

Comunicaciones Cortas

Infliximab en pacientes con espondilitis anquilosante activa: experiencia en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

Manuel Montero ¹, Augusto García-Poma ^{1,2}, Cecilia Chung ³, José Chávez ^{1,2},
María I. Segami ^{1,2}

Resumen

Infliximab es un medicamento efectivo en el tratamiento de pacientes con espondilitis anquilosante (EA) activa. Sin embargo, debido a su alto costo, su uso indiscriminado es prohibitivo. Objetivo: Evaluar si un régimen de inducción con infliximab es efectivo en pacientes con EA activa. Diseño: Sólo expuestos. Lugar: Servicio de Reumatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati. Participantes: Pacientes con espondilitis anquilosante activa refractaria. Intervenciones: infliximab a las 0, 2 y 6 semanas. Un paciente recibió dosis de 3 mg/kg y los restantes 5 mg/kg de infliximab. Todos los pacientes continuaron recibiendo sulfasalazina. Principales medidas de resultados: Se determinó la proporción de pacientes que alcanzaron mejoría de acuerdo a los criterios ASAS 20, ASAS 40 y BASDAI 50, en la última evaluación (mediana de 55 semanas). Resultados: En la última evaluación, cinco pacientes (71,4%) presentaban respuesta ASAS 20 sostenida. Cuatro (57%) y tres (43%) de los pacientes alcanzaron BASDAI 50 y ASAS 40, respectivamente. Tres pacientes (43%) recayeron en un tiempo promedio de 26,6 semanas. No se observó efectos adversos serios. Conclusiones: La infusión de tres dosis de infliximab es efectiva para controlar la actividad de la enfermedad de los pacientes con EA refractaria a AINEs y en algunos pacientes controla la enfermedad por periodos prolongados de tiempo.

Palabras clave

Espondilitis anquilosante; agentes antirreumáticos; enfermedades reumáticas.

Infliximab in patients with active ankylosing spondylitis: experience at Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

Abstract

Infliximab is effective in treating patients with ankylosing spondylitis (AS). However, its cost makes its indiscriminate use prohibitive. Objective: To determine whether an induction regimen with infliximab remained effective over time in a group of patients with active AS. Design: Exposed only. Setting: Rheumatology Service, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati. Participants: Patients with active and refractory ankylosing spondylitis. Interventions:

Infliximab, administered at weeks 0, 2 and 6. One patient received doses of 3 mg/kg and the remaining patients received 5 mg/kg of infliximab. All patients continued their treatment with sulfasalazine. Main outcome measures: We determined the proportion of patients achieving ASAS 20, ASAS 40 and Bath ankylosing spondylitis disease activity index - BASDAI 50 at last assessment (median of 55 weeks). Results: At last observation, five patients (71,4%) had a sustained ASAS 20 response. Four (57%) and three (43%) patients remained responders according to the BASDAI 50 and ASAS 40 respectively. Three patients (43%) relapsed, with mean time of 26,6 weeks. No serious adverse events were observed. Conclusions: The infusion of three doses of infliximab is effective to control disease activity in patients with refractory AS. In some patients, effectiveness remained for a prolonged period of time.

Key words: Spondylitis, ankylosing; antirheumatic agents; rheumatic diseases.

¹ Servicio de Reumatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati. EsSalud. Lima, Perú.

² Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

³ Vanderbilt University. Nashville, TN. USA

INTRODUCCIÓN

La espondilitis anquilosante (EA) es una artropatía inflamatoria que afecta predominantemente al esqueleto axial ⁽¹⁾. Puede comprometer toda la columna vertebral, provocando deformidades, como la flexión permanente de la columna cervical, cifosis torácica, pérdida de la lordosis lumbar y contracturas en flexión de caderas y rodillas ⁽²⁾. La EA se acompaña también de compromiso extraarticular, incluyendo uveítis anterior, manifestaciones cardíacas (dilatación del arco aórtico o defectos de la conducción cardíaca), fibrosis de los lóbulos superiores pulmonares, síndrome de cauda equina y, en estadios finales, amiloidosis renal secundaria ⁽³⁾. La EA se asocia a costos directos, indirectos y tasas de discapacidad elevadas ⁽⁴⁻⁶⁾.

El tratamiento de la EA está dirigido al control de la inflamación, para disminuir el dolor y la rigidez e incluye terapia física, fármacos antiinflamatorios no esteroideos ⁽³⁾ y agentes modificadores de enfermedad, como metotrexato ⁽⁷⁾ y sulfasalazina ⁽⁸⁾. Sin embargo, estos medicamentos solo han demostrado ser eficaces en el compromiso articular periférico más no en el axial ^(9,10).

Recientemente, la terapia biológica ha demostrado ser eficaz y efectiva en el tratamiento de pacientes con EA activa. Ensayos clínicos aleatorizados ^(11,12) y estudios observacionales de cohortes en distintos países, como Holanda ⁽¹³⁾, Estados Unidos y Canadá ⁽¹⁴⁾, sustentan la eficacia y efectividad de agentes antifactor de necrosis tumoral-alfa (TNF-alfa). En la actualidad, tres agentes bloqueadores de TNF-alfa están disponibles para el tratamiento de enfermedades reumáticas: infliximab, etanercept y adalimumab ⁽¹⁵⁾.

En pacientes con EA activa refractaria a AINEs, se recomienda el uso de infliximab, en dosis de 5 mg/kg, medicamento que se administra a las semanas 0, 2 y 6, seguido

de una dosis cada ocho semanas ^(16,17); el medicamento está disponible en nuestro medio. Sin embargo, su alto costo hace que su uso, sobre todo de manera continua, sea limitado. Por lo tanto, es importante evaluar si esquemas alternativos puedan beneficiar a los pacientes. Esta comunicación presenta la respuesta a largo plazo en una serie de pacientes con EA activa que recibieron una terapia de inducción con infliximab.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se evaluó siete pacientes con diagnóstico de espondilitis anquilosante -de acuerdo a los criterios modificados de Nueva York ⁽¹⁸⁾-, que fueron tratados con infliximab. Seis de ellos recibieron una dosis de 5 mg/kg a las semanas 0, 2 y 6 y un paciente recibió tres dosis de infliximab, 3 mg/kg. Todos los pacientes continuaron recibiendo sulfasalazina y antiinflamatorios no esteroideos a tolerancia. Esta comunicación incluye datos recolectados durante el periodo comprendido entre enero de 2003 y marzo de 2006, en el Servicio de Reumatología del Hospital Edgardo Rebagliati Martins, de Lima, Perú.

Los pacientes fueron evaluados a las semanas 0, 6, y un control final a una media de 55 semanas (rango 12 a 84 semanas). Se recolectó variables demográficas, incluyendo edad, sexo, tiempo de enfermedad, forma de presentación, presencia del antígeno leucocitario humano (HLA-B27). El seguimiento se hizo con el uso del *Bath ankylosing spondylitis disease activity index* (BASDAI) ⁽¹⁹⁾, *Bath ankylosing spondylitis functional index* (BASFI) ⁽²⁰⁾ y el *Bath ankylosing spondylitis metrology index* (BASMI) ⁽²¹⁾. Además, se registró las reacciones adversas.

El BASDAI es un cuestionario que incluye seis preguntas relacionadas a fatiga,

dolor vertebral, artritis periférica, entesitis y rigidez matutina ⁽¹⁹⁾. El BASFI es un cuestionario que mide la función física a través de diez preguntas sobre las actividades de la vida diaria ⁽²⁰⁾. Y el BASMI es un instrumento para graduar la movilidad de la columna vertebral y de la cadera, en los pacientes con EA ⁽²¹⁾.

Se analizó la respuesta clínica y el tiempo de recaída luego de la administración de infliximab. La efectividad fue evaluada utilizando los criterios del Grupo de Trabajo Internacional ASAS (*assessment in ankylosing spondylitis*). La respuesta ASAS20 fue definida como una mejoría de al menos 20% desde el inicio [acompañada de una mejoría absoluta de por lo menos una unidad (escala 1 a 10)], en al menos tres de los siguientes cuatro dominios de evaluación: (a) apreciación global del paciente; (b) dolor vertebral; (c) función de acuerdo al BASFI; y, (d) rigidez matutina (el promedio de las dos últimas preguntas del BASDAI), sin deterioro potencial del cuarto dominio restante ⁽²²⁾. Desenlaces secundarios incluyeron cambios en BASDAI, BASFI, BASMI y la proporción de pacientes que alcanzó una respuesta de 40% en el ASAS. La recaída fue caracterizada por la pérdida mayor o igual a 50% en la mejoría del dolor global observada a la octava semana ⁽¹³⁾.

El estudio fue aprobado por el comité de investigación del HNERM y todos los pacientes dieron su consentimiento informado y firmaron el formulario respectivo. La compañía que produce y comercializa infliximab en el Perú no ha tenido participación alguna en la elaboración del presente trabajo.

RESULTADOS

La Tabla 1 muestra las características demográficas y clínicas de los pacientes. La edad de los participantes [mediana (rango

intercuartil)] fue 43 años (29 a 72 años); cuatro pacientes eran de sexo masculino (57%), seis pacientes (85.7%) mestizos y un paciente (14.3%) de raza blanca. Solo dos pacientes (29%) tuvieron HLA-B-27 positivo. La forma de presentación más frecuente fue la artritis periférica, en 5 pacientes (71,4%); las dos restantes, como lumbalgia y forma entesítica (28,6%). La duración de la enfermedad promedio fue 14,2 años (2 a 30). Tres de los pacientes con enfermedad activa habían sido sometidos a tratamiento alternativo, con seis dosis mensuales de pamidronato (43%), previo al tratamiento con infliximab, sin éxito.

La Tabla 2 muestra la evolución de los pacientes con el tratamiento con infliximab. Las medianas (rango intercuartil) de los puntajes iniciales de BASDAI fueron 6,6 (4 a 8,2), de BASFI 7,5 (3,8 a 8,7) y de BASMI 4 (2 a 7). En la última evaluación realizada a una mediana de 55 semanas (rango 12 a 84 semanas posterior a la tercera administración de infliximab), cinco

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de siete pacientes con espondilitis anquilosante activa.

	Pacientes infliximab (n=7)
Edad, años	43 (29,0 a 72)
Sexo masculino N° (%)	4 (57%)
Sexo femenino N° (%)	3 (43%)
Mestizos, N° (%)	6 (85,7%)
HLA-B27 positivos, N° (%)	2 (29%)
Inicio como artritis periférica, N° (%)	4 (57%)
Duración de la enfermedad, años	14,2 (2 a 30)
BASDAI, puntaje inicial, 0 a 10	6,6 (2,7 a 8,2)
BASFI, puntaje 0 a 10	7,5 (3,8 a 8,7)
BASMI, puntaje 0 a 10	4 (2 a 7)
Tiempo de última administración, semanas	40 (6 a 69)
Recaídas, N° (%)	3 (42,8)
Tiempo recaída, semanas (%)	26,6 (8 a 57)
Reacciones adversas severas	0
Reacciones peritransfusionales, N° (%)	4 (57%)
Pacientes con sulfasalazina, N° (%)	7 (100%)

Tabla 2. Evolución clínica: BASDAI, BASFI, BASMI.

Paciente	Seguimiento (semanas)	BASDAI			BASFI			BASMI		
		Basal	6 sem	Final	Basal	6 sem	Final	Basal	6 sem	Final
1	31	6,64	1,55	5,6	8,32	3,1	8,2	7	6	6
2	49	6,23	0,9	3,9	7,31	0,99	3,6	5	2	3
3	6	6,9	1,28	1,5	8,7	6,33	6	2	3	3
4	52	7,16	0	0,8	6,96	0,49	1,9	5	2	3
5*	78	6,5	3,4	8,1	7,5	4	8,2	4	3	5
6	26	8,2	6	3,7	8,6	6,6	3,6	2	3	2
7	62	4	0,6	0,8	3,8	1,6	0,8	2	4	2

* Dosis: 3 mg/kg de infliximab

pacientes (71,4%) mantuvieron una respuesta ASAS 20. Cuatro pacientes (57%) mantuvieron la respuesta BASDAI 50 y tres pacientes (43%), la respuesta ASAS 40. La mediana del BASFI a las 6 semanas fue 3,1 (0,5 a 6,6) y al control final, 3,6 (0,8 a 8,2). La mediana del BASMI a las 6 semanas y al control final, 3 (2 a 6). Tres pacientes presentaron recaídas (43%), a una mediana de seguimiento de 26,6 semanas (8 a 52 semanas).

Se presentaron reacciones durante la infusión en cuatro pacientes (57%); incluyendo palpitations, elevación transitoria de la presión arterial, ansiedad y opresión precordial. No se registró otras reacciones adversas.

DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio ratifican la efectividad del tratamiento con infliximab en pacientes con espondilitis anquilosante activa y refractaria, evidenciada por mejoría en diversas escalas de evaluación validadas internacionalmente. El esquema de tres dosis de infliximab, a las 0, 2 y 6 semanas, logró que 71,4% de los pacientes alcanzara una respuesta ASAS 20, manteniéndose ésta durante una mediana de 11,4 meses (55 semanas). Un 43% de pacientes recayó en un tiempo promedio de

26,6 semanas posterior a la última administración de infliximab.

A diferencia de otro estudio, en 42 pacientes (23), en el cual se evaluó la respuesta clínica y el tiempo de recaída después del retiro de infliximab y donde 97,6% de los pacientes debió reiniciar el tratamiento con infliximab después de recaer, en promedio a las 17,5 semanas, en un porcentaje importante de nuestros pacientes la respuesta se mantuvo por periodos prolongados.

La obtención de una respuesta prolongada en algunos pacientes con tres dosis de infliximab es de interés. Recientemente, un estudio multicéntrico observacional en 50 pacientes evaluó la continuación y seguridad del tratamiento con infliximab a dos años, luego de un esquema de tres dosis de 5 mg/kg, a las semanas 0, 2 y 6. El estudio encontró un intervalo entre la tercera dosis y la infusión de la cuarta dosis (periodo de remisión) de $20,3 \pm 9,9$ semanas (rango 7,3 a 57,9 semanas) (24).

Hasta la fecha, nuestros pacientes solo han presentado reacciones leves asociadas a la infusión. Ningún paciente ha presentado infección o malignidad. Estos resultados concuerdan con el seguimiento a dos años, donde 2% de los pacientes presentó eventos adversos serios, considera-

dos posiblemente relacionados al tratamiento (24).

Este estudio debe ser interpretado a la luz de sus limitaciones. Primero, se incluye un número pequeño de pacientes. Es importante tener en cuenta esto cuando se evalúa efectividad, pero sobre todo cuando se evalúa seguridad. Segundo, es un estudio no controlado y eso puede originar un sesgo de expectativa. Por lo tanto, este estudio debe ser visto más como generador de hipótesis que como un hallazgo definitivo.

En conclusión, nuestros resultados sugieren que algunos pacientes con espondilitis anquilosante activa y refractaria al uso de AINES y de sulfasalazina, mantienen una respuesta terapéutica a infliximab por largos periodos de tiempo. Estos resultados sugieren la necesidad de estudios orientados a determinar la efectividad de esquemas alternativos de tratamiento, que requieran un menor número de infusiones de infliximab. Se requiere estudios a largo plazo en series grandes, para evaluar la seguridad del medicamento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Braun J, Ballou M, Sieper J. Radiologic diagnosis and pathology of the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am*. 1998;24: 697-735.
2. Gladman D. Established criteria for disease controlling drugs in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62: 793-4.
3. Kelley WN, Ruddy S, Harris ED, Sledge CB. *Reumatología*. 6ª ed. Madrid: Marban libros SL; 2003.
4. Boonen A, Severens JL. Ankylosing spondylitis: what is the cost to society, and can it be reduced? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002;16:691-705.
5. Ward MM. Functional disability predicts total costs in patients with Ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2002;46:223-31.
6. Ramos-Remus C, Prieto-Parra E, Diaz Jm, Gutierrez-Ureña S ME. A five-year cumulative analysis of labor-status and lost working days in patients with ankylosing spondylitis (AS). *Arthritis Rheum*. 1988;Suppl.:1136.
7. Sampaio-Barros PD, Costallat LT, Bertolo MB, Neto JF, Samara AM. Methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*. 2000;29:160-2.
8. Taggart A, Gardiner P, McEvoy F, Hopkins R, Bird H. Which is the active moiety of sulfasalazine in ankylosing spondylitis? A randomized, controlled study. *Arthritis Rheum*. 1996;39:1400-5.
9. Clegg DO, Reda DJ, Abdellat M, Ward RH. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondyloarthropathies. *Arthritis Rheum*. 1999;42:2325-9.
10. Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, Cush JJ, Vasey FB, Schumacher HR Jr, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of reactive arthritis (Reiter's syndrome). A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum*. 1996;39:2021-7.
11. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicenter trial. *Lancet*. 2002;359:1187-93.
12. Brandt J, Listing J, Alten R, Burnmester G, Gromnica-Ihle E, Schneider M, et al. One year results of a double-blind placebo controlled, phase-III clinical trial of infliximab in active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(Suppl.1):41.
13. Van Den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, Herssens A, de Keyser F, Mielants H, et al. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (infliximab) versus placebo in active spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 2002;46:755-65.
14. Van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Braun J, et al: Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis. Results of randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum*. 2005;52(2):582-91.
15. Burgos-Vargas R, Braun J, Cassola-Vargas JC, Sieper J. Eficacia de los agentes biológicos en la espondilitis anquilosante. *Reumatol Clin*. 2005;1(supl 2):S24-41.
16. Van den Bosch F, Kruithof E, De Vos M, De Keyser F, Mielants H. Crohn's disease associated with spondyloarthropathy; effect of TNF-alpha blockade with infliximab on articular symptoms. *Lancet*. 2000;356:1821-2.
17. Brandt J, Haibel H, Cornely D, Golder W, Gonzalez J, Reddig J, et al. Successful treatment of active ankylosing spondylitis with anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody infliximab. *Arthritis Rheum*. 2000;43(6):1346-52.
18. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27:361-8.
19. Garrett S, Jenkinson TR, Kennedy LG, Whitelock HC Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis. the Bath ankylosing spondylitis disease activity index. *J Rheumatol*. 1994;21:2286-91.

20. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis. The Bath ankylosing spondylitis disease activity index. *J Rheumatol.* 1994;21:2281-5.
21. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garrett S, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis. The Bath ankylosing spondylitis metrology index. *J Rheumatol.* 1994;21:1694-8.
22. Anderson JJ, Baron G, Van der Heijde D, Felson DT, Dougados M. Ankylosing Spondylitis Assessment Group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2001;44:1876-86.
23. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Zink A, Alten R, Burmester G, et al. Clinical response to discontinuation of anti TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(3):R439-44.
24. Gossec L, Le Henanff A, Breban M, Vignon E, Claudepierre P, Devauchelle V, et al. Continuation of treatment with infliximab in ankylosing spondylitis: 2-year open follow-up. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(7):859-62.

Manuscrito recibido el 28 de junio de 2007 y aceptado para publicación el 02 de agosto de 2007.

Correspondencia:

María Inés Segami Salazar

Servicio de Reumatología

Departamento de Enfermedades Sistémicas

Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

Lima 11, Perú

Correo-e: misegami@yahoo.com