

Drogas Modificadoras de la Artritis Reumatoide (DMAR) (Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARD))

José Francisco Díaz-Coto¹, Pablo Monge-Zeledón¹, Eduardo Avilés-Montoya², Ricardo Sáenz-Castro³

Resumen

El nuevo paradigma terapéutico de la artritis reumatoide establece que todo paciente con actividad de la enfermedad debe recibir alguna droga modificadora de la artritis reumatoide. Estas drogas reciben este nombre ya que han demostrado en estudios clínicos controlados modificar el curso natural de la enfermedad.

Descriptor: artritis reumatoide, pacientes, tratamiento, terapia

Abstract

The new paradigm for the treatments of rheumatoid arthritis establish that all patients suffering disease this should receive some drugs which modify rheumatoid arthritis. These drugs are so named because according to the controlled clinical studies they have shown the ability of modifying the natural course of the diseases.

Keywords: rheumatoid arthritis, patients, treatment, therapy

Las drogas modificadoras de la artritis reumatoide (DMAR) se dividen en químicas y biológicas. Las primeras comprenden un grupo heterogéneo de moléculas de síntesis química con diferentes propiedades farmacocinética y con blancos terapéuticos no siempre claros ni específicas. Se les conoce como DMAR clásicos o simplemente DMAR. Las segundas se les denominan agentes biológicos. Los agentes biológicos son producidos a partir de cultivos celulares. Actúan como antagonistas específicos en diversos pasos de la inmunopatogenia de la enfermedad.

En los últimos años las estrategias terapéuticas con DMAR se han orientado a mejorar su eficacia. Las dos tácticas empleadas son la terapia combinada con DMAR y la terapia orientada a lograr y mantener la remisión clínica. Se revisan los estudios clínicos que sustentan estas dos estrategias.

O'Dell en 1996 publica un estudio randomizado, doble ciego controlado de dos años de duración. El objetivo primario del estudio era establecer el porcentaje de respuesta ACR 50 en pacientes con una artritis reumatoidea (AR) establecida con los siguientes tres esquemas: 1) metotrexate; 2) metotrexate y sulfasalazina; 3) metotrexate, sulfasalazina e hidroxiclороquina. Después de 2 años la respuesta ACR 50 fue 77% con el esquema triasociado, 40% biasociado, 33% monoterapia con metotrexate. La diferencia entre el esquema triasociado y los otros dos esquemas fue estadísticamente significativo ($p < 0.002$).

¹ Servicio de Reumatología, Hospital México

¹ Servicio de Reumatología, Hospital México

² Reumatólogo, Hospital San Juan de Dios

³ Reumatólogo, Hospital Dr. Rafael A. Calderón Guardia

Abreviaturas: AR, artritis reumatoide; DMAR, droga modificadora de la artritis reumatoide; CAMERA, Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis; COBRA, Combinatietherapie Bij Reumatoide Arthritis; TICORA, Tight Control for Rheumatoid Arthritis

Correspondencia:

jfdiaz@racsa.co.cr

En el 2002, O'Dell, después de haber demostrado la eficacia del esquema triasociado publica un estudio randomizado, doble ciego controlado de dos años de duración, con el objetivo de determinar si se requiere la triple asociación. El objetivo primario fue comparar el porcentaje de falla terapéutica entre los siguientes esquemas: 1) metotrexate e hidroxiclolorquina, 2) metotrexate y sulfasalazina, 3) metotrexate, sulfasalazina e hidroxiclolorquina. Define como falla terapéutica no alcanzar una respuesta ACR 20. A los 2 años se logró una respuesta ACR 20 en el 78% con el esquema triasociado, 60% con el esquema metotrexate e hidroxiclolorquina y 49% con metotrexate y sulfasalazina. La probabilidad de fallo fue significativamente mayor con el esquema metotrexate y sulfasalazina ($P= 0.002$) y la diferencia con el esquema metotrexate e hidroxiclolorquina fue marginalmente significativa ($P= 0.05$). Con respecto a la respuesta ACR 70, aunque hubo diferencias entre los tres grupos estas no fueron estadísticamente significativas. El estudio COBRA (Combinatietherapie Bij Reumatoide Artritis) se publica en 1997. Es un estudio clínico aleatorizado, controlado en pacientes con Artritis Reumatoide temprana y activa para determinar el grado de control que se logra con la combinación de sulfasalazina y metotrexate y altas dosis de prednisolona por 28 semanas, comparada con el grado de control que se alcanza solo con sulfasalazina. El estudio incluyó 156 pacientes que se aleatorizaron en los dos esquemas terapéuticos. La edad promedio de ambos grupos fue de 49.5 años. La duración promedio de la enfermedad fue de 4 años. A las 28 semanas, la respuesta ACR 20 con sulfasalazina fue de 49% y con el tratamiento combinado del 72%. La respuesta ACR 50 fue 49% en el grupo del tratamiento combinado, mientras que en el grupo de la monoterapia con sulfasalazina fue de 27% diferencia estadísticamente significativa. ($p = 0.007$). A las 56 semanas de tratamiento 32% del grupo en tratamiento combinado y 24% del grupo de monoterapia habían logrado la remisión, diferencia que no es estadísticamente significativa ($p = 0.38$).

Möttönen y colaboradores publican en 1999 el estudio FIN-RACo. El objetivo del estudio era comparar la eficacia del esquema triasociado (metotrexate, sulfasalazina e hidroxiclolorquina) con respecto a la monoterapia con sulfasalazina o metotrexate, en pacientes con artritis reumatoide temprana (menos de 2 años de evolución). En 195 pacientes se aleatorizaron en dos grupos, 97 individuos recibieron tratamiento combinado y 98 recibieron ya sea metotrexate o sulfasalazina. La edad promedio de ambos grupos fue de 47 años con una duración de la enfermedad que varió de 7.3 a 8.6 meses. La respuesta ACR 20 a los 2 años en el grupo de tratamiento combinado fue de 78% y con la monoterapia fue de 84%. Como parámetro de eficacia se consideró remisión según la definición del ACR a los 2 años de tratamiento. Al final del estudio 37% de los pacientes con el esquema triasociado alcanzó los criterios de remisión, con la monoterapia se logró la remisión en 18% de los casos, diferencia estadísticamente significativa ($P= 0.003$).

Kremer y colaboradores evaluaron la eficacia y seguridad de la leflunomida versus placebo al asociar a una terapia de metotrexate con dosis estable en pacientes con AR activa. Fue un estudio de 24 semanas, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, placebo controlado. Del total de 263 pacientes aleatorizados, 130 recibieron leflunomida y el resto placebo. Los grupos no mostraron diferencias demográficas significativas. La dosis media de metotrexate fue 16.8 mg cada semana en el grupo de leflunomida y de 16.1 mg cada semana en el de placebo. Los pacientes del grupo de leflunomida recibieron una dosis de carga de 100mg el primer día, para luego continuar con una dosis de mantenimiento de 10mg por día. Si el paciente, presentaba algún evento adverso se disminuía la dosis a 10mg día por medio. Si después de la octava semana, la enfermedad persistía activa se aumentaba la dosis de leflunomida a 20mg por día. A las 24 semanas de tratamiento se encontró que el 10% de los pacientes en el grupo de leflunomida había logrado una respuesta ACR 70, mientras que solo el 2.3% de los pacientes en placebo. De los pacientes que recibieron leflunomida 10 mg día por medio el 25% tuvo una respuesta ACR 20, el porcentaje aumentó a un 56.9% en los pacientes que tomaron 10mg por día.

En el año 2004 Grigor y colaboradores publican el estudio TICORA, el cual consiste en comparar la estrategia de guiar en forma estricta la terapia según la respuesta obtenida con el manejo rutinario del paciente ambulatorio. La población en la cual somete el estudio, es de pacientes con AR con menos de 5 años de duración, con una enfermedad activa ($DAS > 2.4$). En el grupo de control estricto la valoración de la actividad era mensual, si no se lograba la meta propuesta, se utilizaba una dosis por mes de 120 mg de triamcinolona. Cada tres meses se valoraba el resultado del esquema terapéutico empleado, si no se había cumplido el objetivo terapéutico, se cambiaba a un esquema ya establecido. El grupo en tratamiento rutinario los cambios del esquema empleado quedaban a criterio de los médicos tratantes en cuanto al uso de corticoesteroides, y los DMARs a utilizar. El esquema terapéutico se iniciaba con monoterapia a base de metotrexate o sulfasalazina. Si a los tres meses no había logrado el objetivo se continuaba al esquema de triple asociación de metotrexate, sulfasalazina e hidroxiclolorquina.

Al año se compararon ambos esquemas según remisión EULAR. El grupo en control estricto logró una remisión EULAR del 65%, mientras que el grupo en tratamiento rutinario alcanzó una remisión en el 16%. Lo que establece un Odds Ratio 9.7 (IC 95% 3.9 – 23.9.) Con la monoterapia (sulfasalazina o metotrexate) se alcanzó la remisión el 30% de los casos. La dosis promedio de metotrexate en la estrategia de control estricto fue de 17.6 mg cada semana en comparación con 13.6 mg cada semana en el grupo control.

Siguiendo la misma estrategia de un control estricto, el estudio BeSt publicado en el 2005, comparan el resultado

clínico y radiológico de cuatro esquemas terapéuticos diferentes.

1. Monoterapia secuencial (Inicia con metotrexate, se continúa escalonadamente con sulfasalazina, leflunomida, metotrexate más infliximab, sales de oro, metotrexate más ciclosporina y prednisona, azatioprina más prednisona).
2. Terapia combinada en Step up (Inicia con metotrexate, luego se asocia sulfasalazina, luego hidroxiquina, luego prednisona sino responde se cambia a metotrexate más infliximab, metotrexate más ciclosporina más prednisona, leflunomida, sales de oro, azatioprina más prednisolona).
3. Terapia combinada desde el inicio con dosis altas de prednisolona (Inicia con metotrexate más sulfasalazina más dosis descendentes de prednisolona, el siguientes pasos metotrexate más ciclosporina más prednisolona, metotrexate más infliximab, leflunomida, sales de oro, azatioprina más prednisolona).
4. Terapia combinada con anti-TNF (Inicia con metotrexate más Infliximab se continúa con sulfasalazina, leflunomida, metotrexate más ciclosporina más prednisona, sales de oro, azathioprina más prednisona), con el objetivo de determinar la estrategia óptima para prevenir el daño articular a largo plazo y el menor deterioro funcional.

Al finalizar el primer año, hubo una marcada mejoría en todos los grupos, sin diferencia estadísticas entre ellos. El 32% de los pacientes lograron remisión clínica. Presumiblemente, estos buenos resultados se obtuvieron debido al monitoreo estrecho junto con los ajustes terapéuticos necesarios para alcanzar un $DAS_{44} < 2.4$. El estudio demostró que la monoterapia con metotrexate logró en el 40% de los pacientes del grupo 1 y 2 una adecuada supresión sostenida de la actividad de la enfermedad. Esto indica que una gran proporción de los pacientes estarían sobre tratados, si todos los pacientes se iniciaran con una terapia combinada desde el inicio. Por último se concluye, que los pacientes con una AR de reciente diagnóstico que recibieron terapia combinada ya sea con PDN o Infliximab, tuvieron una mejoría funcional más temprana y menor progresión del daño articular que los pacientes que recibieron la monoterapia secuencial o los que recibieron terapia combinada en ascenso.

Van de Kooij y colaboradores publican un análisis post hoc del estudio BeSt con el objetivo de evaluar la eficacia de los DMAR tradicionales en los pacientes que fallaron inicialmente al metotrexate como monoterapia. El metotrexate como monoterapia logra la remisión según un $DAS_{44} < 2.6$ a los 3 meses de un 21% con una dosis de 15 mg cada semana y 44% a los 6 meses con una dosis promedio de metotrexate de 21.4 mg cada semana.

Al comparar las características basales entre los pacientes que tuvieron éxito con metotrexate con los pacientes que fallaron, encontraron diferencias significativas en el valor del HAQ, el valor del DAS, en el número de articulaciones dolorosas y el tiempo transcurrido desde el momento del diagnóstico y el inicio de la terapia. El análisis de regresión logística multivariable identificó como predictores independientes significativos la falla al metotrexate, un DAS basal elevado y el sexo femenino. El asociar sulfasalazina logra aumentar el porcentaje de remisión en un 12%. El análisis de regresión logística identificó los mismos predictores. La triple asociación de metotrexate, sulfasalazina e hidroxiquina aumenta el porcentaje de remisión en un 13%. Sin embargo, estos pacientes, que logran un $DAS < 2.4$ con un tratamiento escalonado desarrollaron significativamente más daño radiográfico que los pacientes que lograron la remisión desde el inicio con metotrexate.

En el año 2007, se publica el estudio CAMERA. El propósito de este estudio fue investigar si la estrategia de un tratamiento intensivo con metotrexate de acuerdo a un protocolo estricto determinado por una decisión computarizada era más beneficiosa que la estrategia de tratamiento convencional en cuanto al porcentaje de remisión alcanzado. La estrategia que utilizaron fue iniciar con metotrexate a dosis de 7.5 mg cada semana, el paciente se valoraba cada 4 semanas. El programa computarizado, de acuerdo a las variables clínicas evaluadas, determinaba si había o no respuesta. Si había respuesta se mantenía la misma dosis, sino se aumentaba la dosis de metotrexate a 5 mg por semana a un máximo de 30 mg cada semana o a la dosis máxima tolerada. Si a pesar de alcanzar esta dosis no se lograba la remisión se asociaba ciclosporina al esquema terapéutico. Con esta estrategia lograron un 50% de remisión, que en promedio se logró a los 10 meses de terapia.

Después de las publicaciones del TICORA, BeSt y el CAMERA, es evidente que el manejo de los pacientes con AR temprana debe de tener un control estricto y guiado a mantener controlada la actividad de la enfermedad. Estos estudios demuestran que con la estrategia “step up”, se requiere un tratamiento combinado en el 60% de los casos y a pesar de alcanzar altos índices de remisión, no logra un adecuado control de la progresión del daño articular radiográfico.

Saunders y colaboradores plantean, que la progresión del daño articular ocurre, debido a que para que ocurra el control óptimo de la actividad de la enfermedad se requiere tiempo y ante la posibilidad de que la progresión del daño articular sea debido al atraso en el control de la actividad de la enfermedad por la estrategia de “step up”, plantea que con un terapia combinada desde el inicio se lograría un control de la inflamación más rápido con mejores resultados.

En 2008 publican el estudio que investiga si el uso de triple terapia concomitante (metotrexate, sulfasalazina e hidroxiclороquina) con una estrategia de manejo intensivo sería más efectivo que la terapia “step up”. Noventa y seis pacientes con AR temprana (con una duración media de 11.5 meses) fueron randomizados para recibir terapia step up o triple terapia paralela.

Todos los pacientes fueron evaluados mensualmente por 12 meses, según la estrategia de guiar en forma estricta la terapia según la respuesta obtenida. Las variaciones terapéuticas seguían el protocolo establecido. Ambos grupos mostraron una mejoría sustancial en la actividad de la enfermedad y en el pronóstico funcional. No hubo diferencias significativas en los porcentajes de pacientes que alcanzaron la remisión según el DAS. La progresión del daño articular radiográfica fue similar en ambos grupos. El estudio confirma que la estrategia del manejo intensivo de la enfermedad es altamente efectiva en el control de la enfermedad, tanto el tratamiento de step up, como la triple terapia paralela.

Lecturas recomendadas

- O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, Drymalski W, Palmer W, Eckhoff PJ. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med* 1996;334:1287–91.
- O'Dell, Leff R, Paulsen G, Haire C, Mallek J, Eckhoff PJ. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications. *Arthritis Rheum* 2002; 46:1164
- Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, van de Laar MA, Westhovens R, van Denderen JC, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997;350:309–18.
- Mottonen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, Nissila M, Kautiainen H, Korpela M, et al, and the FIN-RACo trial group. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Lancet* 1999;353: 1568–73.
- Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, Caldwell JR, Cush JJ, Furst DE, et al. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. *Ann Intern Med.* 2002; 137:726-733.
- Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364:263–9.
- Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52:3381–90.
- Van Der Kooij SM, de Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YP, Van Zeben D, Kerstens PJ, Gerards AH, et al. Limited efficacy of conventional DMARDs after initial methotrexate failure in patients with recent onset rheumatoid arthritis treated according to the disease activity score. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:1356-62.
- Verstappen SM, Jacobs JW, van der Veen MJ, Heurkens AH, Schenk Y, ter Borg EJ. Rheumatoid Arthritis Cohort study group. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial) *Ann Rheum Dis.* 2007; 66:1443-9.
- Allaart CF, Breedveld FC, Dijkmans BA Treatment of recent-onset rheumatoid arthritis: lessons from the BeSt study. *J Rheumatol* 2007; Suppl Nov 80: 25-33.
- Saunders SA, Capell HA, Stirling A. Triple therapy in early active rheumatoid arthritis: a randomized, single-blind, controlled trial comparing step-up and parallel treatment strategies. *Arthritis Rheum* 2008; 58:1310–1317.