

ESPeranza



**Programa Formativo en Espondiloartropatías
para Médicos de Atención Primaria**

**Módulo 4: Terapéutica en las
espondiloartropatías. ¿Qué
podemos esperar del
tratamiento?**

Patrocinado por
Wyeth

Objetivos del tratamiento

- Controlar el dolor
- Controlar la rigidez articular
- Eliminar la inflamación de articulaciones periféricas
- Prevenir daño articular / anquilosis
- Prevenir deformidades
- Mantener capacidad funcional
- Mantener calidad de vida

Medidas terapéuticas

- Medidas no farmacológicas
 - educación del paciente
 - higiene postural
 - modalidades pasivas de tratamiento físico
 - ejercicio físico
- Tratamiento farmacológico
- Tratamiento quirúrgico

Medidas no farmacológicas (nivel de evidencia)

- Eficacia demostrada (Indicado en la mayor parte de los pacientes)
 - programas de ejercicios
- Acuerdo general sobre su utilidad. Ausencia de estudios controlados (ECA) (Indicado en todos los pacientes)
 - educación, información
- Algún ECA de baja calidad. Desacuerdo sobre su utilidad (Indicado en algunos pacientes)
 - termoterapia, electroterapia
- Ningún ECA. No hay datos que sugieran su utilidad
 - masajes, terapia manual, tracción
- Ningún ECA. Acuerdo casi general sobre la posible utilidad (Indicado en fases avanzadas y casos muy seleccionados)
 - terapia ocupacional, cirugía

Flórez MT. Reumatol Clin 2005;1 Supl:1:S26-30

Información/ Educación del paciente

- Fundamental
- Facilita el cumplimiento
- Con frecuencia
 - se omite
 - es errónea
 - es equívoca en función de las fuentes

Flórez MT. Reumatol Clin 2005;1 Supl:1:S26-30

Higiene postural

- Reposo nocturno en colchón firme
- Decúbito ventral o dorsal con almohada baja
- Caminar erguido
- Sentarse con espalda recta
- En general contraindicado reposo prolongado

Flórez MT. Reumatol Clin 2005;1 Supl:1:S26-30

Higiene postural

- Ejercicios respiratorios regulares
- Evitar sobrecarga de articulaciones inflamadas
- Evitar inmovilización de articulaciones en posturas no fisiológicas
- Plantillas ortopédicas en caso de fascitis plantar

Flórez MT. Reumatol Clin 2005;1 Supl:1:S26-30

Modalidades pasivas de tratamiento físico

- Escaso papel en el tratamiento de EA
- Calor en zonas doloridas (empírico)
- TENS (dos estudios de baja calidad)

Lubrano E et al. Br J Rheumatol 1998;3e7:437-41
Geminiani G et al Arthritis Rheum 1991;34:788-9

Programas de ejercicios

- Mejor supervisados
- Personalizados
- Adaptados a nivel de afectación
 - Estadio inicial
 - Estadio intermedio-avanzado
 - Fase de anquilosis

Flórez MT. Reumatol Clin 2005;1 Supl:1:S26-30

Programas de ejercicios

■ Variables de los diversos protocolos

- Tipo de ejercicios (flexibilizantes, de fortalecimiento muscular, respiratorios, posturales, aeróbicos...)
- Región anatómica (cervical, dorsolumbar, tórax, cintura escapular, caderas...)
- Forma de realización (posiciones estáticas mantenidas, impulso previo...)
- Duración y número de repeticiones
- Frecuencia (número de veces a la semana)

Estadio inicial

- Ejercicio aeróbico recreacional
- Evitar deportes de contacto físico o posturas forzadas
- 2-4 horas a la semana
- Información clara sobre objetivos y beneficio
- Comenzar con intensidad y duración baja
- Establecer objetivos de tiempo más que de intensidad
- Evitar aumento del dolor que dure más de 1 hora

Flórez MT. Reumatol Clin 2005;1 Supl:1:S26-30

Estadio intermedio/ avanzado

- Todos los estudios controlados (ECAs) se encuentran en este grupo
- Programas disponibles
 - AVIDEPO (<http://personal.Telonica.Terra.Es/web/avidepo/>)
 - ADEAPA (www.adeap.com)
 - ACEADE (www.Espondilitis.Info)
 - NASS (<http://nass.Co.Uk>)
 - ARTHRITIS RESEARCH CAMPAIGN (<http://www.Arc.Org.Uk>)
 - ASOCIACIÓN AMERICANA DE ESPONDILITIS (<http://www.Spondylitis.Org>)

Flórez MT. Reumatol Clin 2005;1 Supl:1:S26-30

Fase de anquilosis vertebral

- No hay ECAs.
- Un programa de ejercicios (Dougados M Bailliere's Clin Rheumatol. 1998;12:717-37)
 - Ejercicio aeróbico
 - Fortalecimiento de grandes grupos musculares (vertebrales, diafragma, abdominales)
 - No estiramientos forzados ni posturas mantenidas

Tratamiento farmacológico

- Aines
- Corticoides
- Fármacos modificadores de enfermedad
- Terapia biológica

AINEs

- Tratamiento de primera línea¹
- Control del dolor y rigidez
- No modifican parámetros de actividad
- El uso continuado probable impacto en progresión radiológica²
- 25% de EA no responden

1 Zochling J et al. Ann Rheum Dis 2006;65:442-452

2 Wanders A et al Arthritis Rheum 2005;52:1756-65

AINEs

- No usar más de un AINE a la vez
- Dosis máxima por la noche
- Esperar al menos dos semanas antes de cambiar
- Valorar factores de riesgo gastrointestinales, cardiovasculares y renales
- Ejemplos de fármacos y sus dosis antiinflamatorias máximas en EA
 - Naproxeno 1500 mg/día
 - Indometacina 200 mg/día
 - Fenilbutazona 400 mg/día
 - Celecoxib 400 mg/día
 - Etoricoxib 120 mg/día

Corticosteroides

- Complementario a AINES
- No se utilizan por vía oral (salvo oligo-poliartritis periférica)
- Infiltraciones locales en articulaciones periféricas y ocasionalmente en sacroiliacas
- Pulsos de 1 g iv de dudosa eficacia

FAMES: Sulfasalazina

- Sulfasalazina (Salazopyrina). Beneficiosa en formas periféricas y probablemente en algunas axiales
- Dosis: 2 –3 g/día en dos tomas
- Al menos 3 meses

FAMES: Sulfasalazina

- 10-25% suspenden por efectos adversos (nauseas, dispepsia, cefalea, confusión, inestabilidad). Toxicidad hematológica
- Hemograma y bioquímica cada 2-4 semanas los 3 primeros meses. Despues trimestral

FAMES: Metotrexato

- Indicado en formas periféricas de Artritis psoriásica
- 7,5 –20 mg/sem V.O. Se puede aumentar hasta 25 mg vía IM o SC

FAMES: Metotrexato

- Efectos adversos: hepatotoxicidad, toxicidad pulmonar, mielosupresión
- Hemograma y bioquímica (GOT, albúmina y creatinina cada 4-8 sem)

FAMES: Otros

- **Leflunomida** (artritis psoriásica)¹
- **Pamidronato** (útil en osteoporosis de EA)²
- **Talidomida** (datos aislados)³

¹ Kaltwasser JP. et al Arthritis Rheum 2004;50:1939-50

² Maksymowycz W et al Arthritis Rheum 2002;46:766-773

³ Wei JC et al. J Rheumatol 2003;30:2627-2631

Agentes biológicos

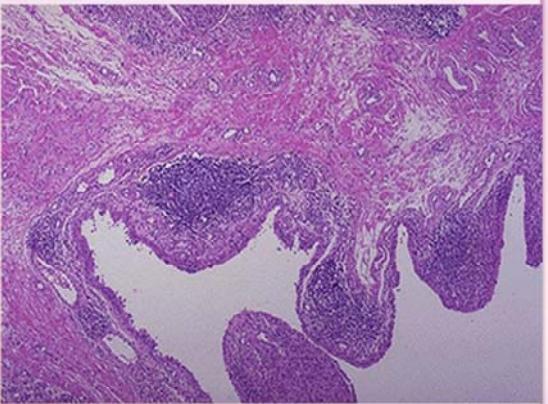
■ Agentes bloqueantes del TNF

- Infliximab
- Etanercept
- Adalimumab

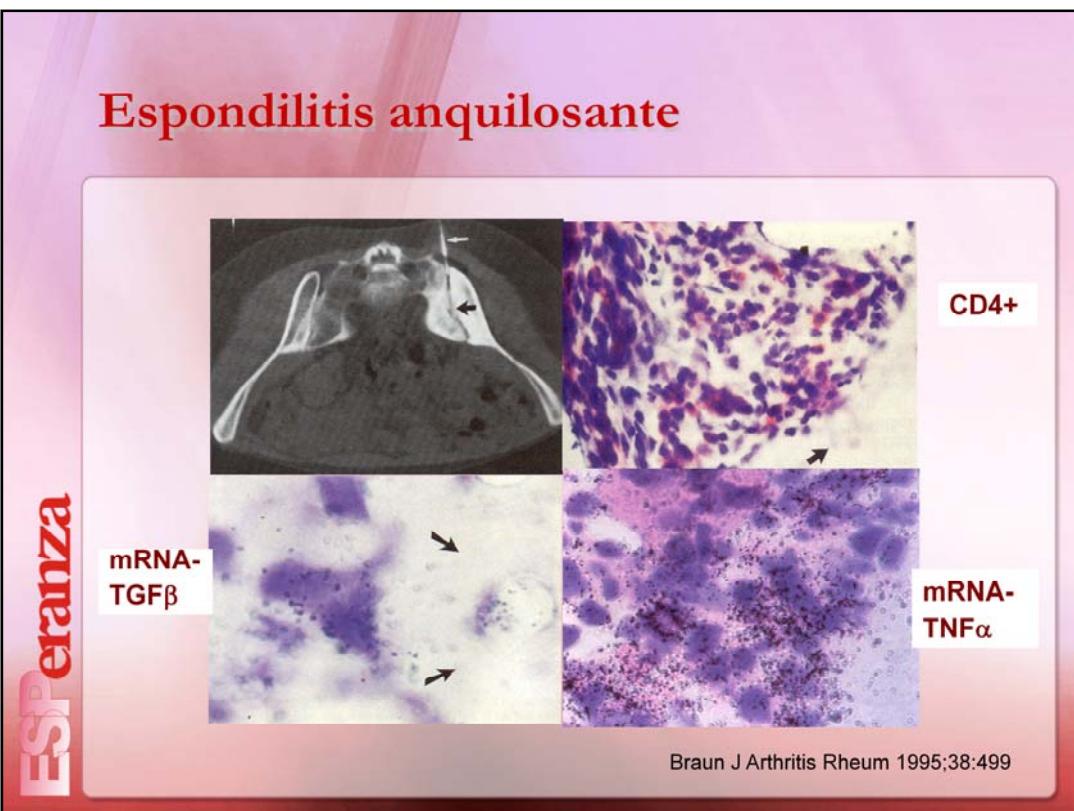
ESPeranza

Citocinas proinflamatorias:
TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-15, IL-17, IL-18, IL-12, IFN- γ , GM-CSF, Osteopontina, RANKL

Citocinas antinflamatorias:
TGF- b , IL-4, IL-10, IL-13, sTNF-R, sIL-1R, IL-1Ra, OPG



La Cava A, Int J Adv Rheum 2003, 1:10



Infliximab

Ratón
(lugar de unión al TNF α)



■ Se une al TNF α con alta afinidad y especificidad

■ Anticuerpo monoclonal químérico (murino/humano) IgG1

■ 5 mg/kg (¿3 mg/kg?)

■ iv 0,2,6, / 8 sem

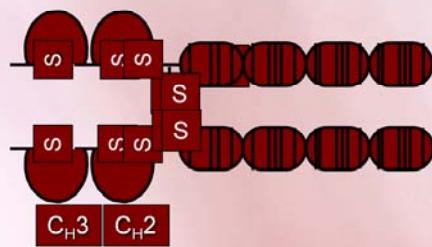
ESPeranza

Adalimumab



- Anticuerpo monoclonal humano
- Se une al TNF- α con alta afinidad y especificidad
- 40 mg/14 días
- Inyección subcutánea

Etanercept

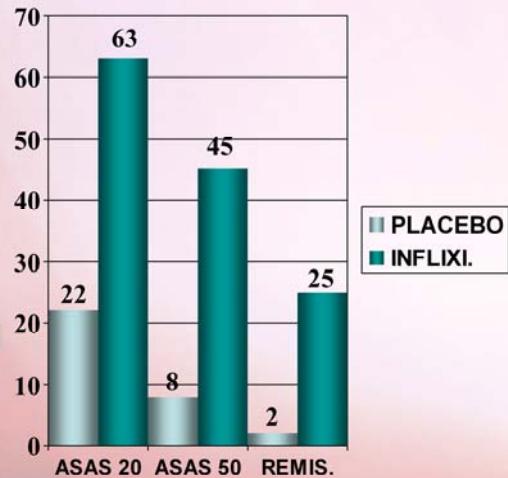


- Se une al TNF- α y al LT- α solubles y de membrana
- Afinidad de unión moderada a alta al TNF- α
- 50 mg sc/ sem en una o dos veces

Región Fc Dominio extracelular
de del receptor
IgG1 de TNF humano p75
humana

Infliximab en EA

- 70 pacientes
- EA activa
- 12 semanas
- 5 mg/kg/ 0,2,6 sem
- ASAS (20,50,remis)
- BASFI, BASMI, BASDAI
- SF-36



Braun J, Lancet 2002, 359:1187

Infliximab en EA

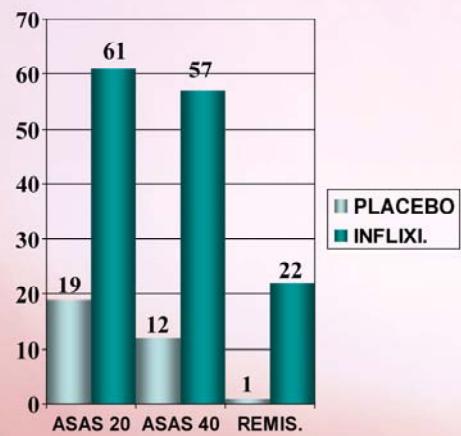
	Infliximab (n=34)		Placebo (n=35)		p
	Inicial	Semana 12	Inicial	Semana 12	
Evaluación global (EVA), n (DE)					
Paciente	6,9 (1,8)	3,3 (2,6)	6,9 (1,6)	6,3 (2,1)	<0,0001
Médico	6,5 (1,4)	3,0 (2,1)	6,2 (1,7)	5,7 (1,0)	<0,0001
Articulaciones inflamadas, n (DE)	0,9 (4,1)	0,2 (2,8)	1,3 (5,2)	1,1 (4,1)	0,31
Entesis adoloridas, n (DE)	1,7 (3,3)	0,7 (1,6)	2,0 (3,2)	1,6 (2,6)	0,05
PCR (mg/l) (DE)	24 (4-131)	6 (5-59)	18 (1-74)	15 (1-75)	<0,0001
VSG (mm/h) (DE)	29 (2-90)	6 (0-59)	26 (3-88)	30 (4-88)	<0,0001
SF-36, % (DE)					
Componente físico, puntuación	46,5% (22,6)	61,5% (24,3)	47,6% (23,4)	46,0% (25,2)	<0,0001
Componente mental, puntuación	51,5% (18,4)	65,4% (17,1)	56,8% (19,4)	63,0% (17,1)	0,063

DE: desviación estándar; EVA: escala visual análoga; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Braun J, Lancet 2002, 359:1187

Infliximab en EA (ASSERT)

- 279 pacientes
- EA activa
- 24 semanas
- 5 mg/kg/ 0,2/6 sem
- ASAS (20,50,remis)
- BASFI, BASMI, BASDAI
- SF-36



van der Heijde D et al Arthritis Rheum 2005;582-91

Infliximab en EA: seguimiento a largo plazo

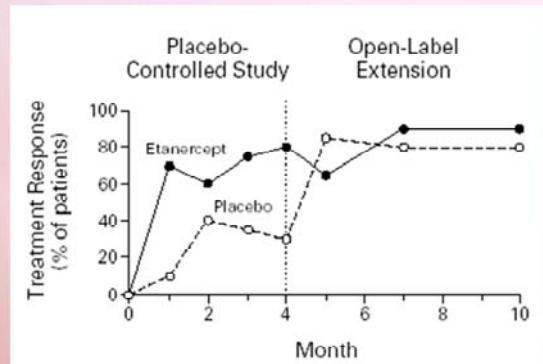
	Cambios en el valor promedio de las variables secundarias de mayor relevancia observados entre la evaluación inicial y la semana 24 (*)			Cambios en la variables de mayor importancia en las extensiones de las semanas 54, 102 y 156 del estudio doble ciego infliximab frente a placebo (**)				
	Placebo (n=78)	Infliximab (n=201)	p	Inicial	Semana 54	Semana 102	Semana 156	p
BASDAI	-0,4 (-1,4; 0,7)	-2,9 (-4,9; -0,9)	<0,001	6,4 (1,3)	2,4 (1,6)	2,6 (2,0)	2,7 (2,0)	<0,0001
BASFI	-0,0 (-1,0; 1,0)	-1,7 (-3,6; -0,6)	<0,001	5,2 (1,9)	3,1 (2,2)	3,1 (2,3)	3,1 (2,5)	<0,0001
BASMI	0,0 (-1,0; 0,0)	-1,0 (-1,0; 0,0)	0,019	3,7 (2,0)	2,4 (1,9)	2,7 (2,1)	2,8 (2,2)	0,001
Schober modificado, cm	0,4 (-0,2; 1,0)	0,5 (-0,3; 1,0)	0,749					
Expansión del tórax, cm	0,0 (-25,0; 42,9)	16,7 (-16,7; 66,7)	0,037					
Entesis dolorosas, n	-3,0 (-8,0; 0,0)	-3,0 (-9,0; 0,0)	0,8	21 (45,7)	6 (13,0)	6 (13,0)	8 (17,4)	0,001
Dolor nocturno (EVA)	-0,3 (-1,7; 0,9)	-2,9 (-5,6; -0,8)	<0,001	7,2 (1,8)	2,9 (1,9)	3,0 (2,4)	3,0 (2,4)	<0,0001
Articulaciones inflamadas, n	0,0 (0,0; 1,0)	-3,0 (-9,0; 0,0)	0,019	14 (30,4)	1 (2,2)	5 (10,9)	8 (17,4)	0,15
Evaluación global (EVA)								
Paciente	6,1 (-16,4; 30,0)	49,2 (11,4; 77,3)	<0,001	6,8 (2,0)	2,9 (1,9)	2,7 (2,1)	2,8 (2,2)	<0,0001
Médico				6,3 (1,7)	2,2 (1,4)	1,9 (1,4)	1,8 (1,5)	<0,0001
PCR (mg/dl)	0,0 (-31,7; 25,0)	-68,5 (-85,2; -16,7)	<0,001	21,5 (0,9-74,0)	3,8 (0-17,8)	3,0 (0-12,2)	1,5 (0-41,2)	<0,0001
VSG (mm/h)				25 (3-88)	7 (1-50)	6 (2-35)	9 (2-64)	<0,0001
SF-36								
Componente físico	0,8 (-1,9; 6,0)	10,2 (3,9; 17,1)	<0,001	29,6 (7,4)	40,2 (10,8)	40,5 (11,4)	41,6 (11,7)	<0,0001
Componente mental	2,0 (-2,6; 7,5)	2,7 (-2,9; 8,8)	0,547	242,5 (11,9)	51,5 (8,6)	51,4 (8,9)	48,8 (10,4)	0,002

* van der Heijde D et al Arthritis Rheum 2005;58:2-91

** Burgos-Vargas R. Reumatol Clin 2005 suppl2:S24

Etanercept en EA

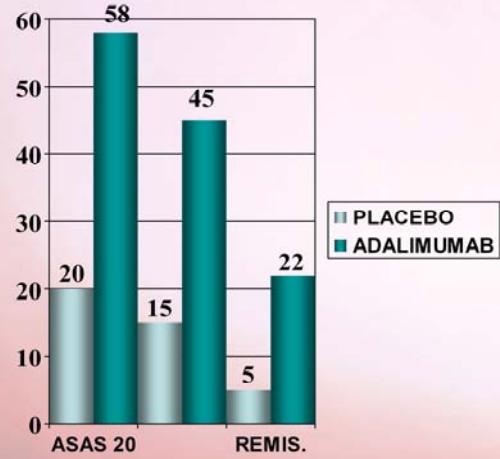
- 40 pacientes
- EA activa
- 4 meses doble ciego
- 25 MG SC x 2 SEM- PB
- ASAS 20
- SF-36



Gorman JD. et al New Engl J Med 2002, 346:1349-1356

Adalimumab en EA (atlas)

- 208 pacientes
- EA activa
- 24 semanas
- 40mg/2 sem
- ASAS (20,50,5/6)
- BASFI, BASMI, BASDAI

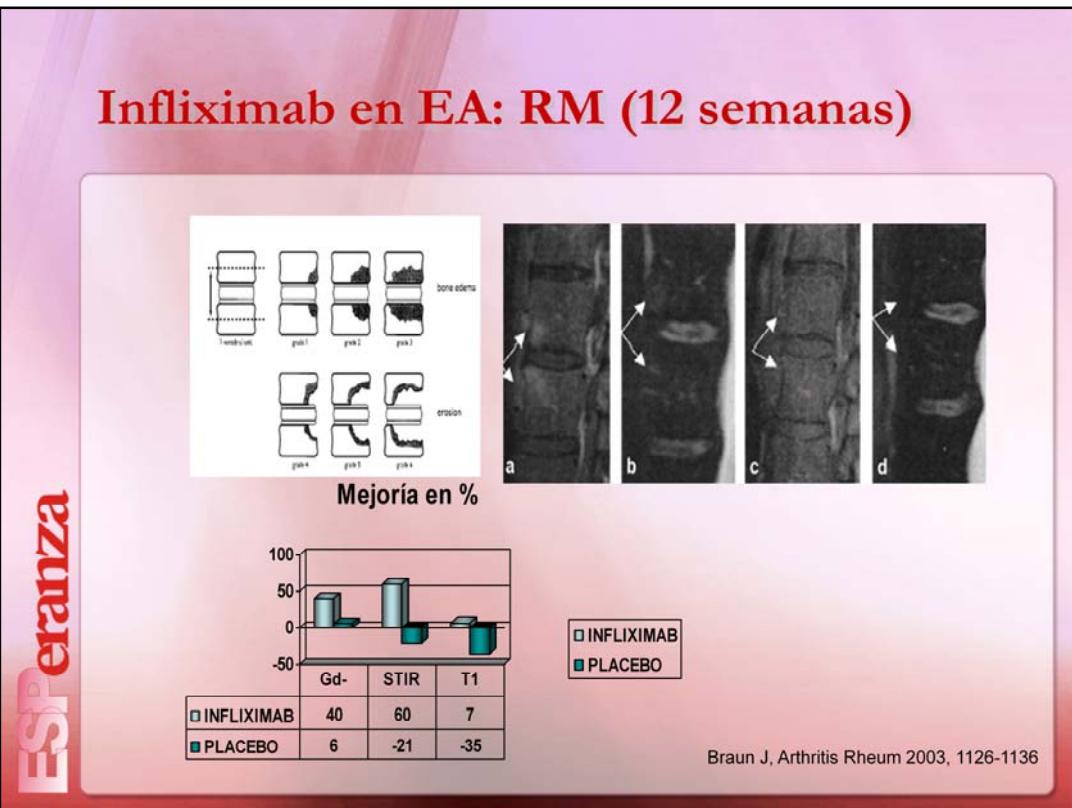


van der Heijde D et al Arthritis Rheum 2006;2136-2146

Infliximab en EA: RM





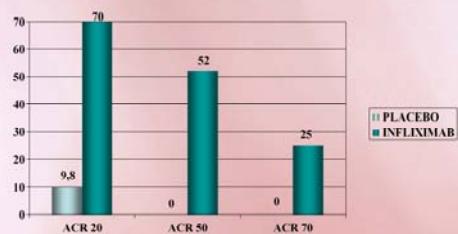


ESPERanza

Artritis psoriásica

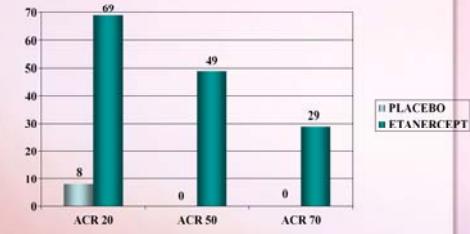
INFILIXIMAB

102 PTS. 16 SEM. IMPACT



Antoni C et al. Arthritis Rheum 2002; 46:S381

ETANERCEPT

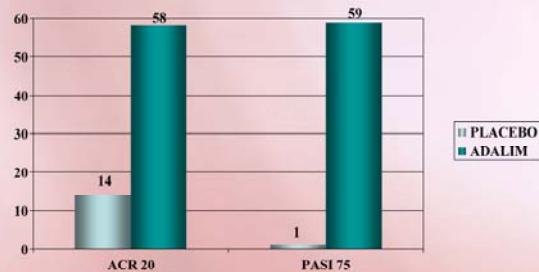


Antoni C et al. Arthritis Rheum 2002; 47:506

Artritis psoriásica

ADALIMUMAB

151 PTS. 24 SEM.



Mease PJ et al. Arthritis Rheum 2005; 52:3279

Agentes bloqueantes del TNF en espondiloartritis

■ Ventajas:

- Alivio de síntomas y signos
- Mejoría de la calidad de vida
- Mayor supervivencia del fármaco (relación eficacia/tolerancia) que en AR.

Agentes bloqueantes del TNF en espondiloartritis

■ Inconvenientes

- Recaída al suspender (¿tratamiento indefinido?)
- Efectos adversos
- Coste

Agentes bloqueantes del TNF en espondiloartritis

■ Dudas

- Impacto sobre progresión del daño estructural1
- Efectos adversos a largo plazo

van der Heijde D. EULAR abstract OPO111. Barcelona. Junio 2007

Survival of TNF antagonists in spondylarthritis is better than in rheumatoid arthritis. Data from the Spanish registry BIOBADASER

Loreto Carmona¹, Juan J Gómez-Reino² and on behalf of the BIOBADASER Group

¹Research Unit, Spanish Society of Rheumatology, Madrid, Spain Marques de Duero 5, 28001 Madrid, Spain

²Rheumatology Service and Department of Medicine, Hospital Clínico Universitario, Medical School, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Choupana s/n, 15706 SantiagoSpain

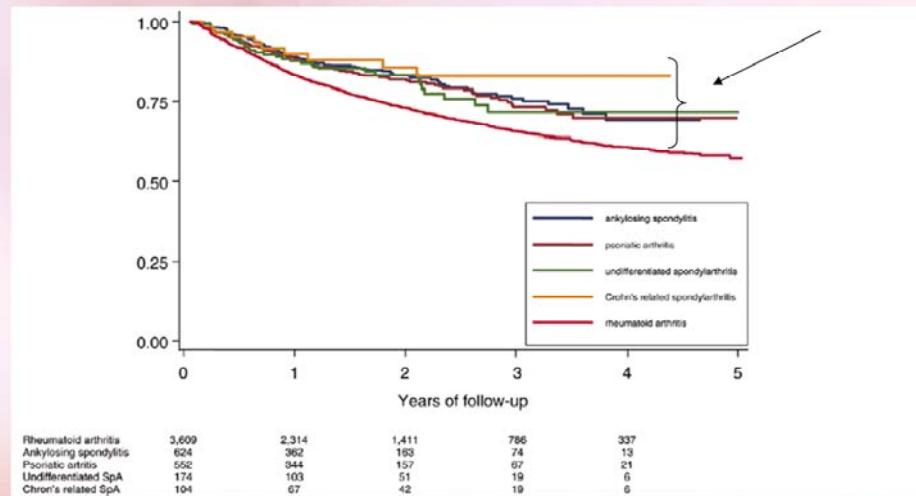
Exposure to the different biologic response modifiers depending on diagnosis in BIOBADASER

Diagnosis	Infliximab	Etanercept	Adalimumab
Rheumatoid arthritis	5,521 (840)	1,724 (188)	526 (67)
All spondylarthritis	1,915 (211)	507 (35)	5.7 (3)
Ankylosing spondylitis	873 (87)	134 (13)	0.8 (0)
Psoriatic arthritis	636 (94)	325 (16)	2.6 (2)
Undifferentiated spondylarthritis	257 (28)	35 (4)	1.4 (0)
Crohn's related spondylarthritis	124 (9)	2.8 (0)	0.7 (0)
Other spondylarthritis	22 (3)	9.5 (2)	0.3 (1)

Numbers indicate total patient-years. In parentheses are the numbers of treatments discontinued.

Arthritis Research & Therapy 2006, 8:R72 (doi:10.1186/ar1941)

Supervivencia de anti-TNF en BIOBADASER



Arthritis Research & Therapy 2006, 8:R72 (doi:10.1186/ar1941)

Tratamiento farmacológico espondiloartritis: formas clínicas

- Forma entesítica
- Formas axiales
- Artritis periférica

Tratamiento farmacológico: entesitis

- Datos limitados
- Aines
- Infiltraciones locales (excepto tendón aquíleo)
- No útil SSZ ni MTX
- Eficaz tratamiento con inhibidores del TNF-a

La Salle SP, Deodhar AA. Current Rheumatol Reports 2007, 9:375-382

Tratamiento farmacológico: formas axiales

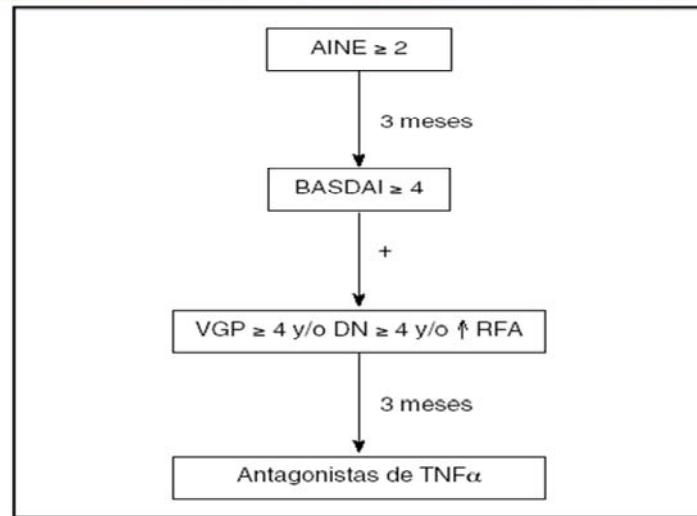
- Aines
- Dudososo beneficio con sulfasalazina¹
- Beneficio conflictivo con metotrexato²
- Poco beneficio con pamidronato³

1.-Chen J. Cochrane Database Syst Rev 2005, (2):CD004800

2.-Chen J. Cochrane Database Syst Rev 2004, (3):CD004524

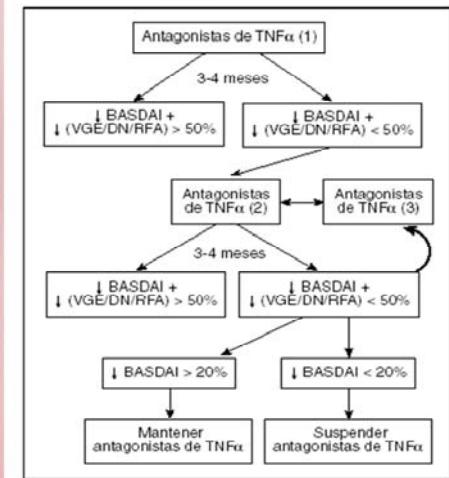
3.-van Denderen JC. Ann Rheum Dis 2005;64:1761-64

Formas axiales de EA y APS: indicación de anti TNF- α



CONSENSO SER. Collantes E et al. Reumatol Clin 2007;3 Supl 2:S 61-71

Formas axiales EA y APS: valoración de respuesta a anti TNF- α



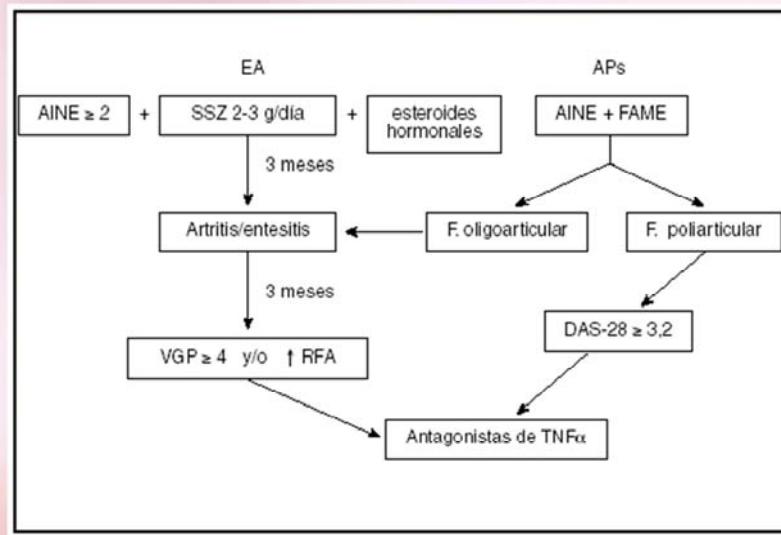
CONSENSO SER. Collantes E et al. Reumatol Clin 2007;3 Supl 2:S 61-71

Tratamiento farmacológico artritis periférica (Aps)

- Aines
- Dosis bajas de esteroides en formas poliarticulares
- Infiltraciones i.a. en formas óligo o mono articulares o dactilitis
- FAME (metotrexato, sulfasalazina, leflunomida o ciclosporina)

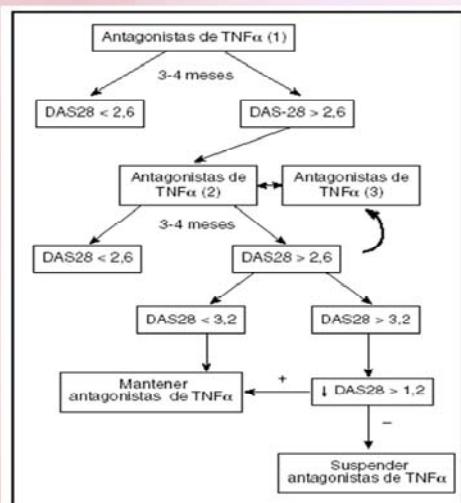
CONSENSO SER. Collantes E et al. Reumatol Clin 2007;3 Supl 2:S 61-71

Formas periféricas EA y APS indicación de anti TNF- α



CONSENSO SER. Collantes E et al. Reumatol Clin 2007;3 Supl 2:S 61-71

Formas periféricas EA Y APS: valoración de respuesta a anti TNF- α



CONSENSO SER. Collantes E et al. Reumatol Clin 2007;3 Supl 2:S 61-71

Agentes biológicos en espondiloartritis

■ Seguimiento

- Como en AR
- Infecciones
- Autoinmunidad
- Tumores, enf desmielinizante, insuficiencia cardiaca

CONSENSO SER. Collantes E et al. Reumatol Clin 2007;3 Supl 2:S 61-71