

Etanercept en las espondiloartropatías

S. Muñoz-Fernández y E. Martín-Mola

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario La Paz. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. España.

Introducción

Los tratamientos biológicos antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF) son ya un hecho fundamental dentro de la terapéutica de los pacientes con distintos tipos de espondiloartropatías. Su uso puede dar un giro radical a la historia natural de la enfermedad y puede considerarse un hito histórico dentro de este campo de la reumatología semejante a la descripción de su asociación con el HLA-B27, por ejemplo. El etanercept, una proteína de fusión compuesta del receptor soluble p75 del TNF unido a la fracción Fc de la IgG1 humana, ha demostrado sobradamente su eficacia con un perfil aceptable de seguridad en el tratamiento de la espondilitis anquilosante (EA) y la artropatía psoriásica (AP). En este artículo se revisarán los principales datos disponibles acerca de este fármaco en el tratamiento de las espondiloartropatías con especial énfasis en los últimos datos de eficacia a largo plazo.

Eficacia y seguridad en la espondilitis anquilosante

El primer artículo que se publicó avalando la eficacia de etanercept fue un estudio piloto observacional de 10 pacientes con distintos tipos de espondiloartropatías tratados a la dosis habitual de 25 mg subcutánea (s.c.) 2 veces por semana durante 6 meses¹, en el que se mostró la mejoría de todos los parámetros de actividad inflamatoria, funcionales y biológicos medidos. En este mismo estudio se pudo comprobar la mejoría evidente o incluso la desaparición de muchas de las lesiones espinales o de sacroilíacas vistas por resonancia magnética (RM) en estos pacientes. Posteriormente se han diseñado varios ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y controlados con placebo que han demostrado de manera incuestionable la

eficacia inmediata y mantenida en el tiempo de etanercept en los pacientes con EA²⁻⁵. Cada uno de estos ensayos tenía sus peculiaridades. El primero fue publicado por Gorman et al² y se mostraba una diferencia significativa con respecto al placebo, desde la semana segunda de tratamiento, en el porcentaje de pacientes que cumplieron los criterios de respuesta ASAS 20, objetivo primario del estudio. Esta diferencia significativa se mantuvo e incluso aumentó durante la fase de 4 meses de doble ciego del ensayo. A continuación, los pacientes del grupo placebo recibieron etanercept y el estudio, ya abierto, se prolongó durante 10 meses, y se pudo objetivar que el grupo inicialmente tratado con placebo obtuvo a las pocas semanas una respuesta similar a los que siempre habían sido tratados con el fármaco.

Estos resultados se reprodujeron en el ensayo del grupo alemán de Brandt et al³ y en otro multicéntrico realizado en toda Europa⁵ con los que etanercept obtuvo la indicación terapéutica para la EA en la Unión Europea. Pero el ECA con etanercept más importante en la EA⁴ fue un ensayo de 6 meses controlado con placebo, a la dosis habitual de 25 mg 2 veces por semana, realizado en 277 pacientes con un tiempo medio de evolución de la enfermedad de 10 años. Tanto el grupo que recibió placebo como el que recibió etanercept, eran homogéneos en sus características clínicas, de actividad inflamatoria y funcionales al inicio del ensayo. Se permitió el uso concomitante de metotrexato (MTX), sulfasalazina, hidroxicloroquina, corticoides por debajo del equivalente de 10 mg al día de prednisona y antiinflamatorios no esteroideos (AINE), siempre que las dosis fueran estables durante el ensayo.

Como ocurrió en otros ECA con menor tiempo de seguimiento, desde la segunda semana las diferencias entre los grupos de tratamiento y de placebo fueron significativas a favor de etanercept, de manera que el 46% de los pacientes tratados cumplió los criterios de respuesta ASAS 20 frente al 22% de los pacientes con placebo. Esta diferencia aumentó a lo largo de los 6 meses y, al final del ensayo, el 57% de los pacientes tratados con etanercept cumplió dichos criterios frente al 22% de los pacientes con placebo. A los 6 meses se encontraron también diferencias significativas entre ambos grupos a favor de etanercept en el cumplimiento de los criterios de respuesta ASAS 50 (el 42 frente al 10%) y 70 (el 28

Correspondencia: Dres. S. Muñoz-Fernández y E. Martín-Mola.
Servicio de Reumatología. Hospital Universitario La Paz.
Universidad Autónoma de Madrid. P.º de la Castellana, 261. 28046
Madrid. España.
Correo electrónico: smunoz.hulp@salud.madrid.org

TABLA 1. A) Eficacia a las 72 semanas de etanercept en pacientes con espondilitis anquilosante. Los datos se dan en 2 grupos: los tratados desde el principio del ensayo con etanercept (grupo 1; n = 99) y los tratados con placebo los primeros 6 meses del ensayo (grupo 2; n = 101)

Grupo	ASAS 20 (%)	ASAS 50 (%)	ASAS 70 (%)	Remisión parcial (%)
1	76	57	43	34
2	75	46	31	28

B) Porcentaje de mejoría de las variables en los mismos grupos a las 72 semanas de tratamiento

Grupo	BASDAI (%)	BASFI (%)	Expansión torácica (%)	Schöber (%)
1	55,9	46,1	62,7	33,3
2	51,9	46,5	31,6	24,5

frente al 5%). El porcentaje de pacientes que cumplieron los criterios ASAS de remisión parcial de la enfermedad fue, asimismo, significativamente superior en el grupo de etanercept desde la semana 2 (el 11 frente al 3%), diferencia que se incrementó al final del estudio (el 17 frente al 4%). Se encontraron también diferencias significativas, de manera inmediata (desde la segunda semana) y sostenida a lo largo de los 6 meses en la actividad medida por el BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) (los pacientes tratados consiguieron una puntuación un 40% mejor al final del seguimiento), en la función medida por el BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) (los pacientes tratados mejoraron un 30% al final del seguimiento) y en marcadores biológicos (mejoría significativa de la velocidad de sedimentación globular [VSG] y de la proteína C reactiva [PCR]).

Pero, además de lo anterior, se encontraron diferencias importantes entre los grupos a favor del que se trató con etanercept en parámetros metrológicos. Así, desde la semana 12, los pacientes con etanercept mejoraron de manera estadísticamente significativa en la prueba de Schöber, la distancia occipitopared y la expansión torácica, mejoría que se mantuvo hasta el final del ensayo. Este extraordinario hallazgo de la mejoría que produce etanercept en la movilidad de los pacientes se ha confirmado en otros ensayos, como el alemán³, en el que en la semana 6 las diferencias en el BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) eran significativamente mejores en el grupo tratado con respecto al placebo.

En cuanto a acontecimientos adversos (AA) de este ensayo, se encontró que los pacientes del grupo tratado con etanercept tuvieron de manera significativamente superior un mayor número de reacciones locales en los sitios de inyección (el 30 frente al 9%) y de infecciones de tracto respiratorio superior (el 20 frente al 12%). No obstante, el ensayo se interrumpió en 12 pacientes del grupo de tratamiento (7 por AA, 3 por ineficacia y 2 por otras causas) frente a 19 del grupo con placebo (13 por ineficacia, 1 por AA y 5 por otras causas).

En el último congreso del ACR, este mismo grupo ha comunicado la experiencia de 48 semanas más en extensión abierta del anterior ensayo, que se prolongó durante 72 semanas en 200 pacientes. A las 4 semanas de entrar en la extensión abierta de tratamiento con etanercept, el grupo previamente tratado con placebo mejoró y obtuvo una respuesta ASAS 20 en el 57% de los pacientes. A las 72 semanas, el grupo que se trató inicialmente con etanercept consiguió una respuesta ASAS 20, 50 y 70, un cumplimiento de los criterios de remisión parcial, y una mejoría del BASDAI, el BASFI y la prueba de Schöber muy similar a lo alcanzado por el grupo inicialmente tratado con placebo (tabla 1)⁶.

Asimismo, en el último congreso ACR, se comunicaron resultados de RM del ECA alemán⁷. Se utilizó un nuevo sistema semicuantitativo de puntuación de lesiones agudas y crónicas espinales y lesiones sacroilíacas en la RM⁸, y se pudo comprobar que durante las fase de 6 semanas del ECA los pacientes tratados con etanercept obtuvieron una mejoría significativa de la puntuación que bajó de 11,5 a 6 ($p = 0,043$), lo que no se consiguió en el grupo con placebo que varió tan sólo de 6,5 a 5 (no significativo). Al pasar todos los pacientes a la fase abierta del estudio que duró 18 semanas más, se produjo también una reducción significativa de la puntuación de 6,5 a 2 ($p = 0,016$). Estos datos apuntan claramente a que etanercept puede mejorar las lesiones estructurales en la EA.

Sabemos que el ECA multicéntrico que se realizó en la Unión Europea, inicialmente controlado con placebo durante 3 meses⁵, ha tenido una extensión abierta que actualmente está por el tercer año de seguimiento, en la que se han obtenido datos radiológicos que nos podrán dar mucha información en un futuro cercano acerca de la eficacia y la seguridad a largo plazo del fármaco.

Por último, es importante también mencionar que, en algunos estudios, el etanercept ha demostrado mejorar la masa ósea lumbar en los pacientes con EA⁹ así como la proteinuria secundaria a la afección renal por amiloidosis¹⁰, complicación a menudo fatal de estos pacientes.

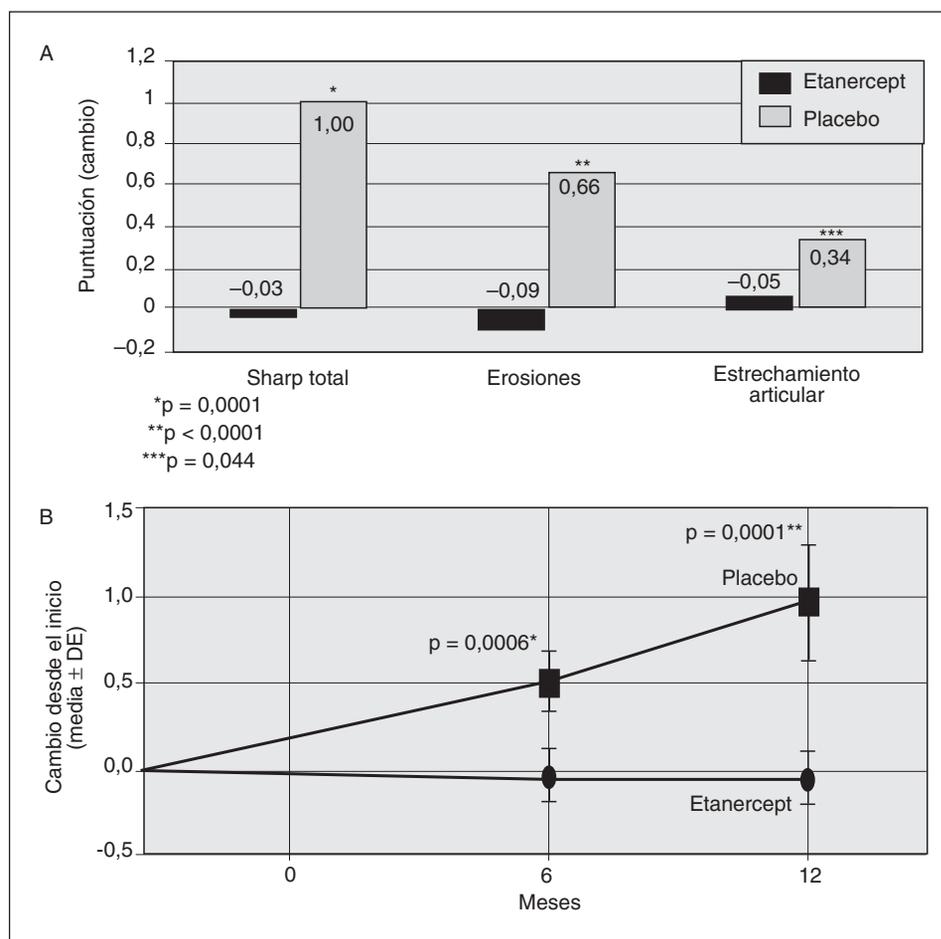


Figura 1. a) Cambio de la puntuación radiológica del método de Sharp al año en pacientes con artropatía psoriásica, tanto en el total como subdividido por erosiones y estrechamiento articular; b) expresión gráfica del cambio en la puntuación total de la figura anterior.

Artropatía psoriásica y psoriasis

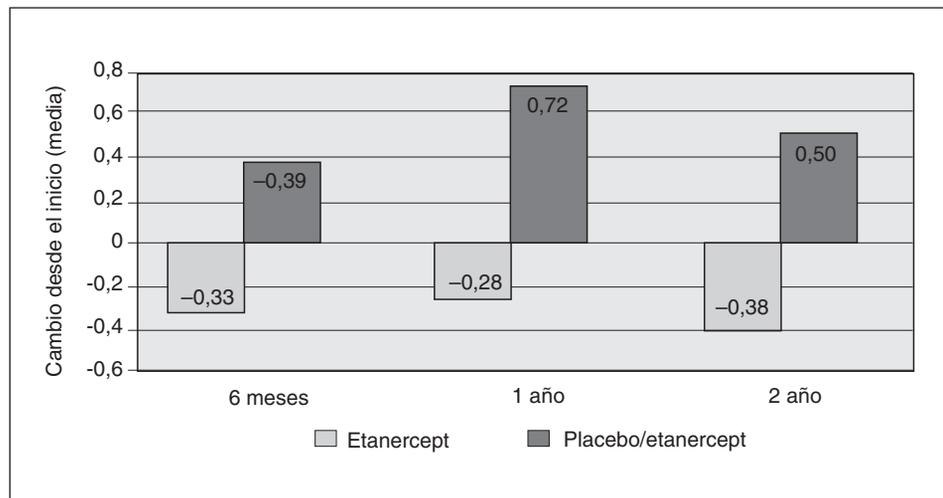
El primer ECA en el que etanercept demostró eficacia tanto en AP como en psoriasis cutánea fue publicado en el año 2000¹¹. En este ensayo de 12 semanas, los pacientes tratados con el fármaco consiguieron una respuesta significativamente superior respecto al grupo placebo en los criterios de respuesta ACR 20, 50 y 70 y en la afectación cutánea medida por el PASI. Posteriormente, este mismo grupo de investigadores diseñó un estudio a 2 años mucho más importante que ha dado unos resultados definitivos de la eficacia de etanercept en la AP y la psoriasis cutánea. Este ensayo se dividió en 2 fases de 1 año cada una; en la primera de ellas hay otras 2 partes: una de 6 meses en la que se realiza un ECA doble ciego y controlado con placebo en 205 pacientes (101 en el grupo de etanercept y 104 en el de placebo), y otra “de mantenimiento”, en la que los pacientes que recibieron placebo entraron a recibir tratamiento activo. Al final del primer año, todos los pacientes ya estaban recibiendo tratamiento y se les siguió otro año más. Los resultados del primer año se han pu-

blicado recientemente¹² y, al igual que en el primer y más corto ensayo publicado en *The Lancet*, han demostrado una mejoría significativa y a favor del etanercept en los criterios de respuesta ACR 20, 50 y 70, de forma inmediata, desde las primeras semanas, que se mantuvo durante todo el ensayo. Como ocurrió en los ensayos de EA, al finalizar la fase de doble ciego y tratar a todos los pacientes con etanercept, los del grupo placebo obtuvieron una respuesta que prácticamente llegó a igualarse a los que siempre habían recibido el fármaco.

En este ensayo, se realizaron controles radiológicos a los 6, 12 y 24 meses mediante el método de Sharp modificado, con unos resultados excepcionales en los que se demuestra que este fármaco obtiene diferencias radiológicas con respecto al placebo en la AP. Efectivamente, tanto la puntuación radiológica total como separada por erosiones y pinzamientos, fue significativamente mejor a los 6 y a los 12 meses en el grupo tratado con etanercept en el que se detuvo la evolución radiológica de la enfermedad (fig. 1)¹².

Asimismo, se encontraron diferencias significativas a favor de etanercept con respecto al placebo en el por-

Figura 2. Cambio de puntuaciones radiográficas totales de Sharp durante el tratamiento con etanercept o placebo. Los pacientes del grupo placebo pasaron a recibir etanercept tras 1 año de tratamiento, lo que se tradujo en una mejoría de sus puntuaciones.



centaje de pacientes con una mejoría tanto del 50 como del 75% del PASI, y se demostró que, además de mejorar la actividad articular, el etanercept mejora la actividad cutánea.

Los AA que aparecieron con frecuencia significativamente superior en este ensayo fueron tan sólo las reacciones cutáneas en el punto de inyección y no las infecciones.

Pero este ensayo se diseñó a 2 años, y los resultados del segundo año se han comunicado en el último congreso EULAR¹³, donde se ha objetivado que la eficacia sobre los pacientes que ya se estaban tratando en su totalidad en un seguimiento abierto se mantuvo a largo plazo tanto en la enfermedad articular como en la cutánea. Además, al realizar los controles radiológicos del segundo año se pudo comprobar que, en el grupo que al principio se trató con etanercept, se detiene e incluso se hace negativa la puntuación del método de Sharp. En el grupo tratado durante la fase del primer año con placebo, las lesiones radiológicas empeoran durante ese año, como ya hemos mencionado anteriormente, pero regresan en los controles radiológicos del segundo año (fig. 2). Todo ello sugiere que el etanercept puede influir sobre las lesiones estructurales radiológicas de la enfermedad a largo plazo.

Todos estos ensayos de eficacia y seguridad en la EA y AP se realizaron con la dosis estándar de 25 mg 2 veces por semana. Como ocurre en la AR, en donde se ha demostrado que una dosis semanal de 50 mg a la semana tiene una eficacia similar a la de 25 mg 2 veces por semana¹⁴, esta dosificación única semanal se ha aprobado por la FDA para la EA. Los ensayos para esta misma aprobación de dosis en la Unión Europea acaban de finalizarse, de manera que la aceptación de este esquema terapéutico puede ser otro beneficio adicional para los pacientes tratados con etanercept.

Otras espondiloartropatías

La espondiloartropatía indiferenciada es un diagnóstico cada vez más frecuente dentro del campo de las espondiloartropatías, y dentro de este subgrupo existen pacientes también refractarios a los tratamientos convencionales, por lo que el etanercept podría aportar algún beneficio en estos casos. Recientemente se ha publicado un estudio prospectivo abierto no controlado en 10 pacientes con espondiloartropatía indiferenciada con actividad grave que se trataron durante 12 semanas con la pauta habitual de etanercept, en el que se suspendió el tratamiento con un seguimiento posterior de otras 12 semanas¹⁵. Este tratamiento produjo una reducción del 50% del valor basal del BASDAI en el 60% de los pacientes y bajó significativamente de una media de 6,1 (rango, 3,7-9,2) a 3,5 (rango, 0,8-8,8; $p = 0,01$). Tras la suspensión del tratamiento, 2 pacientes entraron en remisión duradera y de los 8 restantes, 4 presentaron una reactivación inmediata de la enfermedad tras una media de 4 semanas, por lo que se trataron de nuevo. Los autores concluyeron que el etanercept parece eficaz en las espondiloartropatías indiferenciadas y, dado que entre el 30 y el 50% de estos pacientes desarrollan una EA a lo largo del tiempo, especulan con la hipótesis de que dicho tratamiento pudiera prevenir esta evolución.

En el último congreso de EULAR se ha comunicado la eficacia del etanercept en pacientes adultos con EA de inicio juvenil¹⁶. Para ello, se hizo un subanálisis del ECA realizado en pacientes con EA por el grupo de Davis, referido anteriormente⁴. De los 277 pacientes incluidos en este ensayo, 20 tenían una EA de inicio anterior a los 18 años. De estos 20, 9 recibieron etanercept y 11 placebo, sus características basales eran similares y, de manera similar al total de los pacientes con EA, en este subgrupo de inicio juvenil se pudo compro-

bar la eficacia de etanercept sobre el objetivo primario del ensayo, de manera que a partir de la cuarta semana el porcentaje de pacientes que cumplieron los criterios de respuesta ASAS 20 fue significativamente superior en el grupo de etanercept (56%) que en el de placebo (9%; $p = 0,03$). La respuesta obtenida por este subgrupo de pacientes con EA de inicio juvenil fue similar a la obtenida por los adultos, por lo que se sugiere que el etanercept puede mejorar la evolución de los pacientes con EA independientemente de la edad de comienzo de la enfermedad.

Conclusiones

Como conclusión podemos afirmar que el etanercept ha demostrado ser eficaz en la EA, y ha mejorado desde las primeras semanas y a largo plazo la actividad, la función, los reactantes de fase aguda, los parámetros metrológicos y las lesiones de RM. Este último aspecto de mejoría de la RM, creemos que se debe confirmar en futuros estudios, no así los datos de eficacia en la actividad, la función, los reactantes y las medidas de exploración de la enfermedad, que se han reproducido y confirmado en distintos ECA controlados con placebo. Es de destacar la importancia del hallazgo de la mejoría de los parámetros metrológicos.

El etanercept es eficaz en la psoriasis, y mejora desde las primeras semanas y a largo plazo la actividad inflamatoria articular y la enfermedad cutánea. Además ha demostrado detener las lesiones estructurales radiológicas desde los primeros 6 meses y de manera prolongada (2 años). Los AA que aparecen en ECA de manera significativamente superior respecto al placebo son infecciones del tracto respiratorio superior y reacciones locales del punto de inyección.

Es posible que sea también eficaz en otros tipos de espondiloartropatías, como la indiferenciada y la EA de inicio juvenil. Además la dosis única semanal de 50 mg, ya aprobada por la FDA y que está pendiente de aprobación en Europa, puede suponer una mayor comodidad para el tratamiento de estos pacientes.

Sin duda, tenemos el honor de vivir una verdadera revolución en el tratamiento de los pacientes con espondiloartropatías con la introducción de los antagonistas del TNF que nos está obligando a mejorar como especialistas en nuestra práctica clínica habitual al estar obligados actualmente a medir la respuesta terapéutica de

los pacientes y a identificar las enfermedades en fases más tempranas, para poder mejorar sustancialmente su evolución natural.

Bibliografía

1. Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, Emery P. Efficacy of etanercept in the treatment of the enthesal pathology in resistant spondyloarthritis: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2112-7.
2. Gorman JD, Sack KE, Davis JC. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med.* 2002;346:1349-56.
3. Brandt J, Khariouzov A, Listing J, Haibel H, Sørensen H, Grassnickel L, et al. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2003;48:1667-75.
4. Davis JC, Van der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48:3230-6.
5. Calin A, Dijkmans BAC, Emery P, Hakala M, Kalden J, Leirisalo-Repo M, et al. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1594-600.
6. Davis JC, Van der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, et al. Sustained efficacy of etanercept (Enbrel) in ankylosing spondylitis up to 18 months [abstract]. *ACR;* 2004, 16-21 October; San Antonio.
7. Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Sieper J, Braun J. Serial magnetic resonance imaging in ankylosing spondylitis during treatment with the anti-TNF blocking agent etanercept. *ACR San Antonio (Tejas) 16-21 octubre 2004.* *Arthritis Rheum.* 2004 suppl.
8. Braun J, Baraliakos X, Golder W, Brandt J, Rudwaleit M, Listing J, et al. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: evaluation of a new scoring system. *Arthritis Rheum.* 2003;48:1126-36.
9. Marzo-Ortega H, McGonagle D, Haugeberg G, Green MJ, Stewart SP, Emery P. Bone mineral density improvement in spondyloarthritis after treatment with etanercept. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:1020-1.
10. Gottenberg JE, Merle-Vincent F, Bentaberry F, Allanore Y, Berenbaum F, Fautrel B, et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy in fifteen patients with AA amyloidosis secondary to inflammatory arthritides: a follow-up report of tolerability and efficacy. *Arthritis Rheum.* 2003;48:2019-24.
11. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet.* 2000;356:385-90.
12. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2264-72.
13. Mease PJ, Ruderman EM, Ritchlin CT, Ory P, Tsuji WT. Etanercept in psoriatic arthritis: sustained improvement in joint and skin disease and inhibition of radiographic progression at 2 years [abstract]. *Ann Rheum Dis.* 2004;63 Suppl 1:99-100.
14. Keysonte EC, Schiff MH, Kremer JM, Kafka S, Lovy M, De Vries T, et al. Once-weekly administration of 50 mg etanercept in patients with active rheumatoid arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50:353-63.
15. Brandt J, Khariouzov A, Listing J, Haibel H, Sørensen H, Rudwaleit S, et al. Successful short term treatment of patients with severe undifferentiated spondyloarthritis with the anti-tumor necrosis factor-alpha fusion receptor protein etanercept. *J Rheumatol.* 2004;31:531-8.
16. Inman R, Whitmore J, Solinger A. Treatment of adult patients with juvenile-onset ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63 Suppl 1:390.