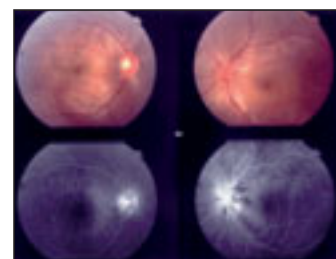


Sociedad Valenciana de Reumatología

Publicación Oficial de la Sociedad Valenciana de Reumatología

Actualidad Científica

- 1 EDITORIAL**
Problemas clasificatorios de las miopatías inflamatorias idiopáticas
 Castellano Cuesta JA
- 11 ORIGINALES**
Comparación entre diferentes marcadores de metabolismo óseo tras una dosis de bifosfonato intravenoso en pacientes con osteoporosis
 Senabre Gallego JM, Román Ivorra JA, Díez Pérez A, Ivorra Cortés J, Barber Vallés X, Canós Llacer I, Mendoza Cid J
- 19 Características de los pacientes en tratamiento con abatacept en la Comunidad Valenciana: Registro SVR**
 Rosas J, Beltrán E, Trenor P, Santos-Soler G, Belmonte M, Alvarez-Cienfuegos A, Negueroles R, Lozano A, Campos C, Senabre JM, Román J, Martínez-Cristóbal A, Tevar MI, Santos-Ramírez C, García-Borrás JJ, Carro A, Rueda A, Barber X
- 25 REVISIONES**
Eficacia de abatacept en la artritis reumatoide Actualización
 Trénor Larraz P, Martínez Cristóbal A
- 31 Seguridad con abatacept**
 Fernández-Llanio N, Alegre Sancho JJ, Beltrán Catalán E, Chalmeta I, Ivorra Cortés J, Román Ivorra J
- 35 Manejo de las uveítis no habituales para el reumatólogo**
 Muñoz Fernández S
- 39 Infecciones en pacientes en tratamiento con fármacos biológicos (parte I)**
 Colomina Avilés J, Fernández Carballido C, Jovaní Casano V, Martín Domenech R, Ibero Díaz I
- 51 Sexualidad en enfermedades reumáticas**
 Jovaní V, Martín R, Fernández-Carballido C, Ibero I
- 54 Manejo de situaciones clínicas en patología inflamatoria: Citopenia. Anemia aplásica**
 Lerma Garrido JJ
- 56 CASO CLÍNICO**
Isquemia de miembros inferiores en paciente con esclerosis sistémica
 Valls Pascual E, Alegre Sancho JJ, Román Ivorra J
- 62 CARTA AL EDITOR**
Becas SVR: Memoria Rotatorio Externo Servicio de Reumatología. UMC ST Radboud Nijmegen (Holanda)
 Valls Pascual E



Actualidad Profesional



Entrevista con Javier Calvo Catalá, nuevo Presidente de la Sociedad Valenciana de Reumatología

“La correcta asistencia al paciente es lo primero, pero gestionar los recursos es indispensable”

Revista de la Sociedad
Valenciana de Reumatología

EDITOR

José Rosas Gómez de Salazar

COEDITOR

Juan Antonio Castellano Cuesta

SECRETARIOS DE REDACCIÓN

Miguel Belmonte Serrano

María Isabel Tevar Sánchez

COMITÉ EDITORIAL

Juan José Alegre Sancho

Javier Calvo Catalá

Cristina Campos Fernández

Cristina Fernández Carballido

Isabel Ibero Díaz

José Ivorra Cortés

Vega Jovaní Casano

Antonio José Lozano Saez

Mauricio Mínguez Vega

José Román Ivorra

Gregorio Santos Soler

Francisca Sivera Mascaró

E-mail: revista@svreumatologia.com

DISEÑO Y COORDINACIÓN EDITORIAL

Ibáñez&Plaza Asociados, S.L.

correo@ibanezyplaza.com

www.ibanezyplaza.com

IMPRESIÓN

Tintas y Papel S.L.

DEPÓSITO LEGAL

V-1350-1993

SOPORTE VÁLIDO

SV02/92

ISSN 1133-4800

SOCIEDAD VALENCIANA
DE REUMATOLOGÍA

Presidente Javier Calvo Catalá

Secretaria: Cristina Campos Fernández

Tesorera: Amalia Rueda Cid

Vicepresidenta: Emma Beltrán Catalán

Vocal Alicante: Gregorio Santos Soler

Vocal Castellón: Vicente Vila Fayos

Vocal Valencia: José Ivorra Cortés

Presidenta electa: Pilar Trenor Larranz

Avda de la Plata, nº 20

46013 Valencia

<http://www.svreumatologia.com>

Problemas clasificatorios de las miopatías inflamatorias idiopáticas

CASTELLANO CUESTA JA

Sección Reumatología - Hospital Arnau de Vilanova - Valencia

Correspondencia: Juan Antonio Castellano Cuesta - Sección Reumatología - Hospital Arnau de Vilanova - c/ La Marina Alta, s/n - 46015 Valencia

✉ inca63@terra.es

Existen diversas clasificaciones y criterios diagnósticos de miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) debido al desconocimiento que aún tenemos sobre su verdadera etiopatogenia y a la dificultad que supone el reconocimiento específico de cada una de las entidades, muchas de ellas insuficientemente caracterizadas desde el punto de vista clínico, serológico e histopatológico.

La clasificación clásica de Bohan y Peter^{1,2} ha sido modificada a lo largo del tiempo debido a la necesidad de incluir nuevas entidades clínicas sistémicas (dermatomiositis amioipática, miopatía por cuerpos de inclusión, miopatía necrotizante autoinmune y paraneoplásica, miositis eosinofílica y miositis granulomatosas) o formas localizadas de miositis idiopáticas (miositis nodular localizada, miositis monomélica, miositis angiopática, miositis eosinofílica, miofascitis macrofágica, pseudotumor inflamatorio y miositis orbitaria)³.

En las series más recientes de pacientes, la frecuencia de polimiositis es mucho menor que la descrita en la serie inicial de Bohan y Peter, mientras que su lugar lo ocupan fundamentalmente pacientes con diagnóstico de miopatías en el seno de síndromes de superposición, miopatías inespecíficas, miopatía por cuerpos de inclusión y miopatía necrotizante autoinmune^{4,5}. Además, autores de prestigio reconocido en el campo de las miopatías observan que casi el 40% de sus casos, en el momento de la presentación de la enfermedad, no se ajustan bien a las clasificaciones conocidas (miositis inespecífica), lo cual complica aún más la situación⁴. Al parecer, el diagnóstico de polimiositis ha estado albergando, a modo de cajón de sastre, una serie de entidades mal conocidas hasta fechas recientes. Los estudios histopatológicos constituyen pues una de las claves en la caracterización de estas enfermedades; ello también supone un problema añadido, dado que la rareza de las mismas hace que haya pocos anatomopatólogos especializados en el diagnóstico de las miopatías. Sería importante disponer de patólogos de referencia a nivel nacional o regional que pudiesen acumular experiencia suficiente en este sentido; resultarían imprescindibles en cualquier proyecto de investigación en MII.

Por otra parte, desde 1991⁶, a raíz de un estudio clásico sobre el significado de los autoanticuerpos específicos que se observan en las MII, se establecieron ciertos subgrupos clínico-serológicos que, en líneas generales, continúan siendo válidos en la actualidad y a los que se han ido añadiendo nuevos conocimientos a lo largo de estas dos décadas (Tabla 1). Pero, en cualquier caso, las asociaciones clínicas descritas para cada tipo de anticuerpos no son absolutamente concordantes en todas las series, pudiendo llevar a confusión o discrepancias⁵⁻²⁰. Además, al mejorar las técnicas de detección de anticuerpos y haberse estudiado grandes grupos de pacientes, se ha observado que muchos de ellos presentan simultáneamente varios autoanticuerpos y no uno sólo, lo cual continúa añadiendo dificultad a las posibilidades de clasificación^{7,8}.

TABLA 1

ANTICUERPOS ESPECÍFICOS Y ASOCIADOS A MIOPATÍAS INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS (MII)		
Autoanticuerpos específicos	Antígeno diana/mecanismo	Manifestaciones asociadas
Antisintetasas (Jo1 o PL 1, PL 7, PL 12, EJ, OJ, KS, ZO, YRS, JS)	Aminoacil tRNA sintetasa -Jo1- Otros: treonil, alanil, glicil, iso-leucil, asparragil, fenilalanil, tirosil tRNA sintetasa.	EPI (70%), miopatía (30%), fiebre, Raynaud, poliartritis (25%), manos de mecánico, telangiectasias faciales y gingivales, sd. overlap, respuesta moderada al tratamiento, cronicidad.
Anti-Mi2	Helicasa nuclear/ATPasa. Transcripción génica.	DM típica leve a moderada, lesiones cutáneas típicas, artralgiar, artritis, Raynaud, EPI, disfagia, buena respuesta a corticoides. También se observan en DM infantil, PM y MCI.
Anti-SRP	Partícula reconocimiento de señal. Translocación de proteínas en el retículo endoplásmico.	Miopatía grave, evolución rápida, atrofia muscular, elevación intensa CPK, disfagia llamativa, ausencia de lesiones cutáneas, EPI (25%), ausencia infiltrados inflamatorios, necrosis fibras musculares, fibrosis endomisial, respuesta discreta al tratamiento, evolución crónica.
Anti- CADM-140	MDA-5 intracitoplásmico (melanoma differentiation associated gen 5). Respuesta inmune innata contra infecciones virales.	DM clínicamente amiopática, posible miositis subclínica, EPI de evolución rápida (50%), más frecuente en japoneses.
Anti-p-155/140	TIFI- γ (p-155). Transcripción nuclear. Diferenciación celular.	DM adulto, lesiones cutáneas severas, asociada a neoplasia (muy específico). En niños se asocia con lesiones cutáneas graves, edema y úlceras, pero no con neoplasia.
Anti- SAE	Small ubiquitin-like modifier activating enzyme (SAE). Modificación postranslacional.	DM del adulto; no en PM o síndrome overlap; pueden presentar primero CADM y luego desarrollan miositis, disfagia, afección sistémica, raramente EPI.
MJ (p-140)	Proteína de matriz nuclear (NXP-2). Transcripción nuclear.	Calcinosis en niños con DM, enfermedad más grave.
KJ	Translación y síntesis protéica.	PM, EPI.
Autoanticuerpos “asociados” (inespecíficos)	Antígeno diana / mecanismo	Manifestaciones asociadas
Anti-U1-RNP	Splicing del RNA.	PM, DM, overlap miositis-LES, miositis-EMTC, miositis-esclerodermia, curso monofásico.
Anti-PM-Scl	Complejo exosoma. (Pm/Scl-100 y PM/Scl-75).	Overlap DM-Esclerodermia, PM o esclerodermia aisladas, monofásica.
Anti-Ro / SS-A Anti-La / SS-B	52 KDa y 60 KDa.	DM, PM, overlap miositis-LES, overlap miositis-síndrome Sjögren.
Anti-Mas	T-RNA binding-protein (48 KD). Incorporación selenio-cisteína.	DM, PM, rabdomiolisis por alcoholismo, hepatitis crónica autoinmune.
Anti-Ku	Subunidad reguladora ADN/PK 70/80 KDa.	Síndromes overlap PM-Esclerodermia, esclerodermia, LES, EMTC, Sjögren, AR, poliartritis, Raynaud, EPI, dismotilidad esofágica, monofásica, más frecuente en japoneses.

EPI: enfermedad pulmonar intersticial; DM: dermatomiositis; PM: polimiositis; MCI: miopatía por cuerpos de inclusión; CADM: DM clínicamente amiopática; LES: lupus eritematoso sistémico; EMTC: enfermedad mixta del tejido conjuntivo.

Por último, una clasificación actual de MII debería reseñar también la presencia o ausencia de infecciones y el empleo de fármacos o tóxicos que pudiesen haber desempeñado potencialmente algún papel en el desencadenamiento o inducción de la enfermedad muscular en un sujeto genéticamente predispuesto³, circunstancias aún mal conocidas y que habrá que investigar también en el futuro.

Con este complejo panorama es de esperar que en los próximos años se caractericen mejor las entidades ya conocidas y que se describan nuevas entidades clínicas, así como nuevos autoanticuerpos (que quizá se asocien a determinadas características de los pacientes o a diferentes respuestas al tratamiento). Pero no podrá existir una clasificación completa y universalmente aceptada de estas enfermedades mientras no conozcamos su verdadera etiología y tratamiento específico, lo cual no parece que esté cerca de conseguirse en estos momentos.

BIBLIOGRAFÍA

- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med*. 1975; 292:344-347.
- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med*. 1975;292:403-407.
- Mastaglia FL. Inflammatory muscle diseases. *Neurology India*. 2008;56:263-270 (on line).
- Van der Meulen MF, Bronner IM, Hoo-gendijk JE, Burger H, van Venrooij WJ, Voskuyl AE, Dinant HJ, Linssen WH, Wokke JH, de Visser M. Polymyositis: an overdiagnosed entity. *Neurology*. 2003;61:316-321.
- Troyanov Y, Targoff IN, Tremblay JL, Goulet JR, Raymond Y, Sénécal JL. Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84:231-249.
- Love LA, Leff RL, Fraser DD, Targoff IN, Dalakas M, Plotz PH, Miller FW. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. *Medicine (Baltimore)*. 1991;70:360-374.
- Koenig M, Fritzler MJ, Targoff IN, Troyanov Y, Sénécal JL. Heterogeneity of autoantibodies in 100 patients with autoimmune myositis: insights into clinical features and outcomes. *Arthritis Res Ther*. 2007;9:R78.
- Váncsa A, Gergely L, Ponyi A, Lakos G, Németh J, Szodoray P, Dankó K. Myositis-specific and myositis-associated antibodies in overlap myositis in comparison to primary dermatomyositis: Relevance for clinical classification: retrospective study of 169 patients. *Joint Bone Spine*. 2010; 77:125-30.
- Fischer A, Swigris JJ, du Bois RM, Lynch DA, Downey GP, Cosgrove GP, Frankel SK, Fernández-Pérez ER, Gillis JZ, Brown KK. Anti-synthetase syndrome in ANA and anti-Jo-1 negative patients presenting with idiopathic interstitial pneumonia. *Respir Med*. 2009; 103: 1719-24.
- Kalluri M, Sahn SA, Oddis CV, Gharib SL, Christopher-Stine L, Danoff SK, Casciola-Rosen L, Hong G, Dellaripa PF, Highland KB. Clinical profile of anti-PL-12 autoantibody. Cohort study and review of the literature. *Chest*. 2009; 135: 1550-6.
- Tillie-Leblond I, Wislez M, Valeyre D, Crestani B, Rabbat A, Israel-Biet D, Humbert M, Couderc LJ, Wallaert B, Cadranel J. Interstitial lung disease and anti-Jo-1 antibodies: difference between acute and gradual onset. *Thorax*. 2008; 63:53-9.
- Hengstman GJ, Vree Egberts WT, Seelig HP, Lundberg IE, Moutsopoulos HM, Doria A, Mosca M, Vencovsky J, van Venrooij WJ, van Engelen BG. Clinical characteristics of patients with myositis and autoantibodies to different fragments of the Mi-2 beta antigen. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65: 242-5.
- Hengstman GJ, ter Laak HJ, Vree Egberts WT, Lundberg IE, Moutsopoulos HM, Vencovsky J, Doria A, Mosca M, van Venrooij WJ, van Engelen BG. Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotising myopathy. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65:1635-8.
- Kao AH, Lacomis D, Lucas M, Fertig N, Oddis CV. Anti-signal recognition particle autoantibody in patients with and patients without idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum*. 2004; 50: 209-15.
- Suzuki S, Satoh T, Sato S, Otomo M, Hirayama Y, Sato H, Kawai M, Ishihara T, Suzuki N, Kuwana M. Clinical utility of anti-signal recognition particle antibody in the differential diagnosis of myopathies. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47: 1539-42.
- Gunawardena H, Betteridge ZE, McHugh NJ. Myositis-specific autoantibodies: their clinical and pathogenic significance in disease expression. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48: 607-12.
- Hengstman GJ, Brouwer R, Egberts WT, Seelig HP, Jongen PJ, van Venrooij WJ, van Engelen BG. Clinical and serological characteristics of 125 Dutch myositis patients. Myositis specific autoantibodies aid in the differential diagnosis of the idiopathic inflammatory myopathies. *J Neurol*. 2002; 249: 69-75.
- Gerami P, Schope JM, McDonald L, Walling HW, Sontheimer RD. A systematic review of adult-onset clinically amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis): a missing link within the spectrum of the idiopathic inflammatory myopathies. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 54: 597-613.
- Selva-O'Callaghan A, Labrador-Horrillo M, Solans-Laqué R, Simeon-Aznar CP, Martínez-Gómez X, Vilardell-Tarrés M. Myositis-specific and myositis-associated antibodies in a series of eighty-eight Mediterranean patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum*. 2006; 55: 791-8.
- Espada G, Maldonado Cocco JA, Fertig N, Oddis CV. Clinical and serologic characterization of an Argentine pediatric myositis cohort: identification of a novel autoantibody (anti-MJ) to a 142-kDa protein. *J Rheumatol*. 2009; 36: 2547-51.

Normas de publicación de trabajos

La Revista de la Sociedad Valenciana de Reumatología (Rev. Sociedad Val. Reuma.), es una publicación semestral, orientada para la formación, información y expresión de los socios de la SVR.

La Rev. Sociedad Val. Reuma., puede incluir las siguientes secciones:

1. SECCIÓN DE CONTENIDO CIENTÍFICO:

- Editorial
- Original
- Revisión y puesta al día de la SVR
- Presentación de casos y dificultades
- Cartas al Director
- Galería de imágenes
- Buzón de la evidencia
- Bibliografía comentada
- Herramientas y utilidades para la práctica clínica

2. SECCIÓN DE AGENDA/NOTICIAS:

- Entrevista
- Noticias/Agenda SVR
- Grupos de trabajo. Estudios en marcha
- Buzón del socio
- Biografía. Datos históricos de la SVR
- Consulta jurídica
- Ocio/Cultura/Viajar y Conocer la Comunidad

NORMAS DE PUBLICACIÓN DE TRABAJOS EN LA REVISTA DE LA SVR:

1.- Los trabajos serán mecanografiados en español, a doble espacio en hojas DIN-A4 numeradas correlativamente, empleando una sola cara. Se remitirán en soporte electrónico a la dirección de correo electrónico: revista@svreumatologia.com y copia en papel a la sede de la SVR (Avda de la Plata, nº 20. 46013 Valencia).

2.- En la primera página figurará el título del trabajo, nombre y apellidos del autor o autores, seguido por el nombre del Centro de Trabajo. En la esquina inferior derecha figurará el nombre, la dirección postal y de correo electrónico del autor con quien debe mantenerse correspondencia.

3.- Originales: Se refiere a trabajos sobre cualquier campo de la patología reumática. En la segunda hoja figurará un resumen, con un máximo de 200 palabras en español, describiendo los objetivos, metodología, resultados y conclusiones del

trabajo. En esta misma hoja se incluirán tres palabras clave, que faciliten la identificación del trabajo, con las mismas características de idioma. Los apartados que debe incluir son: introducción; pacientes, material y método; resultados; discusión; y bibliografía. La extensión máxima será de 12 folios de 30 líneas de 70 pulsaciones, a doble espacio y se admitirán hasta un máximo de 6 figuras y 6 tablas.

4.- Presentación de Casos Clínicos: En la segunda hoja figurará un resumen del caso, con un máximo de 100 palabras en español. En esta misma hoja se incluirán tres palabras clave, que faciliten la identificación del trabajo, con las mismas características de idioma. A continuación el esquema a seguir incluirá; introducción, descripción del caso y discusión. La bibliografía incluirá un máximo de 15 citas. La extensión máxima será de 5 folios de 30 líneas de 70 pulsaciones, a doble espacio y se admitirán hasta un máximo de 3 figuras y 3 tablas. Una vez presentado el caso, se incluirá en formato de tabla o caja, a juicio del autor, las dificultades del caso y tras la discusión del mismo, las llamadas de atención o aprendizaje del mismo.

5.- Cartas al Director: En esta sección se publicarán objeciones o comentarios relativos a artículos o casos clínicos publicados recientemente en la Revista. La extensión máxima será de 2 folios como máximo y se admitirá una figura o una tabla. La bibliografía será de 10 citas como máximo.

6.- Revisión y puesta al día: En este apartado se incluirán en formato de resumen, las charlas de los ponentes invitados, presentadas en las reuniones, Simposium y/o Congresos de la SVR. La extensión máxima será de 5 folios de 30 líneas de 70 pulsaciones, a doble espacio y se admitirán hasta un máximo de 3 figuras y 3 tablas. El autor incluirá un máximo de 5 aspectos relevantes de su revisión, que podrán ser incluidas en el apartado de Conclusiones.

7.- Galería de Imágenes: Se admitirán imágenes sobre cualquier campo de la Reumatología. Se deberá aportar la interpretación de la misma, con una extensión máxima de 100 palabras.

8.- Buzón de la Evidencia: En esta sección se intentará contestar, según la mejor evidencia posible, a preguntas surgidas en la práctica clínica cotidiana. En la estructura de presentación, quedará al inicio de forma clara la formulación de la pregunta. Posteriormente la contestación, en un

máximo de 3 folios, describirá la ruta de búsqueda realizada, los comentarios y conclusiones. Se admitirán un máximo de 20 citas y hasta 2 tablas. Se podrán remitir preguntas con su contestación realizado por alguno de los socios de la SVR, o preguntas a contestar en esta sección mediante el apartado de buzón de socio y ser contestadas por alguno de los socios de la SVR, designado por el Comité Editorial de la Rev. Sociedad Val. Reuma.

9.- Herramientas útiles en la asistencia: En este apartado se aceptarán aportaciones de los socios de la SVR, en forma de tablas, formulaciones, árboles de decisión, frases o axiomas clínicos contrastados, etc, que puedan ser de utilidad para la práctica clínica cotidiana. La extensión máxima será de 1 folio.

10.- Bibliografía comentada: A petición del Comité Editorial de la Rev. Sociedad Val. Reuma. y por ser considerados de interés, se publicarán por encargo, comentarios o análisis de trabajos publicados a nivel nacional o internacional. La extensión máxima será de 2 folios.

11.- Grupos de trabajo y Estudios en marcha: Se incluye la publicación de información acerca de los grupos de trabajo, dentro de la SVR, en cualquier aspecto de la patología reumática y de los estudios en fase de realización o en fase de diseño, con el ánimo de aumentar la participación en los mismos.

12.- Buzón del socio: En esta sección se podrán recibir comentarios, ideas y sugerencias de los socios de la SVR, en aspectos referidos a la propia SVR o a la Revista, en cualquiera de sus apartados.

13.- Resto de secciones, quedará a criterio del Comité Editorial de la Rev. Sociedad Val. Reuma. para su publicación en cada número: entrevista, noticias/agenda, biografía y/o datos históricos de la SVR, consulta jurídica, ocio, conocer la Comunidad Valenciana.

El Comité Editorial de la Rev. Sociedad Val. Reuma. acusará recibo de los trabajos enviados e informará de su aceptación por correo electrónico. Este mismo comité se reserva el derecho a rechazar los trabajos enviados, así como proponer modificaciones en ellos, cuando lo considere necesario.

Las fechas límite para remitir para valorar su publicación en cada número (trabajos, consultas, imágenes, etc), serán: 15 de Junio y 15 de diciembre, de cada año.

Comparación entre diferentes marcadores de metabolismo óseo tras una dosis de bifosfonato intravenoso en pacientes con osteoporosis

SENABRE GALLEGO JM¹, ROMÁN IVORRA JA², DÍEZ PÉREZ A³, IVORRA CORTÉS J², BARBER VALLÉS X³, CANÓS LLACER I⁴, MENDOZA CID J⁴

1 Sección Reumatología - Hospital Marina Baixa - Villajoyosa (Alicante)

2 Servicio Reumatología - Hospital Universitario Dr. Peset - Valencia

3 Servicio Medicina Interna - Hospital del Mar - Barcelona

4 Servicio Análisis Clínicos - Hospital Universitario Dr. Peset - Valencia

5 Centro de Investigación Operativa - Universidad Miguel Hernández de Elche - Alicante

Correspondencia: José Miguel Senabre Gallego - Sección de Reumatología - Hospital Marina Baixa - Alcalde Jaime Botella Mayor, 7 03570 Villajoyosa - Alicante

✉ senabre@hotmail.es

RESUMEN

Fundamento: Tras iniciar un tratamiento antirresorptivo se observa un marcado descenso de los marcadores de metabolismo óseo (MBO), que se ha relacionado con un aumento a largo plazo de la densidad mineral ósea (DMO). Los MBO se han utilizado para identificar de manera temprana a los pacientes que no están respondiendo al tratamiento o que, más probablemente, no cumplan con la medicación prescrita.

Objetivos: Describir la variación de 4 MBO, tras la infusión de un bifosfonato intravenoso en pacientes con osteoporosis.

Material y métodos: Se han realizado análisis de 4 MBO, dos de formación: osteocalcina (OC) y propéptido aminoterminal de procolágeno 1 (P1NP) en sangre, y dos de resorción: y β -CrossLaps (BCTX) en sangre y deoxipiridinolina (DPD) en orina a pacientes con osteoporosis antes y después de haber recibido tratamiento con un bifosfonato intravenoso. Se establecieron puntos de corte para cada marcador según las recomendaciones de la IOF (-40% OC, -40% P1NP, -55%

BCTX y -30% DPD) y se clasificó a los pacientes como respondedores o no respondedores. Se realizó análisis estadístico utilizando el test de χ^2 .

Resultados: Se incluyeron 45 pacientes (40 mujeres y 5 hombres): 40 pacientes recibieron 5 mg de zoledronato y 5 pacientes 3 mg de ibandronato. 25 pacientes (58,1%) respondieron al tratamiento según los valores de OC; 32 (76,2%) P1NP; 26 (65%) BCTX; 12 (26,7%) DPD. El análisis estadístico de pacientes respondedores revela diferencias significativas al comparar DPD con el resto, posiblemente por las dificultades en la correcta recogida de la muestra.

Conclusiones: Los marcadores sanguíneos P1NP, BCTX y OC descendieron por debajo del punto de corte en un mayor porcentaje de pacientes, por lo que probablemente son más sensibles que DPD determinada en orina, para evaluar la respuesta al tratamiento con bifosfonatos intravenosos.

TABLA 1

PORCENTAJE DE DESCENSO					
	N	Mínimo	Máximo	Media	SD
PINP	42	-27,54	92,99	52,2	30,9
BCTX	42	-75,00	95,05	59,7	34,8
OC	43	-85,42	88,37	35,4	35,0
DPD	38	-133,33	72,13	9,0	43,0

*El porcentaje de descenso es diferente (p -valor <0.02) para todos los marcadores excepto entre PINP y BCTX.

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es una enfermedad caracterizada por un descenso de la masa ósea y un deterioro estructural del tejido óseo, lo que provoca fragilidad y, en consecuencia, un aumento de la probabilidad de sufrir fracturas.

El objetivo del tratamiento es evitar la presentación de estas fracturas por fragilidad. La presencia o ausencia de fracturas durante el primer año de haber instaurado el tratamiento no son concluyentes para afirmar si estamos ante un fracaso o un éxito terapéutico ya que su incidencia es baja y los períodos de latencia terapéutica son prolongados. Es por ello que debemos encontrar medios para evaluar precozmente la eficacia del tratamiento y que nos aproximen lo más posible a la respuesta de cada paciente, sin tener que esperar a la aparición de una nueva fractura.

La medición de la densidad mineral ósea (DMO) mediante absorciometría dual de rayos X (DXA), es un marcador subrogado de eficacia que ha sido utilizado ampliamente en ensayos clínicos. Los medicamentos antirresortivos inducen un aumento significativo de la DMO en contraste con el progresivo descenso que se produce en las mujeres sin tratamiento (0,5-2% por año)¹. Sin embargo, el uso de la DXA en la monitorización individual del tratamiento a corto plazo presenta diversos inconvenientes. Su uso no es adecuado para monitorizar tratamientos que inducen un pequeño incremento en la DMO como el raloxifeno. Además la DXA no es apropiada para detectar los responde-

dores al tratamiento con cualquier terapia antirresortiva al año, ya que el cambio puede estar dentro de la variabilidad de la técnica².

Por otra parte, los factores que determinan la resistencia del hueso a las fracturas son complejos, se relacionan con la microarquitectura ósea y no sólo con la DMO. Está documentado que el tratamiento con antirresortivos también reduce significativamente la tasa de fracturas en pacientes en las que no se observa un aumento de la masa ósea o incluso con pérdida de la misma en la DXA. Por tanto la DXA como método de monitorización del tratamiento antirresortivo en pacientes con osteoporosis es cuestionable^{3,4}.

Los marcadores de metabolismo óseo (MBO) son derivados de la acción del osteoblasto o del osteoclasto que se liberan al torrente sanguíneo, pudiendo ser determinados posteriormente en sangre y orina como indicadores del remodelado óseo. Pueden ser péptidos, enzimas e incluso cationes como la eliminación del calcio en la orina. Después de iniciar un tratamiento antirresortivo se observa un fuerte descenso de los MBO que ya es valorable a los 3-6 meses y se ha relacionado con un aumento a largo plazo de la densidad mineral ósea DMO⁵. Los MBO se han utilizado para identificar de manera temprana a los pacientes que no están respondiendo al tratamiento o que, más probablemente, no cumplan con la medicación prescrita. En los últimos tiempos, los MBO han mejorado notablemente su calidad, lo que se debe principalmente a que se

determinan de manera automatizada y en suero/plasma en lugar de en orina.

En el presente estudio hemos comparado el comportamiento de 4 MBO, dos de formación: osteocalcina (OC) y propéptido aminoterminal de procolágeno 1 (PINP), ambos en sangre, y dos de resorción: β -CrossLaps (BCTX) en sangre y deoxipiridinolina (DPD) en orina, tras una única infusión de un bifosfonato intravenoso.

OBJETIVOS

Describir la variación de 4 MBO, tras la infusión de un bifosfonato intravenoso en pacientes con osteoporosis.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se han realizado análisis de 4 MBO (Roche Elecsys[®]), dos de formación: osteocalcina (OC) y propéptido aminoterminal de procolágeno 1 (PINP) en sangre, y dos de resorción: y β -CrossLaps (BCTX) en sangre y deoxipiridinolina (DPD) en orina a pacientes con osteoporosis antes y después de haber recibido la primera infusión de un bifosfonato intravenoso (zoledronato o ibandronato) desde enero de 2007 hasta mayo de 2009. Ambos análisis (sangre y orina) se obtuvieron en ayunas a primera hora de la mañana.

El diagnóstico de osteoporosis se realizó por DMO ($\leq -2,5$ desviaciones estándar por debajo de la media en mujeres premenopáusicas) o bien por la existencia de fracturas por fragilidad.

Una vez obtenidas las dos muestras se calculó el descenso de los valores iniciales en porcentaje y se halló la media y la desviación estándar para cada MBO. Se establecieron puntos de corte expresados como descenso de los valores iniciales en porcentaje para cada marcador según las recomendaciones de la IOF (Internacional Osteoporosis Foundation)⁶. Con el uso de estos puntos de corte se obtiene una especificidad del 90% en la predicción de una respuesta positiva de la DMO (+3%): -40% para la OC, -40% para PINP, -55% para BCTX y -30% para DPD. Se clasificó a los pacientes como respondedores o no respondedores dependiendo de que el

TABLA 2

PROPORCIÓN DE PACIENTES RESPONDEDORES

Marcadores	Respondedor	No respondedor
P1NP	32 (76,2%)	12 (23,8%)
OC	25 (58,1%)	18 (41,9%)
BCTX	26 (65%)	14 (35%)
DPD	12 (26,7%)	25 (67,6%)

TABLA 3

P-VALOR DEL TEST DE COMPARACIÓN DE PROPORCIONES DE PACIENTES RESPONDEDORES

	P1NP	OC	BCTX
OC	0.5969	–	
BCTX	0.2279	0.6774	–
DPD	p<0,001	0.0086	0.0380

marcador hubiera descendido hasta el punto de corte establecido.

El análisis estadístico se realizó comparando tanto el porcentaje de descenso de los diferentes marcadores (test de ANOVA) como las proporciones de pacientes respondedores (test T de muestras independientes). Para el estudio de la dependencia de resultados se utilizó el test de χ^2 y el coeficiente de correlación de Pearson.

RESULTADOS

Se determinaron los MBO de 45 pacientes (40 mujeres y 5 hombres) con osteoporosis antes y después de recibir tratamiento con un bifosfonato intravenoso: 40 pacientes recibieron 5 mg de zoledronato y 5 pacientes 3 mg de ibandronato. El intervalo medio de tiempo entre la infusión y la analítica posterior fue de 104±41 días.

BCTX descendió un 59,7% ± 34,8 (media ± SD); P1NP 52,2% ± 30,9; OC 35,4%±30,0; DPD 9,0%±43,0 (Tabla 1). 32 pacientes (76,2%) respondieron al tratamiento según los valores de P1NP; 26 (65%) según BCTX; 25 (58,1%) según OC; 12 (26,7%) según DPD (Tabla 2).

El test de ANOVA del porcentaje medio de descenso revela diferencias significativas (p-valor<0.02) para todos los marcadores excepto entre P1NP y BCTX. El test T de comparación de proporciones de pacientes respondedores (Tabla 3) no encuentra diferencias significativas, excepto entre DPD y el resto de marcadores. El coeficiente de Pearson mostró una correlación significativa para todos los MBO excepto entre P1NP y DPD (Tabla 4).

TABLA 4

COEFICIENTE DE CORRELACIÓN DE PEARSON

		P1NP	OC	BCTX	DPIR
P1NP	Pearson	1	,584(**)	,470(**)	,247
	Sig.		,000	,002	,146
	N	42	42	42	36
OC	Pearson	,584(**)	1	,435(**)	,440(**)
	Sig.	,000		,004	,007
	N	42	43	42	36
BCTX	Pearson	,470(**)	,435(**)	1	,396(*)
	Sig.	,002	,004		,017
	N	42	42	42	36
DPIR	Pearson	,247	,440(**)	,396(*)	1
	Sig.	,146	,007	,017	
	N	36	36	36	38

** p< 0.01

* p< 0.05

DISCUSIÓN

Tanto los dos marcadores de formación OC y P1NP, como el BCTX de resorción se detectan en sangre. Sin embargo el marcador DPD es excretado en orina y para su correcta determinación se debe recoger la primera o segunda orina de la mañana, antes de las 10 a.m. para evitar cualquier variación diurna. Además, para corregir las variaciones en el flujo urinario, los resultados se deben ajustar a la concentración urinaria de creatinina, y por lo tanto se pueden ver afectados por variaciones en la función renal y en la masa muscular.

En diversos estudios realizados con BCTX las fluctuaciones en las muestras

de suero fueron menores y su fiabilidad mayor que los análisis en orina^{7,8}.

En el presente estudio BCTX y P1NP han sido los marcadores que han presentado mayor porcentaje de descenso, 59,7% y 52,2% respectivamente y P1NP ha sido el marcador que ha disminuido por debajo del punto de corte preestablecido en mayor número de pacientes (32; 76,2%) seguido por BCTX (26; 65%) y OC (25; 58,1%). Por otra parte la DPD ha descendido claramente en menor número de pacientes (12, 26,7%), posiblemente debido a las dificultades en la correcta obtención de la muestra de orina.

Por lo tanto probablemente los MBO sanguíneos son más adecuados que los

urinarios para monitorizar los cambios en el metabolismo óseo.

Aunque el estudio sólo ha incluido bifosfonatos intravenosos, es probable que los marcadores detectados en suero sean también más adecuados para monitorizar la adherencia y la respuesta al tratamiento con bifosfonatos orales.

Hay que tener en cuenta que este es un estudio descriptivo, con un escaso número de pacientes y no se han comparado los resultados con el posterior aumento de DMO ni con la incidencia de fracturas, que sería el estándar oro para identificar el MBO de mayor utilidad al evaluar la repuesta al tratamiento, por lo que las conclusiones que se pueden extraer son limitadas.

CONCLUSIONES

Tras una única infusión de bifosfonato intravenoso, los marcadores PINP,

BCTX y OC, que se determinan en sangre, muestran mayor porcentaje de descenso que DPD, determinada en orina, y descienden por debajo del punto de corte en un mayor porcentaje de pacientes, por lo que probablemente son más sensibles para evaluar la respuesta al tratamiento con bifosfonatos intravenosos. El análisis estadístico de pacientes respondedores revela diferencias significativas al comparar DPD con el resto, posiblemente por las dificultades en la correcta recogida de la muestra.

BIBLIOGRAFÍA

1 . Eastell R. Treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 1998;338:736-46.
 2 . Delmas PD. Markers of Bone Turnover for Monitoring Treatment of Osteoporosis with Antiresorptive Drugs. Osteoporos Int. 2000. Suppl. 6: 566-76.
 3 . Cummings SR, Karpf DB, Harris F, Genant HK, Ensrud K, LaCroix AZ et al. Improvement

in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. Am J Med 2002; 112:281-289.
 4 . Angelo Licata. Bone density vs bone quality: What's a clinician to do? Cleveland Clinic Journal of Medicine 2009; 76(6):331-336.
 5 . Ravn P, Clemmesen B, Christiansen C. Biochemical markers can predict the response in bone mass during alendronate treatment in early postmenopausal women. Alendronate Osteoporosis Prevention Study Group. Bone. 1999 Mar;24(3):237-44.
 6 . International Osteoporosis Foundation. Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Osteoporos Int. 2000. Suppl 6:2-17.
 7 . Okabe R, Nakatsuka K, Inaba M, Miki T, Naka H, Masaki H, et al. Clinical evaluation of the Elecsys beta-CrossLaps serum assay, a new assay for degradation products of type I collagen C-telopeptides. Clin Chem. 2001 Aug;47(8):1410-4.
 8 . Garnero P, Borel O, Delmas PD. Evaluation of a fully automated serum assay for C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen in osteoporosis. Clin Chem. 2001 Apr;47(4):694-702.

Boletín de suscripción



Apreciado lector. Si Usted no es socio de la Sociedad Valenciana de Reumatología y desea recibir puntualmente nuestra revista rellene, por favor, el presente boletín de suscripción.

Datos del suscriptor

Nombre Apellidos
 Especialidad
 Centro de trabajo
 Ciudad Provincia
 Teléfono de trabajo E-mail

Dirección de envío de la revista

Nombre Apellidos
 Dirección
 Ciudad Provincia Código postal

Cupón de suscripción

Sí, deseo suscribirme a la revista de la Sociedad Valenciana de Reumatología durante un año (2 números), al precio de 25 euros.

Forma de pago

Transferencia bancaria a la c/c de la Sociedad Valenciana de Reumatología:
 La Caixa, c/c. nº: 2100 2764 72 0200053485

Fecha y firma

Enviar fotocopia de esta página a la siguiente dirección:
 Sociedad Valenciana de Reumatología
 (Suscripción Revista Valenciana de Reumatología)
 Avda de la Plata, nº 20
 46013 Valencia

Características de los pacientes en tratamiento con abatacept en la Comunidad Valenciana: Registro SVR

ROSAS J¹, BELTRÁN E², TRENOR P³, SANTOS-SOLER G¹, BELMONTE M⁴, ALVAREZ-CIENFUEGOS A⁵, NEGUEROLES R⁶, LOZANO A⁷, CAMPOS C⁸, SENABRE JM¹, ROMÁN J², MARTÍNEZ-CRISTÓBAL A³, TEVAR MI⁵, SANTOS-RAMÍREZ C¹, GARCÍA-BORRÁS JJ⁶, CARRO A⁷, RUEDA A⁸, BARBER X⁹
Reumatología, Hospitales de: 1 Marina Baixa (Alicante), 2 Dr Peset (Valencia), 3 Alzira (Valencia), 4 General de Castellón, 5 Orihuela (Alicante), 6 La Fe (Valencia), 7 Villarreal (Castellón), 8 General de Valencia. 9 Centro de Investigación Operativa de la Universidad Miguel Hernández de Elche

Correspondencia: José Rosas - Sección Reumatología - Hospital Marina Baixa - Alcalde Jaime Botella Mayor, 7 - 03570 Villajoyosa Alicante

✉ j.rosas.gs@gmail.com

RESUMEN

Objetivos. Conocer las características de los pacientes tratados con abatacept (ABT) en las unidades de Reumatología de la Comunidad Valenciana (CV).

Material y método: Desde la Sociedad Valenciana de Reumatología (SVR), se invitó a todas las unidades de Reumatología de la CV a participar en un estudio transversal de los pacientes en tratamiento con ABT. Se recogió el diagnóstico de la enfermedad, motivo del tratamiento, datos epidemiológicos (edad, sexo, factores de riesgo cardiovascular -RCV-, nacionalidad), autoanticuerpos (FR, anti-PCC, ANA), DAS28-VSG y DAS28-PCR, tiempo de evolución de la enfermedad, tratamientos recibidos y complicaciones.

Resultados. De los 40 pacientes remitidos por 8 Unidades de Reumatología, el 87% eran mujeres (edad media: 53 años; rango: 20-78 años). El 90% tenían artritis reumatoide (AR. Evolución media de la enfermedad: 9 años) y el 10% estaban diagnosticados de artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJ. Rango de evolución: 13-64 años). El 80% eran españoles. El 30% de los pacientes tenían algún factor de RCV. La forma de presentación fue poliarticular en el 83% de los pacientes con

AR y en el 100% de los pacientes con AIJ. El FR fue positivo en el 72% y los anti-PCC en el 75%. Previo al inicio de ABT, la media de FAME no biológicos y biológicos recibidos fue 3 y 2 respectivamente: un FAME biológico: 41%, dos fármacos: 36%, tres: 21% y cuatro: 2%. El 59% de los pacientes recibió etanercept (ETN. Tiempo medio: 16.7 meses), infliximab el 56% (INF. 9.7 meses), adalimumab el 21% (ADA. 13.5 meses) y 1 paciente (2%) recibió rituximab (RTX. 8 meses). La causa de retirada del FAME biológico fue ineficacia en el 70% (ETN: 73%. INF: 32%. ADL: 64%. RTX: 100%) y efectos secundarios en el 30% (ETN: 27%. INF: 68%. ADA: 36%). Los pacientes habían recibido ABT una media de 8 meses (rango: 1-20 meses). El DAS28-VSG medio basal pasó de 5.9 a 3.4 en la última evaluación. El 30% presentaron efectos secundarios. Se retiró el tratamiento con ABT en el 25% de los pacientes, el 50% de ellos por ineficacia, el 30% por efectos secundarios y en el 20% restante por abandono del paciente.

Conclusiones. En un estudio transversal, con un contexto de práctica clínica real, en la Comunidad Valenciana, ABT se muestra como un fármaco eficaz y seguro en el tratamiento de pacientes con AR y AIJ.

Palabras clave: abatacept, artritis reumatoide, estudios de cohortes.

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica, de distribución universal, que afecta especialmente a las articulaciones. Provoca si no se controla de forma adecuada, deterioro de la capacidad funcional, disminución de la calidad de vida y un acortamiento medio de la supervivencia de unos 5 años¹.

La AR es una enfermedad frecuente en España, con una prevalencia del 0.5% de la población² y una incidencia anual de 8.3 casos/100.000 habitantes³. Si se tiene en cuenta que la población de la Comunidad Valenciana (CV) en la actualidad sobrepasa los 5.000.000 de habitantes, alrededor de 25.000 personas padecen AR y cada año se diagnostican en nuestra comunidad unos 400 casos nuevos de esta enfermedad.

El objetivo principal actual de la AR es intentar conseguir la remisión de la enfermedad, basado en el uso precoz en monoterapia o en combinación de fármacos modificadores de la enfermedad (FAME), principalmente los clásicos como metotrexato, leflunomida, salazopirina o hidroxiquina. En los casos refractarios se debe introducir fármacos biológicos asociados a los FAME clásicos, bien del grupo de los anti-TNF (infiximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab) o el inhibidor del receptor de la IL6 (tocilizumab)⁴. Sin embargo, alrededor del 30% de los pacientes no alcanzan una respuesta suficiente con fármacos anti-TNF⁵. En estos casos, se ha demostrado la eficacia del llamado cambio de diana terapéutica con otros fármacos biológicos como tocilizumab⁶, rituximab (RTX)⁷ o el abatacept (ABT)^{8,9}, siendo esta la indicación de RTX y ABT en nuestro país, por el momento.

El ABT es una proteína de fusión recombinante totalmente humana que contiene el dominio CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4) y un fragmento Fc de la IgG1. Actúa modulando de forma selectiva la señal coestimuladora (CD80 o CD86-CD28) que se requiere para la activación de los linfocitos T (LT). El CD80 o el CD86 presente en la superficie celular de la célula presentadora de antígeno se une al CD28 presente en la superficie de los LT, facilitando la activación celular de los LT.

Sin embargo, ABT (CTLA4) tiene mayor afinidad sobre CD80 y CD86 que el CD28, compitiendo con él, modulando la activación de LT¹⁰⁻¹². En la actualidad, diversos ensayos clínicos han demostrado su eficacia y seguridad en pacientes con artritis idiopática juvenil¹³ y en las diversas situaciones clínicas en pacientes con AR: primera línea ante fracaso a FAME¹⁴ tradicionales o anti-TNF^{8,15}.

Los estudios observacionales, especialmente prospectivos, llevados a cabo en cohortes de pacientes con AR, han proporcionado en los últimos años información de gran valor, especialmente datos de seguridad de los registros de fármacos aprobados, como la terapia biológica, que al salir al mercado, se usan en todo tipo de pacientes y no solo en los seleccionados en

los ensayos clínicos. Realizados de forma adecuada y con rigor, pueden aportar información que complementa a la obtenida por ensayos clínicos¹⁶. Un gran número de estos estudios han sido promocionados por Sociedades científicas^{17,18,19,20}.

Uno de los objetivos principales de la SVR de los últimos años, ha sido estimular entre sus socios la investigación clínica. Para ello ha desarrollado una plataforma de bases de datos online con la que desde el año 2008 se recogen, entre otros, los datos de la Cohorte Valenciana de pacientes con AR precoz (CoAR-SVR)²⁰. A partir del año 2009, la SVR ha impulsado la realización de un registro de los pacientes tratados con ABT en la CV, para conocer sus características así como la eficacia y seguridad del fármaco en la práctica clínica real. En este artículo se exponen los resultados de los primeros 40 pacientes incluidos hasta octubre de 2009, procedentes de 8 centros que abarcan a cerca del 40% de la población de la CV.

MATERIAL Y MÉTODO

El registro ABT de la CV, es un proyecto longitudinal, prospectivo y multicéntrico de la SVR, de al menos 2 años de duración, con el objetivo de conocer las características y la evolución de los pacientes en tratamiento con ABT en seguimiento en Unidades de Reumatología de la CV.

Todas las Unidades de Reumatología de la CV, fueron invitadas en junio de 2009 a participar en el estudio, de las que finalmente 8 unidades remitieron sus pacientes (apéndice). El protocolo de recogida de datos se ajustó a los principios de la Declaración de Helsinki de 1975 y sus modificaciones posteriores.

Se incluyen pacientes que hubieran recibido ABT y estuvieran diagnosticados en alguna de las unidades participantes de AR según los aceptados por el American College of Rheumatology (ACR) de 1987²¹, o de AIJ²².

VARIABLES DEL ESTUDIO

Los datos de los pacientes se recogieron en un formulario que incluía características epidemiológicas: edad, sexo, nacionalidad, estudios, situación laboral, antecedentes familiares de AR y otras colagenopatías, índice de masa corporal, enferme-

TABLA 1	
CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES TRATADOS CON ABATACEPT	
	Población estudio N: 40
Edad (años)	53 (20-78)
Sexo femenino (%)	87
Tiempo evolución AR (años)	9
Nacionalidad española	80
Diagnóstico (%):	
AR	90
AIJ	10
DAS28-VSG	5,9
Nº previo FAME no biológico	3
Nº previo de FAME biológico	2
1 (%)	41
2 (%)	36
3 (%)	21
4 (%)	2
FAME biológico previo (%)	
ETN	59
INF	56
ADA	21
RTX	2

dades concomitantes, factores de riesgo cardiovascular, tabaquismo e ingesta de alcohol y fecha de menopausia. Se determinó la presencia de factor reumatoide (FR) en U/ml, anticuerpos antipéptidos citrulinados (anti-PCC), mediante técnica de ELISA de segunda generación, anticuerpos antinucleraes (ANA) y frente al virus de la hepatitis B y hepatitis C.

La actividad de la AR se determinó al inicio de recibir ABT y con periodicidad al menos semestral mediante el DAS (Disease activity index)²³ de 28 articulaciones, que incluye el recuento de articulaciones dolorosas e inflamadas, la velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR), valoración general de la enfermedad por el paciente mediante escala visual análoga (EVA). Además se recogió la forma de debut de la enfermedad, presencia de manifestaciones extrarticulares, tiempo de evolución de la enfermedad, y cuestionarios de calidad de vida (Euro-Qol)²⁴, productividad laboral (WPAI-AR)²⁵ y de capacidad funcional (HAQ)²⁶.

Con periodicidad anual cada unidad participante evalúa la aparición de erosiones radiológicas en manos y pies, definida como la existencia de interrupción o solución de continuidad en la superficie articular²⁷.

Previamente al inicio de ABT, se recogían los fármacos biológicos recibidos, tiempo de tratamiento y causa de su retirada. Al inicio (basal) y durante el tratamiento con ABT, se recogieron datos de eficacia y seguridad, con especial atención a la recogida de los datos de la actividad de la AR (DAS28) y a la posible aparición de efectos secundarios o de abandono del tratamiento.

Análisis estadístico

Se utilizó la t de student para comparar las medias y la χ^2 para comparar proporciones. Se utilizó el programa SPSS 17 para los análisis estadísticos. Las variables continuas se expresan como media \pm desviación estándar.

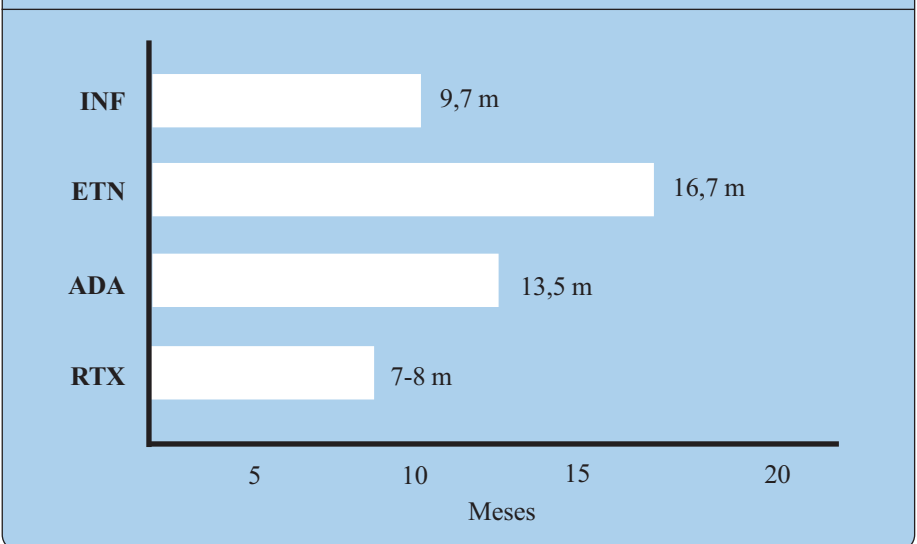
RESULTADOS

Datos epidemiológicos generales

De los 40 pacientes incluidos, el 87% son mujeres, con una edad media a la inclusión

FIGURA 1

TIEMPO MEDIO EN MESES DE TRATAMIENTO DE LOS DIVERSOS FÁRMACOS BIOLÓGICOS INCLUIDOS EN ESTA SERIE, ANTES DEL INICIO DE ABATACEPT



en el registro de 53 años (mediana: 54 años; rango: 20-78 años). El 80% de los pacientes eran españoles, el 15% de origen hispanoamericano y el 5% restante, de origen europeo.

El 30% presentaban algún factor de riesgo cardiovascular: el 25% hipertensión arterial y el 30% eran fumadores activos. El 7% consumían alcohol de forma regular. Previo al inicio del tratamiento con ABT, el mantoux fue positivo en el 13% de los pacientes. En la Tabla 1, se muestran las características basales de la población del estudio.

Características de la enfermedad

En 36 pacientes (90%) el diagnóstico era AR y de artritis idiopática juvenil (AIJ) en los 4 (10%) restantes. En los pacientes con AR, el tiempo medio de la evolución de la enfermedad era de 9 años. El debut de la enfermedad fue poliarticular en el 83% de los casos, siendo oligoarticular en el 12% y de forma monoarticular en el 5%. El 72% de los pacientes tenían factor reumatoide (FR), el 75% anti-péptidos citrulinados cíclicos (PCC) y el 30% ANA.

En los 4 pacientes restantes (10%), con AIJ, el rango de evolución de la enfermedad oscilaba entre 13 y 64 años. La forma de presentación de la enfermedad fue

poliarticular en el 100% de los casos, todos ellos con FR y anti-PCC negativos.

Datos de los tratamientos recibidos previo al inicio de ABT

Previo al inicio del tratamiento con ABT, el número medio de FAME no biológicos recibidos fue de 3 y respecto a los fármacos biológicos fue de 2 (41%, dos fármacos: 36%, tres: 21% y cuatro: 2%, es decir 3 anti-TNF y RTX), con un tiempo medio de permanencia en tratamiento de 13 meses. En la Figura 1, se muestra el tiempo de tratamiento recibido de los FAME biológicos, previo al inicio de ABT. Respecto al tipo de fármaco biológico recibido previamente, el 59% de los pacientes habían recibido etanercept (ETN), el 56% infliximab (INF), el 21% adalimumab (ADA) y el 2% rituximab (RTX).

En el 70% de los casos, la causa de inicio de ABT se debía a ineficacia del tratamiento biológico previo y en el 30% por efectos secundarios de los mismos. En la Tabla 2, se muestran las causas de retirada del tratamiento biológico de cada fármaco biológico.

Resultados de eficacia y seguridad del tratamiento con ABT

En los 40 pacientes tratados con ABT, la dosis media administrada en cada perfu-

TABLA 2

PORCENTAJE DE SUSPENSIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTI-TNF Y ABATACEPT EN ESTA SERIE, POR INEFICACIA O EFECTOS SECUNDARIOS

Fármaco biológico	Ineficacia (%)	Efectos secundarios (%)
Abatacept*	50	30
Adalimumab	64	36
Etanercept	73	27
Infliximab	32	68

*El 20% restante de los pacientes tratados con ABT, suspendieron el tratamiento por decisión propia del paciente.

ción fue de 750 mg. La media de tiempo en tratamiento a la inclusión de los pacientes en el registro es de 8.2 meses (rango: 1-20 meses).

1. Eficacia

Respecto a la eficacia del tratamiento, el DAS28 con VSG, pasó de un resultado medio basal al inicio del tratamiento con ABT de 5.9 a 3.4 en el último recogido, con mejoría de 2.5 puntos (figura 2), alcanzando la remisión clínica (DAS28 <2.6) el 23% de los pacientes.

2. Seguridad

En 12 pacientes (30%) presentaron efectos secundarios durante el tratamiento. Las causas fueron diversas: infección respiratoria superior: 9 pacientes (75%); infección de prótesis, condilomas y neupatía intersticial en 1 paciente respectivamente. Las infecciones fueron los efectos secundarios más frecuentes, con predominio de las origen de vía respiratoria superior (6 pacientes), aunque no fueron causa de abandono del tratamiento. Sin embargo, en 10 pacientes (25%), se retiró el tratamiento con ABT. Las causas se describen a continuación (Tabla 2); Ineficacia: 50%; Efectos secundarios: 30%: infección de prótesis (1 paciente), aparición de condilomas durante el seguimiento (1 paciente) y neupatía intersticial (1 paciente); Abandono por decisión del paciente: 20%, por miedo al tratamiento.

DISCUSIÓN

En los últimos años ha habido verdaderos avances en el conocimiento de la AR, especialmente en el manejo terapéutico que ha mejorado el pronóstico y calidad de vida de estos pacientes. En gran parte, se debe al desarrollo de los múltiples ensayos clínicos que han evaluado la eficacia y seguridad de distintas pautas con fármacos inductores de remisión clásicos (FAME) y los modernos fármacos biológicos. Sin embargo, los estudios observacionales y longitudinales llevados a cabo en cohortes de pacientes con AR, al ser de duración superior a los ensayos clínicos y llevados a cabo en situación de práctica clínica real, han proporcionado información de gran valor, acerca del curso de la enfermedad, evolución de variables clínicas y terapéuticas, así como de posibles marcadores predictivos para el diagnóstico y respuesta al tratamiento y seguridad de los diversos fármacos postcomercialización¹⁶.

Los resultados de este estudio transversal, muestran la eficacia y seguridad de ABT en 40 pacientes con AR o AIJ, en seguimiento por las unidades de Reumatología de la CV. Las características generales de la población del estudio son similares a otras series de pacientes con AR de alrededor de 10 años de evolución de la enfermedad. La tasa de población extranjera en esta serie es del 18%, similar a la que aparece en la Cohorte Valenciana de pacientes con AR precoz (CoAR-SVR),

del 20%, reflejando la realidad de la sociedad actual en la CV. En este estudio predomina en la población extranjera, la de origen hispanoamericano (75%) frente a la de origen europeo de la CoAR-SVR (78%). Los 4 pacientes con AIJ, son en la actualidad adultos, (edad: 20 a 75 años) con evolución prolongada de la enfermedad (entre 13 a 64 años).

Previo al inicio del tratamiento con ABT, los pacientes habían recibido una media 3 FAME no biológicos y de 2 FAME biológicos (41%, dos fármacos: 36%, tres: 21% y cuatro: 2%, es decir 3 anti-TNF y RTX). Los FAME biológicos más utilizados fueron ETN (59%) e INF (56%), seguidos por ADA (21%) y RTX con un paciente (2%). La supervivencia media del tratamiento con anti-TNF fue de 13 meses, siendo superior la de ETN (16.7 meses), respecto a ADA (13.5 meses) e INF (9.7 meses).

En general estos datos son similares a otras series de registros internacionales de biológicos y refleja la tendencia actual de cambiar de fármacos de diana terapéutica tras la utilización de 2 fármacos anti-TNF²⁸. En el registro danés de fármacos biológicos¹⁹ (DANBIO), el número de FAME no biológicos era de 3 y la supervivencia de ETN fue superior a la de ADA y este superior a la de INF, a lo largo de 4 años (56%, 52%, 41%, respectivamente). En el registro español BIOBADASER¹⁷, la supervivencia fue del 78%, sin diferencias respecto a ineficacia o a presencia de efectos secundarios.

Sin embargo, en cohortes de pacientes con mayor tiempo de evolución de la AR, como el registro británico (BSRBR)¹⁸ y la del grupo francés de Solau-Gervais²⁸, con una media de evolución de la AR de 13 años, habían recibido una media de 4 FAME no biológicos, aunque la supervivencia del primer FAME biológico era en ambas del 78%.

En nuestros pacientes las causas de retirada de anti-TNF fueron en un 70% la ineficacia del fármaco y en un 30% por efectos secundarios. Estos datos son muy similares a los obtenidos en el registro británico (67% vs 33%), para el primer y segundo anti-TNF, utilizado¹⁸ y en la serie italiana de Caporali (61% vs 32%)²⁹. Sin

embargo, en el registro español BIOBADASER, la tasa de abandono por ineficacia y por efectos secundarios es similar (41% vs 43%) en el primer anti-TNF¹⁷.

Como ocurre en la mayor parte de las series, al analizar la causa de retirada en cada uno de los anti-TNF, con INF predomina la presencia de efectos secundarios frente a la ineficacia (68% vs 32%). Sin embargo, en los casos de ETN (27% vs 73%) y ADA (36% vs 64%) con una supervivencia del tratamiento mayor, ocurre al contrario.

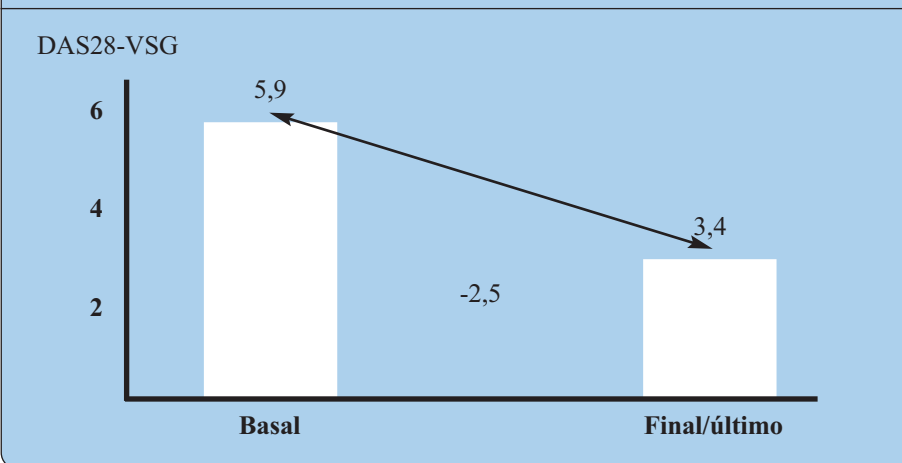
En este estudio se evaluó la eficacia y seguridad de ABT en una muestra de 40 pacientes. A los 8 meses de media de tratamiento, se consigue una clara respuesta en disminuir la actividad de la enfermedad, pasando de un DAS28-VSG basal de 5.9 a 3.4 (respuesta EULAR de 2.5) y en el 23% de los pacientes se alcanzó la remisión clínica (DAS28<2.6). Estos resultados de eficacia son superiores a los obtenidos en los estudios principales de ABT. Sin embargo, se deben tener en cuenta las propias limitaciones de nuestro estudio: carácter transversal, de inclusión voluntaria y por tanto expuesto a sesgos, no randomizado y el tamaño de la muestra.

El 30% de nuestros pacientes presentó algún efecto secundario durante el tratamiento. El efecto secundario más frecuente fue la infección (58%). La mayoría de ellas infecciones respiratorias de vías superiores, aunque 1 paciente presentó una infección sobre prótesis en el curso del estudio. En el 25% de los pacientes, se retiró el tratamiento con ABT, en el 50% por ineficacia, por efectos secundarios en el 30% y en el 20% por abandono del paciente. De forma global 1 paciente (2.5%) precisó ingreso por infección grave. Los resultados de ineficacia y efectos secundarios son similares a los estudios principales de ABT.

En el estudio ATTAIN (Abatacept Trial in Treatment of Anti-TNF Inadequate Responders) se randomizaron pacientes a ABT o placebo, tras respuesta inadecuada a anti-TNF, en una población de pacientes con AR, de 53 años de edad media y una evolución de la enfermedad de 12 años⁸. A los 6 meses, el 10% de los tratados con

FIGURA 1

TIEMPO MEDIO EN MESES DE TRATAMIENTO DE LOS DIVERSOS FÁRMACOS BIOLÓGICOS INCLUIDOS EN ESTA SERIE, ANTES DEL INICIO DE ABATACEPT



ABT frente al 0.8% del grupo placebo alcanzaron un DAS28 <2.6 (p<0.001). Sin embargo, llama la atención que el 13.6% de los tratados con ABT retiraron el tratamiento frente al 25.6% del grupo placebo. En el grupo de ABT la causa de retirada fue ineficacia en el 40% y por efectos secundarios en el 20%. De forma global el 2.3% de los pacientes precisaron ingreso por infección grave.

En el estudio ARRIVE (Abatacept Researched in RA patients with an Inadequate anti-TNF response to Validate Effectiveness), con diseño abierto, se analizó la eficacia y seguridad de ABT al iniciarlo de forma directa o después de un período de lavado determinado para cada fármaco, en pacientes con AR activa y respuesta inadecuada a anti-TNF⁹. La edad media de los pacientes era de 54 años con una evolución de la enfermedad media de 11 años. El 46.7% había recibido un fármaco anti-TNF, el 32.5% 2 anti-TNF y el 19% 3 anti-TNF. A los 6 meses de tratamiento, el 22% de los pacientes habían alcanzado un nivel bajo de actividad (DAS28-PCR<3.2) y el 13% remisión clínica (DAS28-PCR <2.6). En cuanto a la seguridad, el 18% de los pacientes había retirado ABT, por ineficacia en el 56% y por efectos secundarios el 21% de los pacientes. El 39% de los pacientes presentaron infecciones, siendo el origen principal las de vías respiratorias superiores. De forma global, el 2.4% de los

pacientes presentaron infecciones graves que precisaron ingreso.

Se disponen de escasos registros de pacientes tratados con ABT. Recientemente, en el Congreso EULAR de este año se han presentado resultados del registro francés ORA, de los 920 pacientes tratados con ABT³⁰. La edad media de los pacientes era de 57.6 años, con 12 años de evolución media de la enfermedad. La media de FAME no biológicos recibidos era de 3. El 87% había recibido anti-TNF, pero el 19% había sido tratado previamente al inicio de ABT, con RTX. Por otra parte, el 33% de los pacientes recibía ABT como monoterapia. A los 6 meses de tratamiento con ABT, en 133 pacientes que se disponía de datos, el 66% había obtenido respuesta EULAR (buena: 23%; moderada: 43%). En 181 pacientes se retiró ABT: el 73.3% por ineficacia, el 10.6% por efectos secundarios y en el 16.1% por otras razones.

El mismo grupo, ha presentado los datos de seguridad de 179 pacientes que habían sido tratados previamente a ABT con RTX³¹. Los pacientes habían recibido la última dosis de RTX una media de 8 meses antes del inicio de ABT. En este caso la edad media de los pacientes era de 54 años, con una media de 14 años de evolución de la AR. El 37% de los pacientes recibían ABT en monoterapia. En 40 pacientes se retiró ABT: el 72% por ineficacia, en el 22% por efectos secundarios y en el 18% restante por otras causas.

En resumen, en un estudio transversal, con un contexto de práctica clínica real realizado en la Comunidad Valenciana, ABT se muestra como un fármaco eficaz y seguro en el tratamiento de pacientes con AR y AIJ. Está en marcha, auspiciado por la SVR, el incremento progresivo de centros y por tanto de pacientes que proporcionará más datos observacionales que pueden ayudar a la mejora de la atención de nuestros pacientes.

APÉNDICE	
HOSPITALES DE LA CV PARTICIPANTES EN ESTA SERIE	
Alicante	Hospital Marina Baixa Hospital de Orihuela
Castellón	Hospital General Hospital de Villarreal
Valencia	Hospital de Alzira Hospital Dr Peset Hospital General Hospital La Fe

BIBLIOGRAFÍA

- Gómez Reino JJ. Artritis reumatoide. En: Manual SER de las enfermedades reumáticas. 5ª ed. Madrid: Panamericana: 2008:190-198.
- Carmona L, Villaverde V, Hernández-García C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A and the EPI-SER Study Group. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology* 2002;41:88-95.
- Carbonell J, Cobo T, Balsa A, Descalzo MA, Carmona L and SERAP Study Group. The incidence of rheumatoid arthritis in Spain: results from a nationwide primary care registry. *Rheumatology* 2008;47:1088-1092.
- Tornero Molina J, Sanmartí Sala R, Rodríguez Valverde V, Martín Mola E, Marengo de la Fuente JL, González Alvaro I, et al. Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias bioológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin* 2010;6:23-36.
- Redlich K, Schett G, Steiner G, Hayer S, Wagner EF, Smolen JS. Rheumatoid arthritis therapy after tumor necrosis factor and interleukin-1 blockade. *Arthritis Rheum* 2003;48:3308-3319.
- Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A,

- van Vollenhoven R, Sanchez A, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1516-1523.
- Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, Möller B, Walker UA, Courvoisier D, et al. Which subgroup of patients with rheumatoid arthritis benefits from switching to rituximab versus alternative anti-tumour necrosis factor (TNF) agents after previous failure of an anti-TNF agent?. *Ann Rheum Dis* 2010;69:387-393.
- Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 2005, 353:1114-1123.
- Schiff M, Pritchard C, Huffstutter JE, Rodriguez-Valverde V, Durez P, Zhou X, et al. The 6 month safety and efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis who underwent a washout after anti-TNF therapy or were directly switched to abatacept: the ARRIVE trial. *Ann Rheum Dis* 2009, 68:1708-1714.
- Moreland LW, Alten R, Van den Bosch F, et al. Costimulatory blockade in patients with rheumatoid arthritis: a pilot, dose-finding, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating CTLA-4Ig and LEA29Y eighty-five days after the first infusion. *Arthritis Rheum* 2002;46:1470-1479.
- Emery P. The therapeutic potential of costimulatory blockade with CTLA4Ig in rheumatoid arthritis. *Expert Opin Investig Drugs* 2003;12:673-681.
- Collins AV, Brodie DW, Gilbert RJ, et al. The interaction properties of costimulatory molecules revisited. *Immunity* 2002;17:201-210.
- Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, Paz E, Rubio-Pérez N, Silva CA, et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet* 2008;372:383-391.
- Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, Nayiager S, Wollenhaupt J, Durez P, et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naive patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1870-1877
- Genovese MC, Schiff M, Luggen M, Becker JC, Aranda R, Teng J, et al. Efficacy and safety of the selective co-stimulation modulator abatacept following 2 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-tumour necrosis factor therapy. *Ann Rheum Dis* 2008;67:547-54.
- Young A. What have we learnt from early rheumatoid arthritis cohorts?. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:3-12.
- Carmona L y el Grupo de Estudio BIOBADASER. Actualización BIOBADASER. *Reumatol Clin* 2009;5(S1):66-70.
- Hyrich KL, Watson KD, Isenberg DA, Symmons DPM. The British Society for Rheumatology biologics register: 6 years on. *Rheumatology* 2008;47:1441-1443.
- Hetland ML, Christensen J, Tarp U, Dreyer L, Hansen A, Hansen IT, et al. Direct compar-

- son of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab. Results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide danish DANBIO Registry. *Arthritis Rheum* 2010;62:22-32.
- Rosas J, Santos G, Senabre JM, Fernández-Carballedo C, Barber X, Martínez-Cristóbal A, et al. Características iniciales de la cohorte de pacientes con artritis reumatoide precoz de la Comunidad Valenciana (CoAR-SVR). *Rev. Sociedad Val. Reuma.* 2009;3:5-11.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-324.
- Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004;31:390-392.
- van der Heijde DM, van't Hof M, van Riel PL, van de Putte LB. Validity of single variables and indices to measure disease activity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993;20:538-541.
- Cheung K, Oemar M, Oppe M, Rabin R, on behalf of the Euroqol Group. EuroQol User guide: basic information how to use EQ-5D. www.Euroqol.org.
- Reilly MC, Zbrozek AS, Duker EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics* 1993;4:353-365.
- Esteve-Vives J, Batlle-Gualda E, Reig A. Spanish version of the Health Assessment Questionnaire: reliability, validity and transcultural equivalency. Grupo para la Adaptación del HAQ a la Población Española. *J Rheumatol* 1993;20:2116-2122.
- van der Heijde D, Dankert T, Nieman F, Rau R, Boers M. Reliability and sensitivity to change of a simplification of the Sharp/van der Heijde radiological assessment in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:941-947.
- Solau-Gervais E, Laxenaire N, Cortet B, Dubucquoi S, Duquesnoy B, Flipo RM. Lack of efficacy of a third tumour necrosis factor antagonist after failure of a soluble receptor and a monoclonal antibody. *Rheumatology* 2006; 45:1121-1124.
- Caporali R, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Gorla R, Filippini M, Marchesoni A, et al. Switching TNF-alpha antagonists in rheumatoid arthritis: The experience of the LORHEN registry. *Autoimmunity Reviews* 2010;9: 465-469.
- Gottenberg JE, Ravaud P, Bardin T, Cacoub P, Cantagrel A, Combe B, et al. Prospective follow-up of abatacept treatment in 920 patients with refractory rheumatoid arthritis: tolerance and efficacy data from the French ORA (Orencia and Rheumatoid Arthritis) registry. *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl3):386.
- Gottenberg JE, Flipo RM, Cantagrel A, Schaeffer T, Houvenagel E, Legrand JL. Switching from rituximab to abatacept: tolerance data of 179 patients prospectively followed up in the " Orencia and Rheumatoid Arthritis" (ORA) Registry. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(Suppl3):385.

Eficacia de abatacept en la artritis reumatoide.

Actualización

TRÉNOR LARRAZ P, MARTÍNEZ CRISTÓBAL A

Servicio Reumatología - Hospital Universitario La Ribera - Alzira - Valencia

Correspondencia: Pilar Trénor Larraz - Jefe de Servicio Reumatología - Hospital Universitario La Ribera - Carretera de Corbera s/n - 46600 Alzira (Valencia)

✉ PTrenor@hospital-ribera.com

INTRODUCCIÓN

La Artritis Reumatoide (AR) es la enfermedad reumática en la que más avances terapéuticos se han desarrollado a lo largo de los últimos 10 años, con la aparición de las Terapias Biológicas con distintos mecanismos de acción. Estos tratamientos no sólo deben demostrar eficacia en el control y evolución de la sinovitis y del daño articular, sino que deben ser seguros y bien tolerados por el paciente. Asimismo, dado que se trata de una enfermedad crónica, y

deben mantenerse en el tiempo, uno de los requisitos que deben cumplir, es el mantener la eficacia y la seguridad a lo largo de los años.

Todo ello ha sido posible gracias a los avances en el conocimiento del complejo sistema inmunológico de la AR. Dentro de la gran cantidad de células inflamatorias y de citoquinas implicadas, parece ser que la respuesta inflamatoria tendría su origen a nivel de la célula presentadora de antígeno (células dendríticas), que al ser reconocidas por células T, actuarían como desencadenantes.

Por tanto, asumiendo el importante rol de las células T como directores de orquesta de la respuesta inmune en la AR, se puede entender fácilmente la importancia de encontrar terapias que tengan como diana evitar la iniciación de la respuesta inmunitaria^{1,2}.

El abatacept (Orencia®), es el primer tratamiento dentro de las terapias biológicas, orientado a la célula que modula de manera precoz la respuesta inmunitaria (Figura 1). El objetivo del presente artículo es realizar una revisión actualizada sobre la eficacia de abatacept en el tratamiento de la AR y el mantenimiento o mejoría de la misma a lo largo del tiempo, con datos publicados a 7 años.

MECANISMO DE ACCIÓN DE ABATACEPT

Las células T requieren de dos señales para activarse. La señal 1 es específica del antígeno, y la señal 2 es producto de la interacción de un receptor coestimulador (CD28) que se une al ligando CD80/86 en la célula presentadora de antígeno. Al mismo tiempo, y de modo fisiológico, el CTLA4, que tiene efectos contrarios al CD28, se expresa también en la superficie del linfocito T^{3,4}.

El abatacept, es una proteína de fusión recombinante humana formada a partir de la fracción extracelular del receptor CTLA4 y un dominio Fc modificado de IgG-1 (Figura 2). El receptor CTLA-4 tiene una gran afinidad para unirse al receptor CD80/86 de la célula presentadora de antígeno. De manera práctica, lo que se consigue es que se una al receptor CD80/86 de la célula presentadora de antígeno de forma que ésta no pueda unirse al receptor CD28 del linfocito T, impidiendo así su activación (Figura 3), por tanto el mecanismo de acción se denominaría “modulador de la coestimulación del linfocito T^{3,4,5,8}”.

INDICACIÓN TERAPÉUTICA SEGÚN FICHA TÉCNICA

- Abatacept en combinación con metotrexato.

TABLA 1

PRINCIPALES ESTUDIOS DE EFICACIA DEL ABATACEPT EN LA ARTRITIS REUMATOIDE

Principales estudios	Año	Duración	Características Población
Fase IIa	2002	3 meses	Aba en monoterapia vs placebo (dosis)
Fase IIb	2003	6 meses	Respuesta inadecuada a MTX
ATTAIN	2005	6 meses	Respuesta inadecuada a antiTNF
AIM	2006	12 meses	Respuesta inadecuada a MTX
ARRIVE	2008	6 meses	Respuesta inadecuada a antiTNF
ATTEST	2008	6 meses	Respuesta inadecuada a MTX
AGREE	2009	2 años	AR precoz, MTX naïve

AR- artritis reumatoide, Aba - Abatacept, MTX- metotrexato, anti TNF-anti Factor de Necrosis Tumoral. Fase IIa, IIb - Bloqueo de la vía de la coestimulación del linfocito T en pacientes con AR: ensayo doble ciego, controlado con placebo, para evaluar dosis.

ATTAIN - ensayo fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, para evaluar la eficacia y seguridad de Orencia en pacientes con Artritis Reumatoide activa y respuesta inadecuada al tratamiento frente a fármacos anti TNF.

ARRIVE - ensayo fase IIIb, multicéntrico, abierto, para evaluar la eficacia y seguridad de abatacept en pacientes con Artritis Reumatoide activa y respuesta inadecuada a fármacos antiTNF. (Evalúa un grupo sin periodo de lavado del anti TNF frente a otro en el que se realiza periodo de lavado)

AIM - Ensayo fase III, multicéntrico, aleatorizado doble ciego, controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de Orencia en pacientes con Artritis Reumatoide activa y respuesta inadecuada al tratamiento frente a metotrexato.

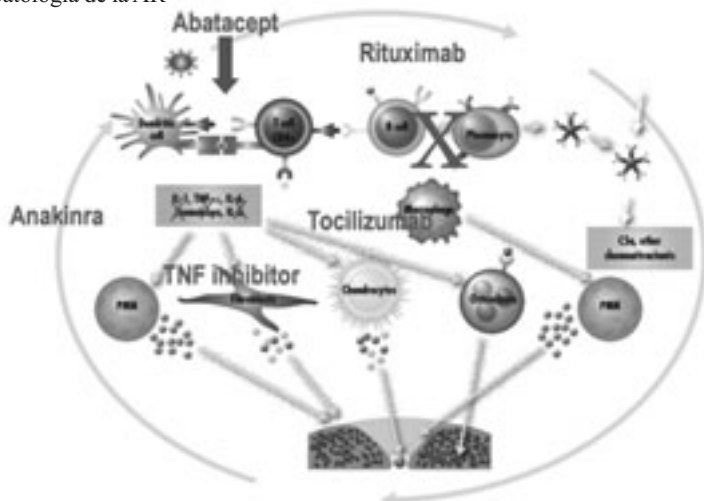
ATTEST - Ensayo fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de abatacept o infliximab en combinación con metotrexato en pacientes con artritis reumatoide y respuesta inadecuada al metotrexato.

AGREE - Ensayo fase IIIb, en pacientes con AR de menos de 2 años de duración, doble ciego, controlado con placebo, en pacientes que no habían recibido metotrexato.

FIGURA 1

ACTUACIÓN DE LOS FÁRMACOS BIOLÓGICOS SOBRE LAS DIVERSAS DIANAS TERAPÉUTICAS EN LA ARTRITIS REUMATOIDE

Fisiopatología de la AR



TCR: receptor de las células T; IL: interleucina; IgM: inmunoglobulina M; RF: factor reumatoide; TNF: factor de necrosis tumoral; PMN: leucocito polimorfonuclear; LT: leucotrienos; MMP: metaloproteinasas de la matriz
 Adaptado de Voulgari PV. *Expert Opin Emerging Drugs* 2008;13:175-96

• La Comisión Europea ha autorizado con fecha 1 de Julio 2010 (aprobación europea) la extensión de la indicación en adultos con AR: Abatacept en combinación con MTX, está indicado para el tratamiento de la AR activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada a un tratamiento previo con uno o más FAME incluyendo MTX o un inhibidor del TNF-alfa. En España esta indicación se encuentra pendiente de la resolución administrativa sobre precio y reembolso⁶.

• Abatacept en combinación con MTX también está indicado para el tratamiento de la Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) poliarticular activa moderada a grave, en pacientes pediátricos de 6 años o más que han presentado una respuesta inadecuada a otros FAME incluyendo al menos un inhibidor del TNF. Orenca no se ha estudiado en niños menores de 6 años⁶.

EFICACIA DE ABATACEPT

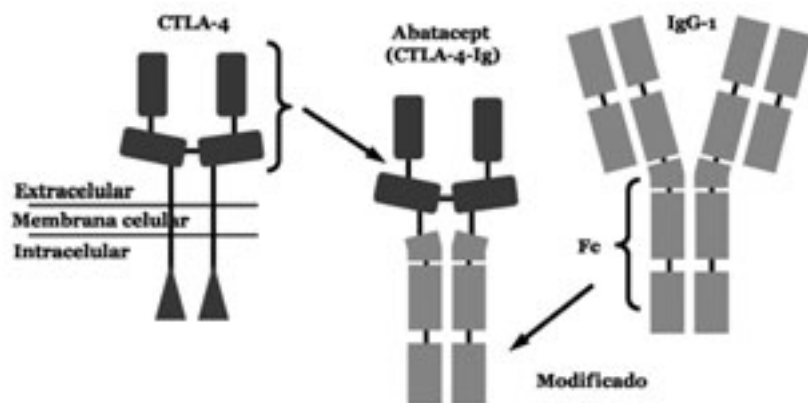
En la AR, el abatacept se ha estudiado en 3 estudios principales o pivotaes (Fase IIb, AIM, y ATTAIN)^{7,9,12} en los que participaron un total de 1.382 adultos (Tabla 1). Los dos primeros incluyeron un total de 991 pacientes que no habían presentado una respuesta adecuada al MTX y el tercero (Estudio ATTAIN) se realizó en 391 pacientes que no habían presentado una respuesta adecuada a los inhibidores del TNF. En los 3 estudios se compararon los efectos de combinar abatacept o placebo a los FAME convencionales no biológicos que los pacientes ya estuvieran tomando. Los criterios principales de valoración de la eficacia fueron la reducción de los síntomas de la AR al cabo de 6 meses de tratamiento, así como de la función física y la reducción de la progresión del daño articular (evaluado mediante radiografía simple, utilizando el método Sharp modificado por Genant)¹³.

La primera publicación sobre el abatacept -en monoterapia- en la AR, Fase IIa (Moreland et al. 2002) tenía como objetivo principal evaluar la dosis eficaz del fármaco. Desde entonces, se han publicado muchos estudios que demuestran el potencial del fármaco en pacientes con AR y respuesta inadecuada o fracaso al metotrexato

FIGURA 2

COMPONENTES DE LA MOLÉCULA DE ABATACEPT

Abatacept es una proteína de fusión recombinante humana formada por CTLA-4 y un dominio Fc modificado de IgG-1



IgG: inmunoglobulina G
 Linsley PS, et al. *J Exp Med* 1991;174:561-9

xato (MTX) está indicado para el tratamiento de la AR activa moderada a grave en pacientes adultos que hayan mostrado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) inclu-

yendo al menos un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF). Durante el tratamiento de combinación con abatacept y MTX se ha demostrado una reducción de la progresión del daño articular y la mejora de la función física.

xato (y frente a otros FAMEs no Biológicos) (Schiff et al 2008, Weinblatt et al 2006, Kremer et al 2003, 2006) y también su eficacia en pacientes refractarios a anti-TNF (Schiff et al 2009, Genovese et al 2005)]. Destacar publicaciones posteriores donde se demuestra la eficacia en pacientes naïve a FAMEs con AR de reciente comienzo o precoz (Westhovens et al 2009: estudio AGREE), donde se vuelve a demostrar una reducción estadísticamente significativa de la progresión radiológica, comparando las puntuaciones entre el primer año y el segundo (método Sharp modificado por Genant: 0.18 vs 0.66; $p < 0.00001$)¹⁹. Todo ello, junto con la elevada tasa de pacientes que se mantienen con el tratamiento en los estudios de extensión, avalan la eficacia a largo plazo del abatacept (Westhovens et al 2009).

Abatacept fue más eficaz que el placebo en la mejora de los síntomas de AR en todos los estudios: en el primer estudio 101-100, de Fase IIb^{7,11}, el 61% de los pacientes que añadían la dosis aprobada de abatacept al MTX presentaban una reducción de los síntomas (70 de 115) en comparación con el 35% de los pacientes que añadían placebo (42 de 119), y un creciente porcentaje de pacientes tratados con abatacept alcanzó LDAS o remisión, medidas según DAS28, a los 7 años (Figura 4).

En el estudio AIM⁹, se registró un efecto similar de abatacept sobre los síntomas de AR, además de una mejoría de la función física y una menor tasa de daño articular al cabo de un año de tratamiento que se mantenía a lo largo de 5 años de tratamiento durante la Extensión a Largo Plazo del estudio, con una elevada tasa de permanencia en el estudio del 70,4% (266 de 378 pacientes)^{9,10}. Además, se mantenía a lo largo de 5 años el % de pacientes que lograron LDAS y Remisión (Figura 5).

En el tercer estudio principal (estudio ATTAIN¹²), realizado en pacientes con respuesta inadecuada a los inhibidores del TNF, la adición de abatacept al tratamiento existente dió lugar a una reducción de los síntomas en el 50% de los pacientes (129 de 256), frente a un 20% en el caso de los

FIGURA 3

MECANISMO DE ACTUACIÓN DEL ABATACEPT SOBRE LA CÉLULA PRESENTADORA DE ANTÍGENO Y LOS LINFOCITOS T

Abatacept: El único tratamiento orientado a la célula que modula de manera precoz la respuesta inmunitaria en la cascada inmunitaria.

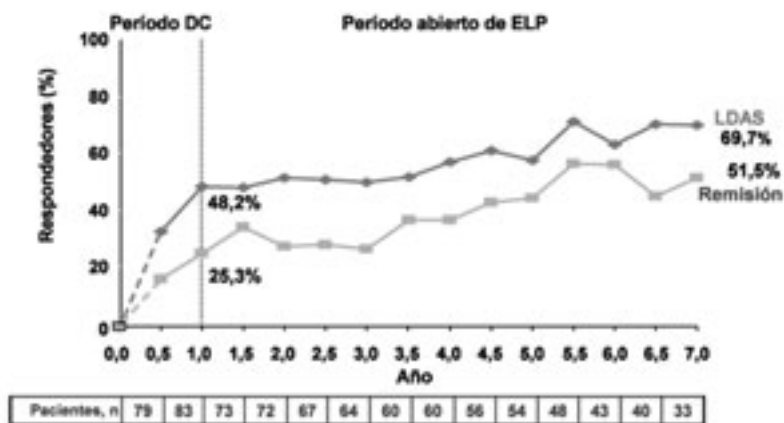


APC: célula presentadora de antígenos; MHC: complejo mayor de histocompatibilidad; TCR: receptor de las células T; Mφ: macrófago. Adaptado de Choy EH, et al. *N EJM* 2001:344:907-17; and Linsley PS, et al. *J Exp Med* 991:174:561-9

FIGURA 4

ESTUDIO 100-101 FASE IIb. PERÍODO ABIERTO DE EXTENSIÓN A LARGO PLAZO

Un creciente porcentaje de pacientes tratados con abatacept alcanzó LDAS o remisión según DAS28 a los 7 años



Los datos están basados en todos los pacientes originalmente aleatorizados a abatacept 10 mg/kg que entraron en la ELP, con datos disponibles en la visita de interés (análisis "casos observados"); Remisión definida según DAS28 (PCR)=DAS28<2,6; LDAS=DAS28 (PCR)≤3,2; DAS28=Puntuación de actividad de la enfermedad; DC=doble ciego; LDAS=Estado de la actividad de la enfermedad bajo; IC=intervalo de confianza; ELP Westhovens R, et al. *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl 3):577. Póster n° SAT0108

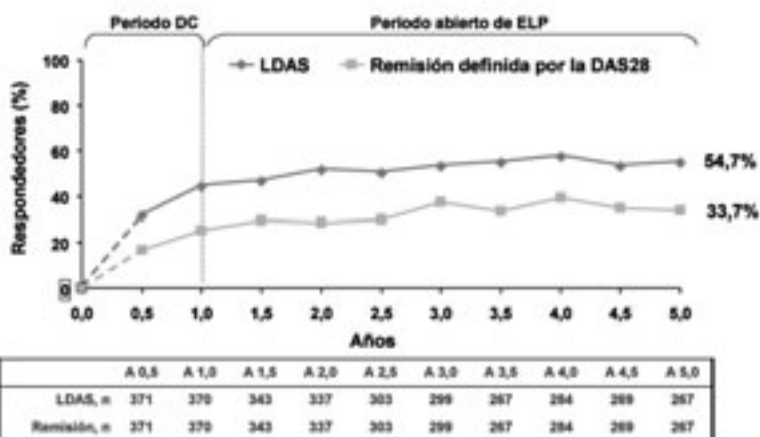
pacientes a los que se añadió placebo (26 de 133), con una elevada tasa de permanencia en el estudio ya que el 60.9% de todos los pacientes que se incluyeron en la Extensión a Largo Plazo se mantenían en

el estudio a los 3 años y 139 de 218 pacientes (64%) del grupo inicial de abatacept que entraron en la ELP estaban aún en tratamiento a los 3 años. Los pacientes tratados con abatacept presentaron también una

FIGURA 5

ESTUDIO AIM: PACIENTES NAÍVE A BIOLÓGICOS CON RESPUESTA INADECUADA A MTX, RESULTADOS A LARGO PLAZO

El porcentaje de pacientes que alcanzaron LDAS y remisión se mantuvo a lo largo de 5 años

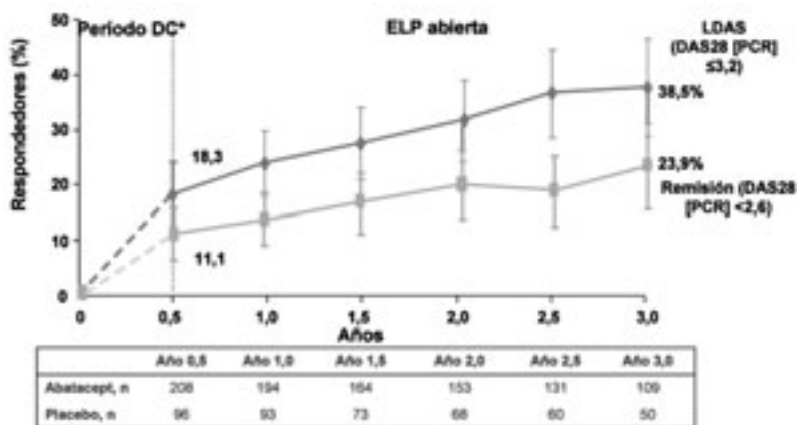


DAS: puntuación de actividad de la enfermedad
 Kremer JM, et al. *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl 3):444. Póster FRI0263

FIGURA 6

RESULTADOS ESTUDIO ATTAIN (PACIENTES CON AR Y RESPUESTA INADECUADA A ANTI-TNF)

El porcentaje de pacientes tratados con abatacept que alcanzó LDAS y remisión fue creciendo a lo largo de 3 años



*No se muestran las tasas de respuesta de 0-6 meses; Población de "intención de tratar": datos según "casos observados" basados en todos los pacientes aleatorizados a abatacept que entraron en la ELP y de los que se poseían datos en la visita de interés. Las barras de error representan el IC 95%; DC: doble ciego; ELP: extensión a largo plazo; LDAS: estado de la actividad de la enfermedad bajo; IC: intervalo de confianza
 Westhovens R, et al. *Rheumatology* 2008;47(Suppl II):ii46. Abstract number 155

mayor mejoría de la función física al cabo de 6 meses y este porcentaje de respondedores según el HAQ se mantiene, analizando los datos presentados en la extensión a lo largo de 3 años del estudio (Figura 6)^{11,12}.

En el estudio ATTEST, se evaluaron abatacept o infliximab versus placebo. Se trata de un ensayo doble ciego, aleatorizado, cuyo objetivo era la seguridad y eficacia de abatacept o infliximab respecto a

placebo en pacientes con respuesta insuficiente a metotrexato. El objetivo principal era el cambio medio en la actividad de la enfermedad a los 6 meses con una posterior evaluación doble ciego de la seguridad y eficacia de abatacept e infliximab a los 12 meses^{14,15}. Los resultados del estudio muestran una mejoría en el DAS28 mayor a los seis meses en los grupos de abatacept e infliximab comparado con el grupo placebo ($p < 0,001$); los resultados entre los grupos de abatacept e infliximab fueron similares. Los resultados en la respuesta ACR fueron similares y se observó una mejoría mayor a los 12 meses en los pacientes tratados con abatacept^{14,15}. En el periodo abierto del ensayo se evaluó la eficacia de los pacientes que cambiaron a abatacept después de ser tratados con infliximab durante 1 año. En los pacientes que recibieron inicialmente infliximab y después fueron cambiados a abatacept, la reducción desde la basal en la puntuación media DAS28 fue de 2,48 en el primer año y de 3,29 a los 2 años. En el año 2 se observó que la disminución en la puntuación media DAS28 en el año 1 (3,06), se mantuvo hasta el año 2 (3,34) en aquellos pacientes que continuaron con abatacept (Figura 7)^{14,15}.

En el estudio ARRIVE se evaluó la seguridad de abatacept en pacientes con o sin periodo de lavado previo al tratamiento con agente antagonista del TNF. Se trataba de un estudio abierto de abatacept con terapia de base con FAMES no biológicos en pacientes con AR activa con respuesta inadecuada al tratamiento previo y dos brazos, el primero con $n=449$ y periodo de lavado de al menos 2 meses y el segundo de 597 pacientes sin periodo de lavado. A pesar de que el objetivo primario era valorar seguridad, abatacept demostró beneficios de eficacia, independientemente del número de tratamientos anti-TNF previos y eficacia similar, independientemente de la razón del fracaso al tratamiento anti-TNF²¹.

Tras realizar una búsqueda en la literatura para valorar la eficacia a Largo Plazo de abatacept, en comparación con el resto de biológicos actualmente aprobados para el tratamiento de la AR en pacientes con respuesta inadecuada al menos a un

FAME, la tasa de retención tras 4 años de terapia a largo plazo era al menos similar o mayor en los estudios con abatacept (73%) que en los 3 antagonistas del TNF (56% a 74%). Además, las tasas de respuesta ACR50 y DAS28 eran comparables en los estudios con abatacept²⁴. Existen también estudios de coste eficacia que lo sitúan al mismo nivel que otros biológicos²³.

CONCLUSIONES

- Abatacept ha sido estudiado en pacientes con Artritis Reumatoide con respuesta inadecuada a Metotrexato y a otros FAMEs no Biológicos^{9,10,14,20}, en pacientes con respuesta inadecuada a inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral^{12,21}, y también en pacientes con Artritis Reumatoide precoz de menos de 2 años de duración y en poblaciones naïve a Metotrexato^{19,20}, demostrando eficacia y seguridad en todos ellos. Se observaron mejorías significativas en las respuestas ACR el Día 15, y cambios en DAS28 (PCR) clínicamente importantes (≥ 1.2) incluso en el Mes 27^{9,11,14}. Las mejorías en la actividad de la enfermedad fueron similares, independientemente de la razón del fracaso del tratamiento anti-TNF previo^{14,15,17}.

- En el estudio ATTAIn (ensayo fase III, en pacientes con Artritis Reumatoide activa y respuesta inadecuada al tratamiento frente a fármacos anti TNF) se observó una elevada tasa de permanencia en el estudio. El 63.8% de los pacientes seguía en el estudio tras 3 años de ELP, con mejorías mantenidas de la sintomatología, la actividad de la enfermedad y la función física a lo largo de los 3 años¹².

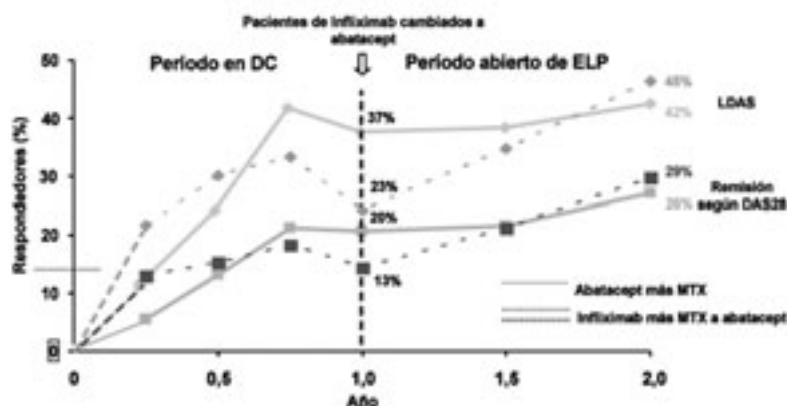
Además de las tasas de permanencia favorables con este fármaco, también hay evidencia del creciente porcentaje de pacientes que alcanza LDAS o remisión según DAS 28 a los 7 años de tratamiento²².

- Una comparación indirecta (meta-análisis Cochrane) sobre la eficacia de abatacept con otros Biológicos, indica que los beneficios relativos de abatacept son comparables a los anti-TNF en la población de pacientes que no han recibido nunca MTX, así como en la población de pacientes que no respondieron al MTX a corto plazo²⁴. Tras 4 años de terapia con abatacept, en la

FIGURA 7

RESULTADOS ESTUDIO ATTEST (ABATACEPT O INFLIXIMAB EN COMBINACIÓN CON METOTREXATO EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE Y RESPUESTA INADECUADA AL METOTREXATO)

Abatacept consigue mejorías mantenidas en la actividad de la enfermedad a los 2 años



Los datos son para los pacientes que entraron en el periodo abierto que tenían datos disponibles en el punto temporal considerado (análisis de "casos observados"); los grupos de tratamiento representan el tratamiento recibido durante el periodo DC; *intervalos de confianza del 95%; LDAS: estado de la actividad de la enfermedad bajo se define como DAS28 (VSG) $\leq 3,2$; la remisión se define como DAS28 (VSG) $< 2,6$; DC: doble ciego; ELP; extensión a largo plazo; LDAS: estado de la actividad de la enfermedad bajo; DAS28: puntuación de actividad de la enfermedad 28; VSG: velocidad de sedimentación globular Schiff M, et al. Ann Rheum Dis 2009;68(Suppl 3):575. Póster nº SAT0103

población de pacientes no respondedores a MTX, abatacept demostró un mantenimiento más favorable de la eficacia a largo plazo, como evidencian tanto la mayor magnitud de la respuesta absoluta como las tasas de retención^{16,17,18,24}.

- El abatacept en combinación con MTX debe ser considerado como una Terapia Biológica de primera línea en pacientes con AR activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada a un tratamiento previo con uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) incluyendo metotrexato⁶.

BIBLIOGRAFÍA

- Posadas A., Lisse J. and Sakar S. Expert review of Clinical Immunology 2009 5:1 (9-17).
- European Medicines Agency (EMA). ORENCIA Scientific Discussion. 2007:1-36
- Abatacept (Orencia) for rheumatoid arthritis. Med Lett Drugs Ther 2006; 48:17
- Moreland LW, Alten R, Van den Bosch F, Appelboom T, Leon M, Emery P et al. Costimulatory blockade in patients with rheumatoid arthritis: a pilot, dose-finding, double-blind, placebo-controlled clinical evaluating CTLA-4Ig and

- LEA29Y eighty-five days after the first infusion. Arthritis Rheum 2002;46:1470-1479
- Davis P. Gene profiling studies reveal that abatacept does not directly induce transcriptional changes in antigen-presenting cells. Abstract submitted to ACR/ARHP meeting, San Francisco, Oct 24-29th 2008; 08-A-2321.
- ORENCIA® EU Summary of product characteristics, 2010.
- Kremer JM, Dougados M, Emery P, Durez P, Sibilia J, Shergy W, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase IIb, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2005;52:2263-2271.
- Kremer JM, Westhovens R, Leon M, Di Giorgio E, Alten R, Steinfeld S, et al. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. N Engl J Med 2003;349:1907-1915.
- Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial (Estudio AIM). Ann Intern Med 2006;144:865-876.
- Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, et al. Results of a two-year followup study of patients with rheumatoid arthritis who received a combination of abatacept and methotrexate. Arthritis Rheum 2008;58:953-963.

11. Westhovens R, Kremer JM, Moreland LW, Emery P, Russell AS, Aranda R et al. Safety and efficacy of the selective co-stimulation modulator abatacept in patients with rheumatoid arthritis receiving background methotrexate: a 5-year extended phase IIB study. *The Journal of Rheumatol* 2009; 36:736-742.
12. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition (ATTAIN). *N Engl J Med* 2005;353:1114-1123.
13. Genant HK, Peterfy CG, Westhovens R, Becker JC, Aranda R, Vratsanos G et al. Abatacept inhibits progression of structural damage in rheumatoid arthritis: results from the long term extension of the AIM trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(Suppl II)1084-1089.
14. Schiff M, Pritchard C, Huffstutter JE, Rodriguez-Valverde V, Durez P, Zhou X et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab versus placebo in ATTEST; a phase III, multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1096-1103.
15. Schiff M, Keiserman M, Codding C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S et al. An increasing proportion of patients achieve a low disease activity state or remission when switched from infliximab to abatacept regardless of initial treatment response: results from the ATTEST trial. *Arthritis Rheum* 2009;60 (suppl):S619.
16. Dougados M, Wells G, Schmidely N, Le Bars M, van Riel P, Aletaha D, et al. Evaluation of disease activity assessments in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-TNF therapy: analyses of abatacept clinical trial data. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28:259-260.
17. Maxwell LJ, Singh JA. Abatacept for rheumatoid arthritis: a Cochrane systematic review. *J Rheumatol* 2010;37:234-245.
18. Westhovens R, Verschuereen P. The efficacy and safety of abatacept in rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2010;2:89-94.
19. Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, Nayiager S, Wollenhaupt J, Durez P, et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis* 2009; 69:1870-1877.
20. Schiff M. and Basette L. Evaluation of abatacept in biologic-naïve patients with active rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology* 2010;29:583-591.
21. Schiff M, Pritchard C, Huffstutter JE, Rodriguez-Valverde V, Durez P, Zhou X et al. The 6-month safety and efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis who underwent a washout after anti-TNF therapy or were directly switched to abatacept: the ARRIVE trial. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1708-1714
22. Westhovens R. *Ann Rheum Dis* 2009;68 (suppl 3)577 Poster n° SAT0108.
23. Vera-Llonch M, Vera-Llonch M, Massarotti E, Wolfe F, Shadick N, Westhovens R, Sofrygin O et al. Cost-effectiveness of abatacept in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis and inadequate response to tumor necrosis factor-alpha antagonists. *J Rheumatol* 2008;35:1745-53.
24. Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD007848.

Seguridad con abatacept

FERNÁNDEZ-LLANIO N, ALEGRE SANCHO JJ, BELTRÁN CATALÁN E, CHALMETA I, IVORRA CORTÉS J, ROMÁN IVORRA J

Servicio de Reumatología - Hospital Dr. Peset - Valencia

Correspondencia: Nagore Fernández-Llanío - Servicio de Reumatología. Hospital Dr. Peset - Avda. Gaspar Aguilar 89 - 46017 Valencia

✉ fernandezllanio_nag@gva.es

INTRODUCCIÓN

Los datos de seguridad con abatacept que se describen a continuación se obtienen de la visión integrada del programa de ensayos clínicos. Dicho programa consta de 3 ensayos fase IIb y 5 ensayos fase III^{1,2,3,4,5,6,7} (Figura 1). Se analizan los acontecimientos adversos en un total de 4150 pacientes, con una exposición a abatacept superior a 10.000 pacientes/año, y un tiempo medio de exposición de 2,5 años (mínimo de 2 meses y máximo de 6,9 años de exposición)

En los grupos de tratamiento con abatacept, como en los grupos control, los pacientes tenían características similares (Tabla 1). La mayoría eran mujeres, con edad media de 52 años y una duración

media de la enfermedad de 10 años. Agrupando los pacientes de los 5 estudios principales, se observó que la mayoría (81.9%) recibían tratamiento concomitante con metotrexato (MTX), el 26.9% tomaba otro tratamiento modificador de la enfermedad (FAME) no biológico (principalmente antipalúdicos, leflunomida y/o sulfasalazina), 9.4% recibía tratamiento anti-TNF α concomitante, y un 1.1% recibía tratamiento con anakinra⁸.

En los ensayos clínicos controlados con placebo, se notificaron reacciones adversas al medicamento (RAMs) en un 52,2% de los pacientes tratados con abatacept y en un 46,1% de los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas al medicamento notificadas con mayor frecuencia ($\geq 5\%$) entre los pacientes tratados con abatacept fueron cefaleas y náuseas. La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a RAMs fue de 3,4% en el caso de los pacientes tratados con abatacept y de 2,2% en el de los pacientes tratados con placebo.

Tras este breve resumen, describiremos unas características propias de abatacept que tienen relación con la seguridad del fármaco. Posteriormente, basándonos en el programa de ensayos clínicos de abatacept, valoraremos la seguridad que tiene el fármaco en las principales áreas que más nos preocupan a los clínicos cuando se trata de fármacos biológicos (las infecciones, las neoplasias, la autoinmunidad, las reacciones infusionales y la posibilidad de combinación con otros biológicos). Por último, comentaremos aspectos en situaciones clínicas concretas, como por ejemplo en los pacientes con EPOC.

El abatacept es un inhibidor selectivo de una de las vías de co-estimulación de los linfocitos T, dejando intactas el resto de vías. Se podría decir que produce una inmunosupresión "parcial". Además, se trata del dominio extracelular del CTLA-4, unido a un fragmento Fc de la IgG1 humana que se ha modificado con el objetivo de evitar la lisis celular dependiente de anticuerpos y la citotoxicidad mediada por el complemento. El abatacept es una proteína completamente humana, por lo que su inmunogenicidad es baja.

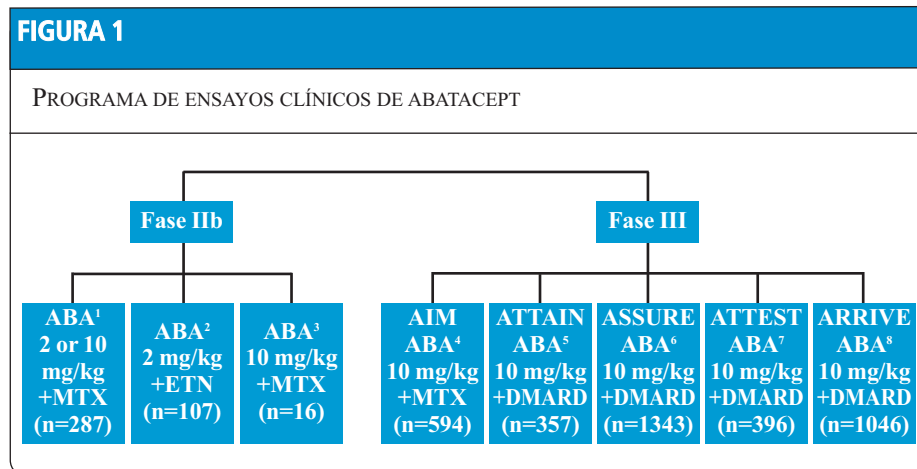


TABLA 1

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES DE LOS ENSAYOS CLÍNICO DOBLE CIEGO CONTROLADOS CON PLACEBO

	Abatacept n = 1955	Placebo n = 989
Edad media (años)	53	52
% Mujeres	79	80
% Caucásicos	88	87
Duración de la enfermedad (años)	10	10
Medicación concomitante:		
Metotrexato	81,9 %	83,3 %
Corticoides sistémicos	74,7 %	75,8 %
AINES	83,9 %	85,1 %
Biológicos	10,5 %	13,9 %

FIGURA 2

ESTUDIO PRECLÍNICO CON UN MODELO MURINO DE TBC LATENTE

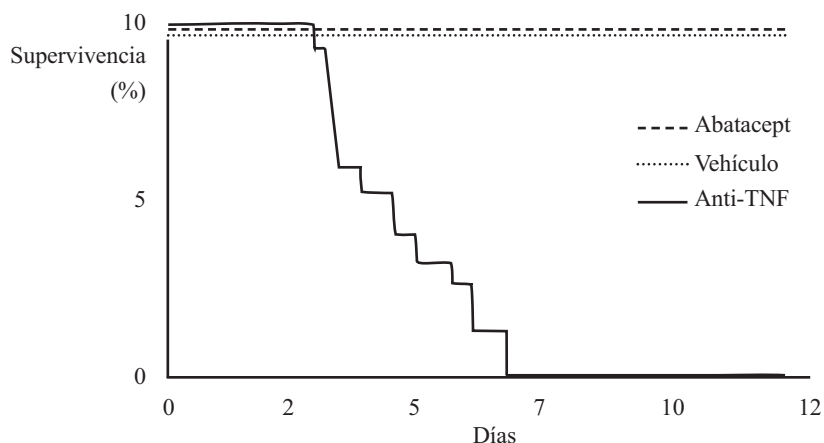


TABLA 2

DESCRIPCIÓN DE INFECCIONES EN LOS PERIODOS DOBLE CIEGO DE LOS ENSAYOS CONTROLADOS CON PLACEBO

	Abatacept n = 1955	Placebo n = 989
Infecciones totales	58 (3)	19 (1.9)
Neumonía	9 (0.5)	5 (0.5)
Celulitis	5 (0.3)	2 (0.2)
Infección urinaria	4 (0.2)	1 (0.1)
Bronquitis	4 (0.2)	0
Diverticulitis	3 (0.2)	0
Pielonefritis aguda	3 (0.2)	0
Infección localizada	3 (0.2)	0
Bronconeumonía	2 (0.1)	0
Úlcera cutánea infectada	2 (0.1)	0
Sinusitis	2 (0.1)	0
Absceso subcutáneo	2 (0.1)	0

INFECCIONES

En la Tabla 2, se muestran las infecciones observadas en los periodos doble ciego de los estudios controlados con placebo. El número total de infecciones en el grupo tratado con abatacept fue superior al grupo placebo (3% frente a 1,9%). Por este motivo no se debe iniciar el tratamiento con abatacept en pacientes con infecciones activas graves, y se debe realizar cribado de tuberculosis (TBC) y hepatitis viral. La infección registrada con mayor frecuencia tanto en el grupo placebo, como

en el control, fue neumonía (0.5% en ambos grupos de tratamiento)⁸.

Si se incluyen los datos de los periodos de extensión abierta de los ensayos clínicos con un total de 10.365 pacientes/año de exposición a abatacept, se observa que la tasa de incidencia (/100 pacientes-año) de infecciones se mantiene estable a lo largo del tiempo, es similar a la observada en los ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo.

Para situar los acontecimientos adversos observados durante el programa de

desarrollo clínico de abatacept en el contexto poblacional, se comparan con 6 cohortes de pacientes con AR y exposición a FAMES: British Columbia RA Cohort (Canada); Norfolk Arthritis Registry (UK); National Data Bank for Rheumatic Diseases (US); Inpatient Register RA cohort (Sweden); Early Arthritis Register cohort (Sweden); Pharmetrics medical and pharmacy claims database (US).

La tasa de incidencia estandarizada (casos observados/casos esperados) de infecciones graves (las que hubieran requerido hospitalización) fue menor en comparación con las cohortes de pacientes con AR establecidas, y en cambio fue superior cuando se comparaba con cohortes de AR de reciente comienzo. En conjunto, agrupando todas las cohortes, el rango esperado de infecciones graves es de 144 a 363, y los casos observados fueron 272.

Respecto a las infecciones oportunistas, se observaron 6 casos de TBC (tasa de incidencia/100 pacientes-año=0.06), 2 casos de aspergilosis, 1 caso de blastomycosis y 1 de candidiasis sistémica. Cabe destacar que en el estudio ARRIVE, se incluyeron 26 pacientes con PPD + y Rx de tórax normal. No se observó ningún caso de TBC. Existe un estudio pre-clínico con un modelo murino de TBC latente que nos llama la atención. A 44 de estos ratones se les administró un vehículo (placebo), a 46 ratones se les administró abatacept 0,5 mg (20 mg/kg)/semana, sc, y finalmente a 44 ratones se les administró anti-TNF murino 0,5 mg/2 semanas, intraperitoneal. El 100% de los ratones que recibieron el anti-TNF murino murieron antes de la semana 9. Los ratones tratados con abatacept fueron capaces de mantener controlada la TBC latente (Figura 2)¹⁰.

NEOPLASIAS

En la Tabla 3, se muestra el número total de neoplasias observadas en los pacientes tratados con abatacept y con placebo, en los ensayos controlados⁸. De la misma manera que para las infecciones, se analiza la tasa de incidencia de neoplasias con los datos de los periodos de extensión abierta, y se observa que ésta no aumenta a

lo largo del tiempo con el aumento de exposición a abatacept.

La incidencia de neoplasias se sitúa en contexto, comparándola con cohortes de pacientes con AR, pero también con la población general. Se observa que la tasa de incidencia estandarizada (SIR) de las neoplasias observadas en los pacientes con AR tratados con abatacept no fue superior que en las cohortes de pacientes con AR tratados con FAMEs, e incluso no hubo diferencias significativas frente a la población general (neoplasias totales, excluyendo el cáncer de piel no melanoma: 0.82 (IC 95%: 0.61 a 1.08). Cáncer de mama: 0.41 (IC 95%: 0.17 a 0.85). Cáncer colo-rectal: 0.32 (IC 95%: 0.04 a 1.16). Cáncer de pulmón: 1.51 (IC 95%: 0.80 a 2.59). Linfoma: 2.17 (IC 95%: 0.70 a 5.07))¹¹.

AUTOINMUNIDAD

Durante los periodos doble ciego controlados del programa de desarrollo clínico de abatacept se observaron 28 eventos de carácter autoinmune. La mayoría fueron leves o moderados. El acontecimiento más frecuente fue la psoriasis (9 casos), estando presente casi siempre antes de iniciar el tratamiento con abatacept. También se observaron casos de lupus o síndrome lupus-like. Se observó un caso de esclerosis múltiple (EM), pero éste no se relacionó con el abatacept, ya que la clínica sugestiva de EM estaba registrada previamente a la inclusión del paciente en el estudio¹².

Para determinar la presencia de anticuerpos anti-abatacept, se analizó la respuesta humoral en 2.237 pacientes. Se detectaron anticuerpos en el 2,8% de los pacientes, con una exposición a abatacept de hasta 3 años. Apparentemente estos anticuerpos no se correlacionaron con la respuesta clínica, ni con los acontecimientos adversos, y no fueron más frecuentes en los pacientes que hubieran suspendido una o dos dosis del fármaco¹³.

REACCIONES INFUSIONALES

Las reacciones agudas en el momento de la infusión fueron más frecuentes en el grupo de tratamiento con abatacept que en el grupo placebo (9.8% frente a 6.7%). En el programa de desarrollo clínico de abatacept, menos del 1% de los pacientes expe-

TABLA 3

DESCRIPCIÓN DE LAS NEOPLASIAS EN LOS PERIODOS DOBLE CIEGO DE LOS ENSAYOS CONTROLADOS CON PLACEBO

Tipo de neoplasia	Abatacept n=1955 Núm(%)	Placebo n=989 Núm(%)
Total	27 (1.4)	11 (1.1)
Cáncer de piel no melanoma	16 (1.0)	6 (0.6)
Sólidos	9 (0.5)	5 (0.5)
Pulmón	4 (0.2)	0
Tiroides	2 (0.1)	0
Mama	1 (<0.1)	2 (0.2)
Próstata	1 (<0.1)	0
Vejiga	1 (<0.1)	0
Renal	1 (<0.1)	0
Endometrio/uterino	0	2 (0.2)
Melanoma	0	1 (0.1)
Hematológico	2 (0.1)	0
Linfoma	1 (<0.1)	0
Síndrome Mielodisplásico	1 (<0.1)	0

TABLA 4

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS CON LA COMBINACIÓN DE ABATACEPT CON OTROS FÁRMACOS BIOLÓGICOS, EN COMPARACIÓN CON PLACEBO

Número (%)	Terapia biológica	
	Abatacept (N=204)	Placebo (N=134)
Infecciones totales	130 (63.7)	58 (43.3)
Infecciones graves	9 (4.4)	2 (1.5)
Efectos adv. graves	40 (19.6)	12 (9.0)

rimentaron reacciones de hipersensibilidad al fármaco, entre las que se incluye un caso de anafilaxia. Aunque las reacciones infusionales son en general leves y poco frecuentes, se debe administrar abatacept en unidades de infusión adecuadamente equipadas.

COMBINACIÓN DE FÁRMACOS BIOLÓGICOS

No se recomienda la combinación de abatacept con otros fármacos biológicos, puesto que se ha observado un aumento de acontecimientos adversos, en particular infecciones (Tabla 4)^{2,6}. Sin embargo, tras un fracaso con terapia anti-TNF no parece

necesario un periodo de "lavado" del anti-TNF previo, como demuestra el estudio ARRIVE¹⁴. En este estudio, se incluyen 1046 pacientes con AR refractaria a tratamiento anti-TNF. A unos pacientes se les deja un periodo libre de fármaco biológico igual o superior a 2 meses (n=449), y a los otros se les cambia directamente del anti-TNF a abatacept (n=597). Los pacientes se siguen durante 6 meses. En todos los pacientes el nuevo tratamiento demostró una tolerabilidad aceptable, con un perfil de seguridad similar en ambos grupos. El estudio ARRIVE apoya la posibilidad de "switching" directo de un anti-TNF a abatacept en nuestra práctica clínica.

REACCIONES ADVERSAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC)

En uno de los ensayos, hubo 37 pacientes con EPOC tratados con abatacept y 17 tratados con placebo. Los pacientes con EPOC tratados con abatacept desarrollaron reacciones adversas al medicamento con más frecuencia que los tratados con placebo (51,4% frente a 47,1%, respectivamente). Los trastornos respiratorios (reagudización de EPOC y disnea entre otros), se produjeron con más frecuencia en los pacientes tratados con abatacept que en los pacientes tratados con placebo (10,8% frente a 5,9%, respectivamente).

PACIENTES ANCIANOS

No se necesita ajuste de dosis.

EMBARAZO, LACTANCIA Y FERTILIDAD

No hay datos suficientes sobre el uso de abatacept en mujeres embarazadas. Durante el tratamiento con abatacept las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces hasta 14 semanas después de la última dosis de tratamiento con abatacept. Se ha demostrado que abatacept se detecta en la leche de la rata. Se desconoce si abatacept se excreta en la leche materna. Las mujeres no deben amamantar a sus hijos mientras estén en tratamiento con abatacept y hasta 14 semanas después de la última dosis. No se han realizado estudios formales del posible efecto de abatacept sobre la fertilidad humana. En ratas, abatacept no tuvo efectos adversos sobre la fertilidad.

CONCLUSIONES

1. Abatacept tiene un perfil de seguridad favorable. Aun así, incrementa ligeramente el riesgo de infecciones por lo que antes de iniciar el tratamiento con abatacept es necesario realizar un cribado para tuberculosis latente y para hepatitis vírica, de acuerdo con las guías locales.

2. Aunque los datos existentes no muestran aumento del riesgo de neoplasias, es necesario disponer de mayor información a largo plazo para conocer el riesgo real de neoplasias con abatacept.

3. Las reacciones infusionales son en general leves y poco frecuentes. No obstante, se debe administrar abatacept en unidades de infusión equipadas adecuadamente.

BIBLIOGRAFÍA

- Westhovens R, Kremer JM, Moreland LW, Emery P, Russell AS, Li T, Aranda R, Becker JC, Qi K, Dougados M. Safety and efficacy of the selective costimulation modulator abatacept in patients with rheumatoid arthritis receiving background methotrexate: a 5-year extended phase IIB study. *J Rheumatol* 2009;36:736-742.
- Weinblatt M, Schiff M, Goldman A, Kremer J, Luggen M, Li T, Chen D, Becker JC. Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66:228-234.
- Buch MH, Boyle DL, Rosengren S, Saleem B, Reece RJ, Rhodes LA, Radjenovic A, English A, Tang H, Vratsanos G, O'Connor P, Firestein GS, Emery P. Mode of action of abatacept in rheumatoid arthritis patients having failed tumour necrosis factor blockade: a histological, gene expression and dynamic magnetic resonance imaging pilot study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1220-1227.
- Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, Szechinski J, Li T, Ge Z, Becker JC, Westhovens R. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;144:865-876.

- Genovese MC, Schiff M, Luggen M, Becker JC, Aranda R, Teng J, Li T, Schmidely N, Le Bars M, Dougados M. Efficacy and safety of the selective co-stimulation modulator abatacept following 2 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-tumour necrosis factor therapy. *Ann Rheum Dis* 2008;67:547-554.
- Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker JC, Keystone E. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2006;54:2807-2816.
- Schiff M, Keiserman M, Codding C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S, Saldade C, Li T, Aranda R, Becker JC, Lin C, Cornet PL, Dougados M. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1096-1103.
- Sibilia J, Westhovens R. Safety of T-cell costimulation modulation with abatacept in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:S46-56.
- Linsley PS, Brady W, Urnes M, Grosmaire LS, Damle NK, Ledbetter JA. CTLA-4 is a second receptor for the B cell activation antigen B7. *J Exp Med* 1991;174:561-569.
- Bigbee CL, Gonchoroff DG, Vratsanos G, Nadler SG, Haggerty HG, Flynn JL. Abatacept treatment does not exacerbate chronic Mycobacterium tuberculosis infection in mice. *Arthritis Rheum* 2007;56:2557-2565.
- Simon TA, Smitten AL, Franklin J, Askling J, Lacaille D, Wolfe F, Hochberg MC, Qi K, Suissa S. Malignancies in the rheumatoid arthritis abatacept clinical development programme: an epidemiological assessment. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1819-1826.
- Smitten A. *Arthritis Rheum* 2008;59:S787.
- Hagerty DT. *Ann Rheum Dis* 2006;65(supl 2):319.
- Schiff M, Pritchard C, Huffstutter JE, Rodriguez-Valverde V, Durez P, Zhou X, Li T, Bahrt K, Kelly S, Le Bars M, Genovese MC. The 6-month safety and efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis who underwent a washout after anti-tumour necrosis factor therapy or were directly switched to abatacept: the ARRIVE trial. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1708-1714.

Manejo de las uveítis no habituales para el reumatólogo

MUÑOZ FERNÁNDEZ S

Sección de Reumatología - Hospital Infanta Sofía - San Sebastián de los Reyes - Madrid

Correspondencia: Santiago Muñoz Fernández - Sección Reumatología
Hospital Infanta Sofía - Paseo Europa, 34 - 28703 San Sebastian de los Reyes

✉ santiagomunoz@telefonica.net

INTRODUCCIÓN

Las unidades o consultas multidisciplinares de uveítis, formadas por oftalmólogos y reumatólogos, han proliferado de forma notable en los hospitales de nuestro país. Esto se debe a varias razones entre las que cabe destacar:

a) Mejoran la coordinación y ayudan al desarrollo de ambas especialidades.

b) Disminuyen la variabilidad de la práctica médica.

c) Mejoran la efectividad.

d) Mejoran la calidad asistencial en su vertiente científico-técnica al ofrecer al paciente más recursos en el mismo acto médico, también en la eficiencia manejando mejor los recursos disponibles y, además, mejoran la calidad a través de mejorar la accesibilidad del paciente a diferentes servicios simultáneamente.

Se pueden encontrar ciertos paralelismos entre la uveítis y la artritis. Tanto en la membrana sinovial como en la úvea inflamadas hay un infiltrado inflamatorio con un patrón de citocinas TH1 pro-inflamatorias en las que juegan un papel muy importante, entre otras, el TNF α o, por ejemplo, la interleucina 6¹. En ambos casos existe un proceso inflamatorio potencialmente reversible que puede conducir a un daño estructural irreversible que, en el caso de la uveítis, es la pérdida de visión. Actuando sobre el proceso inflamatorio, antes de que se produzca un daño estructural, podríamos evitar éste en ambos casos. Por último, los tratamientos para actuar sobre ambos procesos son similares. Por lo tanto, no es raro que un reumatólogo colabore de manera fundamental en el manejo diagnóstico y terapéutico de las uveítis, especialmente en los casos producidos por patología reumática.

Pero este artículo no abordará el manejo de la uveítis relacionada con la patología reumática sino que tratará sobre la aportación que puede hacer un especialista como el reumatólogo en patología de predominio oftalmológico sin otras manifestaciones sistémicas, es decir, uveítis que no son habituales para el reumatólogo.

Inicialmente recordaremos que en el protocolo de actuación que seguimos en nuestro hospital (figura 1) es fundamental categorizar exactamente el patrón de uveítis dado que éste, junto con los síntomas del paciente, es la guía del protocolo de pruebas diagnósticas que aparece en la Tabla 1. Aplicando este protocolo, en una serie de 394 nuevos casos de uveítis registrados a lo largo de algo más de 3 años, el 44% fueron idiopáticas, el 21% secundarias a espondiloartritis de distinto tipo, 11% eran síndromes puramente oftalmológicos, el 10% uveítis de origen infeccioso, el 6% uveítis secundarias a otras enfermedades reumáticas (Behçet, sarcoidosis, etc.) y en el 5% restante las uveítis se debieron a otros problemas². Centraremos el problema según el patrón de afectación ocular.

UVEÍTIS ANTERIORES

Cuando tenemos ante nosotros el primer episodio de una uveítis y ésta es anterior, aguda y unilateral (UAAU), no está indicado hacer estudio diagnóstico alguno salvo que la unidad tenga algún interés en investigación o el paciente tenga algún síntoma o signo específico que investigar. Si la UAAU es recidivante, alrededor de la mitad de los casos se deben a una espondiloartritis y si la UAA es bilateral (afecta a los dos ojos simultáneamente), alrededor del 40% son idiopáticas, el 20% se deben a psoriasis (con o sin afectación articular),

alrededor de otro 10% son debidas a espondiloartritis y al síndrome TINU (del acrónimo anglosajón Tubulo Intersticial Nephritis Uveítis) respectivamente. Cuando la uveítis anterior es crónica, la gran mayoría son idiopáticas³.

Tratamiento de la UA idiopática y síndrome TINU

La UAAU idiopática suele resolverse, hasta el siguiente brote, con tratamiento tópico con colirios de ciclopéjicos y corticoides que se retiran gradualmente. Las infiltraciones perioculares con corticoides depot, como el acetónido de triancinolona, están indicadas en los siguientes casos⁴:

- Sospecha de incumplimiento terapéutico por parte del paciente.

- Ineficacia del tratamiento tópico.

- Brotes muy severos.

- Tendencia a la recurrencia o a la cronicidad.

- Para ahorrar corticoides sistémicos.

No obstante, la UAAU idiopática con un alto grado de recurrencias puede afectar de manera importante a la calidad de vida del paciente. Al igual que en los casos asociados a espondiloartritis, el uso frecuente del tratamiento tópico con corticoides no está libre de efectos secundarios notables como cataratas o aumento de la presión intraocular. Conviene recordar que la presencia del HLA-B27 en estos pacientes se asocia con un mayor grado de recurrencia. De manera subjetiva pero razonable, algunos grupos hemos aceptado como indicación para un tratamiento sistémico con fármacos modificadores de la enfermedad (FAMES), que trate de evitar las recurrencias, la presencia de 3 brotes de UAAU en un año o la aparición de dos brotes en menos de 3 meses de diferencia entre ambos⁵.

Con este fin se ha empleado la salazopirina, fundamentalmente en pacientes con espondiloartritis⁶⁻⁸. Aunque es posible que pueda funcionar en pacientes sin espondiloartritis, especialmente en UAAU idiopática asociada al HLA-B27, los casos descritos en la literatura son muy escasos. El metotrexato (MTX) es un fármaco emple-

TABLA 1

PROTOCOLO DE PETICIONES DIAGNÓSTICAS RECOMENDADAS EN PACIENTES CON UVEÍTIS ATENDIENDO EXCLUSIVAMENTE AL PATRÓN DE AFECTACIÓN ACULAR

Clasificación de la uveítis	Diagnóstico más probable	Propuesta de pruebas diagnósticas
UAA- primer episodio	Idiopática (> 50%)	Ninguna o rutina
UAA recidivante unilateral	Espondiloartritis (50%)	Rutina+Rx pelvis o sacroiliacas+HLA B-27
UAA recidivante bilateral	Idiopática (>40%)	Rutina
UA crónica	Idiopática (45%)	Rutina
UP unilateral con coriorretinitis	Toxoplasmosis (>90%)	Rutina+ serología a toxoplasma
UP bilateral con coriorretinitis	Síndromes oftalmológicos (>66%)	Rutina+serología a toxoplasma. Eco ocular o RMN en niños y ancianos (posible síndrome de enmascaramiento)
UP con vasculitis retiniana	Idiopática (>55%) o Behçet (>20%)	Rutina+HLA B51
UI	Pars planitis o idiopática (>90%)	Rutina. RMN de sistema nervioso central si síntomas neurológicos para descartar enfermedad desmielinizante
Panuveítis con coriorretinitis	Toxoplasmosis (>60%)	Rutina+ serología a toxoplasma
Panuveítis con vitritis	Idiopática (>40%) y espondiloartritis (14%)	Rutina+rx de pelvis o sacroiliacas+ HLA-B27
Panuveítis con vasculitis retiniana	Behçet (37 %) o idiopática (>20%)	Rutina+HLA B51
Panuveítis con desprendimiento	Vogt-Koyanagi-Harada (>75%) exudativo de retina	Rutina+estudio de líquido cefalorraquídeo si hay síntomas neurológicos

Los patrones descritos obedecen a las causas más frecuentes según la exploración oftalmológica. Si en la historia clínica los síntomas extraoculares del paciente lo aconsejan se procederá a realizar otros estudios según los síntomas o signos presentes. Rutina: Rx de tórax y estudio analítico con hematología, bioquímica y serología a sífilis.

UAA – Uveítis anterior aguda. UP – Uveítis posterior. UI – Uveítis intermedia

ado en uveítis más graves con afectación posterior¹. Existe una pequeña serie de pacientes que presentaban UAAU idiopática en los que el uso de MTX produjo una disminución estadísticamente significativa del número de brotes en un año de tratamiento⁹ por lo que su uso sería una opción en estos pacientes.

Aunque también se han comunicado casos en los que la ciclosporina y los anti-TNF se han usado con éxito en pacientes con UAAU idiopática, por el tipo de patología, consideramos que ambos tratamientos podrían ser otra opción en casos muy rebeldes o en los que hayan fracasado los fármacos anteriores. Probablemente no serían subsidiarios de usar como primera opción para abortar el número de brotes de este tipo de patología, por lo general de buen pronóstico.

La UA crónica idiopática es una patología muy semejante a la uveítis con afec-

tación posterior o intermedia en la que los FAMEs se usarían en casos en que fracasaran los corticoides sistémicos.

El uso de los FAMEs es muy habitual para el reumatólogo que se encuentra cómodo en estas situaciones y puede contribuir a manejar el curso de una enfermedad en la que el oftalmólogo, especialista fundamentalmente quirúrgico, puede tener dificultades por estar menos familiarizado con el uso de los mencionados fármacos.

El síndrome TINU se caracteriza por la afectación renal y ocular. Esta es, con mayor frecuencia, una UAA bilateral. Suele aparecer en pacientes jóvenes y su tratamiento se basa en el uso de corticoides orales a dosis altas (1 mg/kg/día de prednisona) que suelen mejorar tanto la afectación ocular como la renal. El pronóstico suele ser bueno pero el manejo de los corticoides suele hacerse como en una vasculitis sistémica, comenzando a altas

dosis con reducción gradual que se ententece al ir bajando la dosis. Por lo tanto, es otro ejemplo en el que el reumatólogo puede contribuir de manera significativa al manejo de una enfermedad que no es habitual en su especialidad.

UVEÍTIS CON AFECTACIÓN INTERMEDIA Y POSTERIOR

Uveítis intermedia

Alrededor del 90% de las uveítis con afectación intermedia (UI) son idiopáticas. La mayoría de los casos, por producir una inflamación característica de la zona anatómica denominada pars plana, el diagnóstico se define como pars planitis. Pero algo menos del 10% se deben a alguna enfermedad sistémica entre las que se incluyen la enfermedad inflamatoria intestinal, la sarcoidosis y la esclerosis múltiple. Aunque algunas entidades no son estrictamente reumatológicas, el conocimiento que el

reumatólogo adquiere de esta patología en las unidades multidisciplinarias hace que pueda contribuir de manera fundamental en el manejo diagnóstico de estos problemas.

Así mismo, el esquema terapéutico que podemos aplicar puede responder al de la Figura 2, en el cual la experiencia del reumatólogo en el manejo de los fármacos que se describen es de gran ayuda. La inyección periocular de esteroides depot puede ser de ayuda en la UI para ahorrar esteroides sistémicos o para tratar de manera más enérgica el edema macular, complicación importante de algunos tipos de uveítis que afecta de manera dramática a la visión.

Uveítis con afectación del polo posterior o panuveítis

La panuveítis se define cuando existe simultáneamente afectación de, al menos, dos zonas anatómicas del tracto uveal (anterior y posterior o intermedia y posterior). La uveítis idiopática con afectación del polo posterior debe siempre considerarse como una patología potencialmente grave en la que el fracaso terapéutico puede conducir a la pérdida visual permanente. El algoritmo terapéutico de la Figura 2 es válido en estos casos y, de nuevo, cabe mencionar la gran ayuda que el reumatólogo puede ofrecer en este tipo de tratamientos.

Pero mencionaremos algunos tipos de enfermedades puramente oftalmológicas o que no son reumatológicas en los que el reumatólogo también puede contribuir a su tratamiento:

- *El síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada* es una enfermedad multisistémica que afecta al tracto uveal, al oído interno, la piel y el sistema nervioso central de pacientes jóvenes, generalmente de 20 a 50 años. Se cree que su patogénesis se debe a una alteración de la respuesta inmune mediada por linfocitos T que afecta a autoantígenos encontrados en los melanocitos¹⁰. La manifestación clínica más frecuente es una uveítis con afectación posterior que se asocia de manera característica a un desprendimiento exudativo de retina, de manera que la exploración oftalmológica es la clave del

FIGURA 1

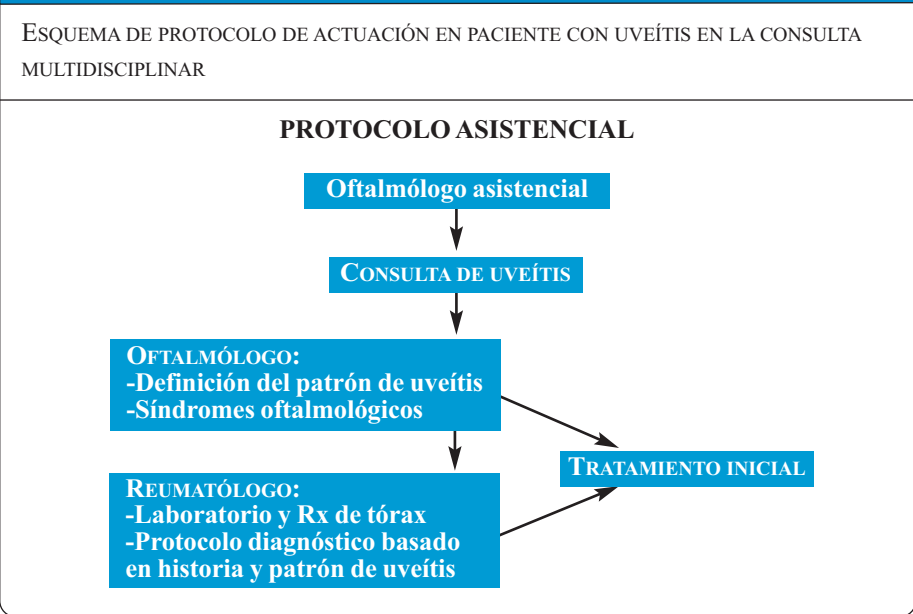
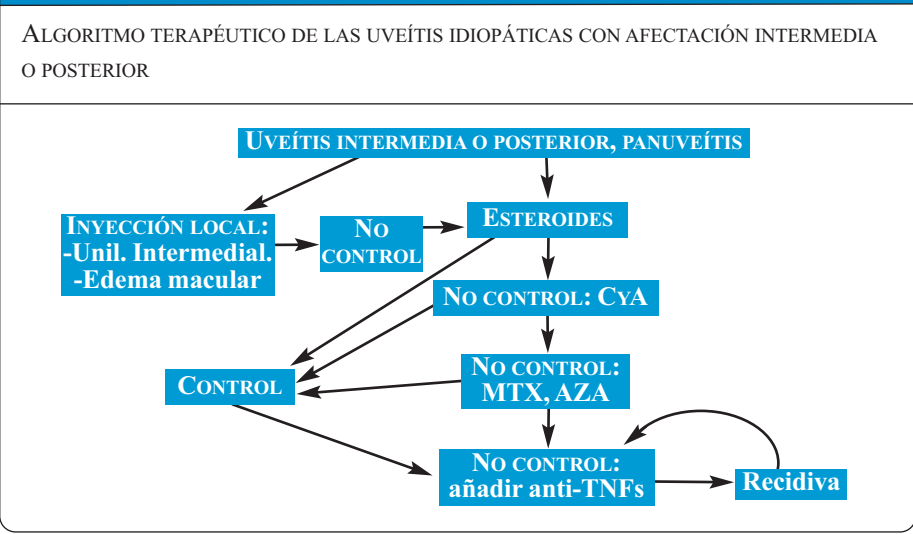


FIGURA 2

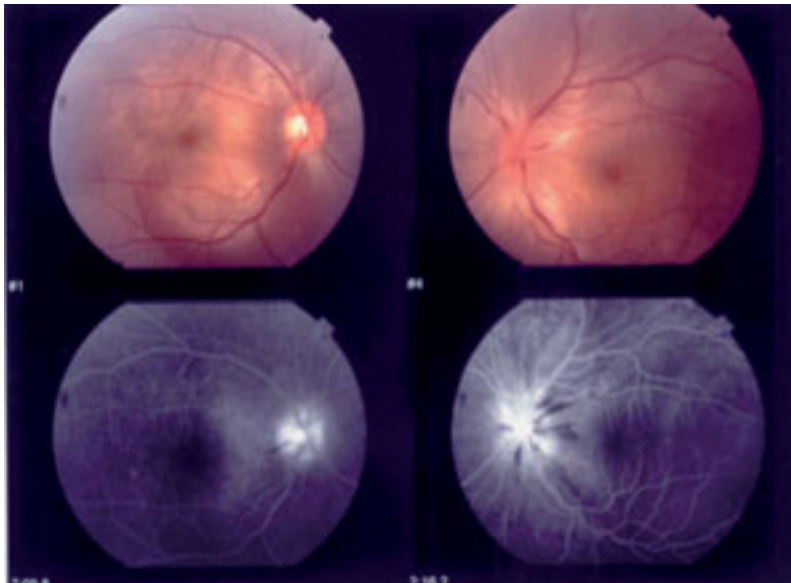


diagnóstico (Figura 3). Si este desprendimiento es extenso o afecta a la mácula produce una pérdida visual dramática. Cuando afecta al oído puede cursar con sordera u otras afectaciones más sutiles, en la piel cursa con vitiligo y en el sistema nervioso central suele producir un síndrome meníngeo que, en ocasiones, produce síntomas neurológicos. Lo más frecuente es que el síndrome sea incompleto y no produzca todos los síntomas simultáneamente. Su tratamiento son las dosis altas de esteroides y, en ocasiones, se precisa el uso de inmunosupresores como el metotrexato o la ciclosporina.

- *La enfermedad de Birdshot* o corioidopatía “en perdigonada” es una enfermedad oftalmológica que se caracteriza por la presencia de vitritis junto a múltiples lesiones retinianas hipopigmentadas dispersas que producen la típica imagen “en perdigonada”. Su etiología es desconocida pero se asocia a la presencia del HLA-A29 y se considera una enfermedad autoinmune. Afecta a pacientes en edad media (40-60 años), con mayor frecuencia mujeres, y su pronóstico suele ser bueno. No obstante, se considera que para el tratamiento adecuado no es suficiente, aunque necesario, el uso exclusivo de los corticoi-

FIGURA 3

SÍNDROME DE VOGT-KOYANAGI-HARADA CON UVEÍTIS POSTERIOR Y DESPRENDIMIENTO EXUDATIVO DE RETINA



des sistémicos, se necesitan simultáneamente los inmunosupresores, siendo la ciclosporina A el más usado¹¹. Esta situación es similar a la afectación ocular que se produce en la enfermedad de Behçet o en la artritis idiopática juvenil, en las que está indicado de inicio el tratamiento simultáneo con inmunosupresores y corticoides sistémicos ya que la enfermedad suele recurrir al bajar la dosis de éstos.

- *La coroidopatía serpinginosa* es otra entidad ocular con exploración oftalmológica característica que suele afectar a sujetos de edad media, con mayor frecuencia varones. Su pronóstico es variable con alto riesgo de afectación macular y se ha descrito como útil la triple terapia con corticoides, ciclosporina A y azatioprina¹².

- *La coroiditis multifocal* es otra entidad estrictamente ocular que cursa con panuveítis e importantes lesiones coroideas de mal pronóstico. Afecta a individuos más jóvenes que las anteriores enfermedades citadas, sobre todo a mujeres. Como en las anteriores, el diagnóstico se basa en la exploración oftalmológica y su pronóstico no es bueno. El tratamiento de elección

son los corticoides sistémicos y los inmunosupresores cuya respuesta es variable y, con frecuencia, poco eficaz. No por ello se debe dejar de tratar.

En algunos de estos tipos de uveítis, cuando son muy resistentes a los tratamientos habituales, se han usado los anti-TNF con éxito¹³. De hecho, con el aumento de la experiencia, se están ya encontrando casos también refractarios a anti-TNF en los que se podría especular con el uso de otros fármacos biológicos como tocilizumab o abatacept.

En conclusión, el reumatólogo, a través de su colaboración con el oftalmólogo en unidades multidisciplinarias, puede ofrecer servicios que van más allá del manejo de la patología reumática con enfermedad ocular asociada. De hecho, en dichas unidades, cada vez es más frecuente que el reumatólogo, un especialista en enfermedades sistémicas, trate a pacientes con enfermedades autoinmunes puramente oculares. Consideramos que este hecho enriquece nuestra especialidad y animamos a los especialistas en Reumatología no familiarizados con ellas a que profundicen en su conocimiento ya que su intervención puede ser decisiva para evitar la secuela

funcional que estas enfermedades producen que no es otra que la pérdida visual en pacientes jóvenes o edad media de la vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yoshimura T, Sonoda KH, Ohguro N, Ohsugi Y, Ishibashi T, Cua DJ, et al. Involvement of Th17 cells and the effect of anti-IL-6 therapy in autoimmune uveitis. *Rheumatology*. 2009; 48(4): 347-54.
2. Fernández-Melón J, Muñoz-Fernández S, Hidalgo V, Bonilla-Hernán G, Schlincker A, Cortés I, et al. Utility of a multidisciplinary unit of uveitis (Abstract). *Ann Rheum Dis* 2002; 61 (suppl 1):303.
3. Banares A, Jover JA, Fernandez-Gutierrez B, Benitez del Castillo JM, Garcia J, Vargas E, Hernandez-Garcia C: Patterns of uveitis as a guide in making rheumatologic and immunologic diagnoses. *Arthritis Rheum* 1997; 40:358-70.
4. Muñoz Fernández S, Martín Mola E. Cómo, cuándo y qué del tratamiento de la uveítis. *Seminarios de la Fundación Española de Reumatología* 2004; 5 (4): 169-79.
5. Muñoz Fernández S, Martín Mola E. Uveítis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006 Jun;20 (3):487-505.
6. Dougados M, van der Linden S, Leirisalo-Repo M, Huitfeldt B, Juhlin R, Veys E, et al. Sulfasalazine in the treatment of spondylarthropathy. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1995; 38:618-27.
7. Benitez-Del-Castillo JM, Garcia-Sanchez J, Iradier T, Banares A. Sulfasalazine in the prevention of anterior uveitis associated with ankylosing spondylitis. *Eye* 2000; 14:340-3.
8. Munoz-Fernandez S, Hidalgo V, Fernandez-Melon J, Schlincker A, Bonilla G, Ruiz-Sancho D, et al. Sulfasalazine reduces the number of flares of acute anterior uveitis over a one-year period. *J Rheumatol* 2003; 30:1277-9.
9. Muñoz-Fernández S, García-Aparicio AM, Hidalgo MV, Platero M, Schlincker A, Bascones ML, et al. Methotrexate: an option for preventing the recurrence of acute anterior uveitis. *Eye*. 2009; 23(5): 1130-3.
10. Damico FM, Kiss S, Young LH. Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Semin Ophthalmol* 2005; 20 (3): 183-90.
11. Vico Ruiz E, Santos Bueso E, Gerúndez Fernández JA. Uveítis posteriores oftalmológicas: síndromes de manchas blancas. En "Actualización en el tratamiento de las uveítis." Díaz Valle D, Méndez Fernández R, Benítez del Castillo Sánchez JM. Sociedad Española de Oftalmología 2007; pp 149-60.
12. Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, Holland GN, Jaffe GJ, Louie JS, et al. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. *Am J Ophthalmol* 2000; 130:492-513.
13. Pato E, Muñoz-Fernández S, Francisco F, Abad MA, Maese J, Ortiz A, Carmona L; Uveitis Working Group from Spanish Society of Rheumatology. Systematic Review on the Effectiveness of Immunosuppressants and Biological Therapies in the Treatment of Autoimmune Posterior Uveitis. *Semin Arthritis Rheum*. 2010 Jul 23. [Epub ahead of print].

Infecciones en pacientes en tratamiento con fármacos biológicos (parte I)

COLOMINA AVILÉS J*, FERNÁNDEZ CARBALLIDO C, JOVANÍ CASANO V, MARTÍN DOMENECH R, IBERO DÍAZ I

Servicio de Medicina Interna*, Unidad de Reumatología - Hospital General de Elda - Alicante

Correspondencia: Cristina Fernández Carballido - Unidad de Reumatología - Hospital General de Elda - Ctra. Elda a Sax, s/n 03600 Elda - Alicante

✉ soficarballido@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

En general, los pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas autoinmunes tienen un riesgo mayor de sufrir infecciones que la población general. La aparición de las infecciones se ha asociado tanto con factores derivados de la propia enfermedad como con sus tratamientos. Un problema a la hora de interpretar la causalidad en las infecciones es que se pueden dar simultáneamente varios de los factores que, de forma independiente, constituyen en sí mismos un riesgo de infección: a) la enfermedad en sí misma, y mayor será el riesgo cuánto más activa esté, más discapacidad genere o más marcadores de mal pronóstico tenga, b) los tratamientos administrados para controlarla y c) la comorbilidad. Además, y teniendo en cuenta que a mayor gravedad de la enfermedad aumenta la posibilidad de recibir más tratamientos y de mayor potencia, el problema de la atribución de la causalidad de la infección se complica aún más.

Al analizar los riesgos de infección en pacientes que reciben tratamientos biológicos hemos de tener en cuenta, pues, dos aspectos: el primero, el huésped, o lo que es lo mismo, el “riesgo basal” de infección de los pacientes, que por otra parte reciben tratamientos no biológicos para el control de su enfermedad (generalmente esteroides y/o FAME, o combinaciones de éstos); y el segundo, el riesgo derivado de los fármacos biológicos. Por último, hemos de comparar los riesgos de

infección entre ambos grupos para valorar si existe un incremento de riesgo en los pacientes con tratamientos biológicos tras ajustar por los factores que puedan influir.

En cuanto a los biológicos, la revisión estará fundamentalmente centrada en los fármacos con acción inhibidora del TNF α (anti-TNF), y de estos, especialmente infliximab (IFX), etanercept (ETA) y adalimumab (ADA), por ser aquellos en los que el volumen de información es mayor, aunque también se revisarán brevemente aspectos destacados de las infecciones en pacientes en tratamiento con anakinra (AKR), rituximab (RTX), abatacept (ABA), tocilizumab (TCL) o los nuevos anti-TNF (certolizumab y golimumab), que puedan ser diferenciales o de interés. La población analizada será fundamentalmente los pacientes con AR, aunque en ocasiones se han considerado datos de otras enfermedades inflamatorias, por ejemplo espondiloartritis, enfermedad de Crohn u otras.

INFECCIÓN Y ARTRITIS REUMATOIDE (AR) SIN TRATAMIENTO BIOLÓGICO

En estudios de cohortes de pacientes con AR realizados previamente a la aparición del tratamiento biológico, se ha documentado un incremento de la mortalidad respecto a la población general, de entre 1,5 y 2,5 veces, siendo la infección la segunda o tercera causa más frecuente de mortalidad, tras las neoplasias y/o la enfermedad cardiovascular. Como consecuencia de

ello, las tasas de mortalidad asociadas a infección en estos pacientes podrían ser, al menos, entre 4 y 6 veces mayores que las de la población general¹⁻⁹.

Se han identificado diversos factores asociados a la aparición de infección en los pacientes con AR. En un estudio reciente de Franklin et al¹⁰, en 2108 pacientes con poliartritis, incluidos en el *Norfolk Arthritis Register (NOAR)* entre 1990 y 1999 (de los que solo 7 recibieron un anti-TNF), se encontró que los pacientes con poliartritis tienen un RR de infección grave de 2,7 (IC95% 2-3,4), de septicemia de 4 (IC95% 2-7,8) y de infecciones respiratorias de 3,5 (IC95% 2,3-5,4). Las infecciones graves se asociaron en el análisis multivariante con la presencia de Factor Reumatoide (FR): RR 2 (IC95% 1,3-3), tabaquismo: RR 1,6 (IC95% 1,0-2,5) y el uso de glucocorticoides (GC): RR 2,2 (IC95% 1,5-3,4). Cuando los 3 factores estaban presentes el riesgo de hospitalización era 7 o más veces mayor que para el resto de la cohorte. Sin embargo este estudio incluye pacientes con poliartritis, de los que sólo el 60% cumplía criterios ACR de AR en los primeros 5 años.

En pacientes con AR, en un estudio retrospectivo de la cohorte de Rochester¹¹ (diagnosticados antes de 1994, por tanto antes del uso de biológicos), la tasa de infecciones que requirieron hospitalización fue superior a la de una cohorte control sin AR, con un RR de 1,83 (IC95% 1,52-2,21). Los mismos autores identificaron como

factores asociados con infección que precisó hospitalización: las comorbilidades (pulmonar, cerebral, alcoholismo, leucopenia), la enfermedad extraarticular, la capacidad funcional y el uso de GC¹².

En el caso concreto de los GC los resultados difieren en distintos estudios y con distintas poblaciones. Un metanálisis de 71 ECA, que incluía más de 2000 pacientes con diferentes enfermedades y tratados con GC y más de 2000 controles, encontró un RR de infección de 1,6 (IC95% 1,3-1,9; $p < 0,001$) en los pacientes con GC, sin aumentos en la tasa de infecciones en los pacientes con menos de 10 mg diarios¹³. Sin embargo, en otro estudio, con más de 16000 pacientes con AR, el riesgo de hospitalización por neumonía aparece desde dosis inferiores a 5 mg de Prednisona y se incrementa progresivamente con la dosis¹⁴. En la AR de reciente comienzo, la administración de 10 mg de prednisona en monoterapia versus placebo no se asoció con el aumento del riesgo de infección¹⁵.

INFECCIÓN Y ANTI-TNF

Para evaluar los riesgos de infección en pacientes que reciben anti-TNF se analizan a continuación los datos de: a) Ensayos clínicos aleatorizados (ECA) (incluyen pacientes muy seleccionados, son de corta duración en comparación con la exposición real en la práctica clínica y realizados con pequeño número de pacientes); b) Metanálisis de los ECA (aumentan el número de pacientes expuestos al aglutinar los anteriores, lo que puede aumentar las posibilidades de detectar efectos adversos) y c) Estudios observacionales de la práctica clínica, por tanto con pacientes no seleccionados (con comorbilidad, otros fármacos no permitidos en los ECA, lo que posiblemente modifique sus riesgos de infección respecto a los pacientes de los ECA) y con periodos de tratamiento más largos. En concreto, los registros nacionales suman un gran número de pacientes observados y con una larga exposición a los fármacos anti-TNF.

Pero además, para el análisis del riesgo, y puesto que partimos de una población con una tasa de infecciones ya incrementada a priori, puede ser necesaria la comparación con poblaciones con otra patología, o con la misma patología y sin tratamiento anti-TNF (controles), para calcular el riesgo de infección asociado a la patología o al tratamiento anti-TNF.

ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS (ECA)¹⁶⁻²⁸

En este caso existen, ya de por sí, limitaciones para el análisis de la infección. Primero, porque los artículos que presentan sus resultados no suelen informar del número de infecciones, al menos de las leves, o no las detallan (gérmenes responsables, tipo de infección, en qué dosis del tratamiento activo ocurren). Si suelen informar de los efectos adversos graves, las infecciones graves (salvo en el de Bathon²²) y de los fallecimientos.

En su mayoría, y en los 3 fármacos, no detectan un aumento significativo en la incidencia de infecciones graves respecto al comparador (que en unos casos es MTX y en otros placebo; habiendo un sólo ECA de los analizados que incluyó un grupo con otros FAME²⁶), otros sugieren que podría haber un riesgo aumentado y, sólo unos pocos han detectado un aumento significativo global.

En concreto en el ECA¹⁷ de St Clair, de IFX con MTX (en el que se incluyeron 1049 pacientes, con AR de reciente comienzo activa, de menos de 3 años de evolución, sin MTX previo, asignados en 3 grupos: uno con MTX y placebo, otro con MTX e IFX 3mg/Kg y otro con MTX e IFX 6mg/Kg). En los 2 brazos de IFX se produjeron más infecciones graves (5,6 y 5% respectivamente) que en los pacientes con MTX y placebo (2,1%), y todos los casos de neumonías y tuberculosis (TBC) ocurrieron en los grupos de IFX.

En el estudio de Keystone²⁷ (en el que se incluyeron 619 pacientes con AR activa, con respuesta inadecuada a MTX, randomizados a 40 mg de ADA cada 2 semanas (n=207), ADA 20 mg por semana (n=212) o a placebo

(n=200), con MTX concomitante) se detectó un aumento significativo de las infecciones graves ($p < 0,02$) en los pacientes con ADA (3,8%) vs. placebo (0,5%); siendo mayores en los de 40 mg cada 2 semanas (5,3%; $p < 0,01$).

En 4 ECA con anticuerpos anti-TNF y MTX^{17,19,26,27} (u otros FAME en 114 pacientes²⁶) vs. MTX (u otros FAME²⁶) se ha encontrado aumento significativo de las infecciones graves en al menos uno de los brazos de tratamiento anti-TNF. En los 2 ECA de IFX^{17,19} la mitad de los pacientes estaban con dosis altas y todos con MTX. En los de ADA estaban más de la mitad con MTX y el resto con otros FAME en uno de ellos²⁶, y en el otro todos con MTX²⁷.

Por último, en el estudio PREMIER²⁸, la incidencia de infecciones graves en el brazo de ADA y MTX fue de 2,9 por 100 pacientes-año vs. 0,7 por 100 pacientes-año ($p < 0,05$) en los de ADA en monoterapia.

La conclusión que se extrae de estos resultados es que las dosis más altas de anti-TNF, así como la combinación con MTX, se asocian a un mayor riesgo de infecciones graves.

Sin embargo, no proporcionan resultados concluyentes sobre los riesgos de infección, quizás porque son, de manera individual, pequeños y de corta duración para proporcionar datos útiles en efectos raros pero graves e incluyen habitualmente pacientes de "bajo riesgo".

Los ECA incluyen pacientes muy seleccionados y son de corta duración por lo que no necesariamente reflejan la realidad clínica diaria. Por los resultados de los ECA parece que los anticuerpos monoclonales, las dosis altas y la asociación con MTX aumentan el riesgo de infección.

Revisión de los Metanálisis de los ECA

Bongartz y colaboradores²⁹ realizaron una revisión sistemática (RS) que incluyó los artículos publicados hasta Diciembre 2005 de EMBASE; MEDLINE; Cochrane y los abstracts de EULAR

y ACR, encontrando 9 ECA que cumplían los criterios de inclusión: pacientes con AR (criterios ACR), aleatorizados a recibir un anticuerpo anti-TNF (con o sin FAME) versus placebo (con o sin FAME), durante al menos 12 semanas. Se incluyeron todos los ECA de IFX y ADA que cumplían estas condiciones (3.493 pacientes con anticuerpos monoclonales y 1.512 con placebo). Se identificaron 126 infecciones graves en los grupos de tratamiento con anticuerpos anti-TNF y 26 en los controles. Los datos publicados y los de la base de datos de la FDA diferían en 2 casos no comunicados, siendo ambos incluidos para el análisis tras su verificación con los patrocinadores. El riesgo de infección grave en los pacientes con anti-TNF fue superior al de los pacientes con placebo, con una OR de 2,0 (IC95% 1,3-3,1), que fue consistentemente significativa tras la aplicación de 4 modelos diferentes de análisis. En el análisis estratificado por dosis se obtuvo una OR agrupada respecto al placebo de 2,3 para las dosis altas y de 1,8 para las dosis bajas, si bien la comparación entre ambos grupos de dosis no fue significativa ($p=0,07$), con un número necesario para la aparición de una infección grave (o NND, número necesario para dañar) de 59 (39-125), para una duración del tratamiento de 3 a 12 meses.

Sin embargo, este metanálisis fue criticado por los epidemiólogos del British Society of Rheumatology Biologics Registry (BSRBR)³⁰, tanto por su forma como por sus métodos, o por no incluir el ETA, que sin embargo era en 2006 el fármaco más utilizado en el Reino Unido y el segundo más usado en España (en Informe BIOBADASER de Diciembre 2006, suponía el 32% de los pacientes del registro, más del doble de los pacientes con ADA). Por otro lado, y a diferencia de los cánceres, es más difícil estandarizar la recogida de las infecciones entre diferentes ECA y la decisión de hospitalizar a un paciente en un ECA puede ser diferente en función de su respuesta, del ECA y del brazo de tratamiento.

El siguiente metanálisis publicado es un complejo estudio³¹, consistente en una RS, de la eficacia y seguridad de los 3

anti-TNF e incluye además un análisis económico y de coste-efectividad. Con la RS hasta Febrero 2005, incluyó 29 ECA (9 con IFX, 9 con ADA y 11 con ETA). En este caso se incluyen ECA de todo tipo y duración así como ECA en que los fármacos se administraron por vías distintas de las habituales, por lo que los estudios son de gran heterogeneidad.

Resumiendo los resultados, respecto a las infecciones graves, en el caso de IFX, para todas las dosis se encontró un RR de infección de 2,74 (IC95% 1,12-6,70); $p<0,05$; con un NND de 25 (17-100), pero cuando sólo se analizaron las dosis recomendadas no fue significativo, con un RR 1,32 (IC95% 0,74-2,35). En el caso de ADA, el RR para todas las dosis fue de 2,27 (IC95% 1,0-5,18); $p<0,05$; y para las dosis recomendadas fue de RR 2,35 (IC95% 1,03-5,34); $p<0,05$; y en el caso de ETA el RR fue de 0,77 (IC95% 0,37-1,48), resultando no significativo.

En el metanálisis de Alonso-Ruiz³², la RS hasta Octubre 2006 incluyó 13 ECA: 4 con IFX (2581 pacientes), 4 con ETA (1.637 pacientes) y con 5 con ADA (2.869 pacientes), de al menos 24 semanas de duración. Se excluyeron los ECA con tratamientos administrados por vías que no son las recomendadas o que no incluyeran al menos un brazo de tratamiento con las dosis recomendadas. En total sumaban 7.087 pacientes con AR activa. Sólo se incluyeron en el análisis datos publicados y la calidad de los estudios fue moderada-alta (puntuación en escala de Jadad de 3 a 5), excepto en uno²². La información de las infecciones graves estaba presente en todos menos uno²², aunque algunos no hacían constar la atribución de las infecciones a un grupo concreto de dosis del anti-TNF. Los pacientes que recibieron IFX presentaron mayor número de infecciones ($p=0,004$), pero la estimación combinada de los 3 fármacos no detectó diferencias con respecto al placebo. Por otro lado, la tasa de infecciones graves no fue superior, ni para cada fármaco ni al agrupar los 3 anti-TNF, respecto al placebo. En los pacientes tratados con

IFX en dosis altas hay un riesgo aumentado (asumiendo que no se menciona en qué grupo de dosis estaban las 22 infecciones graves de un ECA¹⁶), con un RR 2,34 (IC95% 1,27-4,32; $p=0,006$), y un NND 40 (26-91). En los pacientes con ADA no se pudo calcular, porque no se comunicó la dosis empleada en los pacientes con infecciones graves de los 2 ECA con dosis altas^{24,25}. En el análisis combinado de los 2 anticuerpos (IFX y ADA) el RR de infección grave fue de 1,49 (IC95% 1,01-2,2), con un NND 61 (41-126).

En otro estudio se realizaron simultáneamente métodos metaanalíticos y análisis agrupados³³. Con una RS hasta diciembre 2007, evaluó 18 ECA que hubieran incluido más de 30 pacientes con AR, durante más de 10 semanas (8808 pacientes con AR). En las dosis recomendadas no se detectó un incremento en las infecciones graves (OR 1,21; IC95% 0,89-1,63) ni en la mortalidad (OR 1,39; IC95% 0,74-2,62). Sin embargo, cuando se analizaron por separado los tratamientos en dosis altas (2-3 veces superiores a las recomendadas) se objetivó un aumento de las infecciones graves, con una OR 2,07; (IC95% 1,31-3,26) por el método meta-analítico no ajustado y una OR 1,83 (IC 95% 1,18-2,85) por análisis agrupado; pero no se detectó en el metanálisis ajustado por exposición (OR 1,99; IC95% 0,90-4,37). Se detectó que el riesgo de infección grave disminuía con el aumento de la duración del ECA (meta-regresión; $p=0,035$), con una OR estimada para infecciones graves de 2.08 en los ECA de 12 semanas de duración y 0.97 en los ECA de 104 semanas.

En los metanálisis se detecta un aumento del riesgo de infecciones graves, especialmente en las dosis altas y con el uso de los anticuerpos monoclonales (aunque ETA no siempre se ha incluido en los análisis y no se ha usado en dosis más altas), que disminuye con el aumento de la duración del tratamiento.

Estudios observacionales de la práctica clínica/Registros nacionales

Varios registros nacionales han comunicado resultados del análisis de la incidencia y las causas de infección en pacientes en tratamiento biológico en condiciones de práctica clínica diaria.

Así, en el registro alemán RABBIT, con una tasa de infecciones de 64 por 1000 pacientes-año, el RR ajustado para infecciones graves es de 2,16 en el caso de ETN y 2,13 para IFX. Las infecciones más frecuentes son las respiratorias (2,4-4,7 vs. FAME), de la piel y partes blandas³⁴. En el registro español, BIOBADASER, la tasa comunicada es de 56 por 1000 pacientes-año, con una IRR versus EMECAR (sin biológicos) de 1,98 (1,53-2,61; $p < 0,001$), siendo las más frecuentes las de piel y partes blandas (24%) y las respiratorias altas (26%) y bajas (18%)³⁵. En el británico, la tasa fue 53 por 1000 pacientes-año y las más frecuentes las respiratorias bajas (21/1.000 pacientes-año), piel y partes blandas (12/1.000 pacientes-año), hueso y articulaciones (7/1.000 pacientes-año) y urinarias (5/1.000 pacientes-año). Sin embargo, en este registro no encontraron diferencias entre ambos grupos (TNF vs. control) en la gravedad de las infecciones, con un IRR de infecciones graves, ajustada por el riesgo basal, de 1,03 (0,68-1,57), aunque cuando se agruparon las infecciones de la piel y partes blandas el IRR era de 4,28 (1,06-17,17) y encontraron 19 infecciones por bacterias intracelulares, todas en anti-TNF³⁶. En un artículo posterior los mismos autores se plantean que es posible que los resultados previos sean debidos a la consideración como “periodo en riesgo” solo de aquel en el que el paciente está en tratamiento, siendo posible que continúe el riesgo de infección durante un intervalo de tiempo después de haberlo finalizado, pudiendo variar dicho intervalo entre fármacos, en función de su vida media. Para ello, aplican 2 modelos adicionales con diferentes “periodos en riesgo” sin encontrar cambios significativos en los IRR ni entre anti-TNF vs. FAME ni

entre los 3 anti-TNF³⁷. No obstante, si consideran solo los primeros 90 días de exposición, la tasa de infecciones graves para el conjunto de los anti-TNF está significativamente aumentada, con un IRR de 4,6 (IC95% 1,8-11,9). De modo parecido, en el registro sueco de biológicos ARTIS³⁸ se calcularon los riesgos de hospitalización por infección asociados con el uso de anti-TNF, en una cohorte de 44.946 pacientes con AR, estando el RR de infección incrementado sólo durante el primer año de tratamiento anti-TNF (RR 1,43; IC95% 1,18-1,73), sin aumento del riesgo a partir del segundo año (RR 1,15; IC95% 0,88-1,51) o en pacientes con más de 2 años de tratamiento anti-TNF (RR 0,82; IC95% 0,62-1,08).

En los registros americanos se han obtenido resultados contrapuestos. En uno de ellos, de 15597 pacientes con AR que iniciaron algún FAME³⁹ no se ha constatado un aumento del riesgo de infecciones graves que requirieran hospitalización con los anti-TNF, comparados con MTX, con un RR 1,0 (IC95% 0,6-1,7), aunque este estudio sí detectó una asociación de las infecciones con el uso de esteroides y sus dosis. Otros estudios americanos, sin embargo, sí han detectado incremento del riesgo de infección. Curtis⁴⁰ comunica una razón de riesgo de infección en pacientes con anti-TNF de 1,9 (IC95% 1,3-2,8) comparados con los pacientes que recibieron sólo MTX; y Greenberg⁴¹, en los pacientes del registro CORRONA, también detecta un incremento del riesgo con el uso de anti-TNF: IRR 1,52 (IC95% 1,3-1,78), comparado con otros FAME, no MTX, así como un aumento del riesgo de las infecciones oportunistas (IRR 1,67 (IC95% 0,95-2,94), $p=0,08$) que parece, pues, no ser significativo, aunque los autores lo mencionen como relevante. En este estudio también se detecta una asociación de los GC con el aumento de las infecciones oportunistas y de todas ellas con dosis mayores a 10 mg de prednisona.

En el registro británico, la probabilidad de morir por una infección grave en los pacientes con anti-TNF, tras

ajustar por diferencias en las características basales, no fue diferente a la de los pacientes con FAME (OR 0,60; IC 95% 0,17-2,13). En el estudio español no se detecta tampoco incremento de la tasa de mortalidad por infección: 0,52 (IC95%; 0,21-1,29). En los registros español³⁵ y sueco⁴² sí se ha comunicado un descenso de la mortalidad, en este caso global, en pacientes con anti-TNF con una tasa y razón de riesgo respectivas de 0,32 (IC95% 0,20-0,53) y 0,65 (IC95% 0,46-0,93), siendo el efecto del estudio sueco significativo sólo para las mujeres.

La mayoría de los registros han detectado un aumento de las infecciones en los pacientes con anti-TNF, que es mayor en los primeros meses de tratamiento.

Sin embargo, no se ha comunicado un aumento en la mortalidad relacionada con la infección, detectando en algunos un descenso de la mortalidad global en los que reciben anti-TNF.

Las infecciones más frecuentes son las respiratorias, las de la piel y partes blandas.

INFECCIONES BACTERIANAS

Las infecciones son el principal efecto adverso y la primera causa de fallecimiento en el registro español BIOBADASER⁴³. Las infecciones más frecuentes son las infecciones del tracto respiratorio superior^{34,43-44}, que también son las más frecuentes en la población general. En comparación con los pacientes de EMECAR los pacientes en tratamiento con anti-TNF tienen menor riesgo de mortalidad global, (tasa de mortalidad 0,32 (0,20-0,53), pero mayor riesgo de infección, con un RR de 1,6³⁵.

Puede existir una predisposición genética en ciertos pacientes con AR, con polimorfismos en los genes del TNF-alfa, linfotoxina-alfa o receptores gamma-FC⁴⁵; por ejemplo, los homocigotos GC rs3761847 TRAF1/C5 parecen tener mayor riesgo de mortalidad por cáncer y sepsis independientemente

te de la severidad de la enfermedad y de las comorbilidades relevantes de riesgo cardiovascular⁴⁶.

A diferencia de la certeza del incremento de las infecciones oportunistas como las producidas por micobacterias asociadas al uso de los fármacos anti-TNF⁴⁷, los datos son controvertidos respecto al aumento del riesgo de infecciones bacterianas comunes. Unos estudios las constatan y otros no^{36, 40,44,48}. La propia enfermedad (AR), sobre todo su actividad y secuelas, condiciona mayor riesgo; a esto debemos sumarle los riesgos dosis-dependiente de los GC¹⁴, la edad^{39,49} y las comorbilidades como las enfermedades pulmonares crónicas, tabaquismo^{11,12} y la diabetes⁴¹. El antecedente de infección previa fue un predictor de las infecciones subsiguientes⁴¹. MTX frente a otros FAME produjo mayor número de infecciones, de manera semejante a los anti-TNF, pero su combinación no fue aditiva y el riesgo fue similar al uso individual de cada fármaco⁴¹. Una revaloración de los datos del registro británico realizada por Dixon encontró un mayor riesgo de infecciones bacterianas en los primeros 90 días de anti-TNF³⁷. Datos similares ofrecen el grupo de Curtis con un riesgo de hospitalización por infección 4 veces mayor en los 6 primeros meses de tratamiento con anti-TNF⁴⁰.

Es complicado diferenciar la proporción de riesgo atribuible a los anti-TNF frente a las añadidas por otros fármacos, la propia enfermedad de base, la edad y las comorbilidades⁴⁹.

En algunos estudios de seguimiento en pacientes con AR, los GC aumentan el riesgo de hospitalización por neumonía e infecciones oportunistas, de un modo dosis-dependiente, pero no ocurre así los anti-TNF¹⁵. A partir de 10 mg diarios de prednisona aumenta el riesgo global de infección⁴¹. Por tanto, una recomendación para reducir el riesgo de infecciones sería usar las dosis de GC más bajas y el menor tiempo posible⁵⁰.

Infecciones bacterianas oportunistas excluidas las micobacterias

La incidencia de infecciones oportunistas es baja⁵¹. La listeriosis es la infec-

ción bacteriana granulomatosa oportunista más frecuente tras las micobacterias⁵². La *Listeria sp* causa principalmente meningoencefalitis y sepsis, aunque también artritis³⁶; es una infección rara pero de mortalidad elevada (15-30%)⁵¹. Mayoritariamente son pacientes de más de 60 años⁵³, y se asocia al uso de IFX más que de ETA⁵², y se produce, generalmente, tras recibir 3 dosis del fármaco⁵⁴.

Han sido comunicadas una docena de infecciones por nocardia, 11 de ellas con IFX^{52,55,56}.

Infecciones bacterianas graves por gérmenes habituales

La infección grave suele definirse como la que requiere hospitalización, administración de antibióticos intravenosos para su curación o es causa de fallecimiento^{36,39}. Las más frecuentes son las infecciones de las vías respiratorias bajas, las infecciones de piel, de partes blandas y las infecciones del tracto urinario^{35-36, 43-44,48}.

Recientemente el registro francés Research Axed on Tolerance of Biotherapies (RATIO) comunicó 10 casos consecutivos de legionelosis en el año 2004, deduciendo que los pacientes en tratamiento con anti-TNF tenían un elevado riesgo respecto a la población general, pero apenas se han descrito casos anecdóticos^{57,58}. No obstante, si la legionelosis tuviera una prevalencia alta en Francia y puesto que las infecciones respiratorias bajas son la principal causa de infecciones graves, sería esperable una mayor incidencia de casos frente a otros países o regiones, al igual que ocurre con la histoplasmosis o coccidiomicosis en EEUU⁵⁴. En BIOBADASER se registraron 6 casos de legionelosis hasta diciembre de 2006⁴³.

Se ha comunicado la posible relación de ADA con 4 casos de sinusitis, pero la sinusitis es una patología relativamente frecuente en la población general⁵⁹.

Se han descrito algunas infecciones por *Salmonella*, como septicemias, artritis o gastroenteritis^{36, 60, 61}, pero no se

producen de manera alarmante, a pesar de haberse detectado una disminución de la producción de interferón gamma y de la expresión del receptor Toll-like 4 en dos pacientes con septicemia⁶².

En el registro español, *S. aureus* fue el tercer germen causante de infecciones (56 aislamientos o 5,2%) tras el virus del herpes simple (8,9%) y *M. tuberculosis* (5,5%)⁴³. Los fármacos anti-TNF no aumentaron el estado de portador nasal/oral de *S. aureus* excepto cuando se asociaron a MTX; esto contrasta con estudios previos donde los pacientes con AR tenían tasas superiores de colonización frente a sujetos sin AR⁶³.

Infecciones postoperatorias ortopédicas

Diversos trabajos han investigado la relación de la inhibición del TNF y el riesgo de infecciones graves postoperatorias ortopédicas, en pacientes con AR fundamentalmente. Estudios todos retrospectivos, no aleatorizados, con pocos casos, excepto uno, que es el único con un grupo control⁶⁴ y con resultados contradictorios⁶⁴⁻⁷⁰. Posiblemente nunca se pueda realizar un estudio bien diseñado para responder sobre el riesgo de infección postoperatoria de los anti-TNF debido a la relativa rareza de esta complicación, presencia de múltiples sesgos (severidad de la enfermedad de base, comorbilidades, otros inmunosupresores), estándares de cuidado diferentes según hospitales, variados tipos y localización de la cirugía, y diferentes definiciones y métodos de detección de la infección quirúrgica⁷¹. A pesar de la falta de datos definitivos, la prudencia se impone entre los expertos y comités que recomiendan la suspensión del fármaco biológico en función de su semivida plasmática en la cirugía mayor electiva: 2-4 semanas para IFX, RTX y ADA⁷²; al menos 2 semanas ETA y al menos 4 semanas IFX y ADA⁷³ o también: 3-5 semi-vidas plasmáticas, que equivale a 2 semanas para ETA, 4, pero preferiblemente 8 semanas para IFX y 4-6 semanas para ADA⁷⁴. Los fármacos podrán reiniciarse cuando no se ha producido ningun-

na infección y una vez comprobada la correcta cicatrización de la herida, es decir alrededor de los 10-14 días del postoperatorio, pues existen algunas dudas sobre la interferencia de los anti-TNF sobre la cicatrización^{64,74}. La interrupción del biológico puede exacerbar la enfermedad de base en uno de cada 13 pacientes, pero este peligro parece más aceptable que la morbilidad, secuelas y costes que producen las infecciones quirúrgicas, especialmente las protésicas⁷¹.

Diversos consensos de utilización de biológicos en enfermedades inflamatorias articulares no recomiendan la combinación de biológicos pues aumentan las infecciones bacterianas graves. Tampoco se recomienda su inicio si existe una infección grave, y debe suspenderse cuando aparezca una complicación infecciosa seria^{75,76}.

INFECCIONES POR MICOBACTERIAS

Mycobacterium tuberculosis (MT)

El riesgo de adquirir infecciones granulomatosas está incrementado en pacientes sometidos a tratamientos anti-TNF, pues el TNF es importante para la formación de los granulomas y la contención de microorganismos intracelulares⁷⁷. IFX depleciona el número de linfocitos CD8+ TEMRA disminuyendo la actividad de la granulosa que es fundamental en la respuesta frente a patógenos intracelulares como *MT*⁷⁸. Diversos estudios animales confirman la importancia del TNF para el control de la infección tuberculosa⁷⁹⁻⁸¹. Los estudios clínicos en humanos han evidenciado este aumento y la profilaxis de la infección tuberculosa latente (ITL) ha disminuido la incidencia⁸². Los riesgos de desarrollar una infección tuberculosa activa (ITA) dependen de la prevalencia en cada población de la ITL, de los fármacos inmunosupresores y de otras características del huésped⁸³.

Epidemiología

Las tasas de ITA en España en el año 2000 fueron de 21 casos por 100000 habitantes frente a 6,2/100000 en EEUU. A diferencia de EEUU, en Suecia los pacientes con AR tienen un

riesgo doble de desarrollar TBC frente a la población general, éste fue cuádruple si recibieron anti-TNF⁸⁴. De manera significativa los pacientes con AR de la cohorte EMECAR tuvieron unas tasas de 95 casos/100.000 habitantes, atribuible a los tratamientos inmunosupresores. Estas tasas ya altas se dispararon con la introducción de los anti-TNF, en los enfermos del registro español BIOBADASER, situando la incidencia en el año 2000 en 1.893/100.000 habitantes, y 1.113/100.000 habitantes en el 2001⁴⁷. De manera similar los pacientes tratados con IFX multiplicaron los casos de TBC en EEUU hasta 52,5 casos por 100.000 habitantes⁸⁵.

Se han declarado más casos de TBC con el uso de IFX y ADA que con ETA, y se ha postulado que las causas son diferencias farmacocinéticas o de sus mecanismos de acción⁸⁶⁻⁸⁹. Wallis sostiene que casi el 50% de casos con ETA son nuevas infecciones mediante un estudio matemático aplicando la simulación de Monte Carlo (modelo de Markov)⁹⁰. Recientemente el registro francés RATIO evidencia de manera significativa más casos de TBC con IFX y ADA que con ETA⁹¹. Y aunque no existan estudios comparativos entre estos fármacos, la información apunta a que los anticuerpos monoclonales producen más infecciones tuberculosas que los receptores solubles frente al TNF.

Los corticoides, per se, ya comportan mayor riesgo de contraer TBC, que es dosis-dependiente; también el tabaquismo, la bronquitis crónica, el enfisema y el asma⁸³. Tan importante o más son las tasas de TBC en la población de base⁹² que condicionan el riesgo junto con los otros factores individuales.

De la precocidad (90 días) de las infecciones asociadas a IFX se deduce que se trata de una reactivación de una enfermedad latente previa; ETA se cree que facilitaría infecciones de novo, porque el plazo medio fue de 9 meses, pero, sin la realización de estudios moleculares, es sólo una hipótesis^{52,93}. Es evidente que si la profilaxis ha funcionado es debido a que una parte importante de las infecciones son reactivaciones.

Clinica

Un hallazgo de las infecciones tuberculosas en estos pacientes es la proporción elevada de presentaciones atípicas, infecciones diseminadas y formas extrapulmonares^{52,91,94}, lo cual es característico de enfermos inmunodeprimidos, como los pacientes con SIDA. Así pues, los clínicos deben estar alerta ante fiebre o tos persistente o la presentación de adenomegalias. Como se ha dicho, las infecciones tuberculosas con IFX son más precoces que con ETA, pero el riesgo de nuevas infecciones es menor pero constante a lo largo del tiempo^{52,95}. El proceso diagnóstico debe ser lo más rápido posible, frecuentemente con técnicas invasivas⁹⁶, porque el retraso conlleva una mayor mortalidad.

Infección tuberculosa latente

No hay una prueba estándar para diagnosticar la ITL. La prueba tradicional ha sido y es el Mantoux, o prueba cutánea de la tuberculina, que mide la intradermorreacción a la inoculación de derivado de proteínas purificado (PPD) que es una mezcla con más de 200⁹⁷ proteínas de *M. tuberculosis*. Como estas proteínas también se hallan en otras micobacterias, el Mantoux tiene poca especificidad en pacientes vacunados con el bacilo de Calmette-Guerin (BCG)⁹⁸. Su utilidad depende de la edad a la que se fue vacunado o revacunado con BCG y la incidencia de TBC en el país de origen⁹⁹. Si la vacuna fue administrada antes del año de vida su efecto sobre el Mantoux es mínimo a los 10 o más años. Las vacunaciones después del año de edad tienden a producir reacciones de Mantoux mayores y más persistentes¹⁰⁰. La sensibilidad de la prueba se afecta por la inmunodepresión o por el uso de fármacos inmunosupresores, frecuentemente administrados a pacientes con AR. Por ello, el Mantoux debe realizarse al diagnóstico de la enfermedad reumática y antes de administrarse cualquier inmunosupresor¹⁰¹. Otras limitaciones son la necesidad de una segunda visita para la lectura y la variabilidad subjetiva de la medida por diferentes

observadores¹⁰². Los pacientes con AR tienen menor positividad del Mantoux y menor tamaño de la induración¹⁰³. La frecuencia de la anergia es la base de que la British Thoracic Society (BTS) no recomiende el Mantoux en los pacientes inmunodeprimidos¹⁰⁴. En estos la profilaxis se valorará en función del riesgo/beneficio individual (Tabla 1).

En un intento de mejorar la sensibilidad, la SER recomienda en caso de negatividad del Mantoux (<5 mm) repetir la prueba en 7-10 días, actuando esta segunda inyección como dosis de recuerdo (Booster) en pacientes con pérdida de reactividad cutánea. De esta manera se aumenta la sensibilidad, dando positiva la prueba en un 8% adicional de sujetos¹⁰⁵. Varios pequeños estudios han demostrado conversiones del Mantoux o mejorías en la reactividad del test (hasta en un tercio de pacientes) en el seguimiento de tratamientos con anti-TNF¹⁰⁶⁻¹⁰⁸; no se asoció a exposición ni desarrollaron ITA, por lo que podría deducirse que significan una mejoría de reactividad a antígenos micobacterianos mediada por los fármacos anti-TNF. Los test de anergia no se recomiendan dada la ineficacia demostrada en otros pacientes inmunocomprometidos, como los infectados por el VIH¹⁰⁹.

En los últimos años se han desarrollado varias pruebas ex-vivo de detección de interferón gamma (IFN- γ) (IGRAS, en inglés) en sangre periférica que mide las respuestas a dos antígenos específicos de *Mycobacterium tuberculosis*: la diana antigénica 6 de secreción precoz (ESAT-6) y la proteína 10 del filtrado de cultivo (CFP-10)⁹⁸. Actualmente existen 2 tipos de pruebas comerciales: QuantiFERON-TB Gold-In Tube[®] (QFT-IT) y T-SPOT.TB^{®110}. Dos recientes metaanálisis^{111,112} concluyen que T-SPOT.TB[®] es más sensible que el Mantoux y que QFT es más específico y no se afecta por la vacunación previa con BCG. En pacientes reumatológicos que van a ser tratados con agentes biológicos existen pocos estudios y con escasos pacientes para poder extraer conclusiones, pero el número de publicaciones se está incrementando rápidamente¹¹³⁻¹²⁴. Estos esca-

TABLA 1

VALORACIÓN DE LA PROFILAXIS EN FUNCIÓN DEL RIESGO/BENEFICIO INDIVIDUAL	
Riesgo de toxicidad hepática	Riesgo de ITL
Edad >35 años	TBC previa
Enolismo	Inmigración reciente de países con alta prevalencia de TBC
Hepatopatías previas	Contacto reciente con paciente bacilífero
Fármacos hepatotóxicos	Profesionales sanitarios
	Usuarios drogas parenterales
	Pacientes VIH
	Diabetes, leucemia, linfoma, cáncer de pulmón, cabeza y cuello

sos datos sugieren que los IGRAS tienen potencial como instrumento para mejorar el manejo de la TBC en pacientes candidatos a terapia biológica en poblaciones con baja prevalencia y con tasas bajas de resultados indeterminados¹²⁵. El tratamiento con agentes biológicos puede disminuir la reactividad de los IGRAS, así que no está claro la utilidad de los IGRAS como técnica de seguimiento^{116,119,126}. En la actualidad es controvertido si la edad disminuye o no la positividad del QFT-IT^{117,124}.

Algunos autores creen prudente realizar el Mantoux junto con un IGRAS para ofrecer profilaxis a todos los pacientes, tanto Mantoux +/IGRAS -, como IGRAS +/Mantoux -¹²⁷. Está por determinar el significado de las reversiones, conversiones, los resultados indeterminados (más frecuentes en poblaciones inmunodeprimidas), los puntos de corte y su valor como pruebas predictivas de desarrollar ITA¹¹¹. Maeda propone reducir el umbral de positividad a 0,1 IU/ml de IFN en vez de 0,35 IU/ml del QFT-G para mejorar su sensibilidad y reducir los resultados indeterminados¹²⁸.

En sujetos inmunocompetentes expuestos a un paciente bacilífero la profilaxis con 6 meses de INH sólo revirtió el 25% de de los QFT-G positivos¹²⁹. Además, algunos pacientes QFT-G negativos han desarrollado ITA¹³⁰. Se ha com-

probado que el QFT-2G puede seguir siendo positivo en un 31% de sujetos tratados correctamente de TBC pulmonar 30-40 años después¹³¹. Un panel de expertos suizos recomienda los IGRAS como cribado en todos los sujetos que van a recibir anti-TNF¹³². El comité canadiense cree que los IGRAS pueden ser útiles en sujetos inmunodeprimidos con Mantoux negativo¹³³. La SER en su Consenso no menciona estos tests⁷⁶.

Independientemente de las opiniones, las respuestas a estas preguntas precisan la realización de estudios longitudinales a largo plazo, con suficientes sujetos de diversas poblaciones¹³⁴⁻¹³⁶.

Profilaxis

La profilaxis protege alrededor del 70% de los casos, cuando se administran 9 meses de isoniacida (INH); otras pautas diferentes o menor duración de INH son menos eficaces: INH 6 meses (60%); INH y rifampicina 3 meses (3HR) (50%)¹⁰¹. Sin embargo, un metanálisis de 2005 que incluyó 5 ECA concluía que 3HR era equivalente a 6-9 meses de INH en términos de eficacia, efectos adversos y mortalidad, con las ventajas añadidas de facilitar un mejor cumplimiento y un coste similar¹³⁷. Recientemente Menzies et al han descrito los resultados de 4 meses de rifampicina (4R) frente 9 meses de INH, provocando 4R menos efectos

TABLA 2

INDICACIONES DE PROFILAXIS CON INH EN PACIENTES REUMATOLÓGICOS ANTES DE INICIAR TRATAMIENTO CON ANTI-TNF

Antecedentes de tuberculosis no tratada o mal tratada o contacto reciente con persona bacilífera

Radiografía de tórax con cambios sugestivos de TBC residual:
- tractos fibrosos apicales
- adenopatías calcificadas

Mantoux de 5 mm o mayor de diámetro o tras dosis de refuerzo a los 7-10 días (si el Mantoux fue negativo inicialmente)

Micobacterias no tuberculosas (MNT)

En Estados Unidos y Canadá las infecciones por micobacterias atípicas parecen ser más frecuentes que las tuberculosas a tenor de un reciente artículo¹⁵⁶, siendo el principal agente *Mycobacterium avium complex* que igualó las infecciones por *M. tuberculosis*. Un 43% de los pacientes tomaba MTX y/o GC al mismo tiempo. Los autores explican este predominio de las micobacterias atípicas por la baja prevalencia de TBC en su medio, la profilaxis con INH y un posible incremento de su incidencia. Las MNT suelen afectar a mujeres ancianas con AR¹⁵⁶.

Farhat y colaboradores opinan que las MNT no son una causa clínicamente relevante de falsos positivos del Mantoux, excepto en poblaciones con alta prevalencia de sensibilización a MNT y muy baja prevalencia de TBC, como ocurre en algunas zonas de Estados Unidos¹⁵⁷. No existen pruebas de cribado, el tratamiento es difícil y los resultados suelen ser desalentadores¹⁵⁸.

La opinión de los expertos es dar anti-TNF si la enfermedad por MNT está controlada adecuadamente con tratamiento¹⁵⁹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goodson NJ, Wiles NJ, Lunt M, Barrett EM, Silman AJ, Symmons DP. Mortality in early inflammatory polyarthritis: cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46(8):2010-9.
2. Sihvonen S, Korpela M, Laippala P, Mustonen J, Pasternack A. Death rates and causes of death in patients with rheumatoid arthritis: a population-based study. *Scand J Rheumatol*. 2004;33(4):221-7
3. Mikuls TR, Saag KG, Criswell LA, Merlino LA, Kaslow RA, Shelton BJ et al. Mortality risk associated with rheumatoid arthritis in a prospective cohort of older women: results from the Iowa Women's Health Study. *Ann Rheum Dis*. 2002; 61(11):994-9.
4. Riise T, Jacobsen BK, Gran JT, Haga HJ, Arnesen E. Total mortality is increased in rheumatoid arthritis. A 17-year prospective study. *Clin Rheumatol*. 2001; 20(2):123-7.
5. Symmons DP, Jones MA, Scott DL, Prior P. Longterm mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well. *J Rheumatol*. 1998;25(6):1072-7.
6. Allebeck P. Increased mortality in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1982;11(2):81-6.
7. Kroot EJ, van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, Prevoo ML, Van 't Hof MA, van De Putte LB et al. No increased mortality in patients with rheumatoid arthritis: up to 10 years of

adversos y mejor cumplimiento¹³⁸; estos resultados justifican un estudio de mayor envergadura para demostrar al menos la misma eficacia. Un interesante estudio cuyos datos se esperan para finales de 2010 combina INH con rifapentina semanal durante 12 semanas¹³⁹. Otras opciones experimentales combinan moxifloxacino¹⁴⁰. La experiencia española con 9H resultó en toxicidad grave sólo en el 1% de los pacientes¹⁴¹. MTX suele tolerarse bien con INH¹⁴².

También se han documentado fracasos en la profilaxis, pero el método de control del cumplimiento no se especificó, es decir no podemos asegurar una buena adherencia¹⁴³; tampoco es descartable que se tratara de nuevas infecciones. En la cohorte BIOBADASER el principal factor de riesgo de desarrollar TBC fue no seguir las recomendaciones de profilaxis con INH cuando estaban indicadas, con una incidencia de RR de 7¹⁰⁵. En la Tabla 2 se exponen las indicaciones de la profilaxis para la ITL

No se ha estudiado en ningún ECA cuánto tiempo se debe retrasar el tratamiento con anti-TNF al iniciar la profilaxis con INH, pero parece razonable demorarlo 1 mes, habida cuenta de la eficacia demostrada con esta pauta en el registro español¹⁴⁶.

Tratamiento

El tratamiento recomendado es el mismo que en la población inmunocompetente^{101,144}. El diagnóstico de ITA obliga a suspender el fármaco anti-

TNF, hasta completar el tratamiento de la tuberculosis¹⁴⁵. Si la actividad de la enfermedad de base lo justifica se recomienda reiniciar el anti-TNF tras al menos 2 meses de tuberculostáticos¹⁰¹. Después de finalizar el tratamiento tuberculostático parece seguro reintroducir el fármaco anti-TNF en caso necesario cuando la enfermedad de base rebrota^{146, 147}; no obstante la información es escasa (9 pacientes, seguimiento medio 31 meses; rango 17-60 meses). En pacientes VIH + en tratamiento tuberculostático la introducción de ETA fue segura¹⁴⁸.

La información disponible sobre hepatotoxicidad del tratamiento tuberculostático y FAME es escasa¹⁰¹, así que debe monitorizarse analíticamente de forma mensual¹⁴⁹.

Un evento a tener en cuenta es el llamado síndrome de reconstitución inmune (SRI) tras la suspensión del anti-TNF. El cuadro es bien conocido en pacientes VIH con TBC a los que se administra tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) y consiste en un empeoramiento de la clínica previa (fiebre, infiltrados pulmonares, adenomegalias, etc), y se trata con antiinflamatorios o corticoides¹⁵⁰. Aunque descrito en pacientes reumatológicos, es poco frecuente¹⁵¹⁻¹⁵². Existen 2 casos clínicos en los que el anti-TNF resolvió el SRI: en uno IFX fue empleado como terapia al fracasar los GC y en otro la reinstauración de ADA controló los síntomas¹⁵³⁻¹⁵⁴.

- follow up from disease onset. *Ann Rheum Dis.* 2000; 59(12):954-8
8. Kvalvik AG, Jones MA, Symmons DP. Mortality in a cohort of Norwegian patients with rheumatoid arthritis followed from 1977 to 1992. *Scand J Rheumatol.* 2000; 29(1):29-37.
 9. Thomas E, Symmons DP, Brewster DH, Black RJ, Macfarlane GJ. National study of cause-specific mortality in rheumatoid arthritis, juvenile chronic arthritis and other rheumatic conditions: a 20 year followup study. *J Rheumatol.* 2003; 30(5):958-65
 10. Franklin J, Lunt M, Bunn D, Symmons D, Silman A. Risk and predictors of infection leading to hospitalisation in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(3): 308-12
 11. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2002; 46(9):2287-93.
 12. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Predictors of infection in rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002; 46(9):2294-300.
 13. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis* 1989; 11(6):954-63
 14. Wolfe F, Caplan L, Michaud K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia: associations with prednisone, disease-modifying antirheumatic drugs, and anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 2006; 54(2):628-634.
 15. van Everdingen AA, Jacobs JW, Siewertsz Van Reesema DR, Bijlsma JW. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med.* 2002; 136(1):1-12.
 16. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR et al. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group.* *N Engl J Med* 2000; 343(22):1594-602
 17. St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P et al. Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset Study Group. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial *Arthritis Rheum.* 2004; 50(11):3432-43.
 18. Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ, Karim Z, Greenstein A, Brown A et al. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(1):27-35.
 19. Westhovens R, Yocum D, Han J, Berman A, Strusberg I, Geusens P et al. The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial *Arthritis Rheum.* 2006; 54(4):1075-86.
 20. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130(6):478-86.
 21. 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(4):253-9
 22. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis *N Engl J Med* 2000; 343(22):1586-93.
 23. van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, Codreanu C, Bolosiu H, Melo-Gomes J et al. TEMPO Study Investigators. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum.* 2006; 54(4):1063-74.
 24. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum.* 2003; 48(1):35-45.
 25. van de Putte LB, Atkins C, Malaise M, Sany J, Russell AS, van Riel PL 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(5):508-16.
 26. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara CA, Compagnone D et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha 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(12):2563-71.
 27. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum.* 2004; 50(5):1400-11.
 28. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006; 54(1):26-37.
 29. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL and Montori V. Anti-TNF Antibody Therapy in Rheumatoid Arthritis and the Risk of Serious Infections and Malignancies. Systematic Review and Meta-analysis of Rare Harmful Effects in Randomized Controlled Trials. *JAMA* 2006; 17:2275-2285.
 30. Dixon W, Silman A. Is there an association between anti-TNF monoclonal antibody therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignancy and serious infection? Commentary on the meta-analysis by Bongartz et al. *Arthritis Res Ther* 2006; 8(5):111
 31. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Jowett S, Bryan S, Clark W et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technol Assess.* 2006;10(42):iii-iv, xi-xiii, 1-229. Review.
 32. Alonso-Ruiz A, Pijoan JI, Ansuategui E, Urkaregi A, Calabozo M, Quintana A. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and metaanalysis of efficacy and safety. *BMC Musculoskelet Disord.* 2008 Apr 17; 9:52
 33. Leombruno JP, Einarson TR, Keystone EC. The safety of anti-tumor necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68(7):1136-45.
 34. Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau F, von Hinuber U, Stoyanova-Scholz M et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum* 2005; 52:3403-3412.
 35. Carmona L, Descalzo MA, Perez-Pampin E, Ruiz-Montesinos D, Erra A, Cobo T et al. All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis are not greater than expected when treated with tumor necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2007;66:880-5.
 36. Dixon WG, Watson K, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DPM. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 2006;54:2368-2376.
 37. Dixon WG, Symmons DPM, Lunt M, Watson KD, Hyrich KL, British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium et al. Serious Infection Following Anti-Tumor Necrosis Factor α Therapy in Patients with Rheumatoid Arthritis. Lesson from Interpreting Data from Observational Studies. *Arthritis Rheum* 2007;56:2896-2904.
 38. Askling J, Forel CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N et al. Time-dependent increase in risk of hospitali-

- sation with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis.* 2007 Oct;66(10):1339-44
39. Schneeweiss S, Setoguchi S, Weinblatt ME, Katz JN, Avorn J, Sax PE et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy and the risk of serious bacterial infections in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:1754-64
40. Curtis JR, Patkar N, Xie A, Martin C, Allison JJ, Saag M et al. Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum* 2007;56:1125-33.
41. Greenberg JD, Reed G, Kremer JM, Tindall E, Kavanaugh A, Zheng C et al. Association of methotrexate and tumour necrosis factor antagonists with risk of infectious outcomes including opportunistic infections in the CORRONA registry. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(2):380-6.
42. Jacobsson LT, Turesson C, Nilsson JA, Petersson IF, Lindqvist E, Saxne T et al. Treatment with TNF blockers and mortality risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66(5):670-5.
43. <http://biobadaser.ser.es/biobadaser/cgi-bin/upload/documentacion.aspx>
44. Salliot C, Gossec L, Ruysse-Witrand A, Luc M, Duclos M, Guignard S et al. Infections during tumour necrosis factor-alpha blocker therapy for rheumatic diseases in daily practice: a systematic retrospective study of 709 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2007; 46(2):327-34
45. Furst DE. The Risk of Infections with Biologic Therapies for Rheumatoid Arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2008 Dec 29
46. Panoulas VF, Smith JP, Nightingale P, Kitas GD. Association of the TRAF1/C5 locus with increased mortality, particularly from malignancy or sepsis, in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60(1):39-46.
47. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum.* 2003; 48:2122-7.
48. Favalli EG, Desiati F, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Caporali R, Pallavicini FB et al. Serious infections during anti-TNFalpha treatment in rheumatoid arthritis patients. *Autoimmun Rev.* 2009; 8(3):266-73.
49. Raychaudhuri SP, Nguyen CT, Raychaudhuri SK, Gershwin ME. Incidence and nature of infectious disease in patients treated with anti-TNF agents. *Autoimmun Rev.* 2009; 9(2):67-81
50. Atzeni F, Bendtzen K, Bobbio-Pallavicini F, Conti F, Cutolo M, Montecucco C et al. Infections and treatment of patients with rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 2008; 26(1 Suppl 48):S67-73.
51. Strangfeld A, Listing J. Infection and musculoskeletal conditions: Bacterial and opportunistic infections during anti-TNF therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20(6): 1181-95.
52. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis.* 2004 May 1;38(9):1261-5
53. Slifman NR, Gershon SK, Lee JH, Edwards ET, Braun MM. *Listeria monocytogenes* infection as a complication of treatment with tumor necrosis factor alpha-neutralizing agents. *Arthritis Rheum.* 2003; 48(2):319-24.
54. Crum NF, Lederman ER, Wallace MR. Infections associated with tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Medicine (Baltimore).* 2005;84(5):291-302.
55. Wallis RS, Broder M, Wong J, Beenhouwer D. Granulomatous infections due to tumor necrosis factor blockade: correction. *Clin Infect Dis.* 2004; 39(8):1254-5.
56. Fabre S, Gibert C, Lechiche C, Jorgensen C, Sany J. Primary cutaneous *Nocardia* otitidiscavarium infection in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab. *J Rheumatol.* 2005;32(12):2432-3.
57. Tubach F, Ravaut P, Salmon-Céron D, Petitpain N, Brocq O, Grados F et al. Emergence of *Legionella pneumophila* pneumonia in patients receiving tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Clin Infect Dis.* 2006; 43(10):e95-100.
58. Lagier JC, Andriamanantena D, Damiano J, Dot JM, Chaudier B, Margery J. Anti-TNF alpha therapy: a risk factor for legionella infection. *Rev Mal Respir.* 2007;24(9):1159-60.
59. Haroon M, Bond U, Phelan M. Sinusitis: a possible link with adalimumab. *Clin Rheumatol.* 2008; 27(9):1189-90.
60. Makkuni D, Kent R, Watts R, Clunie G. Two cases of serious food-borne infection in patients treated with anti-TNF-alpha. Are we doing enough to reduce the risk? *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(2):237-8.
61. Bassetti M, Nicco E, Delfino E, Viscoli C. Disseminated *Salmonella* paratyphi infection in a rheumatoid arthritis patient treated with infliximab. *Clin Microbiol Infect.* 2010; 16(1):84-5.
62. Netea MG, Radstake T, Joosten LA, van der Meer JW, Barrera P, Kullberg BJ. *Salmonella* septicemia in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: association with decreased interferon-gamma production and Toll-like receptor 4 expression. *Arthritis Rheum.* 2003;48(7): 1853-7.
63. Bassetti S, Wasmer S, Hasler P, Vogt T, Nogarath D, Frei R et al. *Staphylococcus aureus* in patients with rheumatoid arthritis under conventional and anti-tumor necrosis factor-alpha treatment. *JRheumatol.* 2005;32 (11):2125-9.
64. den Broeder AA, Creemers MC, Fransen J, de Jong E, de Rooij DJ, Wymenga A et al. Risk factors for surgical site infections and other complications in elective surgery in patients with rheumatoid arthritis with special attention for anti-tumor necrosis factor: a large retrospective study. *J Rheumatol.* 2007;34 (4):689-95.
65. Bibbo C, Goldberg JW. Infectious and healing complications after elective orthopaedic foot and ankle surgery during tumor necrosis factor-alpha inhibition therapy. *Foot Ankle Int.* 2004; 25(5):331-5.
66. Wendling D, Balblanc JC, Brousse A, Lohse A, Lehuède G, Garbuio P et al. Surgery in patients receiving anti-tumour necrosis factor alpha treatment in rheumatoid arthritis: an observational study on 50 surgical procedures. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64(9):1378-9.
67. Talwalkar SC, Grennan DM, Gray J, Johnson P, Hayton MJ. Tumour necrosis factor alpha antagonists and early postoperative complications in patients with inflammatory joint disease undergoing elective orthopaedic surgery. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64(4):650-1.
68. Giles JT, Bartlett SJ, Gelber AC, Nanda S, Fontaine K, Ruffing V et al. Tumor necrosis factor inhibitor therapy and risk of serious postoperative orthopedic infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;55(2):333-7.
69. Kawakami K, Ikari K, Kawamura K, Tsukahara S, Iwamoto T, Yano K et al. Complications and features after joint surgery in rheumatoid arthritis patients treated with tumour necrosis factor-alpha blockers: perioperative interruption of tumour necrosis factor-alpha blockers decreases complications? *Rheumatology (Oxford).* 2010; 49(2):341-7.
70. Ruysse-Witrand A, Gossec L, Salliot C, Luc M, Duclos M, Guignard S et al. Complication rates of 127 surgical procedures performed in rheumatic patients receiving tumor necrosis factor alpha blockers. *Clin Exp Rheumatol.* 2007; 25(3):430-6.
71. Bongartz T. Elective orthopedic surgery and perioperative DMARD management: many questions, fewer answers, and some opinions. *J Rheumatol.* 2007; 34(4):653-5.
72. Ledingham J, Deighton C; British Society for Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group. Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNFalpha blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001). *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(2):157-63.
73. Goupille P, Pham T, Sibilia J, Mariette X. Perioperative management of patients with rheumatoid arthritis treated with TNF-alpha blocking agents. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;37(3):202-3
74. Pappas DA, Giles JT. Do antitumor necrosis factor agents increase the risk of postoperative orthopedic infections? *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20(4):450-6.
75. Furst DE, Keystone EC, Fleischmann R, Mease P, Breedveld FC, Smolen JS et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69 Suppl 1:i2-29.
76. Tornero J, Sanmartí R, Rodríguez V, Martín E, Marenco JL, González I et al. Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin* 2010; 6(1):23-36
77. Wallis RS. Reactivation of latent tuberculosis by TNF blockade: the role of interferon gamma. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2007;12(1):16-21.

78. Bruns H, Meinken C, Schauenberg P, Härter G, Kern P, Modlin RL et al. Anti-TNF immunotherapy reduces CD8+ T cell-mediated antimicrobial activity against Mycobacterium tuberculosis in humans. *J Clin Invest*. 2009;119(5):1167-77.
79. Chakravarty SD, Zhu G, Tsai MC, Mohan VP, Marino S, Kirschner DE et al. Tumor necrosis factor blockade in chronic murine tuberculosis enhances granulomatous inflammation and disorganizes granulomas in the lungs. *Infect Immun*. 2008; 76(3):916-26.
80. Plessner HL, Lin PL, Kohno T, Louie JS, Kirschner D, Chan J et al. Neutralization of tumor necrosis factor (TNF) by antibody but not TNF receptor fusion molecule exacerbates chronic murine tuberculosis. *J Infect Dis*. 2007; 195(11):1643-50.
81. Jacobs M, Togbe D, Fremond C, Samarina A, Allie N, Botha T et al. Tumor necrosis factor is critical to control tuberculosis infection. *Microbes Infect*. 2007; 9(5):623-8.
82. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gómez E, Mola EM et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum*. 2005; 52(6):1766-72.
83. Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU, Choi HK. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis Rheum*. 2006; 55(1):19-26.
84. Askling J, Fored CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Cöster L et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum*. 2005;52(7):1986-92.
85. Wolfe F, Michaud K, Anderson J, Urbansky K. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis Rheum*. 2004 Feb;50(2):372-9.
86. Saliu OY, Sofer C, Stein DS, Schwander SK, Wallis RS. Tumor-necrosis-factor blockers: differential effects on mycobacterial immunity. *J Infect Dis*. 2006 Aug 15;194(4): 486-92.
87. Hamdi H, Mariette X, Godot V, Weldingh K, Hamid AM, Prejean MV et al; RATIO (Recherche sur Anti-TNF et Infections Opportunistes) Study Group. Inhibition of anti-tuberculosis T-lymphocyte function with tumour necrosis factor antagonists. *Arthritis Res Ther*. 2006; 8(4):R114.
88. Furst DE, Wallis R, Broder M, Beenhouwer DO. Tumor necrosis factor antagonists: different kinetics and/or mechanisms of action may explain differences in the risk for developing granulomatous infection. *Semin Arthritis Rheum*. 2006;36(3):159-67.
89. Wallis RS. Tumour necrosis factor antagonists: structure, function, and tuberculosis risks. *Lancet Infect Dis*. 2008; 8(10):601-11.
90. Wallis RS. Mathematical modeling of the cause of tuberculosis during tumor necrosis factor blockade. *Arthritis Rheum*. 2008; 58(4):947-52.
91. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, Allanore Y, Goupille P, Bréban M et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum*. 2009;60(7):1884-94.
92. Carmona L. Quantifying risks: the case between glucocorticoids and tuberculosis. *Arthritis Rheum*. 2006; 55(1):1-2.
93. Winthrop KL, Siegel JN, Jereb J, Taylor Z, Iademarco MF. Tuberculosis associated with therapy against tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum*. 2005; 52(10):2968-74.
94. Mohan AK, Coté TR, Block JA, Manadan AM, Siegel JN, Braun MM. Tuberculosis following the use of etanercept, a tumor necrosis factor inhibitor. *Clin Infect Dis*. 2004;39(3):295-9.
95. Keane J. TNF-blocking agents and tuberculosis: new drugs illuminate an old topic. *Rheumatology (Oxford)*. 2005; 44(6):714-20.
96. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwietzman WD et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001; 345(15):1098-104.
97. Richeldi L. An update on the diagnosis of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174(7):736-42.
98. Cascante J, Pascal I, Eguía V, Huetto J. Diagnóstico de la infección tuberculosa. *An Sist Sanit Navar*. 2007;30 Suppl 2:49-65.
99. Joos TJ, Miller WC, Murdoch DM. Tuberculin reactivity in bacille Calmette-Guérin vaccinated populations: a compilation of international data. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006; 10(8):883-91.
100. Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(11):1192-204.
101. Fonseca JE, Lucas H, Canhão H, Duarte R, Santos MJ, Villar M et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of latent and active tuberculosis in inflammatory joint diseases candidates for therapy with tumor necrosis factor alpha inhibitors: March 2008 update. *Acta Reumatol Port* 2008; 33(1):77-85.
102. Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin tests. Boosting, conversion, and reversion. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159(1):15-21.
103. Ponce de León D, Acevedo-Vásquez E, Sánchez-Torres A, Cucho M, Alfaro J, Perich R et al. Attenuated response to purified protein derivative in patients with rheumatoid arthritis: study in a population with a high prevalence of tuberculosis. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64(9):1360-1.
104. BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF- α treatment. *Thorax*. 2005; 60(10):800-5.
105. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Angel Descalzo M; Biobadaser Group. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum*. 2007; 57(5):756-61.
106. Fuchs I, Avnon L, Freud T, Abu-Shakra M. Repeated tuberculin skin testing following therapy with TNF-alpha inhibitors. *Clin Rheumatol*. 2009; 28(2):167-72.
107. Joven BE, Almodóvar R, Galindo M, Mateo I, Pablos JL. Does anti-tumour necrosis factor alpha treatment modify the tuberculin PPD response? *Ann Rheum Dis*. 2006; 65(5):699.
108. Park JH, Seo GY, Lee JS, Kim TH, Yoo DH. Positive conversion of tuberculin skin test and performance of interferon release assay to detect hidden tuberculosis infection during anti-tumor necrosis factor agent trial. *J Rheumatol*. 2009; 36(10):2158-63.
109. Centres for Disease Control and Prevention. Anergy skin testing and tuberculosis [corrected] preventive therapy for HIV-infected persons: revised recommendations. *Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep*. 1997; 46(RR-15):1-10.
110. Lalvani A, Millington KA. T Cells and Tuberculosis: Beyond Interferon-gamma. *J Infect Dis*. 2008;197(7):941-3.
111. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med*. 2008; 149(3):177-84.
112. Takahashi H, Shigehara K, Yamamoto, M. Interferon gamma assay for detecting latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis patients during infliximab administration. *Rheumatol Int*. 2007; 27:1143-8.
113. Cobanoglu N, Ozcelik U, Kalyoncu, U. Interferon-gamma assays for the diagnosis of tuberculosis infection before using tumour necrosis factor-alpha blockers. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007; 11:1177-82.
114. Sellam J, Hamdi H, Roy C, Baron G, Lemann M, Puéchal X et al. Comparison of in vitro-specific blood tests with tuberculin skin test for diagnosis of latent tuberculosis before anti-TNF therapy. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66(12):1610-5.
115. Pratt A, Nicholl K, Kay L. Use of the QuantiFERON TB Gold test as part of a screening programme in patients with RA under consideration for treatment with anti-TNF-alpha agents: the Newcastle (UK) experience. *Rheumatology (Oxford)*. 2007; 46(6):1035-6.
116. Matulis G, Juni P, Villiger PM, Gadola SD. Detection of latent tuberculosis in immunosuppressed patients with autoimmune diseases: performance of a Mycobacterium tuberculosis antigen-specific interferon gamma assay. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67:84-90. 82.
117. Ponce de León D, Acevedo-Vásquez E, Alvizuri SGC, Cucho, M. Comparison of an interferon-gamma assay with tuberculin skin testing for detection of tuberculosis (TB) infection in patients with rheumatoid arthritis in a TB-endemic population. *J Rheumatol*. 2008; 35:776-81. 83.
118. Vassilopoulos D, Stamoulis N, Hadziyannis E, Archimandritis AJ. Usefulness of enzyme-linked immunosorbent assay (Elispot) compared to tuberculin skin testing for latent tuberculosis screening in rheumatic patients scheduled for anti-tumor necrosis factor treatment. *Addendum. J Rheumatol*. 2008; 35:1464.

119. Chen DY, Shen GH, Hsieh TY, Hsieh CW, Lan JL. Effectiveness of the combination of a whole-blood interferon-gamma assay and the tuberculin skin test in detecting latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis patients receiving adalimumab therapy. *Arthritis Rheum.* 2008; 59(6):800-6.
120. Bocchino M, Matarese A, Bellofiore B, Giacomelli P, Santoro G, Balato N et al. Performance of two commercial blood IFN-gamma release assays for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection in patient candidates for anti-TNF-alpha treatment. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008; 27(10):907-13.
121. Dinsler R, Fousse M, Sester U, Albrecht K, Singh M et al. Evaluation of latent tuberculosis infection in patients with inflammatory arthropathies before treatment with TNF-alpha blocking drugs using a novel flow-cytometric interferon-gamma release assay. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(2):212-8.
122. Murakami S, Takeno M, Kirino Y, Kobayashi M, Watanabe R, Kudo M et al. Screening of tuberculosis by interferon-gamma assay before biologic therapy for rheumatoid arthritis. *Tuberculosis (Edinb).* 2009; 89(2):136-41.
123. Bartalesi F, Vicidomini S, Goletti D, Fiorelli C, Fiori G, Melchiorre D et al. QuantiFERON-TB Gold and the TST are both useful for latent tuberculosis infection screening in autoimmune diseases. *Eur Respir J.* 2009; 33(3):586-93.
124. J Martin, C Walsh, A Gibbs. Comparison of interferon γ release assays and conventional screening tests before tumour necrosis factor a blockade in patients with inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:181-185 .
125. Bocchino M, Bellofiore B, Matarese A, Galati D, Sanduzzi A. IFN-gamma release assays in tuberculosis management in selected high-risk populations. *Expert Rev Mol Diagn.* 2009; 9(2):165-77.
126. Hamdi H, Mariette X, Godot V, Weldingh K, Hamid AM, Prejean MV et al. Inhibition of anti-tuberculosis T-lymphocyte function with tumour necrosis factor antagonists. *Arthritis Res Ther.* 2006; 8(4):R114.
127. Lalvani A, Millington KA. Screening for tuberculosis infection prior to initiation of anti-TNF therapy. *Autoimmun Rev.* 2008;8(2):147-52.
128. Maeda T, Banno S, Maeda S, Naniwa T, Hayami Y, Watanabe M, Itoh R, Sato S et al. Usefulness and limitations of QuantiFERON-TB Gold in Japanese rheumatoid arthritis patients: proposal to decrease the lower cutoff level for assessing latent tuberculosis infection. *Mod Rheumatol.* 2010; 20(1):18-23.
129. Higuchi K, Harada N, Mori T. Interferon-gamma responses after isoniazid chemotherapy for latent tuberculosis. *Respirology.* 2008; 13(3):468-72.
130. Higuchi K, Harada N, Fukazawa K, Mori T. Relationship between whole-blood interferon-gamma responses and the risk of active tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb).* 2008; 88(3):244-8.
131. Kobashi Y, Shimizu H, Mouri K, Obase Y, Miyashita N, Oka M. Clinical evaluation of QuantiFERON TB-2G test in patients with healed pulmonary tuberculosis. *J Infect Chemother.* 2009;15(5):288-92.
132. Beglinger C, Dudler J, Mottet C, Nicod L, Seibold F, Villiger PM et al. Screening for tuberculosis infection before the initiation of an anti-TNF-alpha therapy. *Swiss Med Wkly.* 2007; 137(43-44):620-2.
133. Canadian Tuberculosis Committee (CTC). Updated recommendations on interferon gamma release assays for latent tuberculosis infection. An Advisory Committee Statement (ACS). *Can Commun Dis Rep.* 2008; 34(ACS-6):1-13.
134. Lalvani A, Millington KA. T-cell interferon-gamma release assays: can we do better? *Eur Respir J.* 2008;32(6):1428-30.
135. Barth RE, Mudrikova T, Hoepelman AI. Interferon-gamma release assays (IGRAs) in high-endemic settings: could they play a role in optimizing global TB diagnostics? Evaluating the possibilities of using IGRAs to diagnose active TB in a rural African setting. *Int J Infect Dis.* 2008;12(6):e1-6.
136. Stout JE, Menzies D. Predicting tuberculosis: does the IGRA tell the tale? *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(10):1055-7.
137. Ena J, Valls V. Short-course therapy with rifampin plus isoniazid, compared with standard therapy with isoniazid, for latent tuberculosis infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2005; 40(5):670-6.
138. Menzies D, Long R, Trajman A, Dion MJ, Yang J, Al Jahdali H et al. Adverse events with 4 months of rifampin therapy or 9 months of isoniazid therapy for latent tuberculosis infection: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2008;149(10):689-97.
139. Blumberg HM. Needed: new and better tools to combat latent tuberculosis infection. *Ann Intern Med.* 2008; 149(10):761-3.
140. Sterling TR. New approaches to the treatment of latent tuberculosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2008; 29(5):532-41.
141. Gómez-Reino J, Carmona L. Recommendations to lower the risk of tuberculosis in patients treated with tumour necrosis factor alpha antagonists. *Acta Reumatol Port.* 2006; 31(3):201-3.
142. Mor A, Bingham CO 3rd, Kishimoto M, Izmirly PM, Greenberg JD, Reddy S et al. Methotrexate combined with isoniazid treatment for latent tuberculosis is well tolerated in patients with rheumatoid arthritis: experience from an urban arthritis clinic. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67(4):462-5.
143. Sighetidis L, Settas L, Spyrtatos D, Chloros D, Patakas D. Tuberculosis in patients receiving anti-TNF agents despite chemoprophylaxis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006; 10(10):1127-32.
144. Blumberg HM, Leonard MK Jr, Jasmer RM. Update on the treatment of tuberculosis and latent tuberculosis infection. *JAMA.* 2005; 293(22):2776-84.
145. Winthrop KL. Update on tuberculosis and other opportunistic infections associated with drugs blocking tumour necrosis factor {alpha}. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 Suppl 4:i29-30.
146. Aslanidis S, Pyrpasopoulou A, Douma S, Petidis K. Is it safe to readminister tumor necrosis factor alpha antagonists following tuberculosis flare? *Arthritis Rheum.* 2008; 58(1):327-8.
147. Denis B, Lefort A, Flipo RM, Tubach F, Lemann M, Ravaud P et al. Long-term follow-up of patients with tuberculosis as a complication of tumour necrosis factor (TNF)-alpha antagonist therapy: safe re-initiation of TNF-alpha blockers after appropriate anti-tuberculous treatment. *Clin Microbiol Infect.* 2008; 14(2):183-6.
148. Wallis RS, Kyambadde P, Johnson JL, Horter L, Kittle R, Pohle M et al. A study of the safety, immunology, virology, and microbiology of adjunctive etanercept in HIV-1-associated tuberculosis. *AIDS.* 2004; 18(2):257-64.
149. Winthrop KL. Risk and prevention of tuberculosis and other serious opportunistic infections associated with the inhibition of tumor necrosis factor. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006; 2(11):602-10.
150. Marais S, Wilkinson RJ, Pepper DJ, Meintjes G. Management of patients with the immune reconstitution inflammatory syndrome. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2009; 6(3):162-71.
151. Belknap R, Reves R, Burman W. Immune reconstitution to *Mycobacterium tuberculosis* after discontinuing infliximab. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005; 9(9):1057-8.
152. Garcia Vidal C, Rodríguez Fernández S, Martínez Lacasa J, Salavert M, Vidal R, Rodríguez Carballeira M et al. Paradoxical response to antituberculous therapy in infliximab-treated patients with disseminated tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2005; 40(5):756-9.
153. Winthrop KL, Yamashita S, Beekmann SE, Polgreen PM; Infectious Diseases Society of America Emerging Infections Network. Mycobacterial and other serious infections in patients receiving anti-tumor necrosis factor and other newly approved biologic therapies: case finding through the Emerging Infections Network. *Clin Infect Dis.* 2008; 46(11):1738-40.
154. Wallis RS, van Vuuren C, Potgieter S. Adalimumab treatment of life-threatening tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2009; 48(10):1429-32.
155. Blackmore TK, Manning L, Taylor WJ, Wallis RS. Therapeutic use of infliximab in tuberculosis to control severe paradoxical reaction of the brain and lymph nodes. *Clin Infect Dis.* 2008; 47(10):e83-5.
156. Winthrop KL, Chang E, Yamashita S, Iademarco MF, LoBue PA. Nontuberculous mycobacteria infections and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Emerg Infect Dis.* 2009; 15(10):1556-61.
157. Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006; 10(11):1192-157.
158. van Ingen J, Boeree MJ, Dekhuijzen R, van Soolingen D. Mycobacterial disease in patients with rheumatic disease. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2008;4:649-56.
159. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175:367-416.

Sexualidad en enfermedades reumáticas

JOVANÍ V, MARTÍN R, FERNÁNDEZ-CARBALLIDO C, IBERO I
Unidad de Reumatología - Hospital General de Elda - Alicante

Correspondencia: Vega Jovani Casano - Unidad de Reumatología - Hospital General de Elda - Ctra. Elda a Sax, s/n
03600 Elda - Alicante
✉ vegajovani@yahoo.com

INTRODUCCIÓN

La sexualidad forma parte integral del ser humano y se asocia a calidad de vida. En la sexualidad intervienen el sistema endocrino, vascular, neurológico y musculoesquelético. Además está influenciada por aspectos psíquicos, sociales, religiosos, familiares y factores individuales como la autoestima y la imagen corporal¹.

Una enfermedad crónica puede afectar a la vida sexual tanto en el aspecto orgánico como psicológico. Por otra parte, la astenia, ansiedad y depresión, que frecuentemente acompañan a las enfermedades crónicas, contribuyen a la disfunción sexual. La depresión se asocia a disminución de la libido e incapacidad para iniciar la relación sexual, a la disfunción eréctil, a la dispareunia y a la anorgasmia. Se puede perder el interés sexual o volverse sexualmente inactivos por un concepto de baja capacidad para el sexo, baja autoestima y preocupación por la imagen corporal. La disfunción sexual compromete no solo la satisfacción sexual sino también la calidad de vida, la autoestima, el estado de ánimo y la relación interpersonal.

La función sexual normal fue definida por Masters y Johnson², tanto en hombres como en mujeres, con 4 fases: excitación, meseta, orgasmo y resolución. La sexualidad depende de factores psicológicos, sociales y físicos. La relajación, el estado de bienestar de la persona, el estado emocional, las creencias y el aprendizaje previo influyen a la respuesta y su rapidez.

La edad afecta a la respuesta sexual. A mayor edad, en los hombres se retrasa el orgasmo y suelen necesitar más estímulo genital. Las mujeres presentan menor lubricación vaginal tras la menopausia lo que

puede causar un coito doloroso. Estos cambios pueden solucionarse con cambios en los juegos preliminares y con lubricantes. Parece que la actividad sexual mantenida en ambos sexos evita en parte estos problemas.

Los problemas sexuales en varones incluyen disfunción eréctil (DE) o impotencia, libido disminuida, eyaculación precoz y eyaculación tardía. La disfunción eréctil se define como la incapacidad para alcanzar y mantener la erección suficiente para permitir una relación sexual satisfactoria durante un mínimo de 6 meses. Aunque es un trastorno benigno, se asocia a la salud física, psíquica y social y tiene un impacto significativo en la calidad de vida de los hombres afectados y de sus parejas. El uso de cuestionarios validados como el índice internacional de función eréctil permite evaluar diferentes aspectos de la función sexual. Comprende 5 scores: disfunción eréctil, función orgásmica, deseo sexual, satisfacción durante el coito y satisfacción global. Los factores de riesgo para la DE son edad, diabetes, hiperlipemia, HTA, stress psicológico, tabaco, baja actividad física, hipertrofia prostática, enfermedad cardiovascular, enfermedades neurológicas, hipogonadismo e hiperprolactinemia³.

En las mujeres la disfunción sexual cursa con dificultad para la libido, la excitación, el orgasmo y con dolor durante el coito. Las guías de la Asociación de Psiquiatría Americana⁴ para los trastornos sexuales en la mujer especifican que un problema sexual debe ser recurrente o persistente y causar sufrimiento personal para establecer el diagnóstico. Los criterios son: ausencia o disminución de deseos y fantasías sexuales, incapacidad para alcanzar o mantener hasta el final del acto sexual una lubricación en

respuesta a la excitación sexual, retraso o ausencia de orgasmo tras una excitación normal, dispareunia o dolor genital asociado al coito, vaginismo o contracción involuntaria de músculos perineales en tercio exterior de vagina que interfiere con el coito. Se aplican tras descartar enfermedad orgánica o excluir fármacos causantes.

Las causas de disfunción sexual pueden ser psicológicas, hormonales, por neuropatía autonómica, por insuficiencia vascular o secundaria a fármacos u otras sustancias químicas.

Las causas psicológicas incluyen depresión, ansiedad, pérdida de libido, falta de interés, cansancio, falta de privacidad, conflictos de pareja no resueltos y problemas laborales. En los varones la presencia de erecciones nocturnas significa una anatomía conservada y una probable causa psicológica.

Las alteraciones hormonales debidas a la disminución de testosterona, hipo e hipertiroidismo o la hiperprolactinemia, se asocian con impotencia que es reversible con el tratamiento adecuado. La hipoestrogenemia causa sequedad vaginal, atrofia epitelial vaginal y dispareunia. Los sofocos, los sudores nocturnos, las interrupciones del sueño y el cansancio contribuyen a los problemas sexuales. En las mujeres durante el postparto puede haber disminución del deseo y dispareunia de origen multifactorial.

Los pacientes con diabetes mellitus presentan eyaculación retrograda y disfunción eréctil secundario a neuropatía autonómica

La insuficiencia vascular de la arteriosclerosis disminuye la excitación por la obstrucción de las arterias.

Algunos fármacos y sustancias químicas como alcohol y drogas, tiazidas, antagonis-

tas del calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, anticolinérgicos, antidepresivos, antiandrógenos, ketoconazol y espironolactona pueden causar disfunción sexual. Los corticoides pueden disminuir la libido y ocasionar alteración hormonal y cambio de la imagen corporal con hirsutismo y aumento de peso. El metotrexato⁵ también se ha relacionado con alteración de la libido y la eyaculación.

DISFUNCIÓN SEXUAL EN ENFERMEDADES REUMÁTICAS

Las enfermedades reumáticas afectan a diversos aspectos de la vida y entre ellos a la sexualidad. Los problemas físicos, emocionales y de pareja contribuyen a una vida sexual menos activa y placentera. Los factores que influyen en la actividad sexual en enfermedad reumática son: dolor, cansancio, rigidez, discapacidad funcional, depresión, ansiedad, imagen negativa del cuerpo, libido disminuida, alteración hormonal y algunos fármacos⁶. Todos estos factores reducen el interés sexual individual y la frecuencia del coito. El placer del coito se ve afectado por el dolor con el movimiento articular o con diversas posturas y con la dificultad para encontrar posturas que no causen malestar. El dolor es antiafrodisiaco y los pacientes no logran satisfacción sexual⁷.

Hay publicados escasos estudios controlados de afectación sexual en las diversas enfermedades reumáticas y es un tema que se trata poco en las consultas tanto de enfermería como de reumatología⁸. En general, la afectación sexual en las enfermedades reumáticas puede ser por: 1) Discapacidad sexual que es la dificultad para realizar el coito; 2) Disminución del apetito sexual con disminución tanto del deseo como de la satisfacción.

Escleroderma

A pesar de los pocos estudios publicados de disfunción sexual en esclerodermia, se ha descrito que en mujeres con esta enfermedad hay más afectación que en controles sanos. La depresión y la insatisfacción con la pareja fueron las variables más asociadas con la disfunción sexual. Hay múltiples efectos de la esclerodermia sobre la piel y el sistema musculoesquelético que pueden tener impacto sexual. Entre ellos: el engrosamiento de la piel que ocasiona menor sensibilidad, la función manual reducida, el dolor y las contracturas, el fenómeno de Raynaud, las úlceras digitales y la atrofia muscular. La sequedad vaginal y la disminución de la lubricación ocasionan dispareunia. Las úlceras vaginales y la inflamación cutánea pueden causar estrechamiento del canal vaginal. El dolor crónico y el cansancio afectan la actividad sexual como en otras enfermedades. Además puede haber una baja autoestima y depresión o ansiedad lo cual ha demostrado afectar la función sexual en mujeres⁹. La esclerodermia en mujeres, especialmente la forma difusa, tiene niveles de disfunción sexual igual o superior a otras enfermedades crónicas como neoplasia de mama, neoplasias ginecológicas e infección por VIH¹⁰.

En varones con esclerodermia se ha descrito la disfunción eréctil hasta un 81% según los diferentes estudios. La mayoría lo presentan tras el inicio de la enfermedad después de un intervalo medio de 2,7 años. La patogenia no está claramente definida pero se cree debida a la vasculopatía y a los cambios fibróticos de la enfermedad además de los factores psicológicos. Se ha descartado la alteración hormonal y neurológica¹¹.

Artritis reumatoide

En artritis reumatoide (AR) los problemas sexuales afectan, según diversos estudios, entre un 31 a 76% de los pacientes. La discapacidad sexual en la AR cursa con dificultad para ciertas posiciones durante el coito especialmente cuando hay afectación de cadera, dispareunia debido a sequedad vaginal en síndrome de Sjögren secundario, artralgia y cansancio durante el coito. Los determinantes más significativos de discapacidad sexual en mujeres con AR son la discapacidad física (medida por HAQ) y la afectación de cadera¹². Se ha publicado que el recambio total de cadera mejora la discapacidad sexual, a los niveles de antes de la enfermedad, a la mitad de los pacientes con AR¹³. Por otro lado en estos pacientes hay disminución del deseo en un 50%, disminución de la frecuencia del coito en un 73% y disminución de la satisfacción sexual comparado con niveles de antes de la enfermedad. Todo determinado principalmente por el dolor, la edad y la depresión.

Síndrome de Sjögren

En el síndrome de Sjögren la disminución de moco cervical y la vaginitis atrófica ocasiona sequedad vaginal que da lugar a dispareunia hasta en un 40% de pacientes premenopausicas comparado con 3% en controles sanas¹⁴. También es difícil besar por la sequedad oral.

Lupus eritematoso sistémico

En las pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) se ha descrito sequedad vaginal, dispareunia, menor elasticidad vaginal, deseo sexual escaso, aumento de abstinencia sexual (26%) y depresión¹⁵. En los varones puede aparecer hipogonadismo que no necesariamente reduce la actividad sexual. Disminución de libido, de la función eréctil y fracaso al eyacular se ha descrito en 19-35% de pacientes¹⁶. En pacientes adolescentes femeninas con LES se han descrito las mismas alteraciones que en LES del adulto.

Artritis idiopática juvenil

Los pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ) perciben una mala imagen de su cuerpo durante la adolescencia y en la edad adulta en un porcentaje que llega hasta el 50%. El retraso del crecimiento, el retraso puberal, la micrognatia, un dedo corto, los efectos secundarios de los fármacos como los corticoides o ciclosporina ocasionando acné e hirsutismo, cicatrices de cirugías previas pueden ocasionar una baja autoestima y una dificultad para iniciar las relaciones sexuales. Hasta la mitad de los pacientes presentan problemas sexuales secundarios a la discapacidad física y al dolor y por otro lado problemas psicológicos por la disminución de autoestima¹⁷.

Espondilitis anquilosante

En la espondilitis anquilosante (EA) los estudios publicados son contradictorios ya que algunos destacan que entre un tercio y la mitad de los pacientes con EA presentan alguna afectación en sus relaciones sexuales debido a factores físicos (actividad de la enfermedad y afectación articular) y psicológicos (depresión y desempleo)^{18,19}. Asimismo los pacientes con EA presentan alteraciones en el índice de función eréctil²⁰. Sin embargo, en un estudio reciente se evaluó la función eréctil mediante el índice interna-

cional de función eréctil²¹. Los pacientes con EA tenían los mismos scores que los controles sanos excepto en deseo sexual que era menor.

Fibromialgia

La mitad de las pacientes con fibromialgia (FM) tienen alteración de la disfunción sexual sobre todo disminución del deseo sexual, disminución del orgasmo y dolor con el coito. Los factores implicados son la depresión, vejiga irritable, vaginismo, abuso sexual y dolor miofascial^{22,23}.

MANEJO DE LA DISFUNCIÓN SEXUAL

El tratamiento de la disfunción eréctil (DE) incluye modificar el estilo de vida, los factores psicológicos y los relacionados con drogas. Sólo con actividad física se reduce la disfunción eréctil un 70% con respecto a sedentarios. El tratamiento médico con inhibidores de la fosfodiesterasa debe considerarse de primera línea. Estos fármacos mejoran la DE aumentando el nivel de GMP cíclico, relajando el músculo liso y aumentando el flujo sanguíneo. No inician la erección sino que se necesita estímulo sexual para ello. Hay tres fármacos disponibles: sildenafil, valdenafilo y tadalafilo. La principal diferencia es la vida media siendo mayor la del tadalafilo. Hay pocos estudios en enfermedades reumáticas. En esclerodermia parece que el tratamiento fijo diario o a días alternos mejora la DE en mayor medida que el fármaco a demanda²⁴. Otros tratamientos son las inyecciones intracavernosas o intrauretrales de alprostadil no muy eficaces en esclerodermia o los mecanismos de vacío o las prótesis de pene con una satisfacción del 80% en población general.

La dispareunia o sequedad vaginal puede beneficiarse con estrógenos vaginales a dosis bajas o, si estos están contraindicados, con lubricantes durante el coito y con uso regular de cremas hidratantes vaginales.

En varones y mujeres con dolor articular puede ser de ayuda el planificar la relación sexual para estar descansados y tomar los antiinflamatorios o analgésicos con tiempo para que actúen. Un baño de agua caliente relaja las articulaciones rígidas. Los pacientes con rango de movilidad limitado pueden beneficiarse de posturas sexuales diferen-

tes. Una buena comunicación es imprescindible para que la pareja conozca las actividades dolorosas a evitar. La depresión se correlaciona con el dolor por lo que aliviar el dolor y controlar la depresión ayuda al círculo vicioso de dolor, depresión y disfunción sexual.

Por último, se ha publicado que el tratamiento de la espondilitis anquilosante en varones con fármacos anti-TNF puede mejorar la disfunción sexual además de reducir la actividad de la enfermedad²⁵.

Se necesitan más estudios para valorar si el tratamiento de las enfermedades reumáticas puede mejorar la disfunción sexual y si los fármacos u otras medidas recomendadas para la disfunción sexual general son útiles en las enfermedades reumáticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brito de Araujo D, Ferreira Borba E, Najjar Abdo CH, Lima Souza L, Goldenstein-Schainberg C, Habib Chahade W et al. Funcao sexual em doencas reumáticas. *Acta Reumatol Port* 2010;35:16-23.
2. Masters, WH, Johnson, VE. *Human Sexual Response*. Little, Brown and Company, Boston 1966.
3. Mc Vary KT. Erectile dysfunction. *N Engl J Med* 2007;357:2472-2481.
4. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed, American Psychiatric Association, Arlington, VA 2000.
5. Aguirre MA, Velez A, Romero M, Collantes E. Gynecomastia and sexual impotence associated with methotrexate treatment. *J Rheumatol* 2002;29:1793-1794.
6. Ostensen M. New insights into sexual functioning and fertility in rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004, 18:219-232.
7. Ehrlich GE. Social, economic, psychologic and sexual outcomes in rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1983;75(6A):27-34.
8. Hill J, Bird H, Thorpe R. Effects of rheumatoid arthritis on sexual activity and relationships. *Rheumatology* 2003;42:280-286.
9. Schouffoer AA, van der Marel J, ter Kuile MM, Weijenberg PTM, Voskuyl A, Vliet Vlieland CW et al. Impaired sexual function in women with systemic sclerosis: a cross sectional study. *Arthritis Care Research* 2009;61:1601-1608.
10. Knafo R, Thombs BD, Jewett L, Hudson M, Wigley F, Haythornthwaite JA. (Not) talking about sex: a systematic comparison of sexual impairment in women with systemic sclerosis and other chronic disease samples. *Rheumatology* 2009;48:1300-1303.
11. Walker UA, Tyndall A, Ruszat R. Erectile

dysfunction in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1083-1085.

12. Abdel-Nasser AM, Ali EI. Determinants of sexual disability and dissatisfaction in female patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2006;25:822-830.

13. Yoshino S, Fujimori J, Morishigue T, Uchida S. Bilateral joint replacement of hip and knee joints in patients with rheumatoid arthritis. *Arch Orthop Trauma Surg* 1984, 103:1-4.

14. Skopouli FN, Papanikolaou S, Malamou-Mitsi V, Papanikolaou N, Moutsopoulos HM. Obstetric and gynaecological profile in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1994;53:569-573.

15. Curry SL, Levine SB, Corty E, Jones PK, Kurit DM. The impact of systemic lupus erythematosus on women's sexual functioning. *J Rheumatol* 1994;21:2254-2260.

16. Tristano AG. The impact of rheumatic diseases on sexual function. *Rheumatol Int* 2009;29:853-860.

17. Packham JC, Hall MA. Long term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: social function, relationships and sexual activity. *Rheumatology* 2002;41:1440-1443.

18. Healey EL, Haywood KL, Jordan KP, Garratt AM, Ryan S, Packham JC. Ankylosing spondylitis and its impact on sexual relationships. *Rheumatology* 2009;48:1378-1381.

19. Cakar C, Dincer U, Kiralp MZ, Taskaynatan MA, Yasar E, Bayman EO et al. Sexual problems in male ankylosing spondylitis patients: relationship with functionality, disease activity, quality of life, and emotional status. *Clin Rheumatol* 2007;26:1607-1613.

20. Pirildar T, Muezzinoglu T, Pirildar S. Sexual function in ankylosing spondylitis: a study of 65 men. *J Urology* 2004;171:1598-2000.

21. Bal S, Bal K, Turan Y, Deniz G, Gurgan A, Berkit IK, et al. Sexual function in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2010. 18 march 2010. DOI 10.1007/s00296-010-1406-5.

22. Aydin G, Murad Basar M, Keles I, Ergün G, Orkun , Batislam E. Relationship between sexual dysfunction and psychiatric status in premenopausal women with fibromyalgia. *Urology* 2006;57:156-161.

23. Kalichman L. Association between fibromyalgia and sexual dysfunction in women. *Clin Rheumatol* 2009;28:365-369.

24. Proietti M, Aversa A, Letizia C, Rossi C, Menghi G, Bruzziches R et al. Erectile dysfunction in systemic sclerosis: effects of long term inhibition of phosphodiesterase type-5 on erectile function and plasma endothelin-1 levels. *J Rheumatol* 2007;34:1712-1717.

25. Oh JS, Heo HM, Kim YG, Lee CK, Yoo B. The effect of anti-tumor necrosis factor agents on sexual dysfunction in male patients with ankylosing spondylitis: a pilot study. *Int J Impot Res* 2009;21:372-375.

Manejo de situaciones clínicas en patología inflamatoria: Citopenia. Anemia aplásica

LERMA GARRIDO JJ

Sección de Reumatología. Hospital General de Castellón

Correspondencia: Juan José Lerma Garrido - Sección de Reumatología - Hospital General de Castellón - Avda. Benicassim s/n - 12004 Castellón de la Plana

✉ jjlerma@comv.es

INTRODUCCIÓN

La anemia aplásica constituye una entidad clínica definida por una alteración de la célula madre hematopoyética en la sangre, célula que se transforma en los distintos tipos de células sanguíneas, por lo que analíticamente la enfermedad cursa con una disminución del número de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas, dando lugar a una pancitopenia. La etiopatogenia puede ser hereditaria o adquirida y hay publicadas series en las que hasta el 60-70% de los casos son idiopáticos, sin hallarse un factor desencadenante concreto.

De las causas hereditarias, las más habitual es la anemia de Fanconi que es una enfermedad autosómica recesiva con pancitopenia progresiva desde la niñez asociada a un retraso del crecimiento y a diversas alteraciones de los órganos internos.

De las causas adquiridas, los fármacos¹, las enfermedades autoinmunes^{2,4}, las infecciones víricas y las radiaciones suelen ser las causas más frecuentes. En la mayoría de los casos conocidos, el fracaso medular se relaciona con un proceso inmunológico, sin embargo, en el contexto de las enfermedades reumáticas, suele aparecer como un efecto secundario de los distintos tipos de fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad que se utilizan para el control de dichas patologías.

Las formas más severas se definen por una celularidad en la médula ósea inferior al 30% y deben de cumplir 2 de los 3 siguientes criterios: Reticulocitos < 1% y/o granulocitos < 500/mm³ y/o plaquetas < 20.000/mm³. Las alteraciones morfológicas de las células sanguíneas periféricas

no suelen ser habituales, aunque es relativamente frecuente la aparición de una importante macrocitos eritrocitaria.

Respecto a la fisiopatología, los fármacos suelen provocar un daño directo sobre la célula hematopoyética, mientras que las formas autoinmunes se encuentran mediadas por los linfocitos T, TNF- α e interleuquina 2 produciendo una inhibición de la hematopoyesis y de la célula madre hematopoyética. Constituye una alteración importante y seria que debe ser detectada y corregida a tiempo por el especialista. En esta revisión se hace un repaso de las distintas situaciones médicas y de los fármacos que la pueden provocar y de las estrategias de diagnóstico y terapéuticas a desarrollar ante tal situación clínica.

1. FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DE ENFERMEDAD (FAMES)

Constituyen dentro de la especialidad de Reumatología, la causa más frecuente de anemia aplásica. A continuación, se describen los más habituales y sus principales características.

Sales de oro, D-Penicilamina

Son los FAMES con mayor riesgo para desarrollar anemia aplásica, observándose una mayor predisposición en aquellos pacientes que presentan un HLA-DR 3 positivo. Se recomienda un recuento celular sanguíneo completo antes de la administración inyectable de las sales de oro y un recuento hematológico cada 15 días los primeros 6 meses y luego mensualmente en relación con la toma de la D-Penicilamina⁵⁻⁷.

Metotrexato

Posiblemente el FAME más utilizado en la práctica clínica diaria en los pacientes con enfermedades inflamatorias del aparato locomotor. Se trata de un fármaco que es un análogo estructural del ácido fólico que inhibe de forma competitiva la enzima dihidrofolato reductasa, siendo ésta la causa de su toxicidad hematogena. Puede producir anemia macrocítica, leucopenia y trombopenia ya que la inhibición de la síntesis de DNA afecta por igual a todas las células precursoras.

La elevación aislada de volumen corpuscular medio de los eritrocitos no es motivo suficiente para suspender el fármaco o reducir su dosis a excepción que se acompañe de una disminución del resto de las series hemáticas. Puede afectar hasta la 1,5% de los pacientes y se consideran factores predisponentes la edad avanzada, la insuficiencia renal y la utilización de dosis altas. Es un efecto secundario reversible con la suspensión del fármaco y la dosificación endovenosa de ácido folínico. Su incidencia ha disminuido considerablemente desde la utilización sistemática de los suplementos semanales de folatos.

Sulfasalacina

Es un conjugado del ácido 5 aminosalicílico y sulfapiridina provocando una inhibición en la síntesis de prostaglandinas y la aparición de la anemia. Se han descritos casos de agranulocitosis al comienzo del tratamiento, a las 12 semanas de su uso y a dosis de 2-3 gramos/día⁸.

Azatioprina

Se trata de un precursor de la 6-mercaptopurina, de efecto citotóxico en células de alta replicación. Se utiliza habitualmente a dosis entre 1,5 a 2,5 mg/Kg/día. Produce con más frecuencia anemia aplásica ante un déficit de la enzima xantina oxidasa por lo que se recomienda evitar su uso concomitante con el alopurinol o reducir

su dosis al 50%. Hay que intentar mantener siempre un recuento leucocitario superior a 3.000/mm³.

Ciclofosfamida

Es un agente alquilante citotóxico. La aplasia medular que puede provocar es dosis dependiente y se precisa un control estricto de la serie hemática, especialmente de los leucocitos a los 7-14 días post-infusión. El objetivo clínico es mantener una cifra de leucocitos superior a 3.000/mm³ y unos neutrófilos por encima de 1.000/mm³. Es una reacción adversa reversible con la suspensión del fármaco.

Leflunomida

Es un fármaco derivado isoxazol que inhibe la síntesis de pirimidinas. Aunque hay descritos casos de citopenias, presenta un escaso riesgo de provocar aplasia medular en monoterapia y algo más aumentado en combinación con el metotrexato. Si se produce una leucopenia inferior a 2.500/mm³, se debe de utilizar resina-colestiramina a dosis de 8 gr cada 8 horas durante 11 días para eliminar el fármaco del torrente sanguíneo.

2. ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE)

Constituyen el otro gran grupo farmacológico capaz de provocar como efecto adverso citopenias. Sin embargo, dicha situación es muy poco frecuente, describiéndose en la literatura casos con la utilización de la fenilbutazona (principalmente), hoy prácticamente en desuso, la indometacina y el diclofenaco⁹⁻¹¹.

CLÍNICA

La sintomatología suele manifestarse de forma lenta e insidiosa con predominio de síntomas anémicos, hemorrágicos o infecciosos. Es conveniente valorar en este tipo de pacientes, antecedentes personales, enfermedades concomitantes y fármacos. Suele manifestarse en forma de fatiga, palidez, disnea en mayor o menor grado, debilidad, taquicardia, infecciones frecuentes, petequias, sangrado de mucosas, hematomas, sangrado gastrointestinal, etc. Las complicaciones clínicas más graves son las infecciones severas y las hemorragias.

DIAGNÓSTICO

Se deben de realizar controles hematológicos periódicos a los pacientes. Se consideran formas graves aquellas definidas por una celularidad en sangre < 30%, granulocitos < 500 mm³, plaquetas < 20.000 mm³, reticulocitos < 1%. La realización de una biopsia ósea es necesaria para valorar la morfología celular del aspirado, arquitectura, celularidad y la ausencia de eritroblastos. Otras exploraciones complementarias que nos pueden ayudar al diagnóstico clínico son una ecografía esplénica, serología vírica, autoanticuerpos, vitamina B 12, ácido fólico y transaminasas.

TRATAMIENTO

Lo primero es retirar el fármaco que ha sido el causante de la citopenia/anemia aplásica.

Según la gravedad del proceso sera conveniente ingresar al paciente para sus cuidados complementarios y observación de la evolución clínica. Ante situaciones graves como las descritas, se pueden utilizar corticoides a dosis entre 0,5-1 mg/kg/día y/o ciclosporina A a dosis entre 2,5-4 mg/kg/día. Si se sospecha una causa autoinmune, se debe prescribir gammaglobulina antilinfocito¹²⁻¹⁴. Valorando el estado clínico del paciente se pueden realizar transfusión de hematíes, plaqueta o factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF). En los casos más graves y rebeldes, está indicado un trasplante alogénico de médula ósea.

CONCLUSIONES

1. Las citopenias graves y la anemia aplásica suelen ser un hallazgo clínico poco frecuente en el paciente reumático con una enfermedad inflamatoria autoinmune.
2. En la mayoría de los casos, la causa suele ser secundaria a la terapia farmacológica, especialmente en relación a los FAMES.
3. Es imprescindible un control analítico periódico y regular de dicho paciente, con especial atención a las cifras de hemoglobina, hematocrito, leucocitos y plaquetas.
4. Las complicaciones más graves son las infecciones severas y las hemorragias.
5. El tratamiento suele ser efectivo y el pronóstico de forma global, favorable.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sayag-Boukris V, Ziza JM, Brice P, Wechsler B. Agranulocytosis and bone marrow aplasia induced by second-line drugs for rheumatoid arthritis. Treatment with granulocyte colony-stimulating factor. *Rev Rhum Engl Ed* 1997;64:66.
2. Akiyama M, Yanagisawa T, Yuza Y, Yokoi K, Fujisawa K, Kobayashi S, Eto Y. Severe aplastic anaemia complicating Sjögren syndrome in a 2-year-old girl. *Eur J Pediatr* 2005;164:700-702.
3. Quiquandon I, Morel P, Lai JL, Bauters F, Dresch C, Gluckman E, Sigaux F, Janin A. Primary Sjögren's syndrome and aplastic anaemia. *Ann Rheum Dis* 1997;56:438.
4. Matsumoto N, Kagawa H, Ichiyoshi H, Iguchi T, Yamanaka Y, Kishimoto Y, Fukuhara S. Aplastic anemia complicating Sjögren's syndrome. *Intern Med* 1997;36:37137-37144.
5. Fishel B, Tishler M, Caspi D, Yaron M. Fatal aplastic anaemia and liver toxicity caused by D-penicillamine treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1989;48:609-610.
6. Ramselaar AC, Dekker AW, Huber-Bruning O, Bijlsma JW. Acquired sideroblastic anaemia after aplastic anaemia caused by D-penicillamine therapy for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1987;46:156-158.
7. Watson EM. The haematopathological complications of gold therapy: effects of splenectomy and bal. *Can Med Assoc J* 1953;69:27-31.
8. Nurmohamed MT, Soesan M, van Oers MH, Dijkmans BA, van Soesbergen RM. Cyclosporin for sulphasalazine-induced aplastic anaemia in a patient with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:1431-1433.
9. Mccarthy DD, Chalmers TM. Hematological complications of phenylbutazone therapy: review of the literature and report of two cases. *Can Med Assoc J* 1964;90:1061-1067.
10. Shearer CA. Indomethacin and aplastic anemia. *Can Med Assoc J* 1978;118:18.
11. Gryfe CI Letter: Agranulocytosis and aplastic anemia possibly due to ibuprofen. *Can Med Assoc J* 1976;114:877.
12. Morishita Y, Matsukawa Y, Kura Y, Takei M, Tomita Y, Nishinarita S, Horie T. Antithyocyte globulin for a patient with systemic lupus erythematosus complicated by severe pancytopenia. *J Int Med Res* 1997;25:219-223.
13. Tyndall A. Hematopoietic stem cell transplantation in rheumatic diseases other than systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus *J Rheumatol* 1997;48:94-97.
14. Nikolov NP, Pavletic SZ. Technology Insight: hematopoietic stem cell transplantation for systemic rheumatic disease. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008;4:184-191.

Isquemia de miembros inferiores en paciente con esclerosis sistémica

VALLS PASCUAL E, ALEGRE SANCHO JJ, ROMÁN IVORRA J
Servicio Reumatología - Hospital Universitario Dr Peset - Valencia

Correspondencia: Èlia Valls Pascual - Servicio Reumatología - Hospital Universitario Doctor Peset - Juan de Garay, 21 - 46017 Valencia

✉ elialtea@gmail.com

RESUMEN

Se presenta el caso de una mujer de 38 años diagnosticada de esclerosis sistémica que desarrolló una isquemia aguda de miembro inferior derecho. La asociación de bosentan al tratamiento con heparina de bajo peso molecular e iloprost endovenoso permitió mantener la estabilidad clínica de la paciente, impidiendo el desarrollo de nuevas lesiones isquémicas.

Palabras clave: Esclerosis sistémica, isquemia miembros inferiores, bosenta

INTRODUCCIÓN

La etiopatogenia de la esclerosis sistémica no se conoce completamente. A modo de resumen, la lesión del endotelio y la consiguiente activación de sus células y de otras como los monocitos, los linfocitos o las plaquetas son el origen de la afectación vascular en esta enfermedad. Esta activación conlleva, mediante una serie de alteraciones a nivel molecular, fenómenos de vasoconstricción, proliferación de la capa íntima de los vasos, hiperplasia de la media, fibrosis adventicial y agregación plaquetaria. Todo ello se traduce en una reducción de la luz vascular con la consiguiente obstrucción al flujo sanguíneo y la formación de trombos.

Estos fenómenos han sido descritos a nivel microvascular y son el origen de manifestaciones típicas de la esclerosis sistémica como la hipertensión pulmonar, las crisis renales y el fenómeno de Raynaud.

En la actualidad, la asociación de afectación macrovascular a la esclerosis sistémica no está bien definida, si bien

encontramos algunos casos descritos en la literatura^{1,2}.

CASO CLÍNICO

Mujer de 38 años con antecedentes personales de hipotiroidismo e hipertensión arterial seguida en consultas externas de Reumatología desde 1991 por esclerosis sistémica que cursó con esclerodactilia, fenómeno de Raynaud, alteraciones del lecho ungueal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, neumonitis intersticial con presencia de anticuerpos antinucleares y anticentrómero positivos. La paciente fue tratada con ácido acetil salicílico, nifedipino, esomeprazol y d-penicilamina. A lo largo de la evolución de su enfermedad presentó úlceras digitales no complicadas en alguna ocasión que remitieron espontáneamente sin necesidad de modificar la terapia basal. En enero de 2004 la paciente acudió de urgencia a consultas externas por persistencia de una úlcera digital y aparición posterior de más úlceras, por lo que se solicitó un uso compasivo para bosentan. A la espe-

ra de iniciar el tratamiento, la paciente acudió nuevamente de urgencia por cuadro de dolor, palidez y claudicación a la marcha de miembro inferior derecho. Ante la sospecha de isquemia aguda, la paciente ingresó iniciándose tratamiento con heparina de bajo peso molecular, iloprost endovenoso y bosentan. En la angioresonancia de miembros inferiores realizada al ingreso se evidenciaron lesiones en dos vasos del miembro inferior derecho con un retorno venoso precoz, informándose la prueba como enfermedad distal derecha. Durante el ingreso la paciente presentó una evolución favorable, desapareciendo la clínica. Al alta se mantuvo tratamiento con bosentan.

Desde entonces, la paciente ha permanecido estable hasta la fecha, presentando varias úlceras digitales sin complicación y con buena evolución. Las angioresonancias de control (Figura 1), han evidenciado la resolución de la lesión aguda en miembro inferior derecho, persistiendo lesiones crónicas bilaterales atribuibles a la evolución propia de la enfermedad.

DISCUSIÓN

Hasta la fecha disponemos de escasa información acerca del compromiso macrovascular en la esclerosis sistémica. En un trabajo publicado en el año 2000³, se observó que la prevalencia de afectación macrovascular es mayor en los pacientes esclerodérmicos que en individuos no afectados por esta enfermedad, no encontrando diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a factores de riesgo clásicos para aterosclerosis. La afectación vascular fue evaluada en estadios preclínicos mediante eco-doppler de carótida y mediante el índice tobillo brazo. Los autores resaltan la importancia de este hallazgo dada la elevada mortalidad asociada a la enfermedad arterial periférica.

En una revisión publicada en el año 2008⁴, se trata la prevalencia y la etiología de la afectación macrovascular en la esclerosis sistémica. En relación a la isquemia miocárdica, los autores de la

FIGURA 1

ANGIO RMN 2006. SE APRECIAN TRES VASOS DE SALIDA DISTAL CON LESIONES DE CARÁCTER CRÓNICO EN AMBOS MIEMBROS INFERIORES



revisión destacan varios estudios en los que, tanto en muestras histopatológicas como en angiografía, las arterias coronarias de pacientes con afección miocárdica en el contexto de esclerosis sistémica no mostraron alteraciones, sugiriendo una afectación microvascular.

En cuanto a la isquemia cerebrovascular, en un estudio de cohortes retrospectivo no se encontraron diferencias significativas en la prevalencia de eventos entre el grupo de pacientes esclerodérmicos y el grupo control. En los estudios acerca de la isquemia arterial periférica evaluados en esta revisión se observa un aumento de la prevalencia en pacientes esclerodérmicos frente a individuos que no sufren esta enfermedad. Aparte de los factores de riesgo tradicionales, los autores de la revisión apuntan

que existen evidencias de que los pacientes esclerodérmicos presentan otros factores de riesgo vascular como, por ejemplo, concentraciones elevadas de lipoproteína A y de LDL oxidado, inflamación, disfunción endotelial o vasoespasmo.

En cuanto al tratamiento de la vasculopatía asociada a esclerosis sistémica tienen un papel fundamental las prostaciclina, los antagonistas de los receptores de la endotelina y los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa. Por su acción vasodilatadora y antiproliferativa, se considera que pueden tener un efecto modificador de la enfermedad⁵.

Estos fármacos han mostrado eficacia en la hipertensión arterial pulmonar y el fenómeno de Raynaud, y, en el caso del inhibidor dual de los receptores A y

B de la endotelina (bosentan), también se ha demostrado beneficio en la prevención de la recurrencia de úlceras digitales^{6,7}. Otros fármacos que han demostrado beneficio en el fenómeno de Raynaud y en las crisis renales son antihipertensivos como los bloqueadores de los canales de calcio y los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. No queda claro el papel de los antiagregantes, aunque, en general, se suelen añadir como complemento a otras terapias para prevenir la formación de trombos en casos de fenómeno de Raynaud grave. La anticoagulación con heparina suele usarse en el tratamiento de la isquemia aguda.

En el caso que se presenta, la asociación de bosentan al tratamiento del cuadro de isquemia aguda con iloprost y heparina de bajo peso molecular supuso la estabilización de la clínica y contribuyó al mantenimiento de dicha estabilidad, impidiendo el desarrollo de nuevas lesiones.

En la literatura encontramos escasas comunicaciones acerca del papel de bosentan en el tratamiento de manifestaciones vasculares distintas a la hipertensión arterial pulmonar, el fenómeno de Raynaud o las úlceras digitales asociadas a esclerodermia.

Se ha publicado un caso en el que se aprecia mejoría de una úlcera pretibial extensa en una paciente con esclerosis sistémica⁸. La paciente había presentado previamente úlceras de características similares que resultaron ser refractarias a otros tratamientos incluidos iloprost y simpatectomía. En otro trabajo se describe la curación de úlceras perimaleolares tras tres meses de tratamiento con bosentan en una paciente esclerodérmica que, del mismo modo que el caso anterior, había presentado refractariedad a otros tratamientos⁹.

En otra publicación¹⁰, se describe la resolución tras una semana de tratamiento con bosentan de un caso de isquemia severa inducida por vasculitis asociada a lupus eritematoso sistémico. Previamente se instauró tratamiento con análogos de prostaciclina y prednisolona sin apreciar beneficio.

En el último congreso nacional de la Sociedad Española de Diabetes se presentó un trabajo en el que se evaluaba el papel de bosentan como tratamiento adyuvante a la antibioterapia en úlceras diabéticas infectadas de miembros inferiores¹¹. Los autores destacan que bosentan disminuyó el tiempo de curación de las úlceras y, en las que no curaron, se redujo el tamaño en un 60%.

Como conclusiones, señalar que existe un aumento del riesgo de vasculopatía periférica en pacientes con esclerosis sistémica. Probablemente estén implicados factores de riesgo vascular distintos a los que afectan a la población general. Hasta la fecha no se dispone de estudios controlados para su tratamiento, pero, según la escasa evidencia disponible, bosentan podría tener un papel relevante en el manejo de esta patología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Youssef P, Englert H, Bertouch J. Large vessel occlusive disease associated with CREST syndrome and scleroderma. *Ann Rheum Dis*. 1993 Jun;52(6):464-6.
2. Park JH, Sung Y-K, Bae S-C, Song S-Y, Seo HS, Jun J-B. Ulnar artery vasculopathy in systemic sclerosis. *Rheumatol Int* (2009)29:1081-1086.
3. Ho M, Veale D, Eastmond C, Nuki G, Belch J. Macrovascular disease and systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2000;59:39-43.
4. Hettema ME, Bootsma H and Kallenberg CGM. Macrovascular disease and atherosclerosis in SSc. *Rheumatology* 2008;47:578-583.
5. Riemekasten G, Sunderkötter C. Vasoactive therapies in systemic sclerosis.
 1. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Oct;45 Suppl 3:iii49-51.
 6. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 2004;50:3985-93.
 7. Matucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE, et al. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2010 Aug 30.
 8. Ferreira MEG, Scheinberg MA. Successful treatment with bosentan of non-digital skin ulcers in severe scleroderma. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1784-1785.
 9. Richetta AG, Mattozzi C, Maiani E, D'Epiro S, Cimillo M, Carboni V, Giancristoforo S, Calvieri S. Efficacy of Bosentan in treatment of refractory sclerodermic bone prominences skin ulcers. *Clin Ter* 2008;159(5): 317-319.
 10. Thonhofer R, Siegel C, Hafner F, Gotschuli G, Brodmann M. Successful bosentan treatment of critical ischaemia induced by vasculitis in an SCLÉ patient. *Rheumatology* 2008;47:1730-1732.
 11. Flores J, López A, Velasco M, Girbes J. Utilización de Bosentan (Tacleer®) en el tratamiento de las úlceras infectadas en pacientes diabéticos afectados de vasculopatía diabética no susceptible de revascularización. XXI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Diabetes 2010. Poster 51.

Becas SVR: Memoria Rotatorio Externo Servicio de Reumatología UMC ST Radboud Nijmegen (Holanda)

ELIA VALLS PASCUAL.
Residente 4º año - Hospital Dr Peset - Valencia

Durante febrero y marzo del 2010, he podido disfrutar de una beca de la SVR para ampliar estudios en el Servicio de Reumatología del UMC ST Radboud. Nijmegen (Holanda). Además de expresar mi agradecimiento a la SVR, a continuación comentaré los aspectos más relevantes del rotatorio.

CONSULTAS EXTERNAS

Artritis reumatoide

Los pacientes con artritis reumatoide incluidos en protocolos terapéuticos son evaluados en primer lugar por un enfermero y posteriormente por un reumatólogo (el mismo día). El enfermero realiza el DAS28 en cada visita y lo añade a la base de datos del paciente, mostrándose la evolución en una gráfica (Figura 1).

En 2003 se puso en marcha un registro de tratamientos biológicos en reumatología que se conoce como 'DREAM registry', equivalente al registro BIOBADASER español. Los objetivos de este registro son:

1. Conocer el uso de los fármacos biológicos: número de pacientes, número de prescripciones, dosis y costes.

2. Determinar el porcentaje de pacientes a los que se evalúa de forma negativa a los 3 meses, por qué motivo (características del paciente, fallo medicación, efectos adversos...), cómo son tratados posteriormente y cuál es el resultado.

3. Conocer el porcentaje de pacientes en los que se alcanzan los objetivos terapéuticos, cuáles son sus características, cómo afecta esto a la reducción o suspensión de otros tratamientos para la artritis reumatoide, cuál es el impacto a nivel de calidad de vida y la capacidad funcional de los pacientes.

4. Conocer cuáles son las dosis y la frecuencia de tratamiento en los pacientes que alcanzaron el objetivo terapéutico, y qué motivos llevan a cambiar las dosis y la frecuencia de tratamiento (DAS28, parámetros analíticos...).

5. Conocer cuál es el papel de los fármacos antiTNF en el futuro. Saber si los antiTNF disponibles son intercambiables.

Se ha propuesto un protocolo según el cual los pacientes son tratados según objetivo terapéutico (evaluado mediante DAS), que se muestra en la Figura 2.

Esclerosis sistémica

Los pacientes son evaluados cada 3-6 meses dependiendo de la estabilidad clínica. En cada consulta se realiza una exploración física exhaustiva: auscultación cardiopulmonar. Índice cutáneo de Rodnan, lecho ungueal, tensión arterial y detección de lesiones isquémicas. Además, se tienen en cuenta otros aspectos:

- Se solicita cateterismo de ventrículo derecho sólo si existen alteraciones en otras pruebas (PFR, TAC, ECO).

- La ciclofosfamida se administra en

pulsos iv asociados a Mesna en hospital de día. Se utiliza infusión mensual para enfermedad pulmonar intersticial o cutánea severa.

- Se utilizan IECA de forma profiláctica en pacientes que toman corticoides.

- Se está llevando a cabo un estudio en el que se compara ciclofosfamida frente al trasplante autólogo de médula ósea para la afectación cutánea severa.

Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades reumáticas

En las primeras visitas se realiza una anamnesis general y dirigida, incluyendo: consumo de tóxicos, enfermedades pulmonares, antecedentes familiares de patología pulmonar o reumática, medicamentos, grado de disnea, disnea paroxística nocturna, tos, síncope, dolor torácico, palpitaciones. Otros aspectos de interés durante el seguimiento:

- Si el paciente está estable, se realiza revisión cada 3 meses alternando con Neumología/Cardiología, realizándose test de la marcha de 6 minutos en cada visita.

- ECO y PFR cada 6 meses y cateterización de ventrículo derecho si se objetivan alteraciones (incluyendo el TAC) o si el paciente presenta disnea sin causa identificable con otras pruebas.

Los pacientes con HTP se incluyen en el registro nacional POEMAS ("Pulmonary Hypertension Screening, a Multidisciplinary Approach in Scleroderma"), cuyo objetivo es determinar la incidencia y prevalencia de esclerosis sistémica y sus complicaciones pulmonares (incluida la hipertensión pulmonar).

FIGURA 1

EVOLUCIÓN DEL DAS28 Y CAMBIOS TERAPÉUTICOS

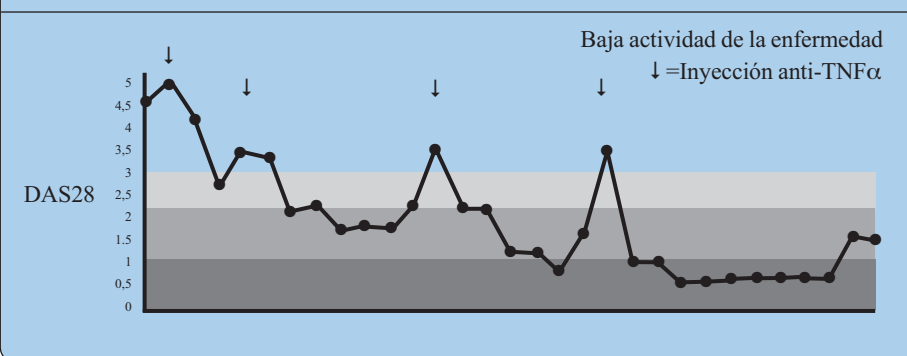
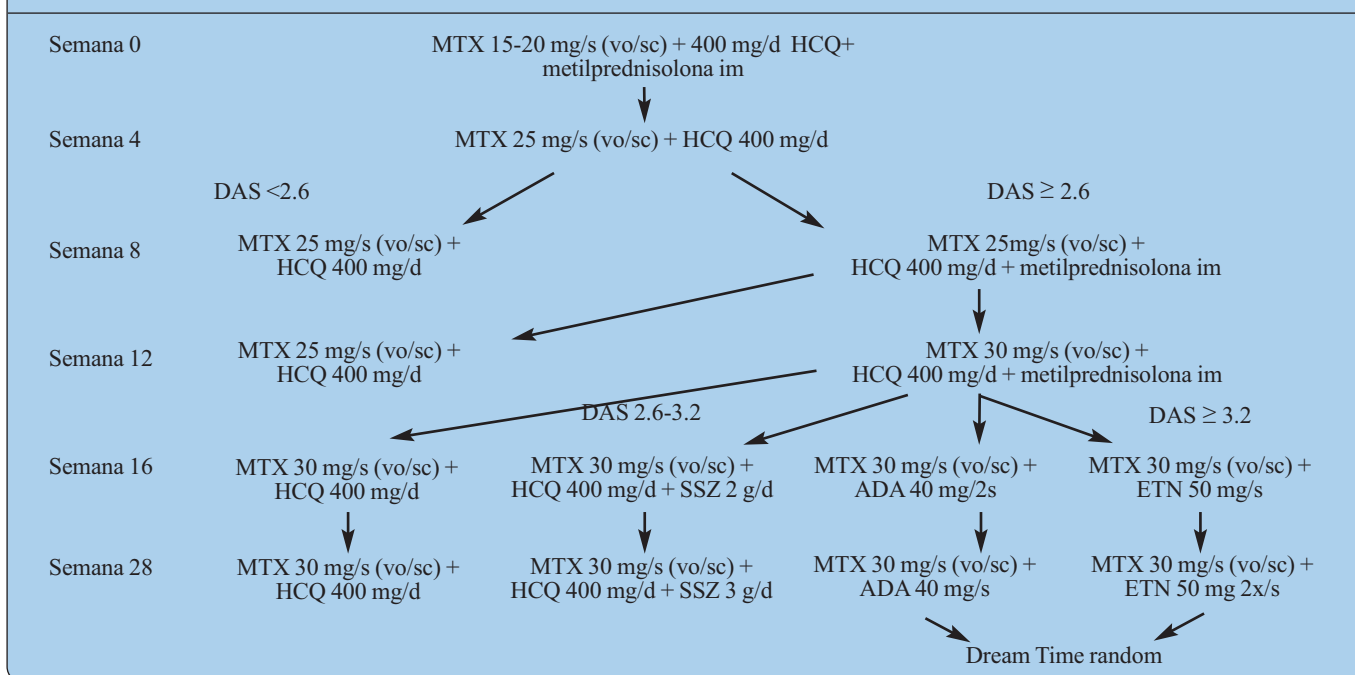


FIGURA 2

PROTOCOLO TERAPÉUTICO PARA LOS PACIENTES CON AR



Miopatías inflamatorias

Se realiza visita conjunta un reumatólogo y un neurólogo. Ambos realizan una anamnesis exhaustiva. Si la anamnesis y exploración sugieren una miopatía inflamatoria se solicitan pruebas complementarias habituales: ENG/EMG, biopsia muscular con determinación de antígenos clase I del HLA, niveles de enzimas musculares y pruebas de autoinmunidad, ECG, ECO musculoesquelética, PFR, TAC tórax. Se realiza un seguimiento cada 2-3 meses al inicio y cada 6 meses a 1 año posteriormente si el paciente está estable.

COLABORACIÓN EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Durante el rotatorio se me ha permitido colaborar con el equipo de investigación clínica formado por un médico epidemiólogo adscrito al departamento de Reumatología y por varios doctorandos en Medicina Interna.

El tema elegido ha sido el estudio de la interacción entre actividad clínica y otros factores pronósticos en la progresión del daño articular en la AR. El conocimiento de aquellos factores que modifican la relación entre actividad clínica y daño articular puede ayudar al clínico a realizar un pro-

nóstico correcto y, por tanto, seleccionar aquellos pacientes en los que el beneficio de aplicar estrategias terapéuticas agresivas sea superior a los riesgos. Para ello se ha diseñado un estudio de cohortes en el que se incluye a pacientes con artritis reumatoide excluyendo aquellos tratados con fármacos biológicos.

INICIACIÓN EN BIOPSIA MUSCULAR (SERVICIO DE NEUROLOGÍA)

Adicionalmente se me ha permitido asistir a la realización de biopsias musculares de pacientes con sospecha de enfermedad muscular inflamatoria, distrofica o metabólica.

ASISTENCIA EN CONSULTA DE ENFERMERÍA ESPECIALIZADA

Se dispone de un equipo de enfermería específico para la monitorización de pacientes con AR. Dichos enfermeros realizan un curso de actualización en técnicas de recuento articular de forma anual.

El mismo día de la cita con el reumatólogo, el enfermero evalúa previamente al paciente teniendo en cuenta los siguientes aspectos: estado general, medicación (cambios, efectos adversos, eficacia, repaso dosis y cumplimentación), afectación

psicológica, actividad laboral, relaciones sociales, cuestionarios HAQ y SF-36, rigidez matutina, DAS 28, evolutivo HAQ y DAS 28 en una gráfica con información de fármacos AR (inicio y fin si procede) al pie, facilitación de un teléfono corporativo de enfermería para posibles consultas.

CONCLUSIONES

El rotatorio en otra unidad me ha permitido comparar pautas de trabajo distintas. A nivel clínico destacaría fundamentalmente la profundización en el manejo de herramientas para la evaluación clínica, así como la exhaustiva exploración clínica de pacientes muy específicos como son aquellos con esclerosis sistémica, miopatías inflamatorias, artritis reumatoide e hipertensión pulmonar. Además, me he podido familiarizar con esquemas de tratamiento distintos a los utilizados en nuestro servicio.

En lo que respecta a la relación con el equipo de trabajo del hospital de destino, me gustaría destacar la disposición del personal para mi integración en el plano laboral y su dedicación a la docencia. También me ha llamado la atención la colaboración interdisciplinaria, que considero fundamental para una adecuada atención al paciente.

JAVIER CALVO CATALÁ, NUEVO PRESIDENTE DE LA SOCIEDAD VALENCIANA DE REUMATOLOGÍA

“La correcta asistencia al paciente es lo primero, pero **gestionar los recursos** es indispensable”



S eñala que tuvo “el honor de colaborar con las tres últimas Juntas con las presidencias de los Drs. Valero, Román y Rosas, iniciando y participando en un gran proyecto que ha conseguido poner a nuestra Sociedad en un lugar privilegiado a nivel comunitario y nacional”.

“Los objetivos de ese proyecto pasan por promocionar la Reumatología a nivel social y médico, contribuir a solucionar los problemas asistenciales que siguen existiendo en reumatología -fundamentalmente el déficit de profesionales y aunque hemos mejorado, debemos buscar mejoras en colaboración con las direcciones de los hospitales y las autoridades Sanitarias-, colaborar en la formación reumatológica, actualizar técnicas tan importantes como la ecografía, capilaroscopia, etc., organizar reuniones y Congresos donde podamos exponer nuestras opiniones y avances, colaborar con otras sociedades reumatológicas o de otras especialidades y andar codo a codo con los pacientes y asociaciones, pues ellos son nuestro objetivo final.”

Completan la Junta Directiva que preside el doctor Javier Calvo Catalá, “reumatólogos valencianos cuya profesionalidad y bien hacer son conocidos por todos”, la Doctora Emma Beltrán Catalá como Vicepresidenta, la doctora Cristina Campos Fernández, como Secretaria y la doctora Amalia Rueda Cid como tesorera. “Los vocales de las tres provincias, los doctores Vila Fayos, Ivorra Cortés y Santos Soler, nos harán llegar a la SVR los problemas y necesidades de cada una de ellas”

Continuar con el proyecto iniciado por las anteriores Juntas de la SVR fue el principal motivo por el que el doctor Javier Calvo Catalá presentó su candidatura. Dice que no cree en las “vocaciones” exclusivas, “más bien asumo que es fundamental que a uno le guste lo que hace, más que hacer lo que le gusta”. En este sentido, “estudié medicina y lo volvería a hacer, pues las satisfacciones personales, humanas y profesionales que me ha proporcionado, dudo se den en otras profesiones. Dentro de las especialidades médicas, la reumatología te plantea retos constantes, está en constante evolución, tiene un amplio componente de investigación y cumple objetivos que otras especialidades no tienen”

Entrevista realizada por Carmen López

Objetivo primordial es “mantener el buen ambiente social que actualmente disfrutamos en nuestra Sociedad, y que ha permitido situarla privilegiadamente en el ambiente científico, ya que es fundamental la colaboración de todos. Consolidamos unos puntos principales como son la Revista de la SVR, la página web y la realización de los Congresos anuales. En este sentido, la doctora Trenor en la página web y el doctor Rosas en la Revista, continuarán en la línea establecida en los últimos años y que aportan una imagen espléndida de nuestra Sociedad”

También continuarán los Cursos de ecografía, “indispensables para el óptimo rendimiento de una consulta actual de Reumatología. A principios de año iniciaremos un nuevo curso, añadiendo unas prácticas en varios de nuestros Servicios. La doctora Campos y el doctor Alegre, se consolidan como expertos en este campo.”

UNA SOCIEDAD MÁS ABIERTA

Además de incluir en la Junta dos estamentos importantes, como son los MIR y los reumatólogos jubilados, la SVR quiere estrechar la colaboración con enfermería y con pacientes, “vamos a potenciar al máximo la participación de enfermería en nuestras Unidades, lo que ya notaremos en el próximo Congreso, con una integración completa al mismo. Son necesarios Cursos de perfeccionamiento en técnicas, metrología, etc. Antes de final de año, tendremos una reunión en este sentido”.

La relación con las asociaciones de pacientes es indispensable y fundamental. Además de las muchas actividades que los socios realizan a nivel personal, la SVR, participa en todos los eventos que las Sociedades de Enfermos organizan: Mes del Paciente Reumático (Liga Valenciana de Reumatología), Jornadas Nacionales de diversas enfermedades (Día del Paciente con Artritis Reumatoide, Día Mundial de Osteoporosis, etc.). La SVR patrocina las Conferencias que bimensualmente organizamos desde hace dos años en el Hospital General: “El paciente nuestra razón de ser”, con gran implicación de la Dirección del Centro. Hemos organizado en Valencia

“**Se está elaborando un “Plan estratégico de la SVR” con el que pretendemos adelantarnos a los acontecimientos, planteando objetivos y necesidades a las autoridades sanitarias y gerencias de hospitales**

“**En general, los pacientes reumáticos tienen un futuro optimista tanto en su diagnóstico como en las opciones terapéuticas**

actos con motivo del proyecto europeo “Salud y Trabajo”, coordinados con la SER, la Fundación Areces y la Fundación Abbott. Los pacientes saben que siempre tienen a disposición para colaborar a la SVR en general y a la mayoría de sus miembros en particular.

También la divulgación es fundamental para el nuevo presidente. “Los reumatólogos de la Comunidad, tenemos un gran número de actividades que debemos dar a conocer a la población y a las autoridades. Además, es indispensable promocionar el conocimiento de nuestra especialidad, que los ciudadanos sepan cuándo deben ser visitados por el reumatólogo. Desde el mes de septiembre disponemos de un “Gabinete de Prensa” permanente, que está a disposición de todos los socios para cumplir estos objetivos”.

En el Suplemento “Salus” del periódico Las Provincias, la SVR cuenta con una columna fija denominada “Reumatología y osteoporosis”.

A más largo plazo, “debemos estudiar cómo posicionar la Reumatología y la SVR, qué problemas económicos nos amenazan, cómo puede influir la actual situación económica en nuestra actividad cotidiana, cómo mantener una

correcta asistencia en épocas de crisis, etc. En este sentido, el Dr. Román Ivorra, está elaborando con la colaboración de una representación de socios, el “Plan estratégico de la SVR”, con el que pretendemos adelantarnos a los acontecimientos, planteando objetivos y necesidades a las autoridades sanitarias y gerencias de hospitales”

TAMBIÉN LES AFECTA LA CRISIS

La actual crisis económica se nota en todos los ámbitos y también en la Sanidad. Los directores de los Servicios, hemos de colaborar ante esta situación de crisis teniendo una actuación responsable para poder administrar los recursos necesarios a los pacientes, tanto a nivel terapéutico como el aprovechamiento de técnicas diagnósticas. La correcta asistencia del paciente es lo primero, pero gestionar los recursos, es indispensable.

Respecto a recursos humanos, si siempre hemos tenido limitaciones, la situación actual es más problemática.

MÁS REUMATÓLOGOS

“Afortunadamente, en la actualidad, todos los hospitales públicos disponen de reumatólogo, pero su distribución es muy aleatoria y en pocos casos se consigue el rango que recomienda la OMS: un reumatólogo cada 45.000 habitantes. Ha sido un punto ya tratado en Juntas previas, se han conseguido resultados, pero mientras no seamos el mismo número de profesionales que otras especialidades, nuestros pacientes estarán en inferioridad de condiciones”

El doctor Javier Calvo Catalá es jefe de Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Considera que la patología inflamatoria y autoinmune, constituye el área más atractiva por sus avances diagnósticos y terapéuticos, y que la osteoporosis “es uno de los pilares básicos de nuestro Servicio. Somos miembros fundadores de SEIOMM y FHOEMO, participando en múltiples trabajos y ensayos y ocupándonos de esta patología cuando incluso muchos médicos “dudaban” de su existencia”



Ligado a la Comunidad Valenciana

La vida y la actividad profesional del doctor Javier Calvo Catalá ha transcurrido siempre en la Comunidad Valenciana. De Villafranca del Cid (Castellón) estudió medicina en Valencia y siempre estuvo vinculado al Consorcio Hospital General Universitario de esta ciudad, allí realizó el MIR, fue médico adjunto, jefe clínico y actualmente jefe de Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo.

Fue responsable de la patología reumatológica dentro del Servicio de Medicina Interna, y posteriormente de la organización de la Sección de Reumatología. En el 2008 pasó a ser Unidad de Reumatología y Metabolismo Óseo, transformada en Servicio en este año. "Somos un equipo compacto formado por cinco grandes profesionales y yo mismo, que tenemos que estar al 150% para poder realizar la actividad asistencial, docente e investigadora que realizamos"

El hoy Servicio fue pionero en el estudio del Metabolismo Óseo, y es miembro desde su inicio de las dos Socieda-

des Españolas relacionadas con el mismo, SEIOMM y FHOEMO, de las que el doctor Calvo Catalá es delegado provincial.

Colaboran con la Docencia pregrado –desde 1987 es profesor asociado de la Facultad de Medicina de Valencia-, y postgrado –docencia MIR del Hospital y colaboración con los CAP del Departamento-

El Servicio tiene un importante bagaje en publicaciones, comunicaciones, proyectos de investigación, etc., "pero nos sentimos satisfechos sobre todo de los XXI Simposios de Reumatología que hemos organizado, que han servido para divulgar y mejorar los conocimientos de Reumatología entre los Médicos de Asistencia Primaria y que se han podido realizar gracias a la colaboración de todas las Unidades Reumatológicas de la Comunidad Valenciana y de una amplísima representación de los Reumatólogos de la SVR. Coincidiendo con cada Simposium, hemos editado un libro sobre el tema tratado"

Señala que la relación con la Administración es buena, participando y siendo miembros asesores de los planes de Salud Osteoarticular y de Prevención, diagnóstico y tratamiento de osteoporosis que desde el año 2000 puso en marcha la Consellería de Sanitat..

El mandato del doctor Javier Calvo coincidirá, además, con dos importantes celebraciones, los XXV años de Reumatología en el Hospital General y el V

Centenario del Hospital General Universitario de Valencia.

También el tiempo traerá una mayor evolución en los tratamientos, sobre todo "con la introducción de la farmacogenética. En los próximos años, vamos a disponer de tratamientos personalizados, y ya en este sentido, distintos servicios estamos realizando estudios, pero también con nuevos avances terapéuticos en osteoporosis, gota, artrosis... en

general, los pacientes reumáticos tienen un futuro optimista tanto en su diagnóstico como en las opciones terapéuticas"

No hay duda de que le espera una gran actividad. Los momentos con la familia y los amigos le permitirán evadirse de la actividad cotidiana. "Paseos por el campo, natación y tenis, y los desplazamientos con la familia, aunque sea un fin de semana, permiten cortar mucho más con el trabajo y cargar baterías para continuar".