

# Terapia biológica en Espondiloartropatías seronegativas: experiencia en 21 pacientes

Andrea D'Orazio, María de los Angeles Correa, Marcos Rosemffet, Gustavo Citera, José A. Maldonado Cocco

Instituto de Rehabilitación Psicofísica, Capital Federal.

## RESUMEN

**Introducción:** Actualmente numerosos estudios demuestran la efectividad de los agentes anti-TNF $\alpha$  para mejorar la actividad y la capacidad funcional en pacientes con espondiloartropatías seronegativas (EASN).

**Objetivos:** Evaluar eficacia y seguridad de la terapia biológica con agentes anti-TNF en pacientes con EASN del Instituto de Rehabilitación Psicofísica (IREP).

**Materiales y métodos:** Se incluyeron pacientes con diagnóstico de EASN (criterios Europeos) en tratamiento con terapia biológica de la consulta ambulatoria del IREP. Se consignaron datos demográficos, clínicos, de laboratorio, e índices de la actividad de la enfermedad (BASDAI), capacidad funcional (BASFI), calidad de vida (ASQoL) previo y posterior al inicio de la terapia biológica. También se consignó efectos adversos y discontinuación del tratamiento.

**Resultados:** Se incluyeron 21 pacientes; 13 pacientes recibían Etanercept, 5 Infliximab y 2 Adalimumab. Se observó una mejoría significativa de la actividad de la enfermedad ( $p=0,008$ ), capacidad funcional ( $p=0,021$ ) y calidad de vida ( $p=0,027$ ). Con respecto a la clinimetría sólo se observó una diferencia significativa en la distancia dedo-piso ( $p=0,008$ ).

**Conclusión:** Observamos que el tratamiento con agentes Anti-TNF es efectivo para mejorar la capacidad funcional, controlar la actividad de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes con EASN con buena tolerancia y seguridad.

**Palabras clave:** Terapia biológica, espondiloartropatías, agentes Anti-TNF.

## Correspondencia

Instituto de Rehabilitación Psicofísica, Echeverría 955, Capital Federal

## SUMMARY

**Introduction:** Previous trials have established the efficacy of anti-TNF $\alpha$  agents to improve the activity and functional capacity in patients with seronegative spondyloarthropathies (EASN).

**Objective:** To evaluate efficacy and safety of biologic therapy with anti-TNF $\alpha$  agents in patients with EASN of the Instituto de Rehabilitación Psicofísica (IREP).

**Materials and Methods:** Patients with diagnosis of EASN (European criteria) in treatment with biologic therapy of the outcome clinic were included. Demographic, clinical data, laboratory, and the disease activity index (BASDAI), functional capacity (BASFI), quality of life (ASQoL) previous and after the beginning of the biologic therapy were recorded. Adverse effects and reasons for discontinuation were also consigned.

**Results:** 21 patients were included; 13 patients received Etanercept, 5 Infliximab and 2 Adalimumab. Disease activity ( $p=0.008$ ), functional capacity ( $p=0.021$ ) and quality of life ( $p=0.027$ ) improved significantly after treatment. With regard to clinimetry only finger to floor distance improved significantly ( $p=0.008$ ).

**Conclusion:** We observed that treatment with anti-TNF $\alpha$  agents is effective to improve functional capacity, quality of life and to control the disease activity in patients with EASN with good tolerance and safety.

**Key words:** Biologic therapy, spondyloarthropathies, anti-TNF $\alpha$  agents.

## Introducción

Las espondiloartropatías seronegativas (EASN) son un grupo de enfermedades heterogéneas que se caracterizan por presentar inflamación con frecuente compromiso del esqueleto axial y articulaciones periféricas, como así también manifestaciones extraarticulares en piel, sistema digestivo, ojos y otros órganos.<sup>1</sup>

El curso evolutivo es progresivo, con el consecuente deterioro funcional y discapacidad relacionada a anquilosis espinal y compromiso de articulaciones coxofemorales, que conlleva a la disminución en la calidad de vida con un alto impacto socioeconómico.

El diagnóstico de estas patologías frecuentemente es tardío; se ha reportado una mediana de retraso de aproximadamente 10 años desde el primer síntoma hasta el diagnóstico definitivo. Consecuentemente esto lleva a una demora en el inicio del tratamiento, favoreciendo la progresión de la enfermedad.<sup>2</sup>

Los principales objetivos del tratamiento son alivio del dolor, rigidez espinal y sinovitis periférica; mejorar la capacidad funcional y calidad de vida; detener la progresión del daño estructural y, en definitiva, prevenir la discapacidad.

Las opciones terapéuticas para esta patología eran limitadas, entre las que se encontraban, la educación del paciente, terapia física, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), drogas modificadoras de la enfermedad (DMARDs) y pamidronato.

Sin embargo, un 20 a 50% de los pacientes presentan escasa respuesta al tratamiento tradicional.<sup>3</sup> Es conocida la falta de eficacia de las drogas modificadoras de la enfermedad (DMARDs) para controlar la actividad inflamatoria del esqueleto axial.

Actualmente numerosos estudios demuestran la efectividad de los agentes anti-TNF para mejorar la actividad y capacidad funcional de este grupo de pacientes.<sup>4-18</sup>

En este trabajo quisimos mostrar nuestra experiencia en 21 pacientes de la consulta ambulatoria del Instituto de Rehabilitación Psicofísica (IREP) en tratamiento con terapia biológica.

## Objetivos

Evaluar eficacia y seguridad de la terapia biológica con agentes anti-TNF $\alpha$  en pacientes con EASN del Instituto de Rehabilitación Psicofísica (IREP).

## Materiales y métodos

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de EASN (criterios Europeos) en tratamiento con terapia biológica de la consulta ambulatoria del IREP. Se revisaron las historias clínicas y se consignaron datos demográficos, socioeconómicos, clínicos (articulaciones inflamadas y dolorosas, test de Schober,

distancia dedo-piso, nuca-pared y exploración torácica), de laboratorio (eritrosedimentación), radiológicos e índices de actividad de la enfermedad (BASDAI), capacidad funcional (BASFI), calidad de vida (ASQoL), escala análoga visual (EVA) de dolor y actividad del médico y del paciente previo y posterior al inicio de la terapia biológica. También se determinó tiempo de evolución de la enfermedad, tiempo de evolución de la misma al inicio del biológico, tratamiento previo al inicio del biológico y actual. Se consignaron los efectos adversos, discontinuación del tratamiento y causa de la misma.

## Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva; las variables continuas antes y después del tratamiento fueron comparadas por test de rangos señalados de Wilcoxon y las categóricas por test de Mc Nemar.

Las variables continuas fueron expresadas en medianas con rango intercuartilo (RIQ).

## Resultados

Se incluyeron 21 pacientes con diagnósticos de EASN, 16 hombres y 5 mujeres, con una edad mediana de 38 años (RIQ 34,5 – 47). Diecinueve pacientes tenían diagnóstico de Espondilitis anquilosante y 2 de Espondiloartropatía psoriásica. La mediana de duración de la enfermedad fue de 18 años (RIQ 11 – 23,2) y el tiempo mediano de evolución de la misma al inicio del biológico fue de 16,6 años (RIQ 9,3 - 21,5). El tiempo de tratamiento con biológico fue de 18 meses (RIQ 10,5 – 24) (Tabla 1). De los 21 pacientes, 13 (61,9%) recibían Etanercept, 5 (23,8%) Infliximab y 2 (14,3%) Adalimumab (Figura 1). Estos pacientes mostraron falta de respuesta al tratamiento previo con AINES en

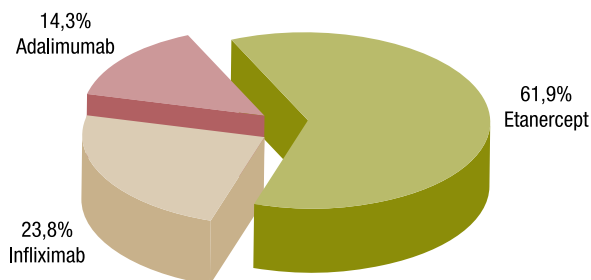


Figura 1. Tratamiento recibido

| Características demográficas                        | n (%)             |
|---|-------------------|
| Femenino  | 5 (23,8)          |
| Masculino   | 16 (72,2)         |
|   | Mediana (RIQ)     |
| Edad (años)   | 38 (34,5 – 47)    |
| Tiempo de evolución de EASN (años)                  | 18 (11 – 23,2)    |
| Tiempo de evolución de EASN al inicio del biológico | 16,6 (9,3 – 21,5) |
| Tipo de EASN  | n (%)             |
| EA  | 19 (90,5)         |
| APs   | 2 (9,5)           |

**Tabla 1.** Características demográficas de 21 pacientes con EA

8 pacientes, Pamidronato 5 pacientes, Metotrexato más AINES 4 pacientes, entre los tratamientos más frecuentes.

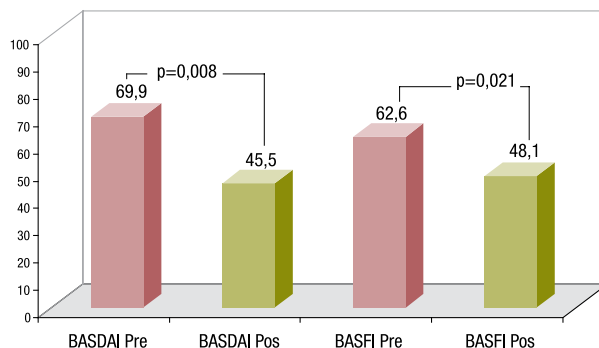
Se observó una mejoría de la actividad de la enfermedad (BASDAI previo 69,9 vs. BASDAI posterior al inicio de la terapia biológica 45,5,  $p=0,008$ ), capacidad funcional (BASFI previo 62,6 vs. BASFI posterior 48,1,  $p=0,021$ ) y calidad de vida (ASQoL previo 12 vs. ASQoL posterior 6,  $p=0,02$ ) (Figuras 2 y 3).

Con respecto a la clinimetría sólo se observó una diferencia significativa en la distancia dedo-piso con una mediana pre-tratamiento de 26 cm (RIQ 14 – 33) vs. 21,5 cm post-tratamiento (RIQ 11,7 – 28,2) ( $p=0,008$ ). La disminución de la eritrosedimentación también fue significativa ( $p=0,001$ ).

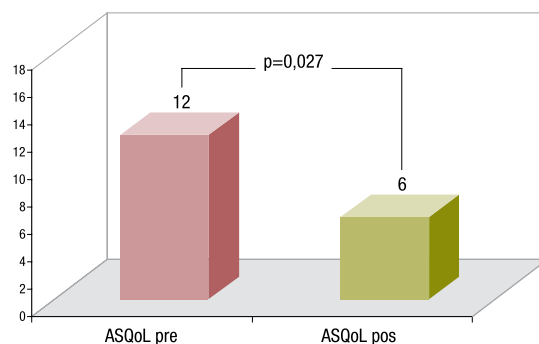
De 6 pacientes con uveítis, 5 presentaron mejoría; pero esto no fue significativo ( $p=0,06$ ) (Tabla 2).

Con respecto al tratamiento que recibían al inicio de la terapia biológica, diez pacientes pudieron discontinuar el tratamiento con AINES (Tabla 3).

No se observaron efectos adversos significativos. Siete pacientes discontinuaron la terapia (3 Etanercept y 4 Infliximab); 1 en forma permanente por falta de eficacia con infliximab; los otros 6 de manera transitoria, 4 por falta de suministro y 1 por persistencia de uveítis a pesar del tratamiento con Etanercept por lo cual se rotó a Adalimumab, y 1 paciente por comodidad en la administración rotó de Etanercept a Infliximab (Figuras 4 y 5).



**Figura 2.** Actividad de la enfermedad y capacidad funcional previa y posterior al tratamiento con terapia biológica



**Figura 3.** Calidad de vida pre y post-tratamiento

## Discusión

Hasta el advenimiento de los antagonistas del factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , las opciones terapéuticas para esta patología eran limitadas, entre las que se encontraban la educación del paciente, terapia física, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), drogas modificadoras de la enfermedad (DMARDs) y pamidronato.

En nuestro trabajo, la terapia biológica fue efectiva para controlar la actividad de la enfermedad, mejorar la capacidad funcional y la calidad de vida, sin presentar efectos adversos en pacientes de la práctica diaria.

Todos los agentes anti-TNF $\alpha$  (Infliximab, Etanercept y Adalimumab) mostraron en diversos estudios una sorprendente eficacia en el control de todos los aspectos de la actividad de la enfermedad, incluyendo reactantes de fase

|                      | Pre - tratamiento  | Post - tratamiento | p     |
|----------------------|--------------------|--------------------|-------|
|                      | n (%)              |                    |       |
| Uveítis              | 6 (28,6)           | 1 (4,8)            | 0,06  |
| <b>Mediana (RIQ)</b> |                    |                    |       |
| Schober (cm)         | 2 (1-2,6)          | 2 (1,3 – 3,8)      | NS    |
| Dedo – piso (cm)     | 26 (14 – 33)       | 21,5 (11,7 – 28,2) | 0,008 |
| Nuca – pared (cm)    | 13,5 (7,5 – 24,2)  | 16,5 (8,6 – 21,2)  | NS    |
| Exp. Torácica (cm)   | 2 (1,5 – 3,2)      | 2,1 (2 – 4)        | NS    |
| BASFI (mm)           | 62,6 (41,1 – 66,7) | 48,1 (22,4 – 66)   | 0,021 |
| BASDAI (mm)          | 69,9 (51,9 – 77,6) | 45,5 (14,8 – 59,9) | 0,008 |
| ASQoL                | 12 (9 – 12)        | 6 (4 – 11,5)       | 0,027 |
| VSG                  | 29 (13 – 54)       | 8 (4 – 17)         | 0,001 |

**Tabla 2.** Características clínicas, de laboratorio y medidas de evaluación de 21 pacientes con EASN

| Tratamiento         | Tto previo al biológico | Tto concomitante actual |
|---------------------|-------------------------|-------------------------|
|                     | n (%)                   |                         |
| AINES               | 8 (38,1)                | 5 (23,8)                |
| MTX                 | 1 (4,8)                 | 1 (4,8)                 |
| MTX + AINES         | 4 (19)                  | 4 (19)                  |
| Esteroides + AINES  | 1 (4,8)                 | 1 (4,8)                 |
| Pamidronato         | 1 (4,8)                 | 0 (0)                   |
| Pamidronato + AINES | 5 (23,8)                | 0 (0)                   |
| SFZ + AINES         | 1 (4,8)                 | 0 (0)                   |
| Sin tratamiento     | 0 (0)                   | 10 (47,6)               |

**Tabla 3.** Características terapéuticas de 21 pacientes con EASN

aguda, dolor y rigidez, capacidad funcional, movilidad espinal, artritis periférica y entesitis.<sup>6-18</sup> En paralelo con la clara mejoría de los signos y síntomas, también se observó a través de RMN una reducción de la inflamación espinal y de las articulaciones sacroilíacas con el uso de estas drogas.<sup>19</sup>

En los diferentes estudios de investigación, el 50% de mejoría de la actividad de la enfermedad fue demostrada en alrededor de la mitad de los pacientes tratados, los cuales eran refractarios a la terapia tradicional.

Trasladando los estudios clínicos a la práctica diaria,

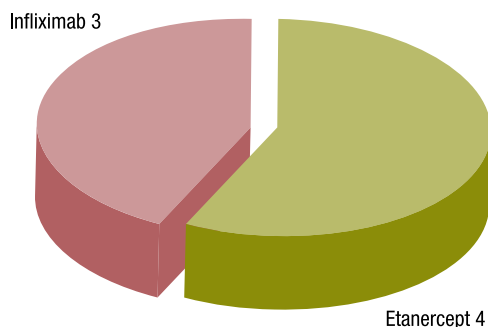


Figura 4. Frecuencia de discontinuación

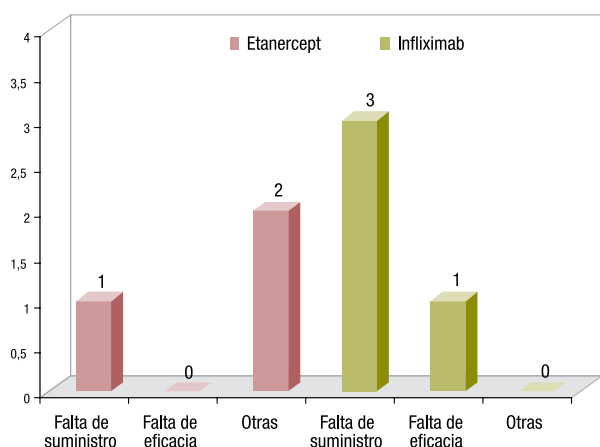


Figura 5. Frecuencia y causas de discontinuación

confirmamos en este trabajo, que la introducción de los agentes anti-TNF ha incrementado notablemente las oportunidades terapéuticas en este tipo de pacientes.

Al igual que en estudios previos, observamos que el tratamiento con agentes anti-TNF $\alpha$  es efectivo para mejorar la capacidad funcional, controlar la actividad de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes con EASN con buena tolerancia y seguridad.

## Bibliografía

1. Healy PJ, Helliwell PS. Classification of the spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17:395-399.
2. Clegg D. Treatment of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006; 33:24-31.
3. Sieper J. How early should ankylosing spondylitis be treated

with tumor necrosis factor blocker? *Ann Rheum Dis* 2005; 64:61-64.

4. Kavanaugh A, et al. Update on anti - tumor necrosis factor therapy in the spondyloarthropathies including psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18: 347-53.
5. Gorman JD, Sack KE, Davis JC Jr. Treatment of ankylosing Spondylitis by tumor necrosis factor. *N Enl J Med* 2002; 346:1349-56.
6. Brandt J, Khariouzov A, Listing J, et al. Six month result of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003; 48:1667-75.
8. Brandt J, Listing J, et al. Long -Term efficacy and safety of etanercept after readministration in patients active ankylosing spondylitis. *Rheumatology Oxford* 2005; 44:342-8.
9. Davis JC Jr, van der Heijde D, Braun J, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor(etanercept) for treating ankylosing spondylitis: randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48:3230-6.
10. Calin A, Dijkmans BA, Emery P, et al. Outcomes of a multicentre randomized clinical trial of etanercept to treat ankylosing Spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1594-600.
11. Davis JC Jr, van der Heijde D, Braun J, et al. Sustained durability and tolerability of etanercept in ankylosing Spondylitis for 96 week. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1557-62.
12. Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Treatment of active ankylosing Spondylitis with Infiximab: a randomized controlled multicentre trial. *Lancet* 2002; 359:1187-93.
- 13- Van Den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, et al. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (infiximab) versus placebo in active spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2002;46:755-65.
14. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al. Efficacy and safety of infiximab in patines with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005;52:582-91.
15. Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Long term efficacy and safety of Infiximab in the treatment of Ankylosing Spondylitis: an open, observational, extension study of a three-month, randomized, placebo.controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:2224-33.
16. Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Two year maintenance of efficacy and safety of Infiximab in the treatment of Ankylosing Spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:229-34.
17. Braun J, Baraliakos X, Brandt J, et al. Persistent clinical response to the anti- TNF-alpha antibody Infiximab in patiens with Ankylosing Spondylitis over 3 years. *Rheumatology Oxford* 2005;44:670-6.
18. van der Heijde D, Kivitz A, et al. Efficacy and Safety of Adalimumab in Patients With Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum* 2006; 54:2136-46
19. Baraliakos X, Davis J, Tsuji W, Braun J. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patiens with Ankylosing Spondylitis before and after therapy with the tumor necrosis factor alpha receptor fusion protein etanercept. *Arthritis Rheum* 2005;52:121-23.