



Editorial

La terapia anti-TNF en la espondilitis anquilosante (EA). ¿Es posible suspender el tratamiento?

Anti-TNF therapy in Ankylosing Spondylitis (AS). Is it possible to suspend treatment?

Jordi Gratacos Masmitja* y Mireia Moreno Martinez-Losa

Hospital de Sabadell, Institut Universitari UAB, Sabadell, Barcelona, España

La terapia biológica (en concreto, la terapia anti-TNF), es el evento más importante, desde el punto de vista terapéutico, que ha aparecido en la última década en el tratamiento de las espondiloartritis. En pacientes con EA establecida (criterios de NY de 1986) activos y refractarios a terapia convencional, la terapia anti-TNF consigue una buena respuesta clínica, aunque solo un 20-30% presentan una respuesta excelente, considerando respuesta excelente la definida según los criterios de remisión parcial de la «Assessment of Spondyloarthritis international Society» (ASAS) en la que el paciente estaría aparentemente asintomático¹⁻³. Cuando la terapia anti-TNF se administra en pacientes poco evolucionados (fase pre-radiológica) es importante destacar que el porcentaje de pacientes que consigue una respuesta excelente (ASAS parcial remisión) es de alrededor 40-50% y por tanto significativamente superior al observado en pacientes con enfermedad establecida^{4,5}. Estos datos sugieren, al igual que sucede con la AR, que la administración precoz del tratamiento parece esencial a la hora de conseguir una respuesta consistente y prolongada en el tiempo. Los nuevos criterios de clasificación del grupo ASAS para formas axiales y periféricas podrían ser de gran importancia para establecer un diagnóstico y tratamiento precoz, que mejore las expectativas terapéuticas de estos pacientes⁶. Sin embargo, ¿son estos datos suficientes para plantear la posibilidad de retirar la terapia biológica a los pacientes con EA?

Desde un punto de vista lógico se podría aventurar que suspender el tratamiento de forma sistemática a todos los pacientes no parece una opción adecuada, ya que solo un 40-50% en formas precoces y alrededor de un 20 a 30% en formas establecidas, consiguen una respuesta clínica consistente (ASAS parcial remisión). En este sentido, diversos estudios han analizado las consecuencias de la suspensión del tratamiento de forma sistemática en pacientes con EA; los resultados de los mismos, con independencia del fármaco anti-TNF administrado y de la duración del tratamiento, mostraron un rebrote clínico de los pacientes a corto-medio plazo que alcanzó el 75% de casos a los 6 meses y más del 90% a los doce meses^{7,8}. Cuando se analizaron los

factores asociados al rebrote se observó, como era de esperar, que el grado de actividad clínica en el momento de la suspensión del tratamiento, valorado especialmente por la proteína C reactiva (PCR), pero también la edad y el tiempo de evolución de la enfermedad, eran factores importantes en la aparición del rebrote⁸. Además, Breban et al⁹ compararon en pacientes con EA activa el tratamiento con infliximab a demanda versus el tratamiento siguiendo las indicaciones de la ficha técnica del fármaco y observaron, que los pacientes en tratamiento a demanda presentaban una respuesta clínica sensiblemente inferior (27 vs 7%, ASAS remisión parcial) al grupo de tratamiento reglado, lo que aparentemente desaconsejaba la alternativa terapéutica a demanda. En la práctica clínica sin embargo, todos tenemos pacientes con EA que presentan una excelente respuesta clínica (remisión clínica aparente), en los que podemos ajustar el tratamiento (reducir dosis y/o alargar el periodo de administración del fármaco) sin que esto repercuta en la buena respuesta clínica de estos pacientes; en alguno de ellos incluso suspendemos el tratamiento de forma más o menos prolongada. Cuando analizamos las posibles causas de ésta disociación entre los resultados obtenidos de los ensayos terapéuticos y la práctica clínica vemos que los pacientes incluidos en los ensayos terapéuticos son pacientes muy evolucionados (tiempo medio de evolución de 14 años), con un grado de discapacidad importante, y que además se retira el tratamiento de forma sistemática con independencia del grado de remisión clínica de la enfermedad. En este sentido, los datos publicados sugieren que la suspensión del tratamiento en todos los pacientes, o incluso en la mayoría con buena respuesta clínica, no es una opción aceptable. Sin embargo, esta afirmación no permite descartar la posibilidad de valorar la suspensión del tratamiento en aquellos pacientes que presenten una verdadera remisión clínica. Evaluar este supuesto es especialmente interesante en base a recientes estudios que han mostrado que la reintroducción de la terapia anti-TNF en pacientes con EA consigue de una forma segura, unos niveles de respuesta terapéutica similares a los inicialmente observados antes de su suspensión^{7,10}.

¿Es posible sin embargo definir remisión clínica en un paciente con EA?

Solo existe una definición de remisión validada, aunque parcial (ASAS parcial remisión). Los pacientes que cumplen estos criterios

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jgratacosmas@gmail.com (J. Gratacos Masmitja).

están prácticamente asintomáticos, pero estos criterios se obtuvieron de los resultados de 5 ensayos terapéuticos con AINEs, es decir con un fármaco considerado solo como tratamiento sintomático de la enfermedad, por lo que no incluyen variables objetivas como la PCR o variables de desenlace, con todos los inconvenientes que esto comporta para poder definir una auténtica remisión. Se podría definir remisión clínica como ausencia de signos y síntomas y ausencia de la progresión de la enfermedad (no deterioro funcional, no progresión del daño estructural), y todo ello mantenido durante un período de tiempo suficiente que debería ser como mínimo de 6 meses¹¹. Esta definición comporta dos conceptos diferentes respecto a la definición de ASAS parcial remisión, comporta el concepto de remisión de la progresión y de mantenimiento de este estado durante un cierto tiempo antes de considerar que se está en remisión. Sin embargo, este concepto de remisión en las EA plantea una serie de problemas: variabilidad en la valoración de la actividad inflamatoria, irregularidad en la evaluación de las manifestaciones (especialmente las extra-articulares), y dificultad en la predicción de la progresión del daño estructural.

Con respecto a la valoración de la actividad inflamatoria se utiliza habitualmente variables subjetivas. Las variables objetivas como PCR y VSG tienen escasa sensibilidad, en especial en las formas axiales, y presentan solo una discreta correlación con el resto de variables clínicas utilizadas, así como con las variables de desenlace. Recientemente el grupo ASAS ha publicado un nuevo índice compuesto de valoración de la actividad inflamatoria en las espondiloartritis (ASDAS) en el que se combina y pondera variables clínicas junto con variables biológicas como la PCR y VSG¹². Los datos preliminares con esta nueva escala son especialmente buenos, y se han establecido ya niveles de actividad incluyendo criterios de remisión¹³. Sin embargo, se precisa de más datos para establecer de forma definitiva la bondad de esta herramienta de valoración clínica en la predicción del daño estructural y en especial en la definición del concepto de remisión.

La evaluación de las manifestaciones extra-articulares y en especial la presencia de entesitis constituye un verdadero desafío clínico. La entesitis es uno de los signos clínicos distintivos de la familia de las espondilartritis y para muchos investigadores la lesión inflamatoria principal en la EA. Su presencia además se ha relacionado con la actividad, y con medidas de desenlace que marcan la discapacidad y calidad de vida de estos pacientes, si bien su evaluación clínica es discutida y contradictoria. Existen diferentes escalas de valoración clínica como el índice de MANDEL, el de MASES, el de MASES modificado (incorpora la valoración de la fascia plantar), o más recientemente el índice de SPARCC (Grupo Canadiense de estudio de las espondilartritis)¹⁴, por otra parte el BASDAI, principal escala en la evaluación clínica de estos pacientes, recoge en gran parte la actividad entesítica (especialmente en su pregunta 4) pero ninguno de estos instrumentos está aceptado por OMERACT (International Consensus Conference on Outcome Measures in Rheumatology) como el instrumento definitivo para valorar la actividad entesítica de los pacientes con EA. De hecho, el grupo de expertos de OMERACT considera sólo necesario recoger la presencia o no de entesitis evidente clínicamente sin utilizar ningún instrumento para su cuantificación. Sin embargo, recientemente diversos estudios han definido actividad inflamatoria a nivel de las entesitis desde el punto de vista ecográfico (eco doppler). Aproximadamente un 30% de las entesitis confirmadas por ecografía no se acompañan de manifestaciones clínicas y por tanto son indetectables en una evaluación clínica rutinaria¹⁵. En este sentido, la simple evaluación clínica de la entesitis es aparentemente un método poco sensible que dificulta el establecimiento de una verdadera remisión clínica, pero por otra parte no existen datos que permitan establecer la importancia clínica real de las entesitis

ecográficas silentes en el concepto general de actividad de la enfermedad. Desde un punto de vista lógico se podría decir que probablemente en la práctica clínica el BASDAI y la recogida de entesitis clínicamente evidentes es suficiente, reservando la ecografía para los casos dudosos, especialmente si la ecografía consigue en un futuro confirmar en práctica clínica la fiabilidad mostrada en los diferentes estudios publicados.

Finalmente la predicción de la progresión del daño estructural es si cabe aún más difícil. La radiografía simple de pelvis y columna vertebral es el método empleado para valorar el daño estructural en los pacientes con EA. Existe diferentes escalas radiológicas de valoración, aunque ninguna de ellas permite predecir la evolución del daño estructura; de hecho los cambios radiológicos observados son cambios ya definitivos que agravan de forma irremediable el daño estructural de los pacientes con EA. Recientemente la irrupción de la resonancia nuclear magnética (RNM), que permite visualizar las lesiones inflamatorias agudas, ha supuesto un gran avance en el diagnóstico precoz de las espondilartritis, aunque su utilidad en el seguimiento y pronóstico de las mismas es un aspecto controvertido. Maksymowych et al¹⁶ encuentran una asociación entre las lesiones agudas observadas por RNM y la progresión de la anquilosis vertebral. Sin embargo, la escasa sensibilidad de la RNM en la práctica clínica habitual para detectar lesiones especialmente en el segmento posterior de la columna, y la aparente disociación entre mejoría de las lesiones observadas por RNM en pacientes en tratamiento con terapia anti-TNF y progresión de la anquilosis radiológica^{17,18}, hacen que la utilidad de la RNM como instrumento para predecir medidas de desenlace y por ende, para establecer la remisión clínica de estos pacientes, se halle en entredicho.

A modo de resumen se podría concluir que la remisión clínica en un paciente con EA en tratamiento biológico debería suponer la ausencia de signos y síntomas de enfermedad en cualquier localización, asociado a ausencia de progresión de la enfermedad y todo ello durante un período de tiempo suficiente (aproximadamente 6 meses) como para poder establecer su persistencia en el tiempo. Los nuevos instrumentos de valoración de la actividad (ASDAS), y la introducción de la ecografía (para la valoración de entesitis), y la RNM en algunos casos pueden ser de gran utilidad para establecer el concepto de verdadera remisión clínica.

En mi opinión y para concluir podríamos decir que:

- La retirada sistemática del tratamiento biológico en pacientes con EA no es una opción terapéutica aconsejable, ni en aquellos pacientes con buena respuesta clínica, pues suele acompañarse de rebrote clínico de forma casi constante a corto plazo.
- En pacientes con EA no existe ninguna definición validada de remisión clínica. Una hipotética definición de remisión en estos pacientes debería incluir la ausencia de signos y síntomas de enfermedad en cualquier localización, asociado a ausencia de progresión de la enfermedad y todo ello durante un período de tiempo suficiente como para poder establecer su persistencia en el tiempo.
- En los pacientes con EA que muestren una remisión clínica (según se ha definido previamente), puede valorarse ajustar el tratamiento (cambio de dosis y/o periodo de administración), y de mantenerse la remisión clínica suspender temporalmente el tratamiento. Esta opción es especialmente interesante teniendo en cuenta que en caso de rebrote la reintroducción del tratamiento anti-TNF es seguro y eficaz.

Bibliografía

1. Brandt J, Listing J, Haibel H, Sörensen H, Schwegig A, Rudwaleit M, et al. Long-term efficacy and safety of etanercept after readministration in patients with active ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:342-8.

2. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet.* 2002;359:1187–93.
3. Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BA, Braun J, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2136–46.
4. Barkham N, Keen HI, Coates LC, O'Connor P, Hensor E, Fraser AD, et al. Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-Positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis. *Arthritis Rheum.* 2009;60:946–54.
5. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Heldmann F, Wong RL, Kupper H, et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis Rheum.* 2008;58:1981–91.
6. Lukas C, Landewé R, Sieper J, Dougados M, Davis J, Braun J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:18–24. Epub 2008 Jul 14.
7. Brandt J, Listing J, Haibel H, Sørensen H, Schwebig A, Rudwaleit M, et al. Long-term efficacy and safety of etanercept after readministration in patients with active ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44:342–8.
8. 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:R439–44.
9. Breban M, Ravaud P, Claudepierre P, Baron G, Henry YD, Hudry C, et al. Maintenance of infliximab treatment in ankylosing spondylitis: results of a one-year randomized controlled trial comparing systematic versus on-demand treatment. *Arthritis Rheum.* 2008;58:88–97. Mismo efecto reintroducir.
10. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Brandt J, Alten R, Burmester G, et al. Safety and efficacy of readministration of infliximab after longterm continuous therapy and withdrawal in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2007;34:510–5. Epub 2007 Feb 1.
11. Zochling J, Braun J. Remission in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24(Suppl 43):S88–92.
12. Pedersen SJ, Sørensen IJ, Hermann KG, Madsen OR, Tvede N, Hansen MS, et al. Responsiveness of the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), and clinical and magnetic resonance imaging measures of disease activity in a 1 year follow-up study of patients with axial spondyloarthritis treated with TNF-alpha inhibitors. *Ann Rheum Dis.* 2009. Epub ahead of print.
13. Van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, Sieper J, Van den Bosch F, Listing J, et al. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1811–8. Epub ahead of print.
14. Maksymowych WP, Mallon C, Morrow S, Shojania K, Olszynski WP, Wong RL, et al. Development and validation of the Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) Enthesitis Index. *Ann Rheum Dis.* 2009;1:948–53. Epub 2008 Jun 4.
15. D'Agostino MA, Said-Nahal R, Hacquard-Bouder C, Brasseur JL, Dougados M, Breban M. Assessment of peripheral enthesitis in the spondyloarthropathies by ultrasonography combined with power Doppler: a cross-sectional study. *Arthritis Rheum.* 2003;48:523–33.
16. Maksymowych WP, Chiowchanwisawakit P, Clare T, Pedersen SJ, Østergaard M, Lambert RG. Inflammatory lesions of the spine on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis: evidence of a relationship between inflammation and new bone formation. *Arthritis Rheum.* 2009;60:93–102.
17. Van der Heijde D, Landewé R, Einstein S, Ory P, Vosse D, Ni L, et al. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. *Arthritis Rheum.* 2008;58:1324–31.
18. Van der Heijde D, Salonen D, Weissman BN, Landewé R, Maksymowych WP, Kupper H, et al. Assessment of radiographic progression in the spines of patients with ankylosing spondylitis treated with adalimumab for up to 2 years. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:R127. Epub 2009 Aug 24.