

## "LAS FRONTERAS DE REUMATOLOGÍA"

Colegio Americano de Reumatología 1997, Washington DC

### ARTRITIS REUMATOIDE: ¿NUEVO ESQUEMA TERAPÉUTICO?

**Dr. Carlos Glave T.**

Médico Reumatólogo Clínica San Pablo

La artritis reumatoide (AR) se caracteriza por una inflamación crónica de las articulaciones y otros tejidos, que puede iniciarse a cualquier edad y persistir por décadas. No hay una etiología definida, pero ciertos mecanismos de inmunidad humoral y celular contribuyen al inicio y mantenimiento de la inflamación reumatoide. Al no ser conocida la causa, el tratamiento se dirige contra el evento inflamatorio, crónicamente estimulado.

El progreso de la biología molecular y la tecnología de cultivo monoclonal ha hecho posible el diseño de terapias que inhiben específicamente aspectos del proceso inflamatorio<sup>(1)</sup>, pero también enfatiza la complejidad y redundancia de la inflamación crónica de mediación inmune.

La supresión de las manifestaciones clínicas, mediante la modificación de los mecanismos inmunes e inflamatorios normales del paciente, requiere de un balance entre el beneficio de ello y el peligro de una disminución de los mecanismos de defensa mencionados frente a las infecciones y los tumores. El alcanzar este balance es extremadamente difícil y ha llevado a una serie de experimentos terapéuticos, muchos de los cuales incluyen combinaciones de la terapia disponible.

#### Esquema de tratamiento piramidal

Hace unos años se planteaba que el tratamiento de la AR debía seguir un esquema piramidal, basándose en los dos conceptos siguientes:

- La AR es una enfermedad benigna que no trae peligro de muerte a los pacientes que la sufren.
- Muchos pacientes pueden ser controlados con una terapia conservadora en base a la administración de antiinflamatorios no esteroideos, antes de iniciar medicación más agresiva.

Estos conceptos han sido revisados a la luz del mejor conocimiento sobre la evolución de la enfermedad que se ha adquirido durante los últimos años. Se ha encontrado:

- Un curso por lo general agresivo, en contraposición al concepto antiguo de una evolución benigna y favorable de la enfermedad<sup>(2)</sup>.
- Los períodos de remisión son de poca duración<sup>(3)</sup> y la incapacidad laboral a 10 años ocurre en el 50%<sup>(4)</sup>.
- La mortalidad consistentemente aumentada en relación con la población normal<sup>(5,6)</sup>.
- Las erosiones y el daño estructural se desarrolla en los primeros años de evolución de la enfermedad reumatoide.

Por tanto, no debe esperarse una respuesta inicial al tratamiento conservador antes de empezar un medicamento que apunte a controlar el curso de la enfermedad.

#### Nuevos esquemas terapéuticos

A pesar de esas consideraciones, no existe un esquema rígido de tratamiento. Es así, que existen múltiples factores que determinan el medicamento a iniciar en un determinado paciente, existiendo mucha variación entre los especialistas al momento de decidir sobre la droga que se va a emplear<sup>(7)</sup>.



Para denominar los medicamentos que se usan con el objeto de detener el curso de la enfermedad reumatoide se han usado diversos términos como "inductores", "remisivos", "de segunda línea", "de acción lenta".

Y existe una nueva forma de clasificarlos, así:

#### A. Drogas modificadoras de los síntomas de AR

- AINEs
- Corticoides
- Drogas antirreumáticas de acción lenta

#### B. Modificadoras del curso de la AR

- Antimaláricos
- Metotrexato
- Sulfazalacina
- Azatioprina
- Sales de oro IM
- D-penicilamina

Los modificadores del curso de la AR deben reunir dos requisitos: control de síntomas y alteración de la evolución (radiológica, remisión); ambos en forma sostenida por lo menos durante un año. Ningún medicamento reúne estos requisitos en la actualidad en forma absoluta.

En estos momentos tenemos dentro de este grupo de fármacos a los antimaláricos (sin una clara diferencia entre cloroquina e hidroxiclороquina)<sup>(8)</sup>, como los mejores tolerados y con una buena relación de eficacia/toxicidad; el metotrexato<sup>(8)</sup> como uno de los más eficaces, con una tolerancia aceptable (pero necesariamente tenemos que tener precauciones al utilizarlo al largo plazo, usándolo en pacientes seleccionados y con controles hematológicos y de función hepática seriados). Otros medicamentos como la sulfazalacina, azatioprina, sales de oro por vía IM, D-penicilamina también tienen su ubicación en el manejo de la AR.

Además existen los denominados "agentes inmunomoduladores", que representan un grupo único de agentes, no biológicos, usualmente compuestos naturales y con un efecto específico y no citotóxico en el sistema inmune. Entre estos, la más estudiada en los últimos años es la ciclosporina, además del FK-506 y la rapamicina. La mayoría de estos agentes inmunomoduladores, afectan principalmente a las células T, cuyo rol en la patogénesis de la AR está establecido. Esto contrasta con la mayor parte de las denominadas "drogas de acción lenta", que ejercen un efecto no específico en el sistema inmune. Este concepto se debe tomar en



cuenta, y es el pivote de la posible asociación de medicamentos como el metotrexato y la ciclosporina para el manejo de la AR. Combinación de probada eficacia en AR refractaria y como combinación aditiva (añadiendo ciclosporina a metotrexato), aunque ya existen estudios de su eficacia en etapas más tempranas de la enfermedad.

Ninguno de estos está aún aprobado para su uso en AR en los EE.UU. La ciclosporina ha recibido aprobación para su uso en AR en algunos países europeos y en el Canadá. Es la droga de este género más utilizada, con estudios a doble ciego, controlados con placebo<sup>(9)</sup>, que han llevado a concluir que el esquema eficaz más seguro es el de iniciar el medicamento con dosis de 2,5 mg/kg/día, con incrementos escalonados de 0,5 mg/kg/día hasta un máximo de 5 mg/kg/día, manteniendo la creatinina sérica en menos del 30% de incremento del valor basal como guía de evaluación de toxicidad.

## Combinaciones

Enfrentados a una AR activa a pesar del tratamiento convencional, los clínicos han añadido y combinado cuánta droga ha estado disponible, en el intento de mejorar el beneficio y minimizar los efectos adversos del tratamiento<sup>(13)</sup>. La primera combinación aparentemente exitosa, comprobada en un estudio abierto no controlado, fue la comunicada en 1963, antimaláricos con sales de oro<sup>(10)</sup>, pero en la edición del libro de texto de McCarty de 1966 se alerta sobre los peligros de toxicidad de la combinación de estas drogas. Hasta que en 1982, el mismo editor reportó el beneficio de 17 pacientes tratados con ciclofosfamida, azatioprina e hidroxicloroquina, dando lugar a múltiples estudios abiertos, pobremente controlados o resúmenes de estudios, con resultados de eficacia "favorables" durante la década de los 80's. Es en los 90's donde se publican estudios bien diseñados, doble ciego, aleatorios, ensayos clínicos controlados, sin evidencias concluyentes del beneficio de alguna de estas combinaciones de fármacos. Estudios recientes<sup>(11)</sup> han sugerido que la terapia triple con metotrexato, hidroxicloroquina

y sulfasalacina produce beneficios aditivos. Además que la ciclosporina puede ser añadida en forma segura a los pacientes con AR no controlados con metotrexato sólo<sup>(12)</sup>.

## Referencia Bibliográfica

- Harris ED Jr. Excitement in the synovium. The rapid evolution of understanding of RA and expectations for therapy. *J Rheumatol* 1992; 19 (suppl 32): 3-5.
- O'Sullivan JB, Catchart ES. The prevalence of RA: follow-up evaluation of the effect of criteria on rates in Sudbury Massachusetts. *Ann Intern Med* 1972; 76: 573-7.
- Wolfe F, Hawley DJ. Remissions in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1985; 12: 245-52.
- Yelin E, Henke C, Epstein W. The work dynamics of the patient with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 507-12.
- Mitchell DM, Spitz PM, Young DY, et al. Survival, prognosis and cause of death in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 706-14.
- Duthie JR, Brown PE, Truelove LH, et al. Course and prognosis in rheumatoid arthritis: A further report. *Ann Rheum Diseases* 1964; 23: 193-202.
- Lindsey A, Criswell and William J. Refearn. Variation among Rheumatologists in the Use of Prednisone and Second Line Agents for the treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 476-80.
- Felson D, et al. The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis. Results of Two Metaanalyses. *Arthritis Rheum* 1990; 33(10): 1449-61.
- Tugwell P, Bombardier C, Gent M, et al. Low dose Cyclosporin versus placebo in patients with rheumatoid arthritis. *Lancet* 1990; 335: 1051-55.
- Sievers K, Hurri L. Combined therapy of rheumatoid arthritis with gold and oroquine. Evaluation of the therapeutic effect. *Acta Rheumatologica Scand* 1963; 9: 48-55.
- O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydrochloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med* 1996; 334: 1289-91.
- Tugwell P, Pincus T, Yocum D, Stein M, et al. Combination therapy of cyclosporine with methotrexate in severe rheumatoid arthritis. *N Eng J Med* 1995; 333: 137-41.
- Harold E. Paulus, MD. Practical Use of Combination SAARD Therapies. 2nd Annual Clinical Frontiers in Rheumatology Post-Meeting Symposium Following the 1997 National Meeting of the American College of Rheumatology. 1997.

# Voltaren<sup>®</sup> SR

DICLOFENACO SÓDICO

- *En el dolor moderado a severo*
- *En el tratamiento crónico*

Grageas:  
75 mg,  
100 mg



**Comodidad y cumplimiento en el tratamiento a largo plazo**