



bg

Toxicidad de los fármacos biológicos en la artritis reumatoide y la psoriasis

En los últimos años se están introduciendo en terapéutica numerosos fármacos biológicos para diferentes indicaciones. Algunos son anticuerpos monoclonales (véase el cuadro 1),¹ otras proteínas de fusión, y otras proteínas recombinantes. En un número anterior revisamos la toxicidad de etanercept y de infliximab, dos inhibidores del factor de necrosis tumoral α (TNF- α) para el tratamiento de la artritis reumatoide.² Desde entonces se han ampliado sus indicaciones (psoriasis, espondilitis anquilosante), y se han comercializado nuevos fármacos, como el adalimumab para la artritis reumatoide y el efalizumab para la psoriasis (véase el cuadro 2).

Estas nuevas sustancias, de costes muy elevados, son fuertemente promovidas como una innovación terapéutica. Aunque se han mostrado eficaces en las formas graves y refractarias de estas enfermedades, preocupa su toxicidad a corto y a largo plazo.³ Dos problemas importantes de estos fármacos son su riesgo inmunogénico y el de reacciones autoinmunes. En este número revisamos sus datos de toxicidad.

Reacciones de hipersensibilidad y otros efectos adversos agudos

Las reacciones inmediatas a la infusión o la inyección son las más frecuentes y obligan a retirar el tratamiento en un 15% de los pacientes. Aproximadamente un 20% de los pacientes tratados con **infliximab** presentan reacciones agudas relacionadas con la infusión, en forma de náusea, cefalea, prurito, urticaria, disnea o hipotensión. Raramente se debe suspender el tratamiento, pero ocasionalmente se han descrito reacciones anafilácticas. También pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad, con fiebre, erupción, mialgia y artralgia durante las dos primeras sema-

nas de la reexposición al tratamiento; la ausencia de anticuerpos al infliximab no es garantía de protección de las reacciones de hipersensibilidad. Las reacciones de hipersensibilidad retardada por la inyección subcutánea de **etanercept** o **adalimumab** son frecuentes (alrededor de un 10%), aunque suelen ser leves y raramente hay que suspender el tratamiento.⁴

En noviembre de 2004 la FDA alertó sobre el riesgo de reacciones de hipersensibilidad en pacientes tratados con **adalimumab**. En los ensayos clínicos, las reacciones alérgicas (como erupción, urticaria, anafilaxia) se habían descrito en alrededor de un 1% de los pacientes tratados con este fármaco. En caso de reacción alérgica grave o de anafilaxia, hay que suspender su administración.⁵

Infecciones graves, tuberculosis y otras infecciones oportunistas

Uno de los principales problemas asociados al tratamiento con los inhibidores del TNF- α es el riesgo de infecciones graves, la reactivación de una **tuberculosis** o la posible aparición de otras infecciones oportunistas.⁶ Desde enero de 2000 a mayo de 2004 en Canadá se notificaron 697 sospechas de reacciones adversas al infliximab y 536 al etanercept, de las que 132 y 82 eran graves (como abscesos, celulitis, neumonía, tuberculosis o sepsis).⁷ La tuberculosis asociada al tratamiento con inhibidores del TNF tiene mayor riesgo de afectación diseminada, del sistema nervioso y extrapulmonar, y es más grave. Hay que evitar la combinación de un inhibidor del TNF con anakinra, porque se han descrito infecciones graves en pacientes tratados con esta última junto con etanercept o con adalimumab, sin que el efecto terapéutico fuera superior. Recientemente, se han notificado casos de infecciones graves con efalizumab.⁸

Cuadro 1. Fármacos anticuerpos monoclonales comercializados en España
(*monoclonal antibody* – mAb).

Fármaco (especialidad)	Indicación	Efectos adversos conocidos
-ximab (quimérico)		
Abciximab (Reopro®)	Cardiopatía isquémica	Trombocitopenia
Basiliximab (Simulect®)	Trasplante renal	Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia
Cetuximab (Erbix®)	Cáncer colorrectal metastásico	Acné, reacciones de hipersensibilidad, hipomagnesemia
Infliximab (Remicade®)	Artritis reumatoide, enf. Crohn, espondilitis anquilosante	Reacciones a la infusión, infecciones, tuberculosis, insuficiencia cardíaca, hepatitis, linfoma
Rituximab (Mabthera®)	Linfoma folicular III/IV, linfoma no hodgkiniano difuso	Reactivación hepatitis B
-zumab (humanizado)		
Alemtuzumab (Mabcampath®)	Leucemia linfocítica crónica	Infecciones graves, reacciones perfusión
Bevacizumab (Avastin®)	Cáncer colorrectal metastásico	Acontecimientos tromboembólicos (AVC, IAM, angina)
Daclizumab (Zenapax®)	Trasplante renal	Reacciones de hipersensibilidad, aumento mortalidad
Efalizumab (Raptiva®)	Psoriasis	Trombocitopenia, anemia hemolítica, infecciones graves
Palivizumab (Synagis®)	Profilaxis del VRS	Reacciones de hipersensibilidad
Trastuzumab (Herceptin®)	Cáncer de mama metastásico	Cardiotoxicidad
-umab (humano)		
Adalimumab (Humira®)	Artritis reumatoide	R. hipersensibilidad, trombopenia, leucopenia, infecciones
-omab (murino)		
Ibritumomab (Zevalin®)	Linfoma no hodgkiniano folicular	Mielosupresión

Los inhibidores del TNF están contraindicados en pacientes con una infección activa; se requiere especial precaución con su uso en pacientes con infección crónica, historia de infección recurrente o latente (incluida una tuberculosis), o en situaciones que predispongan a una infección. Además, hay que vigilar cuidadosamente la posible aparición de nuevas infecciones. También hay que informar a los pacientes para que reconozcan los signos y síntomas precoces de infección.

Insuficiencia cardíaca

Los inhibidores del TNF están contraindicados en caso de insuficiencia cardíaca moderada o grave, y deben usarse con prudencia en pacientes con insuficiencia cardíaca leve, porque pueden empeorar la enfermedad.⁹ La FDA ha recibido 42 notificaciones de casos de insuficiencia cardíaca durante el tratamiento con infliximab o etanercept; un 20% de los pacientes tenían menos de 50 años y la mitad no tenía factores de riesgo.^{10,11}

Hepatotoxicidad

El tratamiento con **infliximab** se ha asociado a un aumento de transaminasas. En diciembre de 2004 la FDA alertó sobre el riesgo de alteraciones hepáticas graves asociadas a su uso. Desde 1998, se han recibido en todo el mundo 38 notificaciones de alteraciones hepáticas graves (insuficiencia hepática aguda y hepatitis autoinmunes) por infliximab. Estas reacciones fueron identificadas entre dos semanas y más de un año después del inicio del tratamiento; algunos casos fueron mor-

tales o requirieron trasplante hepático. Como con otros inmunosupresores, el uso de infliximab se ha asociado a una reactivación de la hepatitis B en pacientes portadores del virus.¹²

Riesgo de linfoma

Varios estudios han mostrado que los pacientes con artritis reumatoide (y en menor grado con enfermedad de Crohn y psoriasis) presentan más linfomas, sobre todo de tipo no hodgkiniano, que la población general; los linfomas son dos veces más frecuentes en pacientes con artritis reumatoide (0,7 por 1.000 años-persona de seguimiento). El uso de inmunosupresores se ha relacionado con la aparición de neoplasias linfoproliferativas, y el aumento del riesgo de linfoma con los inhibidores del TNF ha generado preocupación.¹³

Una revisión efectuada por la FDA en el 2003 sobre la seguridad de infliximab, etanercept y adalimumab en pacientes con artritis reumatoide mostró un aumento del riesgo de linfoma. En octubre de 2004 la FDA publicó los datos sobre el riesgo de linfoma y de cáncer en los pacientes tratados con infliximab. De entre los 2.410 pacientes con artritis reumatoide o enfermedad de Crohn tratados con **infliximab** durante una media de 1,1 años, la incidencia de linfomas fue de 12 casos por 10.000 pacientes y año (que equivale a seis veces la incidencia en la población general).¹⁴ En pacientes con artritis reumatoide tratados con **adalimumab**, los linfomas son cinco veces más frecuentes que en la población general. Se ha sugerido que en pacientes en tratamiento inmunosupresor prolongado con ciclosporina o metotrexato,

los inhibidores del TNF pueden favorecer la aparición de linfomas. También se han descrito casos de linfoma con efalizumab y alefacept. Hasta que no se conozca mejor la seguridad a largo plazo de estos fármacos, hay que vigilar cuidadosamente a los pacientes por el posible riesgo de linfoma.

Alteraciones hematológicas y neurológicas

Se han notificado casos de pancitopenia y anemia aplásica en pacientes tratados con etanercept, y de pancitopenia con infliximab. En noviembre de 2004, la FDA alertó sobre el riesgo de trombopenias y leucopenias en pacientes tratados con adalimumab. La aparición de fiebre, hematoma, hemorragia o palidez en los pacientes tratados debe hacer pensar en una discrasia hemática grave o una infección.⁵ Se ha descrito anemia hemolítica inmunitaria y trombocitopenia con efalizumab; se recomienda vigilar el recuento de plaquetas al inicio y durante el tratamiento.^{15,8} El uso de alefacept se ha relacionado con riesgo de linfopenia.

Se han descrito casos de convulsiones, meningitis aséptica (con infliximab)¹⁶, trastornos desmielinizantes y neuritis óptica en pacientes tratados con inhibidores del TNF- α (sobre todo con etanercept). Además, estos fármacos pueden empeorar una esclerosis múltiple preexistente. Se deben evitar en pacientes con enfermedades desmielinizantes.

Formación de anticuerpos

En pacientes con artritis reumatoide o enfermedad de Crohn se han detectado anticuerpos contra el infliximab en un 44-61% de los tratados, pero no se sabe cuál es su relevancia clínica. Una concentración más alta de anticuerpos se ha asociado a menor duración de la respuesta y a mayor

riesgo de reacciones a la infusión.¹⁷ Estos anticuerpos parecen ser específicos para el infliximab y no producen reacción cruzada con otros anticuerpos usados en terapéutica.³ Se ha sugerido que el tratamiento concomitante con hidrocortisona o con otros inmunosupresores, como metotrexato o azatioprina, podría reducir la formación de anticuerpos. No obstante, los resultados son controvertidos, y no se sabe qué inmunosupresor podría prevenir más el desarrollo de anticuerpos.

Las respuestas inmunitarias a los anticuerpos terapéuticos también pueden estar influidas por el tipo de anticuerpo (murino, quimérico, humanizado o humano). Hay menos datos sobre los anticuerpos monoclonales humanizados, como el efalizumab, y las moléculas totalmente humanas, como el etanercept y alefacept, o el adalimumab. Se han descrito anticuerpos contra el etanercept hasta en un 16% de pacientes tratados. En monoterapia con adalimumab, un 12% de los pacientes presentaron anticuerpos, pero entre los que tomaban metotrexato sólo un 1% de los pacientes los desarrollaron. En pacientes con psoriasis, se han observado anticuerpos contra el alefacept en un 3% de casos, y contra el efalizumab en un 6,3%; estos anticuerpos no se relacionaron con una peor evolución ni con cambios significativos en la incidencia de efectos adversos. La relevancia de estos anticuerpos y su posible relación con la eficacia a largo plazo de los tratamientos es incierta.

Autoinmunidad

Los inhibidores del TNF pueden producir anticuerpos antinucleares y antiADN, y enfermedades autoinmunes como síndrome similar al lupus, vasculitis leucocitoclástica o LES. El tratamiento con infliximab se ha asociado a una incidencia de anticuerpos antinucleares de un 50% y de antiADN en un 10% de los pacientes con artritis reumatoide

Cuadro 2. Fármacos biológicos para el tratamiento de la artritis reumatoide y la psoriasis, según el mecanismo de acción.

Fármaco (especialidad)	Tipo	Vía	Indicación
Bloqueo de citocinas			
Etanercept (Enbrel®)	Proteína de fusión anti-TNF	s.c.	Artritis reumatoide, psoriasis, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante
Infliximab (Remicade®)	mAb quimérico anti-TNF	i.v.	Artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, espondilitis anquilosante
Adalimumab (Humira®)	mAb humano anti-TNF	s.c.	Artritis reumatoide
Anakinra (Kineret®)	Antag. receptor interleucina 1	s.c.	Artritis reumatoide
Inhibición de las células T			
Efalizumab (Raptiva®) ^a	mAb humanizado	s.c.	Psoriasis
Alefacept (Amevive®) ^b	Proteína de fusión	i.m.	Psoriasis

^a Especialidad de diagnóstico hospitalario (para el tratamiento de enfermedades que se deben diagnosticar en un hospital o institución con medios adecuados de diagnóstico, aunque su administración y seguimiento se pueden hacer fuera del hospital). Los demás fármacos son de uso hospitalario, que quedan reservados a tratamientos que se ofrecen en el hospital.

^b No comercializado de momento en España.

o enfermedad de Crohn. En los ensayos con adalimumab, se han detectado anticuerpos antinucleares en un 4% de los pacientes con artritis reumatoide y antiADN en un 12,5%.

Se han descrito algunos casos de lupus inducido por infliximab y etanercept, y de síndrome similar al lupus con adalimumab. Además de su papel proinflamatorio, el TNF- α tiene importantes efectos inmunosupresores; por tanto, la inhibición del TNF puede favorecer la producción de enfermedades autoinmunes. A pesar de la frecuencia relativamente elevada de anticuerpos antiADN, la incidencia de lupus clínico relacionado con el tratamiento con inhibidores del TNF es muy baja. No se sabe si la detección de anticuerpos antiADN en un paciente es predictiva de un aumento del riesgo de lupus o de síndrome análogo al lupus. Aunque el riesgo de enfermedades autoinmunes parece bajo, estos hallazgos subrayan la necesidad de vigilar la producción de autoanticuerpos y la aparición de signos y síntomas de enfermedades autoinmunes en pacientes tratados con inhibidores del TNF durante períodos prolongados.

Conclusión

Los fármacos biológicos comentados en este artículo pueden aumentar el riesgo de infecciones, enfermedades inmunitarias y enfermedades neurológicas, y pueden empeorar una insuficiencia cardíaca. También pueden producir reacciones de hipersensibilidad y alteraciones hematológicas. No se puede descartar un riesgo neoplásico a largo plazo, y no se recomiendan algunas combinaciones de inmunosupresores. Aunque su mecanismo de acción parece más específico que el de los demás inmunosupresores sistémicos, todavía hay mucha incertidumbre sobre los posibles efectos adversos de la inmunosupresión prolongada y sobre su seguridad en pacientes con infección, inmunosupresión o neoplasia. Dado que son fár-

macos con importantes riesgos potenciales, es necesario decidir con mucho cuidado su uso en cada paciente, y también hacer un seguimiento clínico estrecho a largo plazo.

Bibliografía

- 1 Breedveld FC. Lancet 2000;355:735-40.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=49574>
- 2 Anónimo. Butll Groc 2001;14:2-3.
<http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg141.01c.pdf>
- 3 Rott S, Mrowietz U. BMJ 2005;330:716-20.
<http://bmj.bmjournals.com/cgi/reprint/330/7493/716>
- 4 Jobanputra P, Callaghan R. Adv Drug React Bull 2003; 223:855-8
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=69459>
- 5 US Food and Drug Administration. Important drug warning. Noviembre 2004.
<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/safety04.htm#Humira>
- 6 Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. N Engl J Med 2001; 345:1.098-104.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=59174>
- 7 Anónimo. WHO Drug Information 2004;18:275-7.
http://www.who.int/druginformation/vol18num4_2004/DI18-4.pdf
- 8 US Food and Drug Administration. Julio 2005.
<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2005/safety05.htm#Raptiva>
- 9 Kwon HJ, Cote TR, Cuffe MS, Kramer JM, Braun MM. Ann Intern Med 2003;138:807-11.
- 10 Anónimo. WHO Drug Information 2001;15:169
- 11 Anónimo. WHO Pharmaceuticals Newsletter 2002;1:2.
- 12 US Food and Drug Administration. Important drug warning. Diciembre 2004.
<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/safety04.htm#Remicade2>
- 13 Khanna D, McMahon M, Furst DE. Drug Saf 2004;27:307-24.
- 14 US Food and Drug Administration. Important drug warning. Diciembre 2004.
www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/safety04.htm#Remicade
- 15 Anónimo. WHO Pharmaceuticals Newsletter 2004;1:2-3.
http://www.who.int/medicines/library/pnewsletter/pn2004_1.pdf
- 16 Marotte H, Charrin JE, Miossec P. Lancet 2001;358:1.784.
- 17 Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. N Engl J Med 2003;348:601-8

Director Joan-Ramon Laporte. **Redactora jefe** Montserrat Bosch.

Comité de redacción C Aguilera, A Agustí, M Bosch, I Danés, R Llop.

Comité editorial JM Arnau, D Capellà, JM Castel, G Cereza, E Diogène, A Figueras, I Fuentes, L Ibáñez, JR Laporte, C Pedrós, A Vallano, X Vidal.

Fundació Institut Català
de Farmacologia



© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 428 30 29. Fax 93 489 41 09. <http://www.icf.uab.es>. La *Fundació Institut Català de Farmacologia* es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y promueve un uso óptimo de los medicamentos.

Los artículos y notas publicados en Butlletí Groc no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin autorización escrita.

ISSN 0214-1930 - Dipòsit legal: B-20.962-88

Suscripciones. España, 17,50 €; extranjero 18,75 €.

Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse a la Fundació Institut Català de Farmacologia (adjuntando fotocopia del carnet de estudiante).

El Butlletí Groc es miembro de:



Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniqui-ho a la Fundació Institut Català de Farmacologia.