



Avances en el tratamiento del dolor en la artrosis de rodilla y cadera

El bloqueo del factor de crecimiento nervioso está siendo estudiado como opción alternativa para tratar el dolor que no responde a las terapias analgésicas convencionales.

A pesar de que sigue existiendo la necesidad de medicaciones más eficaces y seguras para el dolor en la artrosis, en los últimos años no ha habido ninguna innovación farmacológica en este campo. La evidencia suministrada por ensayos pre-clínicos y clínicos indica que el bloqueo de factor de crecimiento nervioso (NGF) mediante agentes biológicos puede ofrecer promesa en el tratamiento de este tipo de dolor. +

Tanezumab

Tanezumab es un anticuerpo monoclonal humanizado cuyo desarrollo clínico fue iniciado en 2013 por Pfizer y Lilly. Diversos estudios de fase I y II han consolidado la prueba de concepto de que este agente biológico ofrece beneficio en una proporción de pacientes con artrosis moderada o severa de rodilla o cadera que no responde apropiadamente a la farmacoterapia no opiácea. En los subsiguientes estudios de fase III que forman el programa de desarrollo clínico y que se encuentran todavía en marcha, tanezumab ha dado muestras de eficacia en diferentes tipos de dolor. El ensayo más reciente del que se disponen datos incluyó 2.700 pacientes que recibieron el anticuerpo a dosis de 5 y 10 mg o placebo cada ocho semanas, con o sin los anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) orales naproxeno o celecoxib, dos veces al día. Aunque el tratamiento con tanezumab fue significativamente superior a cualquiera de los dos AINEs en la mejora del dolor y de la funcionalidad, sólo la combinación alcanzó los requerimientos de superioridad pre-definidos. Sin embargo, esta diferencia no supuso un beneficio importante para los pacientes. La frecuencia de efectos adversos (EAs) fue mayor en el grupo tratado en monoterapia con tanezumab que en el grupo tratado con AINEs y se vio incrementada con el tratamiento de combinación. Este último grupo fue el que registró la mayor incidencia de reemplazamiento articular. La incidencia de artrosis de progresión rápida fue también mayor en todos los grupos con tanezumab excepto el de monoterapia con la dosis más baja. Los resultados de este estudio son consonantes con los de dos ensayos previos en casi 1.700 pacientes con artrosis tratados con las mismas dosis de tanezumab y naproxeno. Aunque en ambos ensayos tanezumab redujo el dolor de manera más eficaz que el placebo, la reducción con la dosis mayor no fue significativa en comparación con el naproxeno. El uso de tanezumab se asoció a una mayor incidencia de EAs sensoriales periféricos, tales como parestesias, hiper- e hipoestesis, si bien la frecuencia de discontinuación del tratamiento por estas causas fue similar a la de los grupos placebo y naproxeno.

Un reciente metanálisis realizado sobre cuatro ensayos clínicos con más de 1.800 pacientes con artrosis de rodilla ha confirmado el beneficio de tanezumab sobre placebo, tanto en la escala del dolor como de la función física. En ambas escalas el valor medio de 15 comparaciones apareadas fue significativamente inferior con el tratamiento activo. La evaluación global del paciente en cinco comparaciones apareadas también fue favorable a tanezumab. En este metanálisis la tasa de discontinuaciones del tratamiento por EAs fue claramente superior en los pacientes tratados con tanezumab, si bien la proporción de EAs serios fue similar a la del placebo. La mayor incidencia de estesis periféricas con tanezumab fue confirmada en el análisis de la totalidad de los estudios incluidos, mientras que del análisis

de dos de ellos se confirmó la mayor incidencia de neuropatía periférica. El análisis por subgrupos demostró la ausencia de diferencias significativas entre tanezumab y placebo en cuanto a la frecuencia de administración y la fase del ensayo. Los datos de eficacia reportados por este metanálisis indican que el efecto de tanezumab es comparable al del paracetamol o al de los AINEs actualmente recomendados.

En junio de 2017 tanezumab recibió la designación Fast Track de la FDA, lo que expeditará el proceso de revisión por esta agencia.

Fulranumab

Hasta finales del año 2016 fulranumab ha estado siendo desarrollado por Amgen, Janssen y Takeda como potencial candidato para tratar el dolor en la artrosis. Un estudio de fase II a doble ciego de 12 semanas de duración y controlado por placebo reportó una mejora significativa con este agente en el índice medio de intensidad de dolor y beneficios funcionales en pacientes con artrosis moderada o severa en la cadera o rodilla. La fase de extensión de este ensayo comparó la eficacia y seguridad de cinco dosis subcutáneas de fulranumab o placebo a largo término, con el objetivo de determinar la utilidad de este anticuerpo como terapia adjunta al tratamiento estándar. Las dosis de 3 mg/kg una vez al mes y 10 mg/kg una vez cada dos meses ofrecieron un alivio rápido y continuado del dolor, con un inicio del efecto a las cuatro semanas y duradero hasta la semana 53. En las dos fases del estudio, en las que la exposición a fulranumab comprendió un periodo máximo de 393 días, el 90% de los pacientes experimentó al menos un EA asociado al tratamiento. Sin embargo, la incidencia global de EAs en los grupos de tratamiento activo fue similar a la del placebo, siendo los más comunes la artralgia y la artrosis, que se dieron en más del 15% de los pacientes. En el 21% de los pacientes tratados con fulranumab hubo una rápida progresión de la artrosis en las articulaciones que ya se encontraban afectadas, un EA que se asoció al uso concomitante de AINEs. La necesidad de artroplastia en la rodilla o la cadera fue el EA más serio en este grupo de tratamiento, con una incidencia del 10 y del 26%, respectivamente.

Efectos adversos más comunes y su incidencia en el ensayo clínico más reciente (2017) con fulranumab

Los datos de tolerabilidad de este ensayo han llevado a hipotetizar que el uso de dosis reducidas de tanezumab y la exclusión del tratamiento concomitante con AINEs podrían contribuir a mejorar el perfil de seguridad de este anticuerpo, hipótesis que será comprobada en ensayos futuros. .

Tanezumab	Placebo
Artralgia (21%)	Artralgia (15%)