



Editorial

Repercusiones clínicas de la introducción de las terapias biológicas: el paciente bien controlado



Clinical repercussions of introducing biological therapies: The well-controlled patient

Jesús Tornero-Molina^{a,b,*}

^a Sección de Reumatología, Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, España

^b Departamento de Medicina, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid, España

Todo el panorama de tratamiento de las artropatías inflamatorias crónicas presentó una transformación espectacular con la llegada de los primeros agentes biológicos a finales de la década de los 90 del siglo anterior¹⁻⁴. Uhlig et al.⁵ han realizado un estudio en el Oslo Rheumatoid Arthritis Register (ORAR), sobre la evolución en el tiempo del control clínico de la artritis reumatoide (AR), entre los años 1994 y 2004. Estos autores demuestran, tras un análisis ajustado por edad, sexo, comorbilidades, duración de la enfermedad y tratamientos recibidos, cómo la AR se ha vuelto más leve en su impacto clínico en el nuevo milenio. Observan mejorías estadísticamente significativas en la salud de la población estudiada, especialmente en las dimensiones físicas, el dolor y la salud global, probablemente debido a un mejor acceso a sistemas de cuidados de la salud y a la disponibilidad de nuevos y mejores tratamientos.

Kievitt et al.⁶ han estudiado también la evolución en el tiempo (1989-2008) del control clínico de la actividad de la enfermedad en la cohorte Nijmegen, que incluye a pacientes con AR. El análisis mostró (tras ajuste por edad, sexo, factor reumatoide sérico y duración de la enfermedad) una mejoría clara en las puntuaciones de DAS28 y HAQ, una menor necesidad de cirugía ortopédica y un aumento (durante este período) del uso y la dosis de metotrexato, así como de fármacos biológicos. Al final del período estudiado, el 20% de los pacientes de esta cohorte recibía tratamiento con terapias biológicas.

Se ha descrito que hasta una tercera parte de los pacientes con espondilitis anquilosante (EA) presentan depresión. Este fenómeno se ha relacionado con la repercusión de la minusvalía física y el padecimiento del dolor, pero también con el potencial efecto psicopatológico de citocinas proinflamatorias (interleucina-1, TNF-alfa) liberadas durante la enfermedad. Pues bien, en sujetos con EA, la administración de terapias biológicas anti-TNF es capaz de mejorar rápidamente, ya desde la 2.^a semana desde el inicio de la terapia, las puntuaciones de ansiedad y depresión obtenidas en el test de Hamilton, a la vez que mejoran la actividad clínica de la enfermedad evaluada por BASDAI⁷.

Las terapias biológicas han demostrado también un efecto muy importante en la prevención y/o la atenuación de la lesión orgánica articular desencadenada por las artropatías inflamatorias. Ørnberg et al.⁸ han demostrado, en pacientes con AR tratados con fármacos biológicos tras una respuesta inadecuada a FAME procedentes del registro DANBIO, una reducción del avance de la mediana del índice total de Sharp (TSS) desde 1,8 unidades/año (en el período FAME) hasta 0,7 unidades/año en el intervalo de tratamiento con biológico. Un análisis multivariante de regresión, ajustado por predictores basales, uso de esteroides y de FAME⁹, realizado sobre la cohorte de Wichita (EE. UU.) de pacientes con AR, demuestra claramente que la menor severidad actual de la AR (en lo que afecta a la menor progresión del daño y de la discapacidad funcional) se debe a que en la actualidad realizamos un tratamiento mucho más eficaz de la enfermedad y no a un cambio de la historia natural del proceso.

El efecto de las terapias biológicas sobre el componente estructural en la EA es más controvertido. No obstante, una investigación reciente¹⁰ ha estudiado la progresión del daño radiológico medida por el modified Stokes Ankylosing Spondylitis Spine Score (mSASSS). Según este estudio, el tratamiento con anti-TNF reduce un 50% el riesgo de progresión de la enfermedad (OR = 0,52; IC del 95%, 0,30-0,88; p = 0,02). Además, un retraso de 10 años en el inicio del tratamiento biológico aumenta significativamente el riesgo de desarrollar lesiones estructurales frente al comienzo más temprano (OR = 2,4; IC del 95%, 1,09-5,3; p = 0,03). Una revisión sistemática de la evidencia y un metaanálisis estudiaron el efecto de los fármacos anti-TNF sobre la progresión radiológica del daño estructural en la artritis psoriásica¹¹, concluyendo que el 84,5% de los pacientes tratados con anti-TNF no mostraban progresión del daño, frente al 68,6% de los que recibieron el placebo (OR = 2,68; IC del 95%, 1,99-3,60; p < 0,001).

Krishnan et al.¹² han observado recientemente cómo las terapias biológicas son capaces de mejorar la discapacidad en pacientes con AR, estudiados prospectivamente entre 1983 y 2006. Los tratamientos biológicos están reduciendo, asimismo, la necesidad de intervenciones de cirugía ortopédica en nuestros pacientes con artropatías inflamatorias crónicas. Louie y Ward¹³ han analizado, en sujetos con AR, residentes en el estado de California (EE. UU.),

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jtorneromolina@ser.es

con edad igual o superior a los 40 años, las necesidades de cirugía ortopédica, entre 1983 y 2007. Durante este período, la tasa de artroplastia total de rodilla se redujo un 19% y la de cadera un 40% en los pacientes entre 40 y 50 años. Se observan, incluso, mayores tasas de reducción en la cirugía del tobillo y la muñeca. Frente a este descenso, la evolución de la tasa de cirugía en general en la población global entre 1998 y 2007 pasa de 260 intervenciones/100.000 a 360/100.000.

En Japón, la cohorte observacional IORRA^{14,15} de pacientes con AR muestra desde el año 2002-2003 un descenso constante en el número de intervenciones, en recuento global y especialmente en las de reemplazamiento protésico. Frente a ello, la tasa de artroplastia total se ha incrementado, en el mismo período, de 2-10 veces en la población general. De la misma forma, se ha disminuido la necesidad de realización de sinovectomías en rodillas de individuos con AR. Leon et al.¹⁶, en España, también han detectado un descenso en los procedimientos de cirugía ortopédica en los pacientes con AR en la era de los biológicos, que ponen en relación con un mejor control de la enfermedad.

Las terapias biológicas son caras, pero el control intenso de la inflamación articular que se consigue con las mismas ejerce un efecto muy positivo sobre los acontecimientos cardiovasculares¹⁷ y reduce la mortalidad por esta causa¹⁸. Además, las terapias biológicas disminuyen muy significativamente la discapacidad laboral, reduciendo un 50% la misma¹⁹ e incrementando en casi 9 h la capacidad de trabajo semanal²⁰ (lo cual compensaría el 40% de los pagos anuales por los fármacos anti-TNF).

En conclusión, las terapias biológicas han mejorado de forma muy importante el control clínico de las enfermedades reumáticas y han permitido reducir el avance del daño estructural y de la discapacidad, desencadenado por las mismas. A la vez, han facilitado el adecuado abordaje y gestión clínica de los procesos articulares inflamatorios crónicos, en el aspecto del diagnóstico precoz, la medida de su actividad, la definición de objetivos de control y la jerarquización de líneas de tratamiento. Todo ello con una relación coste-beneficio favorable. Por todo ello, podemos afirmar que nuestros pacientes están hoy día mejor controlados de su actividad inflamatoria articular.

Conflicto de intereses

Jesús Tornero-Molina ha recibido fondos para investigación de Abvie, Pfizer, Roche y UCB.

Bibliografía

1. Rosman Z, Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G. Biologic therapy for autoimmune diseases: an update. *BMC Medicine*. 2013;11:17.
2. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala P, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with

- synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:964–75.
3. Tornero Molina J, Sanmarti R, Rodríguez-Valverde V, Martín-Mola E, Marenco de la Fuente JL, González-Álvaro I, et al. Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2010;6:23–36.
4. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. Two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum*. 2002;46:1443–50.
5. Uhlig T, Heiberg T, Mowinckel P, Kvien TK. Rheumatoid arthritis is milder in the new millennium: Health status in patients with rheumatoid arthritis. 1994–2004. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1710–5.
6. Kievit W, Fransen J, de Waal MC, den Broeder AA, Pietet LC. Treatment changes and improved outcomes in RA: An overview of a large inception cohort from 1989 to 2009. *Rheumatology*. 2013;52:1500–8.
7. Arisoy O, Bes C, Cifci C, Sercan M, Soy M. The effect of TNF-alpha blockers on psychometric measures in ankylosing spondylitis patients: A preliminary observation. *Rheumatol Int*. 2013;33:1855–64.
8. Ørnbjerg LM, Østergaard M, Bøyesen P, Krogh NS, Thormann A, Tarp U, et al. Impact of tumour necrosis factor inhibitor treatment on radiographic progression in rheumatoid arthritis patients in clinical practice: Results from the nationwide Danish DANBIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:57–63.
9. Finckh A, Choi HK, Wolfe F. Progression of radiographic joint damage in different eras: Trends towards milder disease in rheumatoid arthritis are attributable to improved treatment. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1192–7.
10. Haroon N, Inman RD, Learch TJ, Weisman MH, Lee M, Rahbar MH, et al. The impact of tumor necrosis factor α inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2013;65:2645–54.
11. Goulabchand R, Mouterde G, Barnette T, Cédric L, Jacques M, Bernard C. Effect of tumour necrosis factor blockers on radiographic progression of psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2013. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202641.
12. Krishnan E, Lingala B, Bruce B, Fries JF. Disability in rheumatoid arthritis in the era of biological treatments. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:213–8.
13. Louie GH, Ward MM. Changes in the rates of joint surgery among patients with rheumatoid arthritis in California, 1983–2007. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:868–71.
14. Momohara S, Inoue E, Ikari K, Kawamura K, Tsukahara S, Iwamoto T, et al. Decrease in orthopaedic operations, including total joint replacements, in patients with rheumatoid arthritis between 2001 and 2007: Data from Japanese outpatients in a single institute-based large observational cohort (IORRA). *Ann Rheum Dis*. 2010;69:312–3.
15. Momohara S, Ikari K, Mochizuki T, Kawamura K, Tsukahara S, Toki H, et al. Declining use of synovectomy surgery for patients with rheumatoid arthritis in Japan. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:291–2.
16. Leon L, Abasolo L, Carmona L, Rodríguez-Rodríguez L, Lamas JR, Hernández-García C, et al. Orthopedic surgery in rheumatoid arthritis in the era of biologic therapy. *J Rheumatol*. 2013;40:1850–5.
17. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DPM. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum*. 2007;56:2905–12.
18. Carmona L, Descalzo MA, Pérez-Pampín E, Ruiz-Montesinos D, Erra A, Cobo T, et al. All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis are not greater than expected when treated with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:880–5.
19. Haller E, Husberg M, Lars B. The incidence of permanent work disability in patients with rheumatoid arthritis in Sweden 1990–2010: Before and after introduction of biologic agents. *Rheumatology*. 2012;51:338–46.
20. Augustsson J, Neovius M, Cullinane-Carli C, Eksborg S, van Vollenhoven RF. Patients with rheumatoid arthritis treated with tumour necrosis factor antagonists increase their participation in the workforce: Potential for significant long-term indirect cost gains (data from a population-based registry). *Ann Rheum Dis*. 2010;69:126–31.