

ARTÍCULO ORIGINAL

DOLOR. 2007;22:181-6

Anti-TNF como tratamiento sintomático para el dolor lumbar causado por disco intervertebral herniado. Nueva perspectiva terapéutica

A. ACOSTA PEREIRA¹, V. TORRENTE SEGARRA² Y A. RODRÍGUEZ DE LA SERNA³

RESUMEN

La hernia discal es una causa común de dolor lumbar, y se caracteriza por síntomas que se resuelven de manera gradual o espontánea con una buena capacidad funcional en la mayoría de los casos. Sin embargo, en algunos pacientes, especialmente en los que padecen síntomas ciáticos, no se resuelven espontáneamente, por lo que tienen una indicación quirúrgica. La cirugía cura los síntomas radiculares, y en algunos pacientes el dolor recurre y progresa formando parte de síndrome de dolor lumbar posquirúrgico.

La inflamación de la raíz nerviosa y la fibrosis están asociadas con el dolor lumbar y se considera un factor que contribuye a la cronicidad del dolor.

ABSTRACT

Spinal disc herniation is a common cause of back pain, and in the majority of cases is characterised by symptoms that gradually or spontaneously disappear leaving good functional capacity. However, some patients, especially those with sciatic symptoms, do not recover spontaneously and therefore surgery is recommended. Surgery cures the radicular symptoms but in some patients the pain recurs and progresses to form what is known as the failed back surgery syndrome.

Inflammation of the nerve root and fibrosis are associated with back pain and considered a factor contributing to its chronicity.

¹Médica reumatóloga
Becaria del Institut de Recerca del Hospital
de la Santa Creu i Sant Pau
Doctoranda de la UAB

²Médico reumatólogo
Técnico superior de Recerca del Institut de Recerca
del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Doctorando de la UAB

³Consultor de Reumatología
Jefe clínico de Medicina Interna
Profesor asociado de la UAB

Departamento de Medicina Interna
Servicio de Reumatología
Unidad de Tratamientos Locales
y Hospital de Día de Reumatología
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Universidad Autónoma de Barcelona
Barcelona

Dirección para correspondencia:

Arturo Rodríguez de la Serna
Hospital de Día de Reumatología
Servicio de Medicina Interna
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Mas Casanovas, 90
08025 Barcelona
E-mail: ARodriguezS@santpau.es

El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y seguridad del infliximab en pacientes con hernia discal sintomática como estudio prospectivo abierto. El estudio se realizó en ocho pacientes con una edad media de 39 años (rango 27-53 años), que acudieron a la consulta de reumatología con dolor lumbar agudo y diagnóstico establecido de hernia discal L5-S1 por resonancia magnética, sin respuesta terapéutica farmacológica previa. Los ocho pacientes recibieron tres infusiones de infliximab (3 mg/kg, en las semanas 0-2-6). La respuesta al tratamiento fue evaluada en las semanas: 2, 6, 10 y 24, usando una escala análoga visual (EVA: 0-100 mm) y el score de función Oswestry Disability Index. En el análisis estadístico se realizó en primer lugar la prueba de Kolmogorov-Smirnov para comprobar el ajuste de la muestra a la distribución normal. La comparación entre semanas se llevó a cabo mediante la prueba de T test para muestras relacionadas. De los ocho pacientes, cinco mejoraron y tres no lo hicieron; de éstos, dos tenían antecedente de microcirugía dos años antes, y uno de ellos presentaba hernia discal extruida, pendiente de intervención quirúrgica; el tercer paciente presentaba componente fibromiálgico. Como grupo se observaron diferencias estadísticamente significativas en las dos variables evaluadas: EVA lumbar y score función, entre el valor en la semana inicial y el resto de semanas: 2, 6, 10 y 24 (EVA lumbar: $p = 0,006$, $p = 0,006$, $p = 0,008$ y $p = 0,006$, y score función: $p = 0,004$, $p = 0,004$, $p = 0,004$ y $p = 0,005$, respectivamente).

El infliximab se mostró eficaz y seguro como tratamiento sintomático de dolor agudo, secundario a hernia discal lumbar en el 62,5% de los pacientes tratados que no habían respondido a tratamiento analgésico previo.

Palabras clave: Lumbalgia. Hernia discal. Anti-TNF.

INTRODUCCIÓN

El disco intervertebral herniado (DIH) es una causa común de dolor cervical, lumbar radicular y no radicular. La historia natural de la enfermedad está caracterizada por síntomas que se resuelven de manera gradual o espontánea con una buena capacidad funcional en la mayoría de los casos¹. Sin embargo, en algunos pacientes, especialmente en los que presentan síntomas ciáticos, no se resuelven espontáneamente, por lo que tienen una indicación quirúr-

The purpose of this open, prospective study was to evaluate the efficacy and safety of Infliximab in patients with a symptomatic herniated disc. The study was carried out on 8 patients with a mean age of 39 years (range 27-53 years), who attended the rheumatology consulting rooms with acute back pain and a diagnosis of L5-S1 spinal disc herniation confirmed by magnetic resonance imaging. The patients had not responded to previous drug therapy. The 8 patients received three infusions of infliximab (3 mg/kg, at weeks 0, 2, 6). The response to treatment was assessed at weeks 2, 6, 10 and 24 using a visual analogue pain scale (VAS: 0-100 mm) and the Oswestry Disability Index functional score. The statistical analysis first included the Kolmogorov-Smirnov test to check compliance of the sample with normal distribution. Between-week comparisons were carried out using the T-test for related samples. Of the 8 patients, 5 showed improvement and 3 did not and of these, two had a previous history of microsurgery two years ago, one of them presented an extruded disc pending surgery, and the third had a component of fibromyalgia. As a group, there were statistically significant differences between the value for the first week and the other weeks for the two variables evaluated, Lumbar VAS and Functional Score, at 2, 6, 10 and 24 weeks (Lumbar VAS: $p = 0.006$, $p = 0.006$, $p = 0.008$, and $p = 0.006$, and Functional Score: $p = 0.004$, $p = 0.004$, $p = 0.004$, and $p = 0.005$, respectively).

Infliximab proved to be effective and safe as symptomatic treatment of acute pain secondary to spinal disc herniation in 62.5% of patients who had not responded to previous analgesic treatment. (DOLOR. 2007;22:181-6)

Corresponding author: Arturo Rodríguez de la Serna, ARodriguezS@santpau.es

Key words: Lumbago. Herniated Disc. Anti-TNF therapy.

gica; la cirugía cura los síntomas radiculares y en algunos pacientes el dolor recurre y progresa formando parte de síndrome de dolor lumbar posquirúrgico.

El conocimiento de los eventos patofisiológicos que explican los síntomas de la herniación del disco se han incrementado en los últimos años. Algunos autores concluyen que la compresión de la raíz nerviosa es la principal causa de dolor radicular asociado a los problemas del disco intervertebral herniado; pero hay autores que postulan otras causas, como la inflamación de la raíz nerviosa y la fibrosis^{2,3}. Entonces, anomalías fibróticas y vasculares del tejido

perineural caracterizadas por un deterioro en la eliminación de la fibrina desde el lugar de la lesión son asociadas con los problemas de dolor lumbar⁴ y se consideran un factor patogénico que contribuye a la inflamación y cronicidad del dolor ciático. El defecto fibrinolítico es normal en pacientes con hernia de disco que se resuelve espontáneamente, pero no en aquellos en quienes los síntomas continúan⁴.

Citocinas proinflamatorias han sido identificadas en discos intervertebrales de humanos, de las cuales se ha demostrado experimentalmente que son importantes en los mecanismos patofisiológicos de la hernia discal; en las concentraciones séricas y en el fluido cerebroespinal de IL-1 β , IL-6, IL-8, interferón γ y el factor de necrosis tumoral α . Expresiones del RNAm de citocinas y quimiocinas fueron observadas en 23 muestras del disco de pacientes con hernias de disco, evaluadas en un estudio publicado por Ahn SH et al., los cuales concluyen que el RNAm de IL-8, TNF α , IL-1 α , RANTES, IL-10 son expresadas en 16, 15, 4 y 2 muestras respectivamente de pacientes con hernias de disco. El RNAm IL-8 fue relacionado con el desarrollo del dolor radicular por la duración corta de los síntomas, por lo cual se concluye que la IL-8 parece asociarse con el dolor radicular y ser activada en las hernias de disco agudas y subagudas, además de participar en el mecanismo patológico de la inflamación de la raíz del nervio en las hernias, lo cual pudiera considerarse importante para la intervención terapéutica: La conclusión es que se necesitan, desde el punto de vista científico y experimental, más trabajos y publicaciones a largo plazo⁵.

Estudios inmunohistoquímicos reportan «células inflamatorias» en los tejidos perineural y discal, obtenidos por cirugía, lo cual explica que procesos inflamatorios tengan una función etiológica; sin embargo, las células inflamatorias del tejido perineural e intradiscal no son vistas en todos los estudios, y cuando se detectan son en escasa cantidad y limitadas al tipo de células macrófagos^{6,7}.

La citocina proinflamatoria TNF α es producida y liberada por las células parecidas a los condrocitos del núcleo pulposo y se ha demostrado que contribuye a la iniciación y el desarrollo de cambios en el núcleo pulposo tales como la disminución de la velocidad de conducción nerviosa, la reducción del flujo sanguíneo, la formación de edema intraneural y la coagulación intravascular⁸.

Se ha demostrado que no sólo las células del tejido discal expresan TNF α , sino que también el TNF α , aplicado en el sitio de la raíz nerviosa espinal y

epidural causa anomalías radiculares y vasculares, y esto sugiere una función patológica específica del TNF α en el daño de la raíz nerviosa asociado al disco intervertebral herniado. El núcleo pulposo también produce otras citocinas proinflamatorias tales como la interleucina-1 β (IL-1 β) y el interferón γ (IFN γ), las cuales no ejercen un papel en el daño de la raíz nerviosa.

En modelos animales, el núcleo pulposo autólogo puede inducir lesión de la raíz nerviosa sin compresión mecánica del nervio y este efecto biológico potente del núcleo pulposo es mediado por la vía del TNF α ⁹. El anti-TNF α puede tener un papel terapéutico en el disco intervertebral herniado. Un estudio publicado por Akira evaluó que la inhibición selectiva del TNF α puede ejercer un papel protector en los cambios anormales en el núcleo pulposo, para entender en el futuro los mecanismos neurales que explican el dolor radicular subyacente al DIH⁹.

Un estudio piloto realizado por Karppinen ha permitido demostrar que el bloqueo del TNF α es efectivo en el dolor relacionado con el disco intervertebral herniado en humanos, y se considera una opción en el manejo del dolor debido a la hernia del disco. Este estudio incluyó 10 pacientes con dolor debido a DIH y utilizó una infusión única de infliximab (3 mg/kg) endovenosa (ev.), en dos horas, y se les comparó con sujetos control que recibieron solución salina bajo una infiltración periradicular. Los resultados fueron observados a la hora, una semana, dos semanas, un mes y a los tres meses. Una hora después de la infusión el dolor de la pierna disminuyó en un 50%, a los dos meses el dolor se redujo en un 60%, la diferencia de la mejoría del dolor a los tres meses (90%) fue más significativa, todos los pacientes volvieron a trabajar en el período de seguimiento y ninguno de ellos necesitó cirugía, tampoco se observaron efectos adversos graves debidos a la medicación¹⁰.

Otro estudio, realizado por Olmarker en Suecia, demostró que la inhibición del TNF α puede prevenir los efectos inducidos por el núcleo pulposo sobre la función de la raíz nerviosa y puede limitar la lesión estructural inducida por este núcleo. Este estudio también indica que los cambios histológicos –la lesión de la fibra nerviosa, la formación de trombos y el edema– son menos pronunciados después del tratamiento con anti-TNF α , que permite a través de esta investigación tener implicaciones clínicas y científicas potenciales que lleven al uso del anti-TNF α como tratamiento en pacientes con hernia del disco intervertebral y ciática⁹. Si las terapias que bloquean el anti-TNF α son efectivas al

reducir la gravedad y persistencia del dolor radicular asociado al disco intervertebral herniado, esto contribuiría a reducir los síntomas de limitación funcional relacionada con el DIH. Los anti-TNF α son utilizados en otros síndromes de dolor lumbar tales como estenosis foraminal con o sin signos de compresión radicular⁹.

Los nódulos de Schmorl's son observados usualmente como entidades crónicas asintomáticas; con menos frecuencia son condiciones muy dolorosas. Estudios histológicos y de resonancia magnética demuestran una respuesta ósea inflamatoria. Tratamientos a base de analgésicos, antiinflamatorios y esteroides mejoran los síntomas, pero hay casos refractarios.

Atcheson y Dimeck estudiaron a un paciente con diagnóstico de hernia discal posterolateral L5-S1 y que tenía afectación de la raíz S1, que no respondió al tratamiento conservador basado en tres infiltraciones locales de corticosteroides epidural. Después de ocho meses de las infiltraciones, el paciente presentaba un EVA de 70 mm (escala análoga visual del dolor) y un índice de Oswestry (función) que demostró incapacidad moderada, por lo cual, utilizando como referencia el estudio realizado por Karppinen, recibió como tratamiento una infusión única de infliximab de 300 mg endovenosa (3 mg/kg). La evaluación clínica posterior demostró una inexistencia completa de dolor en los primeros días postinfusión, y tres meses más tarde se mantuvo la reducción del dolor y de las parestesias; asimismo, se repitió un control de la resonancia magnética lumbar que reveló una reducción en el tamaño de la protrusión discal (de 4 a 2 mm); desapareció además la compresión de la raíz nerviosa S1; mejoró también el índice de Oswestry, que reportó una incapacidad funcional leve. Como conclusión el estudio demostró que hay una rápida resolución de la ciática crónica debido a hernia discal cuando falla el tratamiento conservador y se observan cambios de reducción del tamaño de la protrusión en los estudios de imágenes control¹¹.

OBJETIVOS

Evaluar la eficacia y seguridad del infliximab en pacientes con hernia discal sintomática lumbar y cervical, estudio prospectivo, abierto, realizado en el hospital de día de Reumatología en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona, España.

PACIENTES Y MÉTODOS

El estudio se realizó en ocho pacientes –seis mujeres y dos hombres– con una edad media de 39 años (rango 27-53 años), que acudieron a la consulta de reumatología con dolor agudo lumbar y cervical con diagnóstico establecido de hernia discal lumbar L5-S1 por RM sin respuesta terapéutica analgésica habitual. Los 8 pacientes recibieron tres infusiones de infliximab (3 mg/kg, las semanas 0-2-6). La respuesta al tratamiento fue evaluada en las semanas 2, 6, 10 y 24, usando una escala análoga visual (EVA: 0-100 mm) y el *score* de función Oswestry Disability Index, cuestionario que evalúa la inhabilidad debida a dolor, donde las cuentas totales pueden extenderse a partir de 0 (el nivel más alto de la función) hasta 50 (el nivel más bajo de la función).

En el análisis estadístico se realizó en primer lugar la prueba de Kolmogorov-Smirnov para comprobar el ajuste de la muestra a la distribución normal. La comparación entre semanas se llevó a cabo mediante la prueba de T test para muestras relacionadas. En los ocho pacientes que fueron evaluados se observaron diferencias estadísticamente significativas en las dos variables evaluadas (EVA lumbar y *score* función) entre el valor en la semana inicial y el resto de semanas: 2, 6, 10 y 24 (EVA lumbar: $p = 0,006$, $p = 0,006$, $p = 0,008$ y $p = 0,006$, respectivamente; y *score* función: $p = 0,004$, $p = 0,004$, $p = 0,004$ y $p = 0,005$, respectivamente) (Tablas 1 y 2). En cambio, no se observaron diferencias significativas en el resto de comparaciones.

En la figura 1 se muestra la evolución de cada paciente a lo largo de las 24 semanas de estudio.

CONCLUSIONES

El infliximab se mostró eficaz y seguro como tratamiento sintomático de dolor agudo, secundario a hernia discal lumbar en el 62,5% de los pacientes tratados que no habían respondido a tratamiento analgésico previo.

Observando las figuras, en las que cada línea define a un paciente, y realizando el análisis por cada uno de ellos, se observa que de los ocho pacientes, cinco mejoraron y tres no lo hicieron; de estos, dos tenían antecedente de microcirugía hace dos años, presentando hernia discal extruida, pendiente de intervención quirúrgica, y el tercer paciente presentaba componente fibromiálgico.

Tabla 1. Descripción de la EVA y el score en cada semana evaluada

		N	Mínimo	Máximo	Media	Mediana	Desviación tip	Varianza
EVA lumbar (mm)	Inicial	8	69	100	80,13	76,50	10,96	120,13
	2 semanas	8	10	78	50,75	50,50	23,13	534,79
	6 semanas	8	0	81	33,75	30,00	31,24	975,93
	10 semanas	8	0	83	26,13	0	37,23	1.386,41
	24 semanas	8	0	77	27,38	10,00	34,41	1.183,98
Score función	Inicial	8	28	35	31,38	31,00	2,67	7,13
	2 semanas	8	7	30	17,38	15,00	9,61	92,27
	6 semanas	8	1	30	12,25	9,50	12,06	145,36
	10 semanas	8	0	30	10,88	4,50	12,81	164,13
	24 semanas	8	0	31	10,13	1,00	13,77	189,55

Tabla 2. Comparaciones entre semana. Variables EVA lumbar y score función. Resultado de la prueba T test para muestras relacionadas

Semanas	EVA lumbar (mm)			Score función		
	Media $\pm$ DT	IC (95%)	p	Media $\pm$ DT	IC (95%)	p
0-2	29,4 $\pm$ 21,1	[11,76; 46,99]	0,006	14,0 $\pm$ 9,5	[6,09; 21,91]	0,004
0-6	46,4 $\pm$ 33,5	[18,35; 74,40]	0,006	19,1 $\pm$ 12,9	[8,33; 29,92]	0,004
0-10	54,0 $\pm$ 41,3	[19,47; 88,53]	0,008	20,5 $\pm$ 13,9	[8,85; 32,15]	0,004
0-24	52,7 $\pm$ 38,9	[20,23; 85,27]	0,006	21,3 $\pm$ 15,1	[8,63; 33,87]	0,005
2-6	17,0 $\pm$ 24,1	[-3,12; 37,12]	0,086 NS	5,1 $\pm$ 8,2	[-1,70; 11,95]	0,119 NS
2-10	24,6 $\pm$ 35,9	[-5,37; 54,62]	0,093 NS	6,5 $\pm$ 11,1	[-2,80; 15,80]	0,142 NS
2-24	23,4 $\pm$ 34,3	[-5,33; 52,08]	0,096 NS	7,3 $\pm$ 13,0	[-3,58; 18,08]	0,158 NS
6-10	7,6 $\pm$ 16,2	[-5,94; 21,19]	0,225 NS	1,4 $\pm$ 3,5	[-1,52; 4,27]	0,298 NS
6-24	6,4 $\pm$ 17,9	[-8,67; 21,42]	0,350 NS	2,1 $\pm$ 5,5	[-2,49; 6,74]	0,312 NS
10-24	-1,2 $\pm$ 8,0	[-7,95; 5,45]	0,672 NS	0,8 $\pm$ 2,6	[-1,43; 2,93]	0,442 NS

Media: media de las diferencias entre semanas; DT: desviación típica; p: resultado de la prueba de T test para muestras relacionadas; NS: no significativo.

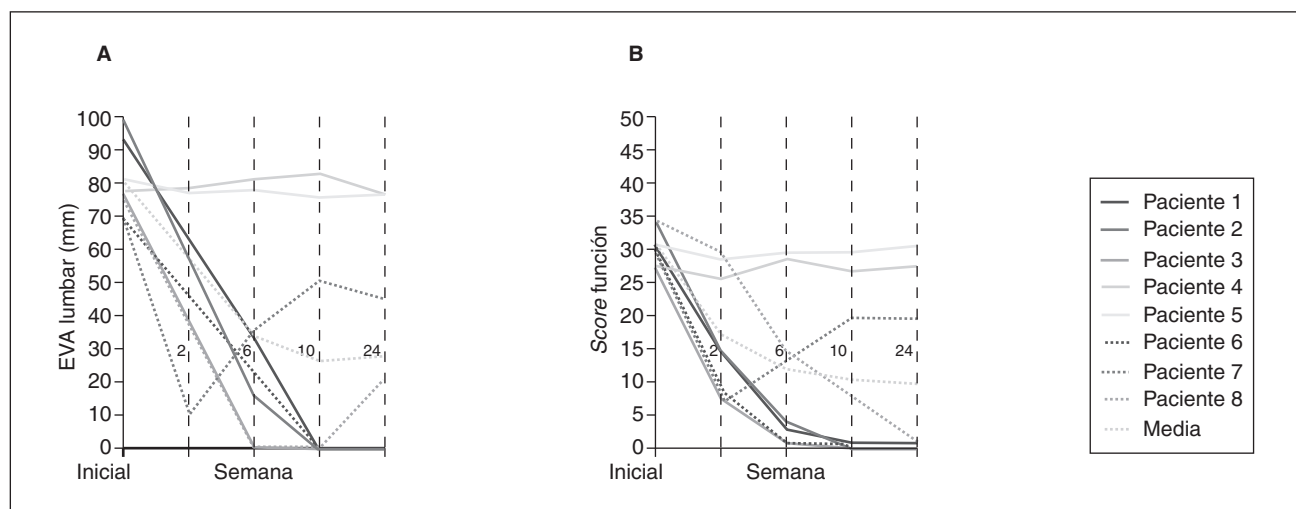


Figura 1. A: EVA lumbar (mm). B: Score función.

DISCUSIÓN

El dolor lumbar es común. Entre el 80 y el 90% de la población general puede consultar por este síntoma. La hernia de disco y la ciática son comunes y los resultados del tratamiento médico conservador son usualmente favorables. La cirugía de la hernia de disco y la ciática está indicada si hay un deterioro intestinal o vesical (síndrome de cauda equina) o si el dolor ciático es incapacitante y persistente durante un período superior a entre 6 y 12 semanas. Las citocinas están involucradas en la causa del dolor radicular debido a las hernias de disco¹². Los resultados de estudios realizados por Karppinen soportan el hecho de que el infliximab puede ofrecer beneficios clínicos para pacientes con dolor discogénico resistente a tratamiento analgésico habitual, lo cual puede reducir la posibilidad de la cirugía de la hernia discal, excepto cuando hay una indicación absoluta como en el síndrome de cauda equina. La mayoría de los estudios confirman la eficacia de una dosis única del anti-TNF α para el dolor ciático. En nuestro estudio se demuestra un efecto más beneficioso usando tres dosis de infusión de infliximab (3 mg/kg) comparado con el estudio realizado por Karppinen, en el que sólo es utilizada una sola infusión para dolor inducido por hernia de disco. La eficacia se mantiene en la mayoría de los pacientes, caracterizada por un período libre de síntomas en un tiempo de seguimiento de tres años, tanto en la escala análoga visual como en el cuestionario de función (Oswestry), limitando y reduciendo de esta manera el tratamiento quirúrgico y la recurrencia del dolor lumbar. En nuestro estudio se mostró eficacia y seguridad del infliximab como tratamiento sintomático de dolor agudo, secundario a hernia discal lumbar y cervical.

Es de importancia resaltar que no se observaron reacciones adversas relacionadas con la medicación, lo cual nos aproxima a un buen perfil de seguridad del fármaco.

Realmente es necesario realizar estudios que permitan revisar y postular hipótesis donde se explique cómo actúa este fármaco porque las citocinas que incluyen el factor de necrosis tumoral α están involucradas en fisiopatología y/o causan los síntomas y signos, así como evidencian si hay alguna diferencia en la expresión del RNAm responsable de los diferentes tipos de las hernias de disco¹². Este estudio indica la importancia del TNF α en el dolor de hernia discal agudo y el posible uso terapéutico del inhibidor para esta condición.

BIBLIOGRAFÍA

1. Saal JA. Natural history and non-operative treatment of lumbar disc herniation. *Spine*. 1996;21:25-9S.
2. Burton CV. Lumbosacral arachnoiditis. *Spine*. 1978;3:24-30.
3. Quiles M. Lumbar adhesive arachnoiditis: Etiological and pathological aspects. *Spine*. 1978;12:83-6.
4. Pountain GD, Keegan AL. Impaired fibrinolytic activity in defined chronic back pain syndromes. *Spine*. 1987;12:83-6.
5. Suk KS, Lee HM, Moon SH, Kim NH. Recurrent lumbar disc herniation: results of operative management. *Spine*. 2001 Mar 15;26(6):672-6.
6. Hoyland JA. Intervertebral foramen venous obstruction: A causa of periradicular fibrosis? *Spine*. 1989;14:558-68.
7. Cooper RG, Freemont AJ. Herniated intervertebral disc-associated periradicular fibrosis and vascular abnormalities occur without inflammatory cell infiltration. *Spine*. 1995;20:591-8.
8. Olmarker K, Rydevik. Selective inhibition of tumor necrosis factor- α prevents nucleus pulposus-induced thrombus formation, intraneural oedema and reduction of nerve conduction velocity. Possible implications for pharmacological treatment strategies of sciatica. *Spine*. 2001;26:863-9.
9. A. Onda, S. Yabuki. Effects of neutralizing antibodies to tumor necrosis factor- α on nucleus pulposus-induced abnormal nociceptive responses in rat dorsal horn neurons. *Spine*. 2003;28:967-72.
10. Karppinen J, Korhonen T. Tumour necrosis factor- α monoclonal antibody, infliximab used to manage severe sciatica. *Spine*. 2003;28:750-4.
11. Atcheon, SG, Dymek T. Rapid resolution of chronic sciatica with intravenous infliximab after failed epidural steroid injections. *Spine*. 2004;29:248-50.
12. Ahn SH, Cho YW, Ahn MW, et al. mRNA expression of cytokines and chemokines in herniated lumbar intervertebral discs. *Spine*. 2002 May 1;27(9) 911-7.