

Comunicación

Recaídas de la artritis crónica juvenil luego de la suspensión de etanercept

Dres. Ricardo A. G. Russo* y María M. Katsicas*

RESUMEN

Introducción. El etanercept es un medicamento bloqueante del factor de necrosis tumoral de probada eficacia y seguridad en el tratamiento de la artritis crónica juvenil de curso poliarticular refractaria al tratamiento con otros fármacos, como metotrexato. Sin embargo, se desconoce qué ocurre con la actividad de la enfermedad luego de la suspensión de etanercept en pacientes que responden al tratamiento.

Objetivo. Describir la evolución de la artritis crónica juvenil de curso poliarticular en pacientes que mejoraron con etanercept y que posteriormente suspendieron el tratamiento.

Población, material y métodos. Se evaluaron pacientes con artritis crónica juvenil de curso poliarticular refractaria al metotrexato que recibieron etanercept y mejoraron. Se incluyeron los pacientes que debieron suspender el tratamiento con etanercept por causas no médicas.

Se evaluaron en sucesivas visitas diferentes indicadores clínicos de actividad y la eritrosedimentación; se definieron, además, mejoría y recaída. Se compararon los valores de esos indicadores en las visitas inmediatamente anteriores y posteriores a la suspensión de etanercept.

Resultados. De 20 pacientes con artritis crónica juvenil (17 de comienzo sistémico, 2 de comienzo poliarticular y 1 de comienzo oligoarticular) que mejoraron con el uso de etanercept, 7 (todos con artritis sistémica) debieron suspenderlo 5,5 meses después del comienzo. La interrupción se debió a falta de suministro por parte de la seguridad social en todos los casos. Estos 7 pacientes presentaron una recaída en el mes consecutivo a la suspensión de etanercept. En todos ellos, la recaída se manifestó especialmente por un considerable aumento del número de articulaciones inflamadas y limitadas, así como de la eritrosedimentación. En un paciente se observó reaparición de fiebre y erupción cutánea. De los 13 niños que no suspendieron el tratamiento con etanercept, 6 experimentaron recaídas (todos tenían artritis sistémica).

Conclusiones. La suspensión de la administración de etanercept en pacientes con artritis crónica juvenil sistémica que respondieron a este tratamiento se asoció con recaídas en todos los casos. En vista de los frecuentes casos de interrupción de la administración de fármacos en la Argentina actual, este fenómeno debería ser tenido en cuenta por médicos y pacientes.

Palabras clave: artritis crónica juvenil, etanercept, metotrexato, recaídas.

in the treatment of polyarticular juvenile chronic arthritis refractory to other treatments, such as methotrexate. However, disease activity after discontinuation in patients who respond to etanercept is unknown.

Objective. To describe the clinical course of polyarticular course juvenile chronic arthritis in patients who responded to etanercept and subsequently discontinued the treatment.

Population, materials and methods. Patients with polyarticular juvenile chronic arthritis refractory to methotrexate who received etanercept and experienced an improvement. Patients who had to discontinue treatment with etanercept for non-medical reasons were included.

Several clinical measures of activity and erythrocyte sedimentation rate were assessed in consecutive visits; definitions of improvement and relapse were provided. Comparisons of the values of these measures were done between visits recorded before and after etanercept withdrawal.

Results. Of 20 patients with juvenile chronic arthritis (17 with systemic onset, 2 with polyarticular onset, and 1 with oligoarticular onset) who reached improvement with etanercept treatment, 7 (all with systemic arthritis) had to discontinue this treatment 5.5 months after its initiation. In all cases, interruption of treatment was due to social security termination of drug supply. These 7 patients showed a relapse within one month after etanercept withdrawal. In all cases, the relapse was especially characterized by an increase in the number of swollen joints, the number of joints with limitation in range of motion, and in the erythrocyte sedimentation rate. Reappearance of fever and cutaneous rash was observed in one patient. Of the 13 patients who did not suspend treatment with etanercept, 6 showed relapses (all had systemic onset arthritis).

Conclusions. Withdrawal of etanercept treatment in patients with polyarticular juvenile chronic arthritis who responded to this treatment is associated with relapses in all cases. In view of the frequent cases of interruption of drug supply in Argentina nowadays, this phenomenon should be considered by physicians and patients alike.

Key words: juvenile chronic arthritis, etanercept, methotrexate, relapses.

* Servicio de Inmunología Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

Correspondencia: Ricardo Russo Servicio de Inmunología. Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". Pichincha 1850 (1245) Buenos Aires. russo@garrahan.gov.ar

Aclaración de intereses: no existe conflicto de intereses para aclarar.

SUMMARY

Introduction. Etanercept is a drug that blocks tumor necrosis factor-alpha, of proven efficacy and safety

INTRODUCCIÓN

La artritis crónica juvenil (ACJ) es una enfermedad crónica de la infancia frecuente y discapacitante.¹ Una gran proporción de los niños que la padecen re-

quieren un tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos y fármacos modificadores de la actividad de la enfermedad, como el metotrexato (MTX), a los que en ocasiones la artritis es refractaria.² El etanercept, una proteína de fusión dimérica que se une al factor de necrosis tumoral (FNT) alfa inhibiendo su actividad, ha demostrado eficacia y seguridad en el tratamiento de pacientes con ACJ poliarticular refractaria al MTX, en un estudio controlado.³ Sin embargo, en ese estudio se observó la recurrencia de la actividad de la enfermedad luego de suspendida la administración del fármaco en la mayoría de los pacientes que habían respondido inicialmente.

El objetivo de nuestro trabajo fue describir el curso clínico de la enfermedad en pacientes con ACJ de curso poliarticular que debieron suspender el tratamiento con etanercept.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Los pacientes incluidos fueron niños con ACJ (comienzo de la enfermedad anterior al decimosexto cumpleaños) poliarticular refractaria al tratamiento con MTX en altas dosis (≥ 20 mg/m²/semana) tratados con etanercept (dosis inicial 0,4 mg/kg/dosis, 2 veces por semana, por vía subcutánea [SC]) que debieron suspender el tratamiento con este medicamento por razones no médicas. Se excluyeron los pacientes que nunca alcanzaron la mejoría con el tratamiento. Todos los pacientes se siguieron en el área de Reumatología del Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" entre diciembre de 1999 y diciembre de 2001. Concomitantemente al uso de etanercept, todos recibieron prednisona y MTX en bajas dosis ($\leq 0,25$ mg/kg/día y ≤ 5 mg/m²/semana, respectivamente).

Se trata de un estudio retrospectivo sobre datos recolectados en forma prospectiva en cada una de las visitas al consultorio de Reumatología. Los intervalos entre las visitas variaron entre 1 y 2 meses. En cada visita se realizó un examen clínico y análisis de laboratorio. Los datos clínicos incluyeron: edad al comienzo de la enfermedad, presencia de signos sistémicos (fiebre, erupción), dolor según el paciente o sus padres, medido en una escala visual analógica (EVA) (rango del puntaje entre 0 y 3) y las variables para la

definición de mejoría y recaída: 1) número de articulaciones tumefactas, 2) número de articulaciones con limitación de la amplitud de movimiento, 3) capacidad funcional medida por un cuestionario validado en nuestro país, que explora diferentes áreas (Childhood Health Assessment Questionnaire [CHAQ]),⁴ 4) actividad de la enfermedad de acuerdo con el criterio del médico medido en una EVA (puntaje de 0 a 3), y 5) malestar del paciente de acuerdo con lo referido por el paciente o sus padres, medido en una EVA (puntaje de 0 a 3). Las variables de laboratorio incluyeron: hemoglobina (Hb), recuento de glóbulos blancos (GB), recuento de plaquetas, velocidad de sedimentación globular (VSG). La mejoría se definió según los criterios de Giannini et al⁵ de la siguiente manera: mejoría de al menos 30% en 3 de las 6 variables como mínimo (I a V más VSG) con agravamiento de al menos 30% en no más de una de las variables. La recaída se definió según los criterios de Lovell:³ empeoramiento de al menos 30% en 3 o más de las seis variables, con mejoría de al menos 30% en no más de una variable. Se compararon: a) la frecuencia de recaídas en el grupo de pacientes que suspendió el tratamiento con etanercept con la del grupo de niños que no lo hicieron; b) las diferentes variables observadas en las visitas inmediatamente anteriores y posteriores a la suspensión de etanercept. Para los niños que no suspendieron el medicamento, el período de observación fue de un año. Se compararon las características basales y la incidencia de recaídas en ambos grupos mediante pruebas de X² y *t* de Student, según correspondiera; la significación de diferencias observadas entre las variables antes de la suspensión de etanercept y después de ella se determinó con la prueba de *t* pareado.

RESULTADOS

De 25 pacientes que recibieron etanercept, se produjo mejoría en 20. De estos 20 pacientes, 7 debieron suspender la administración de etanercept a los 5,5 (mediana) meses de haber comenzado el tratamiento y constituyeron el grupo de estudio del presente trabajo. Los datos demográficos y clínicos al inicio del tratamiento con etanercept en los grupos de niños que recibieron tratamiento continuo y en quienes se suspendió el tratamiento

se detallan en la *Tabla 1*. En todos los casos de suspensión, ésta se debió a que el medicamento dejó de ser provisto por la seguridad social. Todos los pacientes que suspendieron etanercept continuaron recibiendo MTX y esteroides en las mismas dosis que lo habían hecho antes de la suspensión. Habían estado cumpliendo criterios de mejoría por 4 meses y un paciente había presentado una normalización sostenida (9 meses) de todas las variables. Estos 7 pacientes (100 %) presentaron una recaída en el mes consecutivo a la suspensión de etanercept. En todos ellos, la recaída se manifestó especialmente por un considerable aumento del número de articulaciones inflamadas, del número de articulaciones limitadas y de la VSG. Aunque no alcanzaron diferencias significativas, tam-

bién se observó aumento del dolor, de la cifra de GB y de plaquetas, así como disminución de la Hb (*Tabla 2*). Solamente en un paciente se observó reaparición de la fiebre y la erupción cutánea.

De los 13 pacientes que continuaron con tratamiento continuo con etanercept, 6 (46%) presentaron una recaída 6 meses después de su inicio. Todos ellos tenían ACJ sistémica (ACJS) y habían estado en mejoría por 4,7 meses. La diferencia de incidencia de recaídas entre los pacientes que suspendieron el etanercept (100%) y aquéllos que no lo hicieron (46%) fue significativa ($p=0,02$), pero cuando se analiza tal incidencia solamente en el grupo de pacientes con ACJS, la diferencia entre los que suspendieron el tratamiento (100% de los que experimentaron una recaída) y los que no lo hicieron (60%) no fue significativa. En la *Figura 1* se muestra la probabilidad de no presentar recaídas en el grupo que recibió tratamiento continuo con etanercept y en el grupo de niños que debieron suspender el fármaco.

TABLA 1: Datos demográficos y clínicos al comienzo del tratamiento con etanercept

| | Pacientes que suspendieron (n=7) | Pacientes que no suspendieron (n=13) | P |
|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|----|
| Tipo de comienzo de ACJ | | | |
| sistémico | 7 | 10 | |
| poliarticular | 0 | 2 | |
| oligoarticular | 0 | 1 | |
| Sexo (M/F) | 2/5 | 4/9 | |
| Edad (años) | 12 (+/- 5) | 9,6 (+/- 3,8) | NS |
| Duración de la enfermedad (años) | 3,7 (+/- 2,8) | 4,3 (+/- 3,4) | NS |
| Núm. de art. activas* | 16 | 22 | NS |
| Núm. de art. limitadas* | 15 | 13 | NS |
| Dolor (EVA paciente)*# | 0,7 | 1,1 | NS |
| Malestar (EVA paciente)*# | 1,5 | 1,2 | NS |
| Actividad (EVA médico)*# | 0,8 | 1,3 | NS |
| CHAQ*# | 0,75 | 1,12 | NS |
| VSG* (mm/h) | 47 | 65 | NS |
| GB (/mm ³)* | 9.700 | 9.100 | NS |
| Hb (g/dl)* | 11,2 | 10,9 | NS |
| Plaquetas (/mm ³)* | 417.000 | 410.000 | NS |

* medianas.

~ media (DE)

puntaje de 0 a 3.

EVA= escala visual analógica.

CHAQ= Childhood Health Assessment Questionnaire.

VSG= velocidad de eritrosedimentación.

ACJ: artritis crónica juvenil

TABLA 2: Datos clínicos de los pacientes que suspendieron el tratamiento con etanercept en las visitas inmediatamente anterior y posterior a la suspensión

| | Anterior | Posterior | p |
|--|----------|-----------|--------|
| Número de articulaciones activas* | 4 | 25 | 0,019 |
| Número de articulaciones limitadas* | 3 | 23 | 0,01 |
| Dolor (EVA)*# | 0,58 | 0,8 | ns |
| Malestar del paciente (EVA)*# | 0,44 | 0,99 | ns |
| Actividad de la enfermedad según el médico (EVA)*# | 0,51 | 0,92 | ns |
| CHAQ*# | 0,5 | 0,5 | ns |
| VSG* (mm/h) | 35 | 75 | 0,0006 |
| Glóbulos blancos (/mm ³) | 8.500 | 10.100 | ns |
| Hb (g/dl) | 11,7 | 11,1 | ns |
| Plaquetas (/mm ³) | 314.000 | 408.000 | ns |

* medianas.

puntaje de 0 a 3.

EVA= escala visual analógica.

CHAQ= Childhood Health Assessment Questions.

VSG= velocidad de eritrosedimentación.

CONCLUSIONES

Tras la suspensión de la administración de etanercept en pacientes con ACJ que alcanzaron la mejoría, se produjo rápidamente una recaída, manifestada principalmente por aumento del número de articulaciones afectadas, de la actividad de la enfermedad según el médico y de la VSG.

La mayoría de los pacientes con ACJS tratados con etanercept (13 de 17) experimentaron recaídas después de los primeros 5 meses de tratamiento, hubieran interrumpido el tratamiento o no.

DISCUSIÓN

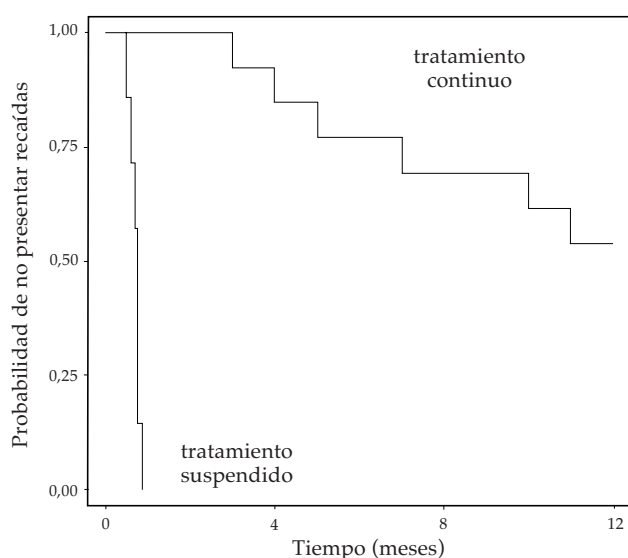
El tratamiento de la artritis crónica juvenil ha cambiado desde la aparición de los bloqueantes del FNT. Tal es así que los pacientes con enfermedad refractaria al MTX en altas dosis habitualmente reciben tratamiento con etanercept.⁶ Si bien el fármaco ha probado ser eficaz en el tratamiento de estos difíciles pacientes, su efecto no parece sostenerse en el tiempo. En el estudio de Lovell et

al,³ 21 de 26 (81%) pacientes que habían mejorado con etanercept durante 3 meses y debieron suspenderlo al ingresar a la etapa doble ciego del estudio presentaron una recaída a los 28 días de la suspensión. En nuestro estudio, 100% de los pacientes que habían mejorado con etanercept (por 4 meses) recayeron al suspender el medicamento, mientras que solamente el 46% de los niños en los que se mantuvo la medicación mostraron criterios de recaída. La suspensión fue involuntaria y se debió a la falta de suministro del medicamento por parte de la seguridad social en todos los casos. Nuestros pacientes manifestaron sus recaídas especialmente por un marcado aumento de la VSG y del número de articulaciones inflamadas y limitadas. La aparición de fiebre y erupción fue infrecuente durante las recaídas.

El MTX es un fármaco cuyos efectos después de la suspensión persisten en un alto porcentaje de pacientes con ACJ. La remisión sostenida alcanza al 70% de los pacientes con respuesta.⁷ Por otra parte, es un hecho conocido que la ciclosporina, otro medicamento de segunda elección en el tratamiento de pacientes con ACJ, que también actúa sobre la acción de las citoquinas, ejerce su acción mientras dura el tratamiento y las recaídas son universales y rápidas luego de su suspensión.⁸ En este sentido, la acción del etanercept tendría una duración más similar a la de la ciclosporina que a la del MTX en el tratamiento de la ACJ de curso poliarticular.

La totalidad de los pacientes que recayeron en nuestro estudio (tanto los que debieron suspender la medicación como aquellos que la continuaron) fueron pacientes con ACJS y esto no es un hecho menor. Es posible que las recaídas observadas se debieran a la evolución propia de la enfermedad, más allá de la suspensión de etanercept. Por otra parte, está ampliamente aceptado que los pacientes con ACJS muestran respuestas clínicas al etanercept más pobres que aquellos con ACJ de comienzo poliarticular u oligoarticular.^{9,10} Es posible que estos últimos no muestren recaídas con la misma frecuencia que los pacientes con ACJS, aunque en el estudio de Lovell et al³ el 76% de los pacientes con ACJ de comienzo poliarticular recayeron luego de suspender etanercept. De todas formas, 4 de los 10 pacientes con ACJS que no suspendieron etanercept no presentaron recaídas en nuestro estu-

FIGURA 1: Curva de supervivencia de Kaplan-Meier utilizada para graficar la ocurrencia de recaídas en el tiempo en los grupos de niños que recibieron tratamiento continuo y tratamiento suspendido con etanercept. Se tomó como tiempo cero el inicio del tratamiento con etanercept para el primer grupo y el momento de la suspensión del etanercept (inicio de la terapéutica sin etanercept) para el segundo. Se observa que ningún individuo entre los que suspendieron el etanercept estuvo libre de recaídas después del primer mes posterior a la suspensión



dio después de un seguimiento promedio de 10 meses.

En resumen, la suspensión de la administración de etanercept en pacientes con ACJ rápidamente y en forma invariable es seguida de una recaída, al menos en pacientes con ACJ de comienzo sistémico. Este indeseable hecho, que en las actuales circunstancias de nuestro país no es improbable, debería estar en la mente del médico al momento de indicar el medicamento. Una vez comenzado el tratamiento se debe asegurar su provisión continua. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Cassidy JT, Petty RE. Juvenile rheumatoid arthritis. En: Cassidy JT y Petty RE: Textbook of Pediatric Rheumatology. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001.
2. Reiff A, Shaham B, Wood BP, et al. High dose methotrexate in the treatment of refractory juvenile rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 1995; 13:1123-118.
3. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2000; 342:763-769.
4. Moroldo MB, De Cunto C, Hubscher O, et al. Cross-cultural adaptation and validation of an Argentine-Spanish version of the Stanford Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ). Arthritis Care 1998; 11:382-390.
5. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, et al. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. Arthritis Rheum 1997; 40:1202-1209.
6. Kietz DA, Pepmueller PH, Moore TL. Clinical response to etanercept in polyarticular course juvenile rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2001; 28:360-362.
7. Ravelli A, Viola S, Ramenghi B, et al. Frequency of relapse after discontinuation of methotrexate therapy for clinical remission in juvenile rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1995; 22:1574-1576.
8. Weinblatt ME, Coblyn JS, Fraser PA, et al. Cyclosporin A treatment of refractory rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1987; 30:11-17.
9. Kimura Y, Li S, Ebner Lyon L, et al. Treatment of systemic JIA with etanercept: results of a survey. Arthritis Rheum 2000; 43(suppl):S257.
10. Higgins GC, Jones K, Rennebohm RM. Variable response of systemic juvenile rheumatoid arthritis to etanercept. Arthritis Rheum 2000; 43(suppl):S257.

*Un buen médico no prescribe nada al enfermo
mientras no le ha convencido y sólo entonces,
tras haberlo ablandado por la persuasión,
trata de llevar a término su obra restituyéndole la salud.*

PLATÓN