



ACTAS Dermo-Sifiliográficas

www.elsevier.es/ad



Interrupción temporal del tratamiento con etanercept

D.P. Ruiz-Genao y J.L. López-Estebananz*

Servicio de Dermatología. Fundación Hospital de Alcorcón. Madrid. España.

PALABRAS CLAVE

Etanercept;
Cirugía;
Vacunación;
Interrupción

KEYWORDS

Etanercept;
Surgery;
Vaccination;
Interruption

Resumen

La utilización habitual de etanercept en el tratamiento de la psoriasis conlleva que el dermatólogo se enfrente a situaciones en las que se cuestione la necesidad de la interrupción temporal del tratamiento. En este artículo se intentan establecer pautas sobre la interrupción de etanercept en determinadas circunstancias, como cirugías o vacunación, el tiempo de suspensión y el momento de la reintroducción del fármaco.

© 2010 Elsevier España, y AEDV. Todos los derechos reservados.

Temporary interruption of treatment with etanercept

Abstract

The common use of etanercept in the treatment of psoriasis entails that the dermatologist may encounter situations in which the need for temporary interruption of treatment may arise. In this article, an attempt has been made to establish guidelines on the interruption of etanercept within some circumstances, such as surgeries or vaccinations, the suspension time and when to reintroduce the drug.

© 2010 Elsevier España, and AEDV. All rights reserved.

Caso clínico

Presentamos el caso de un varón de 65 años de edad con psoriasis grave de más de 20 años de evolución en tratamiento con etanercept subcutáneo a dosis de 25 mg dos veces a la semana, con buena respuesta y sin efectos secundarios. Acude a la consulta remitido por el Servicio de Cirugía General, debido a que tiene programada una cirugía de reparación de una hernia inguinal 20 días después.

Considerando que la vida media del etanercept es de 70 horas, calculamos que la eliminación total del fármaco tardaría 15 días. Se suspendió el tratamiento 15 días antes de la intervención, pautándose únicamente tratamiento tópico para la psoriasis. El paciente fue intervenido sin complicaciones y etanercept fue reintroducido 15 días después, cuando se objetivó una cicatrización completa de la herida quirúrgica, sin datos clínicos de infección. Durante el período sin tratamiento el paciente presentó un leve empeora-

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jllopez@hacorcon.es (J.L. López-Estebananz)

miento de su psoriasis, que se controló adecuadamente con el tratamiento combinado con esteroides y derivados de la vitamina D3. La reintroducción de etanercept controló de nuevo la psoriasis.

En la práctica clínica diaria nos encontramos con casos similares al descrito, situaciones en las que nos surgen dudas sobre la necesidad de interrupción del tratamiento con etanercept, el tiempo de suspensión o el momento de la reintroducción. La farmacocinética del fármaco es fundamental a la hora de establecer unas pautas claras de actuación. En el caso de etanercept la vida media es de aproximadamente 70 horas (2,9 días)¹, lo que supone que la eliminación total del fármaco se produce en unos 15 días (el equivalente a 5 vidas medias).

Una de las situaciones frecuentes a las que debemos enfrentarnos es la vacunación, ya que debido a que etanercept y los demás fármacos anti-factor de necrosis tumoral (TNF) tienen como diana el sistema inmunológico, deben utilizarse en los pacientes en tratamiento todos los medios disponibles para prevenir infecciones.

Sin embargo, la vacunación en este grupo de pacientes nos plantea dos problemas básicos. Por un lado, existe el riesgo de diseminación tras la vacunación con virus vivos y, por otro, debe considerarse la posibilidad de que los tratamientos biológicos disminuyan o alteren la respuesta inmunológica del paciente frente a la vacuna.

En cuanto al primer punto no se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas vivas en pacientes en tratamiento con etanercept, pero con los datos disponibles no se recomienda la vacunación con vacunas preparadas con virus vivos o vivos atenuados¹⁻³: tuberculosis (bacilo de Calmette-Guérin [BCG]), sarampión-parotiditis-rubéola, varicela, fiebre amarilla y polio oral (reservada únicamente para epidemias) (tabla 1). En el caso de la vacuna antigripal hay que evitar aquella con virus vivos atenuados que está disponible en algunos países.

Si se plantea la necesidad de administrar una vacuna con virus vivos a un paciente en tratamiento con etanercept, este debe suspenderse 15 días antes de la vacunación y puede reintroducirse entre 2 y 4 semanas después, dependiendo del tiempo de replicación viral.

En el caso de un viaje a un país donde la vacunación frente a la fiebre amarilla sea obligatoria debe suspenderse el tratamiento al menos 15 días antes de la vacunación, pudiendo reintroducirse tres semanas después (tiempo de replicación viral). En caso de fuerza mayor, si el paciente tiene que viajar de forma urgente a una zona endémica, es necesario un certificado en el que se especifique la contraindicación de la vacuna, ya que de otro modo se le negará la entrada al país o se le obligará a la vacunación a su llegada. En estos casos la profilaxis consiste en la protección frente a la picadura del insecto vector (uso de mosquitero, repelentes)³.

Con respecto al segundo punto no existen datos concluyentes sobre la posibilidad de una respuesta inmunológica alterada frente a la vacunación en los pacientes en tratamiento con fármacos anti-TNF. Si existen con efalizumab y con ustekinumab, y parece que disminuye la aparición de anticuerpos, pero no a niveles de repercusión clínica.

Diversos trabajos han estudiado la respuesta inmunológica a las vacunas en pacientes en tratamiento con etanercept y con otros fármacos anti-TNF alfa, pero los resultados son variables⁴⁻⁸.

Tabla 1 Vacunas y etanercept

Vacunas contraindicadas durante el tratamiento

Tuberculosis (BCG), sarampión-parotiditis-rubéola, varicela, fiebre amarilla y polio oral

Vacunas que pueden administrarse durante el tratamiento

Gripe, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis A, difteria-tétanos-tosferina-poliomielitis, *Haemophilus influenzae*, meningococo, neumococo, fiebre tifoidea, polio inyectable y vacuna frente al virus del papiloma humano

BCG: bacilo de Calmette-Guérin.

Los estudios con la vacuna del neumococo han ofrecido resultados contradictorios. Mease et al⁴ estudian la respuesta frente a esta vacuna en pacientes con artropatía psoriásica en tratamiento con etanercept, y concluyen que 4 semanas de tratamiento no disminuye la respuesta de anticuerpos frente a los 5 antígenos polisacáridos estudiados. Asimismo, Kapetanovic et al⁵ hallan tasas de inmunización similares en controles y en pacientes con artritis reumatoide tratados con anti-TNF. Por el contrario, Elkayam et al⁶ concluyen que los pacientes en tratamiento con anti-TNF presentan un menor incremento de anticuerpos frente a la vacuna y que el porcentaje de pacientes respondedores es menor. Estos autores recomiendan, en función de sus resultados, que la vacuna frente al neumococo se administre antes de comenzar el tratamiento.

Los estudios de la respuesta humoral frente a la vacuna de la gripe en pacientes tratados con bloqueadores del TNF alfa tampoco son concluyentes. Kapetanovic et al⁷ administraron la vacuna de la gripe a pacientes con artritis reumatoide tratados con metotrexato y/o fármacos anti-TNF y a controles sanos. Los autores observaron que aquellos tratados con metotrexato presentaron mejores respuestas que los tratados con bloqueadores del TNF solos o combinados. Sin embargo, la respuesta inmune fue suficiente en todos los casos como para asegurar la protección frente al virus tras la vacunación. Por otro lado, Fomin et al⁸ observaron en su estudio que la respuesta humoral frente a la vacuna en pacientes con artritis reumatoide era menor que en los controles sanos, pero que no se veía afectada por el tratamiento, incluyendo fármacos anti-TNF. Asimismo, Kubota et al concluyen que el tratamiento con anti-TNF no influye en la inmunización tras la vacunación⁹.

En general, se considera que la administración de las vacunas con virus inactivos o polisacáridos es segura en los pacientes en tratamiento con etanercept, por lo que no es necesario suspender el mismo. Deben administrarse preferiblemente antes de comenzar el tratamiento, ya que su eficacia si se administran durante el mismo no está clara. Estas vacunas incluyen gripe, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis A, difteria-tétanos-tosferina-poliomielitis, *Haemophilus influenzae*, meningococo, neumococo, fiebre tifoidea, polio inyectable y vacuna frente al virus del papiloma humano (tabla 1).

Teniendo en cuenta todas estas consideraciones, las recomendaciones generales en los pacientes que vayan a iniciar o que estén en tratamiento con etanercept son las siguientes^{2,3,10}:

1. Las vacunas con virus vivos están siempre contraindicadas durante el tratamiento. En caso de necesidad debe

suspenderse etanercept 15 días antes de la vacunación, pudiendo reintroducirse pasado el tiempo de replicación viral.

2. Antes de iniciar el tratamiento deben administrarse las siguientes vacunas: a) calendario vacunal español; b) vacunación frente al neumococo en mayores de 65 años y pacientes de riesgo (broncopatas, esplenectomizados, diabéticos y pacientes ancianos institucionalizados); c) vacuna de la gripe (con virus inactivados); d) vacunación frente al VHB en pacientes de riesgo, y e) vacuna frente al virus del papiloma humano en mujeres menores de 26 años.

Estas vacunas deben administrarse entre 2 y 6 semanas antes de comenzar el tratamiento, ya que la producción de anticuerpos se inicia a las dos semanas de la vacunación, pero el pico máximo puede tardar hasta 6 semanas.

3. Durante el tratamiento deben administrarse: a) vacuna de la gripe anual (con virus inactivados), y b) vacuna frente al neumococo cada 5 años en pacientes mayores de 65 años o de riesgo.

Otra situación relativamente frecuente a la que nos tenemos que enfrentar en la práctica clínica es la necesidad de una intervención quirúrgica en un paciente en tratamiento con etanercept. Esta situación nos plantea dudas sobre si la suspensión del tratamiento podría disminuir el riesgo de complicaciones quirúrgicas, o si tan sólo añade el riesgo innecesario de un brote de su enfermedad durante la suspensión.

El tratamiento con fármacos anti-TNF se ha asociado con retraso en la cicatrización, trombosis e incremento del riesgo de infecciones. Sin embargo, los estudios realizados en pacientes con artritis reumatoide sometidos a cirugía no han logrado darnos respuestas convincentes ni consistentes con respecto a esta cuestión¹¹⁻¹⁶. Sus conclusiones se ven limitadas por problemas metodológicos, tales como sesgos de selección, falta de grupos ajustados por factores de riesgo conocidos como edad, tipo de cirugía o localización o dificultades en la definición de infección o complicación postquirúrgica.

Ruysen-Witrand et al, en un estudio retrospectivo¹¹, demostraron un incremento de las complicaciones quirúrgicas en pacientes con artritis reumatoide tratados con fármacos anti-TNF, pero el porcentaje de complicaciones no disminuyó en aquellos en los que se suspendió el tratamiento antes de la intervención. Otros dos estudios retrospectivos^{12,13} no encontraron diferencias en cuanto a complicaciones postoperatorias en pacientes con artritis reumatoide con y sin tratamiento con anti-TNF. Corrao et al¹⁴ presentaron asimismo una pequeña serie de pacientes sometidos a cirugía durante el tratamiento que no desarrollaron complicaciones quirúrgicas relevantes. Sin embargo, Giles et al¹⁵ sí hallaron un incremento de riesgo de infecciones de lecho quirúrgico en pacientes en tratamiento con anti-TNF.

A pesar de los resultados poco concluyentes de los estudios clínicos, las Sociedades de Reumatología y otros autores^{13,16-18} abogan por la suspensión del tratamiento dos semanas antes de la intervención quirúrgica, ya que la artritis reumatoide es un factor independiente de riesgo para el desarrollo de complicaciones quirúrgicas y el tratamiento con anti-TNF se asocia a un mayor riesgo de infecciones. Esta sugerencia se hace extensiva a los pacientes con psoriasis en tratamiento con anti-TNF³, aunque no existen estu-

dios al respecto. El tiempo de interrupción será variable teniendo en cuenta:

1. El tipo de cirugía (cirugía limpia, como cataratas, frente a cirugía de riesgo séptico, como prótesis articular). Aquellos pacientes sometidos a un implante de prótesis articular deben ser monitorizados durante al menos 6 meses.
2. El tipo de paciente: antecedentes infecciosos, existencia de prótesis articulares, tratamiento con esteroides orales.
3. La gravedad de la psoriasis del paciente y la respuesta al tratamiento.

En todos los casos el fármaco no podrá ser reintroducido hasta la cicatrización completa y la ausencia de signos de infección.

En los casos de cirugía urgente debe suspenderse de forma inmediata el tratamiento con etanercept. Se instaurará profilaxis antibiótica en aquellas cirugías con alto riesgo de infección (por ejemplo, peritonitis)³. Se reintroducirá etanercept cuando la cicatrización sea completa, no haya datos de infección y se haya finalizado el tratamiento antibiótico³.

Los cuidados dentales o los accidentes también pueden plantearnos dudas a la hora de mantener o no el tratamiento con etanercept.

De acuerdo con la Sociedad Francesa de Dermatología³ no es necesario suspender etanercept en caso de implantes o cuidados dentales habituales (empastes, limpieza bucal, etc.). Si debe suspenderse etanercept 15 días antes cuando vaya a realizarse una cirugía dental con riesgo de infección (extracción dental, granuloma apical, absceso). En estos casos debe utilizarse profilaxis antibiótica.

Por último, en caso de fractura ósea no es necesario suspender etanercept, excepto si se trata de una fractura quirúrgica³, y ante quemaduras extensas o traumatismos con afectación cutánea debe suspenderse hasta la curación completa³.

Los fármacos bloqueadores del TNF constituyen un arma terapéutica cada vez más utilizada en la práctica clínica habitual. En este artículo hemos intentado establecer pautas de actuación frente a situaciones comunes que surgen durante el tratamiento y que pueden generar dudas, tanto en el dermatólogo como en el paciente.

Puntos clave

- Las vacunas de virus vivos están siempre contraindicadas durante el tratamiento.
- Las vacunas de virus inactivados pueden administrarse durante el tratamiento con etanercept. Es preferible, no obstante, administrarlas previamente al inicio del tratamiento, cuando es posible, ya que la respuesta inmune del paciente frente a la vacuna podría estar disminuida.
- Ante una cirugía programada o cirugía dental debe suspenderse el tratamiento 15 días antes. En caso de cirugía urgente, fractura quirúrgica, quemaduras extensas o traumatismos con afectación de la piel el tratamiento se suspende de inmediato.
- En todos los casos se reintroduce el fármaco cuando haya cicatrización completa sin datos de infección.

Conflicto de intereses

D. P. Ruiz-Genao declara no tener ningún conflicto de intereses.

J.L. López Esteban ha participado en ensayos clínicos y en asesorías para Wyeth, Janssen, Schering-Plough y Abbott.

Bibliografía

1. Etanercept (Enbrel) [ficha técnica]. Thousand Oaks, CA: Immunex Corp; 2007.
2. Lebwohl M, Bagel J, Gelfand JM, Gladman D, Gordon KB, Hsu S, et al. From the Medical board of the National Psoriasis Foundation: monitoring and vaccinations in patients treated with biologics for psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:94-105.
3. Annexe III. Gestion des principales situations particulières au cours d'un traitement par anti-TNF- α . *Ann Dermatol Venerol*. 2007;134:1008-13.
4. Mease PJ, Ritchlin CT, Martín FW, Gottlieb AB, Baumgartner SW, Burge DJ, et al. Pneumococcal vaccine response in psoriatic arthritis patients during treatment with etanercept. *J Rheumatol*. 2004;31:1356-61.
5. Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A, Truedsson L, Jönsson G, Geborek P. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:106-11.
6. Elkayam O, Caspi D, Feitblatt T, Charboneau D, Rubins JB. The effect of tumor necrosis factor blockade on the response to pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;33:283-8.
7. Kapetanovic MC, Saxne T, Nilsson JA, Geborek P. Influenza vaccination as model for testing immune modulation induced by anti-TNF and methotrexate therapy in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:608-11.
8. Fomin I, Caspi D, Levy V, Varsano N, Shalev Y, Paran D, et al. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF alpha blockers. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:191-4.
9. Kubota T, Nii T, Nanki T, Kohsaka H, Harigai M, Komano Y, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy does not diminish the immune response to influenza vaccine in Japanese patients with arthritis rheumatoid. *Mod Rheumatol*. 2007;17:531-3.
10. Rodríguez-Valverde V, Cáliz Cáliz R, Álvaro-Gracia JM, MArencó JL, Mulero J, Tornero J, et al. III Actualización del Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre terapia biológica en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2006;2 Supl 2:S52-9.
11. Ruysen-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;25:430-6.
12. 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;25:331-5.
13. 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;34:689-95.
14. Corrao S, Pistone G, Arnone S, Calvo L, Scaglione R, Licata G. Safety of etanercept therapy in rheumatoid patients undergoing surgery: preliminary report. *Clin Rheum*. 2007;26:1513-5.
15. Giles JT, Bartlett SJ, Gelber AC, Nanda S, Fontaine K, Ruffing V, et al. Tumor necrosis factor inhibitor therapy and risk of serious postoperative orthopaedic infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;55:333-7.
16. Bongartz Y. Elective Orthopedic Surgery and Perioperative DMARD Management: Many Questions, Fewer Answers, and Some Opinions. *J Rheumatol*. 2007;34:653-5.
17. Koike R, Takeuchi T, Eguchi K, Miyasaka N. Update on the Japanese guidelines for the use of infliximab and etanercept in rheumatoid arthritis. *Mod Rheum*. 2007;17:451-8.
18. Ledingham J, Deighton C. Update on the British Society of Rheumatology guidelines for prescribing TNF-alpha blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001). *Rheumatology*. 2005;44:157-63.