupo de eventos adversos no serios hallados en pacientes sometidos a terapia biológica. Excepto en el grupo que recibió rituximab, el evento adverso más frecuentemente reportado fueron las infecciones, y de ellas las infecciones respiratorias altas. En el caso de rituximab, la hipertensión arterial transitoria durante el periodo de administración del biológico fue la causa más frecuente junto a las infecciones. En cinco pacientes del grupo que recibió infliximab (21 pacientes) no se identificó algún tipo de evento adverso. En cuatro pacientes del grupo que recibió etanercept (06 pacientes) no se identificó algún tipo de evento adverso. En un paciente del grupo que recibió adalimumab (06 pacientes) y en cinco pacientes del grupo que recibió rituximab (18 pacientes) no se identificaron ningún tipo de eventos adversos.

DISCUSION

Infliximab

En el grupo de pacientes que recibió infliximab, se identificó algún tipo de evento adverso en 16 pacientes (77.2%). De ellos, cuatro fueron serios, incluyendo neumonía por *pneumocystis carinii* y púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) en dos pacientes con AR y shock anafiláctico, anafilaxia en dos pacientes con EA. El total de eventos adversos serios representó el 19% del total de pacientes tratados con este agente biológico que obligó a suspender el uso del medicamento. Los eventos adversos no serios representaron al 69.5% del total de pacientes siendo las infecciones, principalmente la respiratoria alta, el evento adverso más frecuente.

En cuanto al número total de eventos adversos, nuestro reporte presenta resultados similares a los hallados en el estudio ATTRACT³ que evaluó la seguridad de infliximab en pacientes con AR hallando la presencia de algún evento adverso en cerca del 80% de los pacientes y en el estudio ASSERT⁹ que evaluó infliximab en pacientes con EA, y halló que el 82.2% de los pacientes presentó algún evento adverso. En ambos estudios, la mayoría de los eventos fueron leves o moderados en la severidad. Sin embargo, una diferencia entre nuestra serie y esos dos estudios fue

la severidad de eventos adversos. En ninguno de estos estudios se reportó ningún caso de neumonía por *pneumocistis carinii*, PTI, anafilaxia o shock anafiláctico. La presencia de infección por *Pneumocistis carinii* es una complicación rara pero severa, y se presentó en 0.4% en una serie japonesa publicada⁴⁵. La presentación de PTI es aun más rara en la literatura, ya que sólo se han reportado 9 casos (PubMed)

Etanercept

Se identificaron dos eventos adversos que correspondió a 33.3% de los pacientes de los cuales ninguno fue serio. Los eventos adversos más frecuente fueron las infecciones, principalmente procesos infecciosos respiratorios altos. No se reportaron reacciones adversas en el sitio de la inyección. Aunque nuestra muestra es pequeña en relación a series internacionales, nuestros hallazgos son consistentes con el bajo número de eventos adversos y con la baja intensidad de estas. Así, el estudio ADORE¹⁹ encuentra las infecciones respiratoria altas como los más frecuentes seguidos por cefalalgia y reacciones en el sitio de la inyección, con 4.5% de eventos adversos serios reportados. Otro estudio realizado por A Calin, B Dijkman et al en pacientes con EA⁴⁶ halló que el tratamiento era bien tolerado con eventos adversos leves a moderados, siendo el evento adverso más frecuente la reacción en el sitio de inyección. Nosotros no reportamos reacciones en el sitio de la inyección, una explicación podría ser el subregistro o el pequeño tamaño de nuestra muestra.

Adalimumab

Tres de los seis pacientes (50%) que recibieron adalimumab, presentaron algún evento adverso serio, los restantes presentaron eventos adversos leves o no los presentaron. En el grupo de pacientes con eventos adversos serios se incluye un caso de TBC pleuroparenquimal y otro de enfermedad desmielinizante. Estudios publicados como el START (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis)⁴⁷ reporta que adalimumab es un tratamiento bien tolerado con la mayoría de eventos adversos leves a moderados siendo las reacciones en el sitio de la inyección las más frecuentes (19.5%). En este estudio no se reportó ningún caso de TBC o enfermedad

desmielinizante. Sin embargo el estudio ReAct⁴⁸ (Research in Active Rheumatoid Arthritis) que evaluó a 6610 pacientes, halló que 21(0.31%) pacientes desarrollaron TBC activa y 4 (0.06%) pacientes desarrollaron algún tipo de enfermedad desmielinizante. Cabe mencionar que el paciente que desarrolló TBC pleuroparenquimal en nuestra serie tenía una radiografía de tórax normal y PPD negativo previo al uso de adalimumab, condición similar a algunos de los pacientes que desarrollaron TBC en el estudio ReAct

Rituximab

En el grupo de pacientes que recibió rituximab, se identificaron seis eventos adversos serios, correspondiendo a un paciente con síndrome mielodisplásico y cinco con infecciones que requirieron hospitalización. El evento adverso no serio más frecuente en el grupo de pacientes con AR fue la infección (41.6%), seguido de HTA transitoria, rash, prurito y escalofríos. Si bien el uso de rituximab no es considerado de primera línea en el tratamiento de AR (su uso es aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes con AR que no respondieron a terapia anti-TNF), existen estudios que apoyan su seguridad y eficacia. Así, el estudio REFLEX²¹ (Randomized Evaluation of Long-Term Efficacy of Rituximab in AR) reportó que el 85% de los pacientes presentó algún tipo de evento adverso y que la mayoría eran leves a moderados (exacerbación de la AR, cefalea e infecciones respiratorias altas las más frecuentes) y 7% presentaron algún evento adverso serio. Otro estudio realizado por Jean Heashida et al²² en pacientes con AR refractarios a DARMES y anti-TNF halló que la medicación era bien tolerada con solo la presencia de eventos adversos leves. La presencia de un caso de síndrome mielodisplásico en nuestra serie, más que un evento adverso relacionado a la medicación, estaría en relación a la enfermedad en sí misma, y es concordante con series europeas que describen un índice de riesgo de 2.7 a 1.9 mayor para malignidades hematológicas y linfoides⁴⁹. Estas series, al igual que la nuestra, concuerdan en la seguridad del uso de rituximab en pacientes con AR, discrepando en la presencia y frecuencia de eventos adversos

leves, quizá debido al pequeño tamaño de la muestra y nuestra limitación al ser un estudio retrospectivo.

En el grupo de pacientes con LES, la HTA transitoria fue el evento adverso no serio más frecuente (33.3%). El uso de rituximab en pacientes con LES ha tomado interés creciente en los últimos años; sin embargo, su uso no está aprobado para esta enfermedad por la FDA y la mayoría de los estudios son reportes de casos. Una reciente publicación por M Ramos-Casals et al⁵⁰, evalúa el uso de rituximab en 188 pacientes con LES basados en estudios previos publicados y halla que los eventos adversos más frecuente son la infecciones (19%), la mayoría leves y que tienen buena respuesta a antibióticos. Ese mismo estudio reporta como reacciones severas a las relacionadas con la infusión y a anormalidades hematológicas que se identificaron en sólo cuatro pacientes. La referencia de infecciones como primera causa de eventos adversos, concuerda con nuestra serie, pero no correlaciona en frecuencia (83.3%) y severidad, la mayoría catalogada como evento adverso serio. Sin embargo en ambos casos hubo una buena respuesta a antibióticos y no se identificaron infecciones oportunistas. Estos elevados índices de infección en nuestra muestra corresponderían mejor con la mayor gravedad

de la enfermedad y la presencia de comorbilidades que con el uso del medicamento

CAPITULO IV

CONCLUSIONES

- Se reportaron efectos adversos en 35 (71.4%) de 49 pacientes que recibieron terapia biológica
- La mayoría de los eventos adversos fueron leves a moderados, siendo la infección la más frecuente, reportándose en 20(40.8%) de nuestros pacientes, de estas las respiratorias las más frecuentes. Esto es importante porque son eventos adversos prevenibles y modificables con una evaluación exhaustiva y medidas profilácticas adecuadas.

- La presencia de eventos adversos serios en nuestra serie fue de 28.6%(14 pacientes), sin embargo ninguno llevo a la muerte del paciente
- El etanercept es el único agente que no presentó eventos adversos serios

RECOMENDACIONES

Se hace necesario un registro nacional del uso de agentes biológicos en nuestro país, y reportar los eventos adversos que se presentan a mediano y largo plazo en la práctica clínica diaria, a fin de hacer un seguimiento más adecuado de los mismos y conocer mejor lo que ocurre con nuestra población.

Se debe enfatizar la adecuada selección del paciente, con una evaluación rigurosa previa al uso del medicamento y el uso de medidas profilácticas como requisitos indispensables para disminuir la frecuencia y gravedad de los eventos adversos.

CAPITULO V.

BIBLIOGRAFÍA:

¹ C. Duftner · C. Dejaco · H. Larcher, M. Schirmer · M. Herold. Biologicals in rheumatology: Austrian experiences from a rheumatic outpatient clinic. *Rheumatol Int* 2008 Nov;29(1):69-73

² J. Listing, A. Strangfeld, R. Rau, J. Kekow, E. Gromnica-Ihle, T. Klopsch, et al. Clinical and functional remission: even though biologics are superior to conventional DMARDs overall success rates remain low – results from RABBIT, the German biologics register. *Arthritis Research & Therapy* 2006;8(3):R66.

³ R. Maini, E. William St Clair, F. Breedveld, D. Furst, J. Kalden, J. Smolen, et al, for the ATTRACT Study Group. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor _ monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *Lancet* 1999; 354: 1932–39

⁴ L. Moreland, M. Schiff, S. Baumgartner, E. Tindall, R. Fleischmann, K. Bulpitt, et al. Etanercept Therapy in Rheumatoid Arthritis. A Randomized, Controlled Trial. *Ann Intern Med.* 1999;130:478-486

⁵ L. Van de Putte, C. Atkins, M. Malaise, J. Sany, A. Russell, P. Van Riel et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis* 2004;63:508–516.

⁶ J. Edwards, L. Szczepanski, J. Szechiński, A. Filipowicz-Sosnowska, P. Emery, D. Close et al. Efficacy of B-Cell–Targeted Therapy with Rituximab in Patients with Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2572-81

⁷ J. Braun, J. Brandt, J. Listing, A. Zink, R. Alten, W. Golder, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002; 359: 1187–93

-
- ⁸ M. Breban, E. Vignon, P. Claudepierre, V. Devauchelle, D. Wendling, E. Lespessailles, et al. Efficacy of infliximab in refractory ankylosing spondylitis: results of a six-month open-label study. *Rheumatology* 2002;41:1280–1285
- ⁹ D. Van der Heijde, B. Dijkmans, P. Geusens, J. Sieper, K. DeWoody, P. Williamson, et al. Efficacy and Safety of infliximab in Patients With Ankylosing Spondylitis. Results of a Randomized, Placebo-Controlled Trial (ASSERT). *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 52, No. 2, February 2005, pp 582–591
- ¹⁰ D. Sánchez-Cano, J. Callejas y N. Ortego. Current state of anti-tumor necrosis factor therapy in autoimmune diseases. *Med Clin (Barc)*. 2008;131(12):471-7
- ¹¹ F. García-Hernández, C. Ocaña, R. González, R. Garrido, R. Colorado, M. Castillo, et al. Rituximab for treatment of patients with systemic autoimmune diseases. 2007 Mar 31;128(12):458-62
- ¹² J-E Gottenberg, L Guillevin, O Lambotte, B Combe, Y Allanore, A Cantagrel et al. Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 2005;64:913–920.
- ¹³ S. Chambers and D. Isenberg. Anti-B cell therapy (Rituximab) in the treatment of autoimmune diseases. *Lupus* (2005) 14, 210–214
- ¹⁴ E. Keystone. Safety of Biologic Therapies – An Update. *J Rheumatol* 2005;32 Suppl 74:8-12
- ¹⁵ R. Fleischmann. Safety of Biologic Therapy in Rheumatoid Arthritis and Other Autoimmune Diseases: Focus on Rituximab. *Semin Arthritis Rheum* 2009 Feb;38(4):265-80
- ¹⁶ A. Weaver. Efficacy and safety of the anti-TNF biologic agents. *Mod Rheumatol* (2004) 14:101–112
- ¹⁷ P. Lipsky, D. Van Der Heijde, D. Furst, J. Kalden, J. Smolen, M. Weisman, et al. Infliximab and Methotrexate in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1594-602

-
- ¹⁸ Mark C. Genovese, Joan M. Bathon, Roy M. Fleischmann, Larry W. Moreland et al. Longterm Safety, Efficacy, and Radiographic Outcome with Etanercept Treatment in Patients with Early Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:1232–42)
- ¹⁹ P. Van Riel, A Taggart, J. Sany, M. Gaubitz, H. Nab, R. Pedersen, et al. Efficacy and safety of combination etanercept and methotrexate versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate: the ADORE study. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1478–1483
- ²⁰ A. Alonso-Ruiz, J. Pijoan, E. Ansuategui, A. Urkaregi, M. Calabozo y A. Quintana. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and metaanalysis of efficacy and safety. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2008, 9:52.
- ²¹ S. Cohen, P. Emery, M. Greenwald, M. Dougados, R. Furie, M. Genovese, et al. Rituximab for Rheumatoid Arthritis Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy. *ARTHRITIS & RHEUMATISM*. Vol. 54, No. 9, September 2006, pp 2793–2806
- ²² J. Higashida, T. Wun, S. Schmidt, S. Naguwa, and J. Tuscano. Safety and Efficacy of Rituximab in Patients with Rheumatoid Arthritis Refractory to Disease Modifying Antirheumatic Drugs and Anti-Tumor Necrosis Factor- α Treatment. *J Rheumatol* 2005;32:2109–15
- ²³ J. Braun, X. Baraliakos, J. Listing, C. Fritz, R. Alten, G. Burmester, A. Kraus et al. Persistent clinical efficacy and safety of anti-tumour necrosis factor α therapy with infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 5 years: evidence for different types of response. *Ann Rheum Dis* 2008;67:340–345
- ²⁴ L. Gossec, A. Le Henanff, M. Breban, E. Vignon, P. Claudepierre, V. Devauchelle et al. Continuation of treatment with infliximab in ankylosing spondylitis: 2-yr open follow-up. *Rheumatology* 2006;45:859–862

-
- ²⁵ J. Davis Jr, D. Van der Heijde, J. Braun, M. Dougados, D. Clegg, A. Kivitz et al. Efficacy and safety of up to 192 weeks of etanercept therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:346–352
- ²⁶ M. Hochberg, M. Lebwohl, S. Plevy, K. Hobbs and D. Yocumet. The Benefit/Risk Profile of TNF-Blocking Agents: Findings of a Consensus Panel. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34:819-836
- ²⁷ C. Galarza, D. Valencia, G. Tobón, L. Zurita, R. Mantilla, R. Pineda-Tamayo et al. Should Rituximab be Considered as the First-Choice Treatment for Severe Autoimmune Rheumatic Diseases?. *Clinic Rev Allerg Immunol* (2008) 34:124–128.
- ²⁸ P. Lamprecht, A. Till, J. Steinmann, P. Aries, W. Gross. Current State of Biologicals in the Management of Systemic Vasculitis. *Ann.N.Y.Acad.Sci.*1110:261-270(2007)
- ²⁹ D. Arnold, F. Dentali, M. Crowther, R. Meyer, R. Cook, C. Sigouin, et al. Systematic Review: Efficacy and Safety of Rituximab for Adults with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Ann Intern Med.*2007;146 : 25-33.
- ³⁰ K. Smith, R. Jones, S. Burns and D. Jayne. Long-Term Comparison of Rituximab Treatment for Refractory Systemic Lupus Erythematosus and Vasculitis. *ARTHRITIS & RHEUMATISM*. Vol.54, No.9, September 2006, pp 2970-2982.
- ³¹ W. Grassi , R. De Angelis, G. Lamanna, C. Cervicini. The clinical features of rheumatoid arthritis. *European Journal of Radiology*,1998 May;27 Suppl 1:S18-24
- ³² Kvien TK. Epidemiology and burden of illness of rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics*. 2004;22 (2 Suppl 1):1-12
- ³³ E. Choy, G. Panayi. Cytokine Pathways and joint Inflammation in Rheumatoid Arthritis. *New Engl J. Med*, Vol. 344, N 12; 2001.
- ³⁴ T. Dörner and G. Burmester. The role of B cells in rheumatoid arthritis: mechanisms and therapeutic targets. *Curr Opin Rheumatol* 2003,15:246–25.

-
- ³⁵ F. Atzeni, P. Sarzi-Puttini, A. Doria, L. Iaccarino, F. Capsoni. Potential off-label use of infliximab in autoimmune and non-autoimmune diseases: a review. *Autoimmunity Reviews* 4 (2005) 144– 152
- ³⁶ Z. Tutuncu, G. Morgan Jr, A. Kavanaugh. Anti-TNF therapy for other inflammatory conditions. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20 (Suppl. 28):S146-S151.
- ³⁷ C. Denton, M. Engelhart, N. Tvede, H. Wilson, K. Khan, X. Shiwen, et al. An Open-label Pilot Study of Infliximab Therapy in Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis. *Ann Rheum Dis* published **online 9 Sep 2008;**
- ³⁸ John Chang, Laila Girgis. Clinical use of anti-TNF- α biological agents. *Australian Family Physician* Vol. 36, No. 12, December 2007
- ³⁹ F. Puigventos y M. Cervera. Infliximab en Artritis Reumatoide Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica Hospital Universitario Son Dureta.
www.hsd.es/es/SERVICIOS/Farmacia/ENLACES/INTERNETFAR/inflixreum.PDF
- ⁴⁰ M. Buch, E. Vital y P. Emery. Abatacept in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy* 2008, 10(Suppl 1):S5
- ⁴¹ S. Cohen and A. Rubbert. Bringing the clinical experience with anakinra to the patient. *Rheumatology* 2003;42(Suppl. 2):ii36–ii40
- ⁴² N. Nishimoto, N. Miyasaka, K. Yamamoto, S. Kawai, T. Takeuchi y J. Azuma. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extensión study. *Ann Rheum Dis* published **online 19 Nov 2008.**
- ⁴³ F. Becerra. Perfil clínico del uso de la terapia biológica en enfermedades reumatológicas en el Hospital Edgardo Rebagliatti Martins, EsSalud, Lima Perú . *Rev. Peruana Reum.*2007. Vol 1, (1):21-26

⁴⁴ www.fda.gov

⁴⁵ Komano Y, Harigai M, Koike R, Sugiyama H, Saito K, Sekiguchi N, et al. Pneumocystis jiroveci pneumonia in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab: a retrospective review and case-control study of 21 patients. *Arthritis Rheum.* 2009 Mar 15;61(3):305-12

⁴⁶ A Calin, B A C Dijkmans, P Emery, M Hakala, J Kalden, M Leirisalo-Repo, et al. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2004;63:1594-1600

⁴⁷ D. Furst, M. Schiff, R. Fleischmann, V. Strand, Ch. Birbara, D. Compagnone et al. Adalimumab, a Fully Human Anti-Tumor Necrosis Factor alfa Monoclonal Antibody, and Concomitant Standard Antirheumatic Therapy for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: Results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol* 2003;30:2563-71.

⁴⁸ G. Burmester, X. Mariette, C. Montecucco, I. Monteagudo-Sáez, M. Malaise, A. Tzioufas, et al. Adalimumab alone and in combination with disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: the Research in Active Rheumatoid Arthritis (ReAct) trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66:732–739

⁴⁹ E. Chakravarty, M. Genovese. Associations between rheumatoid arthritis and malignancy. *Rheum Dis Clin N Am* 30(2004)271–284

⁵⁰ M Ramos-Casals, M Soto ,M Cuadrado and M Khamashta. Rituximab in systemic lupus erythematosus. A systematic review of off-label use in 188cases. *Lupus* (2009) 18, 767–776