

# Adalimumab en espondiloartropatías

J.C. Torre

Jefe de la Unidad de Reumatología. Hospital Monte Naranco. Oviedo. Asturias. España.

## Introducción

Estudios preclínicos y en modelos animales han identificado y demostrado que el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) puede ser una citocina clave en la inmunoterapia de las espondiloartropatías. El desarrollo de modelos animales con ratones transgénicos de Pe-TNF- $\alpha$  que desarrollan un cuadro que remeda a las manifestaciones axiales de la espondilitis anquilosante, la presencia de TNF en el suero, la membrana sinovial, la mucosa intestinal y la piel de pacientes con espondiloartropatías son datos inequívocos de la participación de esta citocina en su patogenia<sup>1-5</sup>.

El adalimumab (humira) es un anticuerpo monoclonal completamente humano de clase IgG1 producido mediante manipulación de fagos que es capaz de unirse con alta afinidad tanto al TNF soluble como unido a membrana. Su vida media es de 10 días y se administra por vía subcutánea (40 mg) cada 2 semanas. Estudios preliminares demuestran que el adalimumab es capaz de disminuir los signos y los síntomas de pacientes con espondilitis anquilosante y artritis psoriásica.

## Adalimumab en la artritis psoriásica

Mease et al<sup>6</sup> comunicaron en el Congreso Americano de Reumatología (ACR) de 2004 un ensayo clínico de fase III, doble ciego, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y la seguridad de 40 mg de adalimumab administrado por vía subcutánea cada 2 semanas frente a placebo. Trescientos trece pacientes diagnosticados de artritis psoriásica activa (3 o más articulaciones tumefactas y 3 o más articulaciones dolorosas) se incluyeron en el estudio (tabla 1). Los pacientes se aleatorizaron a recibir fármaco activo o placebo y se estratificaron basándose en la utilización de metotrexato. El objetivo primario fue alcanzar un ACR 20 en la semana 12; también fueron medidas de eficacia el PsARC y el PASI.

Los resultados del ensayo clínico muestran que la respuesta al adalimumab fue rápida (el 52% pacientes alcanzó un ACR 20 en la semana 4) y estadísticamente significativa frente a placebo (el 9% ACR 20 en la misma semana). Asimismo, en la 24 semana, la respuesta ACR 50 y 70 fue significativamente mayor en los pacientes que tomaban adalimumab que en los que recibían placebo (fig. 1). No había diferencias significativas entre los pacientes que tomaban adalimumab y metotrexato, y en los que recibían adalimumab solo.

La respuesta cutánea también fue significativamente diferente, ya que ningún paciente en el grupo placebo alcanzó un PASI de 90 frente a 42 de los pacientes con adalimumab (fig. 2). Según estos resultados, los autores concluyen que el adalimumab es eficaz en el control de los síntomas y los signos tanto articulares como cutáneos de los pacientes con artritis psoriásica. Además se toleró bien y con un perfil de seguridad similar al demostrado en la artritis reumatoide (tabla 2).

Menter et al<sup>7</sup> comunicaron también en el ACR de 2004 un ensayo clínico cuyo objetivo fue evaluar la eficacia del adalimumab en pacientes con psoriasis moderada a grave, con y sin artritis psoriásica. En este estudio de fase II, se incluyó a 148 pacientes, de los cuales 43 tenían artritis psoriásica. Los resultados demuestran una diferencia estadísticamente significativa, valorada mediante

**Tabla 1. Características de los pacientes con artritis psoriásica**

Características	Placebo (n = 162)	Adalimumab (n = 151)
Edad	49,2 $\pm$ 11,1	48,6 $\pm$ 12,5
Sexo	54,9%	56,3%
Duración artritis psoriásica	9,2 $\pm$ 8,7	9,8 $\pm$ 8,3
Proteína C reactiva (mg/l)	1,4 $\pm$ 1,7	1,4 $\pm$ 2,1
FAME	1,5 $\pm$ 1,2	1,5 $\pm$ 1,2
Metotrexato al inicio	50%	50%
Articulaciones dolorosas (0-78)	25,8 $\pm$ 18,0	23,9 $\pm$ 17,3
Articulaciones tumefactas (0-76)	14,3 $\pm$ 11,1	14,3 $\pm$ 12,2
HAQ (0-3)	1,0 $\pm$ 0,7	1,0 $\pm$ 0,6
PASI (0-72)	8,3 $\pm$ 7,3	7,4 $\pm$ 6,1

Correspondencia: Dr. J.C. Torre.  
 Unidad de Reumatología. Hospital Monte Naranco.  
 Avda. Dres. Fernández Vega, 107. 33012 Oviedo. Asturias. España.  
 Correo electrónico: jctorre@telecable.es

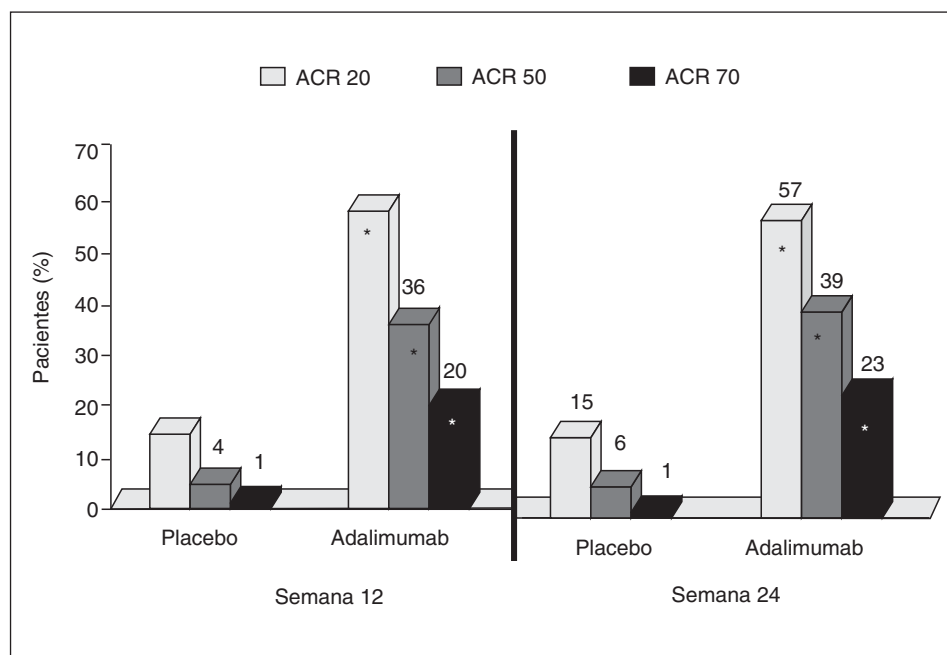


Figura 1. Respuesta ACR.  
\* $p < 0,05$

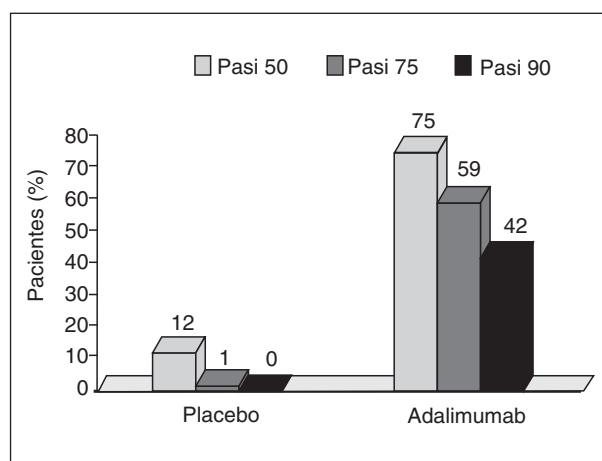


Figura 2. Respuesta PASI en la semana 24.

PASI, entre los pacientes tratados con adalimumab con o sin artritis psoriásica y los tratados con placebo.

### Adalimumab en la espondilitis anquilosante

No existen, aún, ensayos clínicos publicados en la espondilitis anquilosante. No obstante, 2 comunicaciones en el ACR de 2004 hablan de los posibles efectos beneficiosos en el control de las manifestaciones de esta enfermedad. Haibel et al<sup>8</sup> presentan un trabajo en 14 pacientes diagnosticados de espondilitis anquilosante activa a los que se administró 40 mg de adalimumab subcutáneo cada 2 semanas. La respuesta clínica se evaluó en la semana 12

Tabla 2. Efectos adversos

Efectos adversos	Placebo n (%)	Adalimumab n (%)
Infecciones respiratorias	24 (14,8)	19 (12,6)
Nasofaringitis	15 (9,3)	15 (9,9)
Reacción a la inyección	5 (3,1)	10 (6,6)
Dolor de cabeza	14 (8,6)	9 (6,0)
Hipertensión	5 (3,1)	8 (5,3)
Agravación de la artritis psoriásica	11 (6,8)	5 (3,3)
Artralgia	9 (5,6)	3 (2,0)
Agravación de la psoriasis	10 (6,2)	3 (2,0)
Diarrea	9 (5,6)	3 (2,0)

con la utilización de índices de actividad (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index [BASDAI]), función (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index [BASFI]), metrología (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index [BASMI]), número de articulaciones tumefactas y proteína C reactiva (PCR). El objetivo primario fue alcanzar un BASDAI 50 en la semana 12.

Los resultados muestran que la mitad de los pacientes alcanzaron en la semana 12 un BASDAI 50 e incluso el 20% de éstos llegó al BASDAI 70. Similares resultados se obtienen si se utilizan los criterios ASAS, ya que el 57% de los pacientes alcanza un ASAS 40 en la semana 12. La PCR desciende de 14,3 mg/l al inicio del tratamiento a valores normales a partir de la segunda sema-

na de iniciado éste, y se mantiene en ellos durante el resto del estudio. Los autores concluyen que, en este estudio preliminar, el adalimumab es capaz de mejorar los síntomas axiales de los pacientes con espondilitis anquilosante activa.

Un segundo estudio en esta misma población<sup>9</sup> basado en técnicas de imagen (resonancia magnética [RM]) demuestra la disminución significativa de los valores medios de ASspiMRI obtenidos pretratamiento con respecto a la semana 12, tanto en la columna como en las articulaciones sacroilíacas.

Ello implica que, además de su eficacia clínica, el adalimumab también reduce la inflamación aguda en el esqueleto axial.

En la actualidad, se desarrolla un ensayo clínico multicéntrico internacional de adalimumab en espondilitis anquilosante, cuyo objetivo es demostrar su eficacia y su seguridad en esta enfermedad.

## Bibliografía

1. Crew MD, Effros RB, Walford RL, Zeller E, Cheroutre H, Brahn E. Transgenic mice expressing a truncated *Peromyscus leucopus* TNF-alpha gene manifest an arthritis resembling ankylosing spondylitis. *J Interferon Cytokine Res.* 1998;18:219-25.
2. Gratacós J, Collado A, Filella X, Sanmartí R, Canete J, Llana J, et al. Serum cytokines (IL-6, TNF-alpha, IL-1 beta and IFN-gamma) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. *Br J Rheumatol.* 1994;33:927-31.
3. Baeten D, Kruithof E, Van den Bosch F, Demetter P, Van Damme N, Cuvelier C, et al. Immunomodulatory effects of anti-tumor necrosis factor alpha therapy on synovium in spondylarthropathy: histologic findings in eight patients from an open-label pilot study. *Arthritis Rheum.* 2001;44:186-95.
4. Canete JD, Llana J, Collado A, Sanmartí R, Gaya A, Gratacós J, et al. Comparative cytokine gene expression in synovial tissue of early rheumatoid arthritis and seronegative spondyloarthropathies. *Br J Rheumatol.* 1997;36:38-42.
5. Ettehadí P, Greaves MW, Wallach D, Aderka D, Camp RD. Elevated tumor necrosis factor alpha biological activity in psoriatic skin lesions. *Clin Exp Immunol.* 1994;96:146-51.
6. Mease P, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Coy EHS. Adalimumab therapy in patients with psoriatic arthritis: 24-week. Results of a Phase III Study ADEPT-Adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;509 Suppl:4096-7.
7. Menter B, Gordon KB, Leonardi M, Hefferman MP, Chen DM. Adalimumab is effective in treating moderate to severe plaque psoriasis in patients with and without PsA. Adalimumab is well-tolerated in this patient population. *Arthritis Rheum.* 2004;509 Suppl:pS815-6.
8. Haibel H, Rudwaleit M, Brandt H, Grozdanovic Z, Braun J, Kupper H, et al. Preliminary MRI results in patients with active ankylosing spondylitis treated with adalimumab for 12 weeks. *Arthritis Rheum.* 2004;509 Suppl pS618 [abstract 1.640]. Presentation number: 1.640, Poster Board Number: 462.
9. Haibel H, Brandt H, Rudwaleit M, Listiny J, Braun J, Kupper H, et al. Efficacy and safety of adalimumab in the treatment of active ankylosing spondylitis: preliminary results of an open-label 20-week trial. *Arthritis Rheum.* 2004; 509 Suppl pS217 [abstract 454]. Presentation number: 454, Poster Board Number: 458.