1130-6343/2003/27/6/360
FARMACIA HOSPITALARIA
Copyright © 2003 ARÁN EDICIONES, S. L.

FARM HOSP (Madrid)
Vol. 27. N.° 6, pp. 360-370, 2003
REVISIONES

Nuevas perspectivas en el tratamiento de la artritis reumatoide

E. MARTÍN ALCALDE, S. CANTERO BLANCO, F. J. SÁNCHEZ GARCÍA, J. J. GÓMEZ CASTILLO

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid

Resumen

La artritis reumatoide afecta en España al 0,5% de la población. Es una enfermedad incapacitante, de curso lento que afecta sobre todo a las articulaciones y desencadena un deterioro funcional y una disminución de la calidad de vida importante en la mayoría de los pacientes.

Actualmente es una enfermedad de etiología desconocida. Su tratamiento va dirigido a conseguir disminuir la actividad inflamatoria, preservar la capacidad funcional y retrasar las lesiones articulares que desencadenan una elevada morbilidad y mortalidad. El tratamiento suele comenzar con AINE y glucocorticoides, para aliviar los síntomas de la enfermedad y posteriormente se utilizan los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

Gracias a los últimos avances en el conocimiento de los mecanismos etiopatogénicos, se han podido desarrollar nuevos tratamientos mucho más específicos dirigidos a modificar el curso de la enfermedad. Entre ellos caben destacar aquellos que actúan a nivel del factor de necrosis tumoral: etanercept e infliximab y más recientemente un antagonista del receptor de interleucina-1: anakinra. Aunque hasta ahora han demostrado ser mejor tolerados y tener una mayor rapidez de acción, su alto coste hace necesarios más estudios de eficacia y el empleo de criterios objetivos de utilización.

Palabras clave: Artritis reumatoide. Etanercept. Infliximab. Anakinra. Adalimumab. Factor de necrosis tumoral. Interleucina-1.

Summary

Rheumatoid arthritis affects 0.5% of the Spanish population. It is a disabling, slowly progressive disease which primarily affects joints, and results in functional impairment and important quality of life reductions in most patients.

Its etiology is presently unknown. Treatment is aimed at reducing inflammatory activity, preserving function, and delaying joint lesions, which result in high morbidity and mortality. Treatment is usually initiated with NSAIDs and glycocorticoids to relieve symptoms, and then followed by disease-modifying anti-rheumatic drugs.

Recent advances in the understanding of etiopathogenic mechanisms have permitted the development of novel, much more specific treatments aimed at modifying disease progression. These include those acting on the tumoral necrosis factor (TNF) – etanercept and infliximab – and more recently an interleukin-1 receptor antagonist – anakinra. Despite their demonstrated improved tolerance and faster onset of action, their high cost warrants further efficacy studies and the establishment of objective criteria for their use.

Key words: Rheumatoid arthritis. Etanercept. Infliximab. Anakinra. Adalimumab. Tumoral necrosis factor. Interleukin-1.

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica autoinmune que afecta aproximadamente al 1% de la población mundial (1,2). En España los datos estimados serían del 0,5% (más de 200.000 pacientes diagnosticados) (3).

La frecuencia de aparición es 3 veces mayor en mujeres que en hombres. Puede afectar a niños, aunque lo normal es que aparezca en la edad adulta, entre los 30 y 50 años (4).

Los costes desencadenados por la AR superan, en España, los 2.250 millones de euros al año (374.369 millones de pesetas). En parte, estos se deben a que la AR

Recibido: 08-01-2003
Aceptado: 27-07-2003

Correspondencia: Eva Martín Alcalde. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Ctra. Alcalá-Meco, s/n. 28805 Alcalá de Henares. Madrid. e-mail:evamalcalde@hotmail.com

provoca importantes pérdidas de productividad en la población activa como consecuencia de la elevada discapacidad que desarrollan los pacientes afectados. Por su carácter crónico llega a producir un 5% de las bajas laborales permanentes en España (a los 10 años de ser diagnosticada, el 50% de los pacientes están incapacitados para trabajar). Además, puede llegar a rebajar entre 4-10 años la esperanza de vida del paciente (5,6).

Todo esto permite ver la importancia de esta enfermedad y la necesidad de buscar nuevos tratamientos para tratar de evitar la progresión de la AR, es decir, intentar paliar la discapacidad que produce, y conseguir una mejoría en la calidad de vida del paciente.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD

La AR es un proceso inflamatorio crónico, de curso lento, que afecta principalmente a las articulaciones, sobre todo a las proximales de manos y pies y también a muñecas, codos, tobillos y rodillas. Produce la destrucción progresiva de la articulación con distintos grados de deformidad e incapacidad funcional (1,4,7).

También pueden aparecer manifestaciones extraarticulares:

—*Nódulo reumatoideo:* son abultamientos duros que se presentan en el 20-25% de los casos, se producen en el tejido subcutáneo, tejido periarticular, y menos frecuentemente en vísceras.

—*Alveolitis fibrosante.*

—*Angeítis de pequeños vasos:* púrpuras, úlceras isquémicas cutáneas, neuropatía periférica, escleritis, conjuntivitis y uveítis.

—*Síndrome de Felty:* corresponde a una artritis reumatoidea con angeítis, linfoadenopatía, esplenomegalia y leucopenia.

—*Pericarditis y endocarditis.*

—*Compromiso renal:* glomerulitis, glomerulonefritis focal y segmentaria.

—*Amiloidosis secundaria.*

—*Síndrome de Sjögren:* inflamación y atrofia de las glándulas que fabrican las lágrimas, saliva, jugos digestivos o flujo vaginal (4).

Actualmente es una enfermedad de *etiología desconocida.* Existen múltiples teorías basadas en la patogenia de la enfermedad que sugieren que puede ser desencadenada por un agente desconocido en individuos genéticamente susceptibles.

En su patogenia intervienen:

—*La susceptibilidad genética:* es un factor que determina la vulnerabilidad de la persona a la AR. Se ha comprobado que el 66% de los pacientes con AR presentan anticuerpos HLA-DR4 (8).

—*Un factor externo a nuestro organismo:* se cree que el factor que inicia la enfermedad es un agente microbiano, aunque se desconoce cuál. Se sospecha del virus Epstein- Barr, pero podrían ser otros: retrovirus, parvovirus, micobacterias, *borrelia, mycoplasma,* etc. Los datos que inculpan en mayor medida al virus Epstein-Barr incluyen que en la mayoría de pacientes aparecen reacciones autoinmunes contra una sustancia proteínica del cartílago (el colágeno tipo 2). El virus Epstein-Barr y el colágeno tipo 2 tienen estructuras similares.

—*Reacción autoinmunitaria que ataca a los componentes de la articulación:* según lo expuesto anteriormente, una respuesta inmune provocada por el virus podría, por reacción cruzada, afectar al cartílago articular rico en colágeno tipo 2 y desencadenar su destrucción (7).

—*Mediadores de la lesión articular:* los linfocitos y células plasmáticas del líquido sinovial sintetizan Ig, incluyendo algunas que actuarían como anticuerpos anti-IgG. Se cree que la presencia de complejos inmunes compuestos por IgG y anticuerpos anti-IgG, y la de anticuerpos antinucleares en el líquido sinovial, es la que desencadenaría la activación del complemento provocando la liberación de factores quimiotácticos y vasoactivos, que favorecerían la emigración de neutrófilos, linfocitos y macrófagos hacia la articulación (9,10). La estimulación de las células de defensa provoca la liberación de gran cantidad de citoquinas, de ellas las dos principales son TNFα, IL-1. Estas citoquinas regulan la producción de prostaglandinas y otros mediadores proinflamatorios responsables del dolor y la inflamación de la articulación. Actúan sobre los condrocitos, que al estimularse liberan enzimas proteolíticas que causan la degradación de la matriz de colágeno.

La IL-1 es la principal responsable de la destrucción articular que se produce en la AR. Estimula la diferenciación y la actividad de los osteoclastos, favoreciendo los efectos destructores en la estructura del cartílago y la resorción ósea (Fig. 1) (11,12).

En el desarrollo de la inflamación de la artritis reumatoidea se distinguen tres fases:

—*Primera fase (de inflamación sinovial y perisinovial).*

Se caracteriza por:

• Edema del estroma sinovial, lo que produce proyecciones vellosas hacia la cavidad.

• Proliferación de células sinoviales que se disponen en 6 a 9 capas.

• Infiltración de linfocitos, plasmacélulas, monocitos y

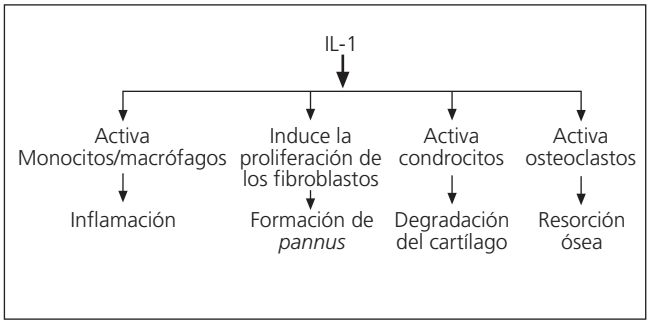

Fig. 1.- *Efectos de la IL-1 en la AR.*

macrófagos. El líquido sinovial contiene leucocitos y complejos inmunes.

• Daño de pequeños vasos apareciendo tumefacción, trombosis y hemorragias perivasculares.

• Microfocos de necrosis.

—*Segunda fase (de proliferación o de desarrollo de pannus).* Si la inflamación persiste se desarrolla tejido granulatorio, llamado *pannus,* que se extiende sobre la superficie articular y se acompaña de vascularización del cartílago. En esta fase comienza la destrucción del cartílago bien directamente al desarrollarse el tejido granulatorio y proliferar las células sinoviales o bien por la liberación de enzimas lisosomales (proteasas, colagenasas, enzimas proteolíticas que fragmentan proteoglicanos y fibras colágenas).

—*Tercera fase (de fibrosis y anquilosis).* El tejido granulatorio se convierte en tejido fibroso en la cápsula, tendones y tejido periarticular inflamados, lo que produce gran deformación de la articulación. La desaparición del cartílago y la fibrosis del espacio articular provoca la inmovilización articular (anquilosis) (4).

DIAGNÓSTICO Y VALORACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD

El diagnóstico se basa principalmente en la clínica. Se deben evaluar inicialmente una serie de parámetros que permiten determinar si la enfermedad está activa o no en ese momento (Tabla I).

La presencia de cuatro de los siguientes criterios suele determinar la existencia de AR (13):

—Rigidez matutina.

—Sinovitis en 3 o más articulaciones.

—Artritis afectando a las articulaciones de las manos.

—Carácter simétrico de la afectación articular.

—Nódulos reumatoides.

—Positividad del factor reumatoide (FR) en el suero.

—Signos radiográficos típicos.

Una vez diagnosticada la AR, la selección del tratamiento más adecuado requiere valorar el pronóstico de la enfermedad. Un comienzo de la enfermedad más temprano, títulos altos de FR, elevado VSG, más de 20 articulaciones inflamadas y la presencia de manifestaciones extraarticulares, sugieren un peor pronóstico (1). Posteriormente los pacientes deben tener revisiones médicas periódicas en las que se ha de valorar si la enfermedad en ese momento es activa o no y así evaluar si se está consiguiendo el objetivo terapéutico (Tabla I).

El *American College of Rheumatology* (ACR) ha desarrollado unos criterios para definir la mejoría o remisión clínica en AR. Estos criterios han sido aceptados para valorar los resultados en los ensayos clínicos pero no han sido muy adoptados en la práctica clínica.

El criterio ACR para el 20% de mejoría clínica (ACR20) requiere:

—20% de mejoría en el número de articulaciones doloridas e hinchadas.

Tabla I. Parámetros para evaluar la actividad de la enfermedad y el daño en pacientes con AR (1)

Subjetivos
Grado de dolor de la articulación
Duración de la rigidez matutina
Duración de fatiga
Limitación funcional
Examen médico
Número de articulaciones inflamadas e hinchadas
Problemas mecánicos en la articulación (pérdida de movimiento, inestabilidad, deformación)
Presencia de manifestaciones extraarticulares
Laboratorio
Velocidad de sedimentación eritrocitaria (VSG)/ niveles de proteína C-reactiva (PCR)
Factor reumatoide
Recuento de células sanguíneas
Niveles de electrolitos
Nivel de creatinina
Niveles de enzimas hepáticas
Análisis del líquido sinovial
Otros
Valoración del estado funcional y de la calidad de vida usando cuestionarios estandarizados
Evaluación global de la actividad de la enfermedad realizada por el médico
Evaluación global de la actividad de la enfermedad realizada por el paciente
Radiográfico
Radiografías de las articulaciones afectadas

—20% de mejoría en 3 de los siguientes 5 parámetros:

• Evaluación global por el investigador.

• Evaluación global por el paciente.

• Medida funcional / discapacidad.

• Escala visual analógica de dolor.

• Velocidad de sedimentación eritrocitaria o proteína C-reactiva.

Por extensión se incluyen también criterios para el 50 y 70% de mejoría en esos parámetros (ACR 50, ACR 70).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El objetivo del tratamiento en la AR es conseguir una disminución de la actividad inflamatoria suficiente para obtener un alivio sintomático significativo para el paciente, preservar su capacidad funcional para realizar las actividades cotidianas, incluyendo la capacidad laboral, y mejorar su calidad de vida, el retraso o detención de la lesión estructural articular, así como la prevención de la morbilidad y la mortalidad (1,14). Generalmente el tratamiento consiste en combinación de AINE, fármacos modificadores de la enfermedad (FAME), y/o glucocorticoides (Fig. 2).

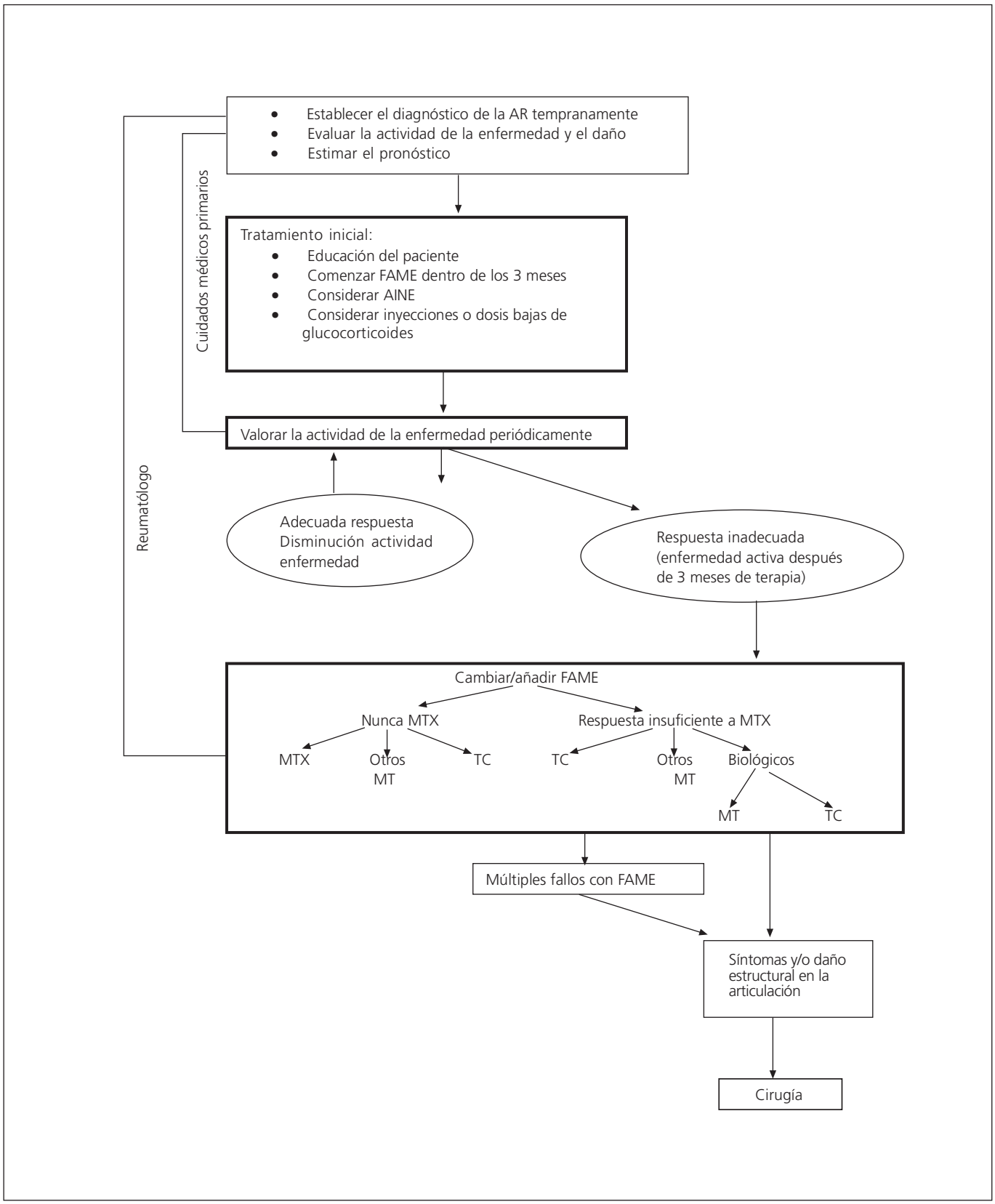

Fig. 2.- *Perfil del manejo de la AR. Los recuadros con bordes más gruesos son puntos de mayor decisión en el manejo. Una respuesta ineficaz al metotrexato (MTX) se define como intolerancia, falta de eficacia con dosis de hasta 25 mg/sem, o contraindicación del medicamento. AINE = antiinflamatorios no esteroideos; MT = monoterapia; TC = terapia combinada.*

AINE

El tratamiento inicial de la AR incluye generalmente el uso de AINE o inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), debido a que consiguen reducir el dolor y la inflamación de la articulación y además mejoran la función. Estos agentes tienen propiedades analgésicas y antiinflamatorias con lo que generalmente se utilizan para paliar los síntomas, sobre todo en estados activos. El inconveniente es que no alteran el curso de la enfermedad con lo que no previenen la destrucción de la articulación (objetivo en el manejo de la AR). La elección de estos agentes se basa en consideraciones de eficacia, seguridad, conveniencia y coste.

Uno de los principales problemas del uso prolongado de estos fármacos son los efectos adversos, sobre todo, la toxicidad gastrointestinal. Pueden producir: úlceras, perforaciones, hemorragias gástricas y duodenales. Los inhibidores selectivos de COX-2 producen menos toxicidad gastrointestinal, aunque aumentan el coste de la terapia en 15 a 20 veces más que los AINE no selectivos. Por eso se tiende al uso de agentes gastroprotectores que son efectivos para reducir la incidencia de toxicidad gastrointestinal.

Todos los AINE incluso los inhibidores selectivos reducen el flujo hemático renal, causan retención hídrica y pueden causar insuficiencia renal. Están contraindicados en insuficiencia cardiaca congestiva, síndrome nefrótico, cirrosis y en pacientes con niveles de Cr ≥ 2,5 mg/dl. Otra característica que ha de ser tenida en cuenta es que los AINE excepto los inhibidores selectivos, meloxicam y nabumetona prolongan el tiempo de sangrado, son antiagregantes, mientras que los inhibidores selectivos, pueden tener un efecto protrombótico que aumenta la incidencia de episodios cardiovasculares isquémicos (1).

Glucocorticoides

Bajas dosis de glucocorticoides orales (< 10 mg de prednisona al día, o equivalente) e inyecciones locales de glucocorticoides son altamente efectivas para aliviar los síntomas en pacientes con AR activa. Se ha descrito que 7,5 mg/día de prednisona reduce la progresión radiográfica de la enfermedad en la AR incipiente, pero puede producirse deterioro de rebote al disminuir la dosis o interrumpir el tratamiento. Aunque estas bajas dosis de glucocorticoides sistémicas se han visto beneficiosas, también deben ser tenidos en cuenta los efectos adversos que pueden aparecer, especialmente en tratamientos prolongados: osteoporosis, hipertensión, ganancia de peso, retención de líquidos, hiperglucemia, cataratas, fragilidad cutánea y una prematura aterosclerosis. Estos efectos deben valorarse y comentarse detalladamente con el paciente antes de comenzar la terapia.

Para tratar de evitar la osteoporosis, los pacientes tratados con glucocorticoides deben recibir 1.500 mg de calcio elemental por día (incluido en la dieta y suplementos) y 400-800UI de vitamina D por día. La terapia hormonal sustitutiva en mujeres postmenopáusicas y los bifosfonatos (que previenen la resorción ósea) deben ser también considerados (1).

Antirreumáticos modificadores de la evolución de la enfermedad

Aunque los AINE y glucocorticoides pueden aliviar los síntomas de la enfermedad, el daño de la articulación puede continuar e ir progresando. Los FAME tienen potencial para reducir o prevenir el daño de la articulación, preservar la integridad y funcionalidad de la articulación y, últimamente, se ha visto que reducen el coste total de la asistencia sanitaria y mantienen la productividad económica de los pacientes con AR durante más años.

El inicio del tratamiento con FAME no debe retrasarse más de 3 meses después del diagnóstico de la enfermedad en pacientes que a pesar de un tratamiento con AINE, siguen con dolor en las articulaciones, rigidez matutina, fatiga, sinovitis activa, VSG y PCR elevadas o daño radiográfico.

Los FAME más comúnmente utilizados en la AR son: hidroxicloroquina (HCQ), sulfasalazina (SSZ), metotrexato (MTX), leflunomida y últimamente los agentes biológicos: etanercept, infliximab y anakinra. También se usan pero menos frecuentemente: azatioprina (AZA), D-penicilamina (D-Pen), sales de oro, minociclina y ciclosporina.

Muchos estudios han demostrado el beneficio del tratamiento con FAME en la AR. Consiguen controlar los signos y síntomas de las articulaciones afectadas, mejoran el estado funcional y la calidad de vida y retardan la aparición de erosiones en las articulaciones.

La selección de los FAME se basa en la eficacia, conveniencia en la administración, requerimientos de programas de monitorización, coste, tiempo necesario hasta conseguir beneficio y frecuencia y potenciales efectos adversos.

Basándose en la seguridad, conveniencia y coste, la mayoría de los reumatólogos inician el tratamiento con hidroxicloroquina o sulfasalazina en casos de artritis leve, y metotrexato en casos más graves o de peor pronóstico. Los pacientes con AR en los que no se ha logrado remisión o una respuesta satisfactoria con el tratamiento inicial, deben iniciar tratamiento con MTX solo o combinado en aquellos que inicialmente no lo tomaran. Para aquellos en los que el MTX está contraindicado o no ha logrado un control satisfactorio de la enfermedad por falta de eficacia a dosis de hasta 25 mg/sem, se debe comenzar el tratamiento con agentes biológicos o con otros FAME, solos o en combinación (1,15).

—*Hidroxicloroquina:* a dosis de 200 mg dos veces al día es moderadamente eficaz en la artritis reumatoide leve y suele ser bien tolerada. La eficacia puede tardar de 3-6 meses en manifestarse. Aunque sola no disminuye la velocidad de daño radiológico, sí se ha visto eficacia en los resultados a largo plazo. No requiere monitorización a nivel de laboratorio, pero sí la necesidad de revisiones oftalmológicas periódicas por el riesgo de toxicidad a nivel de la retina que aumenta con dosis > 6 mg/kg.

—*Sulfasalazina:* también es eficaz en el tratamiento de la artritis reumatoide aunque es más tóxica y actúa más rápidamente que la HCQ. La dosis usual es de 2 g/día. La incidencia de efectos adversos es menor si se empieza con dosis bajas y se van incrementando progresivamente y se ha visto que retarda la progresión radiográfica de AR.

—*Metotrexato:* muchos reumatólogos eligen MTX como terapia inicial sobre todo en pacientes con artritis más activa o con peor pronóstico. Es considerado como el medicamento estándar en el tratamiento de la AR y todos los nuevos FAME deben evaluarse comparándoles con MTX. Reduce los síntomas, mejora el resultado a largo plazo de la AR y retarda la progresión de las erosiones radiográficas. Se recomienda empezar con 7,5 mg una vez a la semana y puede aumentarse gradualmente hasta 15 a 25 mg una vez por semana. El MTX intramuscular o subcutáneo es útil en pacientes con efectos adversos gastrointestinales o en los que el beneficio se pierde con el tiempo durante el tratamiento oral. Los suplementos de 1-4 mg/día de ácido fólico son necesarios para reducir la toxicidad sin alterar la eficacia.

Puede provocar náuseas, anorexia, dolores abdominales, aumento de las aminotransferasas, y raramente mielosupresión, toxicidad pulmonar y fibrosis hepática.

—*Leflunomida:* es un inhibidor de la síntesis de pirimidina, administrado vía oral. Es tan eficaz como MTX o SSZ en estudios clínicos de 6 a 12 meses. Disminuye los signos y síntomas y enlentece la progresión radiológica de la AR. Se utiliza como una alternativa a MTX en monoterapia sobre todo en aquellos que no lo toleren o tengan una inadecuada respuesta. También es beneficiosa en combinación con MTX. Tras una dosis de carga de 100 mg/día durante tres días, la dosis de mantenimiento es de 20 mg/día. Si no es bien tolerada puede reducirse a 10 mg/día. Pueden aparecer como efectos adversos diarrea, alopecia, aumentos de aminotransferasas, puede haber toxicidad hepática. Se han presentado casos de anafilaxia y vasculitis leucocitoclástica.

—*Sales de oro:* se han utilizado durante muchos años para tratar la AR grave y en ocasiones pueden dar lugar a una remisión completa. El problema está en que muchos pacientes interrumpen el tratamiento debido a los efectos adversos (mielosupresión, *rash,* edema) y además el tiempo hasta que se consigue un beneficio puede ser de hasta 6 meses.

—*Otros FAME:* La *azatioprina* es un análogo purínico con propiedades inmunosupresoras. Se ha visto eficaz en la AR resistente al tratamiento, el problema es que algunos pacientes no pueden tolerarla. La *ciclosporina* sola o con MTX puede ser útil en algunos pacientes con AR resistente al tratamiento, pero la nefrotoxicidad, las interacciones farmacológicas y el coste han limitado su uso. El antibiótico *minocilina* puede ser útil en las primeras fases de la enfermedad. La *penicilamina* puede ser eficaz en pacientes con AR resistente al tratamiento y puede retrasar la progresión de las erosiones, pero puede ser más tóxica que el MTX o la SSZ y raramente se utiliza (1,16).

Agentes biológicos

Los fármacos tradicionales en el tratamiento de la artritis reumatoide producen bastantes efectos adversos y la eficacia es limitada, debido a esto y al mejor conocimiento de la patogenia de la enfermedad, se han desarrollado nuevos fármacos más efectivos y en principio mejor tolerados (17).

Estos fármacos van dirigidos hacia nuevas dianas, como son el factor de necrosis tumoral (TNF-α) y la interleukina 1 (IL-1), ambas citoquinas son mediadores de la inflamación crónica producida en la artritis. El TNF-α se detecta mayoritariamente en los estadios tempranos de la enfermedad, mientras la IL-1 se encuentra elevada en todas las fases de la artritis (18).

Dentro de los fármacos considerados como agentes biológicos encontramos:

—Infliximab.

—Etanercept.

—Anakinra.

Infliximab y etanercept actúan sobre el TNF-α y anakinra sobre la IL-1.

Infliximab (19)

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico IgG1 humano-murino, que inhibe de manera específica el TNF-α, tanto la forma soluble como la transmembrana.

Se fabrica a partir de una línea celular recombinante.

La indicación de este fármaco es la reducción de síntomas y signos de la artritis reumatoide activa en la que la respuesta a los fármacos modificacores de la enfermedad (FAME), incluso metotrexato, ha sido ineficaz. Su uso debe combinarse siempre con metotrexato debido a que su eficacia y seguridad ha sido demostrada únicamente con este fármaco.

La dosis recomendada es de 3 mg/kg administrado en perfusión intravenosa durante un periodo aproximado de 2 horas, seguidos de dosis adicionales de 3 mg/kg a las semanas 2 y 6 siguientes a la primera dosis y posteriormente cada 8 semanas.

Las reacciones adversas más frecuentes (>1/100, >1/10) que han sido notificadas son: infecciones víricas (infecciones por herpes, influenza), fiebre, cefalea, vértigo/mareo, enrojecimiento facial, infecciones del tracto respiratorio superior e inferior (bronquitis, neumonía), disnea, sinusitis, náuseas, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, función hepática anormal, *rash,* prurito, urticaria, aumento de la sudoración, sequedad cutánea, fatiga, dolor torácico y reacciones relacionadas con la perfusión.

Se han notificado también otras reacciones menos frecuentes pero de gran importancia: algunos casos de tuberculosis, empeoramiento de los síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva moderada o grave. Este último ha provocado que el fármaco esté contraindicado en estos pacientes.

La seguridad y eficacia de infliximab se evaluó en el ensayo ATTRACT (20) a las 30, 54 y 102 semanas de estudio. Fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 428 pacientes con artritis reumatoide activa a pesar de su tratamiento con metotrexato.

A los pacientes se les administró placebo o infliximab a dosis de 3 mg/kg o 10 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6 y posteriormente cada 4 u 8 semanas. Todos los pacientes que se incluyeron en el estudio mantuvieron su pauta de metotrexato.

Las variables que se midieron fueron:

—Reducción de signos y síntomas según los criterios de la ACR, se consideró mejoría aquellos pacientes que cumplían los criterios ACR 20.

—El daño en la estructura articular de pies y manos desde el comienzo del tratamiento mediante el índice total de Sharp modificado por Van der Heijde.

—El cuestionario de capacidad funcional que se usó para valorar la media de los cambios en la función física de los pacientes a largo plazo.

Después de 54 semanas de tratamiento se vio que el grupo de pacientes que recibieron infliximab tenía una respuesta ACR 20 superior a los tratados con placebo: (Fig. 3). Por otro lado se vio que en el grupo tratado con infliximab la disminución de las articulaciones doloridas era mayor que en el grupo placebo.

En el ensayo, infliximab fue bien tolerado en general y se concluyó que infliximab y metotrexato producían una disminución de los síntomas y aumentaban la calidad de vida de los pacientes porque les favorecía una mejor función física.

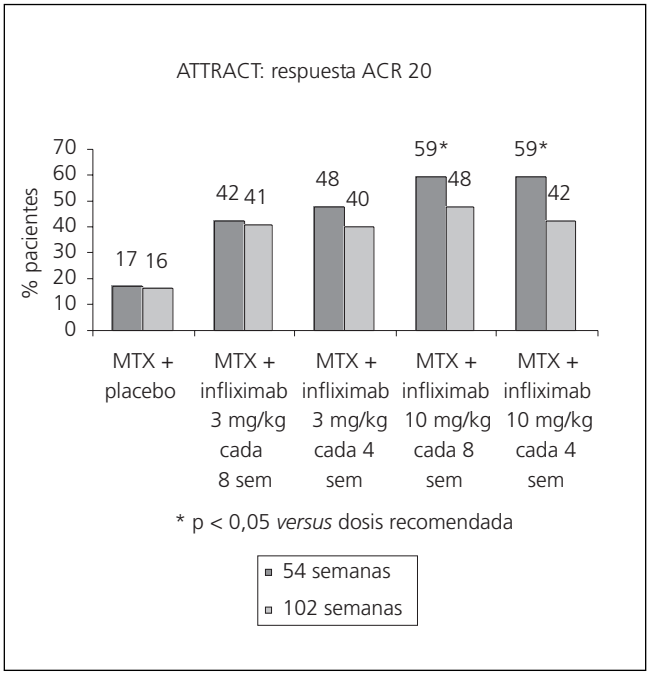

Fig. 3.- *Resultados del ensayo ATTRACT (20).*

Etanercept (21)

Etanercept es un dímero de una proteína quimérica formada genéticamente por fusión del dominio de unión del receptor del TNF al dominio Fc de la IgG1 humana.

Contiene 934 aminoácidos y tiene un peso molecular de 150 kDa.

Este fármaco es un inhibidor competitivo de la unión de TNF a sus receptores de superficie celular, impidiendo de esta manera la respuesta celular mediada por él.

Etanercept tiene varias indicaciones, entre las que podemos encontrar:

—Tratamiento de la artritis reumatoide activa en adultos cuando la respuesta a los FAME incluido el metotrexato ha sido ineficaz.

—Tratamiento de la artritis reumatoide progresiva severa en pacientes que no han sido previamente tratados con metotrexato.

—Tratamiento de la artritis reumatoide crónica juvenil activa de tipo poliarticular en niños de 4-17 años que han tenido un respuesta insuficiente o no toleran el metotrexato.

Las dosis más comúnmente usadas son 25 mg subcutáneo dos veces a la semana para los adultos. En niños la dosis recomendadas son de 0,4 mg/kg de peso hasta un máximo de 25 mg por dosis, dos veces a la semana por vía subcutánea.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Entre las reacciones adversas más importantes que produce este fármaco tenemos:

—*Reacciones en el sitio de inyección:* en los ensayos clínicos se comunicó una incidencia de este efecto en el 37% de los pacientes que recibieron etanercept frente a un 10% de los que recibieron placebo. Este tipo de reacción es leve, se presenta generalmente durante el primer mes de tratamiento y tiene una duración aproximada de 3-5 días.

—*Infecciones:* se vio en los ensayos una incidencia del 29% en pacientes tratados con etanercept frente a un 16% de los que recibieron placebo, las infecciones más frecuentes son las de las vías respiratorias altas y sinusitis.

Durante la postcomercialización se han comunicado infecciones graves. Se observó que algunos pacientes que la sufrieron tenían una enfermedad subyacente además de la artritis (diabetes, insuficiencia cardiaca congestiva, historial de infecciones activas o crónicas).

—*Reacciones hematológicas:* raramente se han notificado casos de pancitopenia anemia aplásica, por lo que, los pacientes deben de tener un control de las células sanguíneas y el tratamiento debe ser suspendido cuando se observe alguna anomalía.

—*Reacciones neurológicas:* raramente se han encontrado casos de desmielinización del SNC (se ha visto también algún caso en el tratamiento con infliximab).

Para comprobar la eficacia de etarnercept se realizó un estudio (20) doble ciego, aleatorizado controlado con placebo de 234 pacientes mayores de 18 años con artritis reumatoide activa en los que el tratamiento con otros fármacos había fracasado. El número de fármacos usados era más de uno y menos de cuatro. Las dosis que se administraron fueron 10 ó 25 mg de etanercept o placebo dos veces en semana durante seis meses. La respuesta medida era la mejoría a los tres meses de tratamiento medida como la ACR 20, aquellos pacientes en los que no se había observado respuesta a los tres meses se les permitió abandonar el estudio considerándolos como fracaso.

Las respuestas obtenidas se midieron a los 3 y 6 meses de tratamiento, se obtuvo una mejoría del ACR 20 en el 62% y 59% en el mes 3 y 6 respectivamente en aquellos pacientes tratados con etanercept frente al 23 y 11% del placebo ($p \leq 0,01$). También se midió la mejoría según la ACR 50 obteniéndose una mejoría del 41% del grupo de etanercept frente a un 8% del placebo en el mes 3 y un 40% del fármaco frente a un 5% de placebo en el mes 6 (Fig. 4).

La respuesta clínica se comenzó a observar entre la primera y segunda semana de tratamiento y los resultados fueron mejores con 25 mg que con 10 mg.

En otro estudio se evaluó la eficacia de etanercept frente a metotrexato (ERA). Se administraron dosis de 10 ó 25 mg/ 2 veces por semana de etanercept o metotrexato hasta 20 mg/semana. Se evaluó la respuesta a los 12 meses de estudio y se valoró la continuidad en el estudio durante otro año más. Significativamente más pacientes que recibieron etanercept 25 mg (75%) permanecieron en el estudio 2 años frente a los que recibieron MTX (58%). Además la respuesta clínica fue superior en los pacientes que recibieron etanercept 25 mg.

Se vio que pacientes que recibieron etanercept 25 mg dos veces por semana tuvieron menos progresión en las lesiones radiológicas frente a los que recibieron MTX (el 63% de pacientes con etanercept no tuvieron progresión frente a un 52% de pacientes con MTX). Este efecto fue considerable con respecto a las erosiones en la articulación. Para todas las variables se vio que las dosis de 10 mg de etanercept no eran tan efectivas como las dosis de 25 mg.

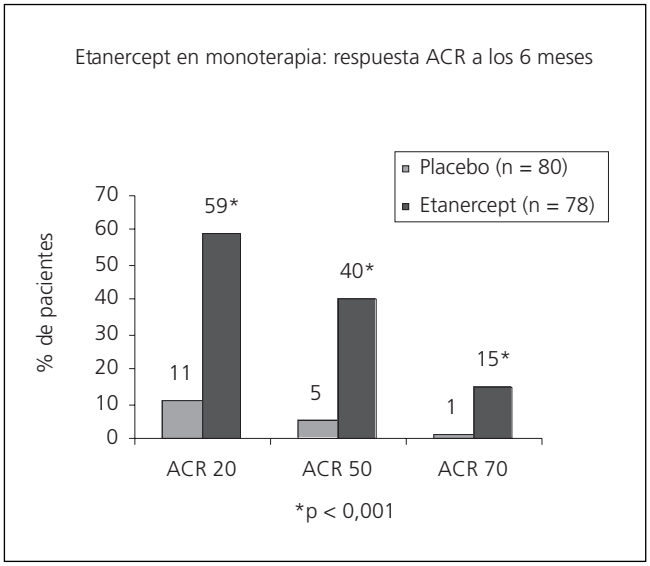

Fig. 4.- *Ensayo de etanercept en monoterapia (20).*

Para la artritis crónica juvenil de tipo poliarticular se realizó un estudio (20) en dos partes. En la primera a todos los pacientes se les administró etanercept a una dosis de 4 mg/kg de peso (dosis máxima 25 mg) dos veces por semana por vía subcutánea. En la segunda parte del estudio se incluyeron sólo a aquellos pacientes que tuvieron respuesta a los 90 días, a estos se les randomizó a recibir placebo o a continuar con etanercept. La respuesta evaluada era la aparición de algún tipo de brote.

De los 69 pacientes que comenzaron el estudio en la primera etapa 51 obtuvieron respuesta a los 90 días, de estos 25 continuaron con etanercept y 26 comenzaron con placebo, de los dos grupos tuvieron brotes el 24% de los tratados con etanercept y 77% del grupo placebo.

Los que recibieron etanercept presentaron mejoría desde el tercer mes al séptimo, mientras que los que fueron tratados con placebo no mejoraron.

Anakinra

Anakinra es un antagonista competitivo recombinante no glucosilado del receptor de IL-1 expresado en *E. coli*. Se difiere de la forma humana en un residuo metionina que se encuentra en la posición N-terminal de la molécula. Anakinra contiene 153 aminoácidos y tiene un peso molecular de 17,3 kDa (22,23).

En los pacientes que sufren esta enfermedad las concentraciones de IL-1 están aumentadas, de esta manera se fomenta la inflamación y la resorción ósea y cartila-

ginosa (24). Se ha visto que para bloquear la acción de la IL-1 es necesario que más del 95% de los receptores deben estar ocupados por el IL-1Ra (antagonista natural de la IL-1).

Este fármaco ha sido comercializado en nuestro país recientemente para el tratamiento de los signos y síntomas de la artritis reumatoide en combinación con metotrexato para aquellos pacientes en los que este haya sido ineficaz (22).

La dosis recomendada es de 100 mg/día administrada por vía subcutánea (22).

La biodisponibilidad por esta vía es del 95%, los niveles plasmáticos máximos se obtienen a las 3-7 horas desde que se administra la inyección y la semivida plasmática terminal es de unas 6 horas aproximadamente. La eliminación se produce principalmente por vía renal, la recuperación de la molécula inalterada es baja (10%) por lo que se sugiere que anakinra es filtrado a nivel glomerular, posteriormente es reabsorbido y metabolizado por las células tubulares del riñón. En pacientes que sufren daño renal grave el aclaramiento de este fármaco está reducido; no se han realizado estudios en este tipo de pacientes por lo que su administración en ellos estaría contraindicada (23,25,26).

En los ensayos clínicos realizados con este fármaco la reacción adversa (22) más común fue la reacción en el lugar de administración. Por otro lado hay que tener en cuenta cuando se administra anakinra que su uso se ha visto asociado a:

—*Infecciones graves:* la administración de anakinra se ha asociado a una incidencia de infección grave del 1,8% en comparación de 0,7% de placebo, el riesgo era mayor en pacientes con antecedentes de asma, no se han hecho estudios en pacientes con enfermedades crónicas.

—*Neutropenia:* se ha visto una incidencia de neutropenia del 2,4% con anakinra frente a 0,4% de placebo, ninguno de los pacientes que desarrollaron la neutropenia sufrieron infección debido a ella.

—*Inmunosupresión:* no se sabe si anakinra puede favorecer la incidencia de neoplasias malignas, por lo que no se recomienda su uso en pacientes con tumores pre-existentes.

La eficacia de anakinra se comienza a ver entre las 2-4 semanas (27) desde que se comienza el tratamiento, la reducción máxima de la respuesta de fase aguda se produce durante la primera semana de tratamiento.

En la actualidad anakinra no se ha estudiado comparado con otros FAME, por lo que su uso en monoterapia y como primera línea no está avalado (22).

Se ha realizado un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego con anakinra comparado con placebo en 472 pacientes con artritis reumatiode activa, con duración de 24 semanas (28,29).

Los pacientes fueron tratados con placebo o bien con anakinra (30, 75 ó 150 mg/día subcutáneo), aquellos que estaban siendo tratados con AINE o corticosteroides (prednisona dosis < 10 mg/día) continuaron con su tratamiento, pero aquellos que estaban siendo tratados con FAME tuvieron que interrumpir el tratamiento con estos fármacos durante un periodo mínimo de 6 semanas antes de comenzar el estudio.

La variable principal del estudio fue la ACR 20, se obtuvo una mejoría en al menos el 20% de los criterios de la ACR en un 43% en el grupo tratado con 150 mg/día y un 27% en el grupo placebo (Fig. 5).

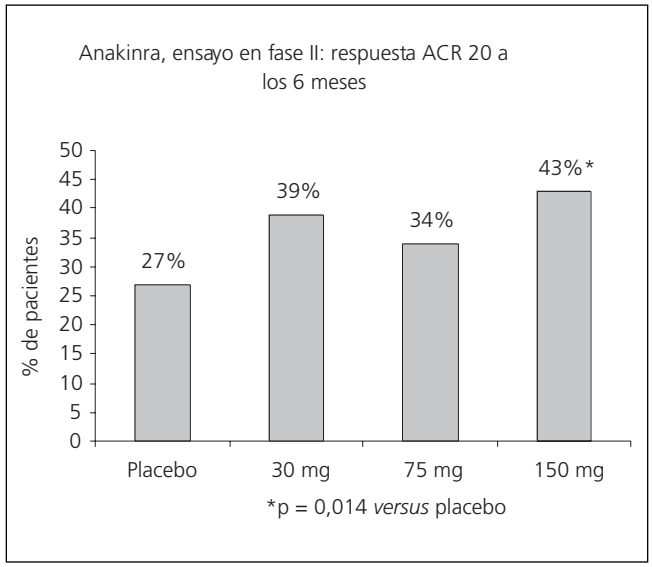

Fig. 5.- *Ensayo anakinra frente a placebo (20).*

Por otro lado se hizo una evaluación radiológica (29,30) de las manos, donde se mostró un enlentecimiento en la progresión de la lesión articular frente a placebo, se usó la puntuación de Larsen obteniéndose una disminución del 41% (p = 0,003) en la progresión radiológica frente a placebo y una disminución del 46% en el número de articulaciones erosionadas (p = 0,004).

La reacción en el lugar de inyección fue la RAM más frecuente, esta se produjo principalmente en las 2-3 semanas primeras de tratamiento.

A los pacientes que acabaron el estudio se les propuso continuar otras 24 semanas más, a los pacientes que se les administró placebo se les aleatorizó para que recibieran anakinra, en este estudio de extensión se incluyeron 309 pacientes de los cuales 71 recibieron anteriormente placebo. Del grupo de pacientes que en el estudio inicial recibieron placebo un 55% consiguieron una mejoría según el ACR 20, el resto de los pacientes continuaron con las dosis que habían recibido anteriormente, en estos se vio que la respuesta se mantuvo en un 49% de los pacientes. Por otro lado se hizo una evaluación radiológica en la que se vio que los resultados obtenidos en las primeras 24 semanas se mantenían.

Por otro lado se realizó otro estudio multicéntrico, controlado con placebo, doble ciego y aletorizado en el que se evaluó la eficacia y seguridad de anakinra en combinación con metotrexato en pacientes con artritis reumatoide activa en comparación con metotrexato solo (27).

Se incluyeron en el estudio 419 pacientes a los cuales se les distribuyó aleatoriamente a recibir diferentes dosis de anakinra en combinación con metotrexato o a recibir únicamente metotrexato. Las dosis a recibir eran 0,04, 0,1; 0,4, 1 ó 2 mg/kg de anakinra administrados por vía subcutánea diariamente.

La respuesta que se evaluó fue la proporción de pacientes que obtenían una mejoría del 20% según los criterios de la ACR a la semana 12 (Fig. 6).

La resultados obtenidos a la semana 12 mostraron relación dosis-respuesta, a las dosis de 1 ó 2 mg/kg esta respuesta alcanzó una meseta, de manera que al aumentar la dosis no aumentó la respuesta.

La respuesta ACR 20 obtenida en el grupo anakinra 1 mg y 2 mg/kg fue del 46% (p = 0,001) y 38% (p = 0,007) respectivamente a la semana 12, estos resultados fueron mejores que con placebo.

A la semana 24, la respuesta ACR 20 en el grupo 1 mg/kg fue del 42 frente a 23% del placebo. En los pacientes que fueron tratados con 2 y 0,4 mg/kg la respuesta fue mayor que en el grupo placebo pero la diferencia entre los grupos no era significativa (Fig. 7).

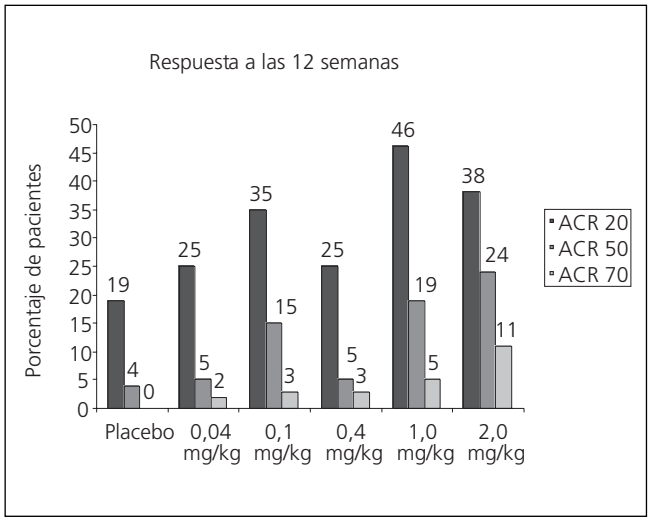

Fig. 6.- *Porcentajes de pacientes que alcanzaron respuestas ACR20, ACR50, y ACR70 en la semana 12 (27).*

Otros fármacos

Adalimumab

Este fármaco también se denomina D2E7, es un anticuerpo monoclonal humano antagonista del TNF-α, está constituido completamente por secuencias humanas por

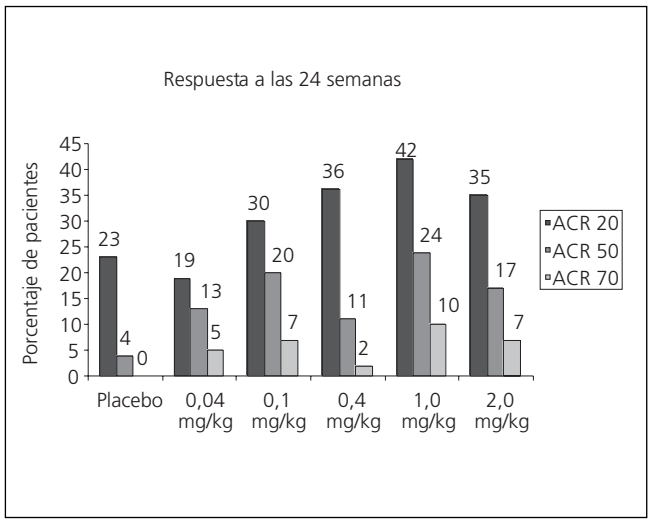

Fig. 7.- *Porcentajes de pacientes que alcanzaron respuestas ACR20, ACR50, y ACR70 en la semana 24.*

lo que es menos inmunógeno que infliximab. Existe un ensayo en fase III (31) en pacientes con AR de 10-12 años de evolución. Se muestra una respuesta ACR20 del 56-80% del fármaco comparado con un 0-16% a placebo. La dosis varía entre 1-10 mg/kg, la respuesta al tratamiento fue rápida y se observó entre las 24 horas-1 semana después de la administración.

Recientemente ha sido aprobado por la FDA y GMEA para el tratamiento de la AR activa. La dosis recomendada es de 40 mg cada 2 semanas por vía subcutánea.

Receptor soluble del TNF tipo 1 pegilado

Está formado por un receptor del TNF-α soluble estabilizado con una molécula de polietilenglicol (PEG).

En un estudio controlado con placebo en el que se incluyeron 195 pacientes se observó una mejoría del ACR 20 del 50 frente al 26% de placebo en pacientes tratados con 800 μg/kg de este fármaco (31).

CONCLUSIÓN

La AR es una enfermedad incapacitante de gran impacto socioeconómico, que requiere actualmente un cambio de actitud para establecer un diagnóstico y un tratamiento lo más precoz posible.

Gracias a un mejor conocimiento de la patogenia de la enfermedad, se han desarrollado nuevos tratamientos: anti-TNF y anti-IL1, hasta ahora mejor tolerados, con mayor rapidez de acción y con un mecanismo de acción establecido. Aun así, su alto coste requiere la necesidad de más estudios de eficacia y el empleo de criterios objetivos de utilización.

Bibliografía

1. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Artritis Guidelines. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheum 2002; 46: 328-46.
2. Treatment Options for patients with severe Rheumatoid Arthritis are gradually increasing. Drug & Ther Perspect 2001; 17 (12): 4-8.
3. Diario Médico. Noviembre 2000.http://www.diariomedico.com/reumatología.
4. Rosenberg H. Enfermedades del mesénquima. http://escuela.med.puc.cl/paginas/publicaciones/Anatomia Patologica/11Eng..../11 artritis.htm. Consultada el 08/10/2002.
5. Diario médico. Septiembre 2002. http://www.diario médico. Com/edicion/componentes/noticia
6. Diario medico. Julio 2002. http://www.diario médico. Com/edicion/componentes/noticia.
7. La Artritis Reumatoide. El sinuoso y común mal de nuestros abuelos. http://www.artritis reumatoide/artrireumapatoge.htm. Consultada el 08/10/02.
8. Rheumatoid arthritis: Decreasing Joint Damage and Pain. <httm: arthritis reumatoide /Rheumatoid Arthritis Decreasing Joint Damage and Pain. htm>.
9. Bruce C, Gilliland, Mart Mannik. Artritis reumatoide. En: George WW. Tharn, Raymond D. Adams, et al. Medicina Interna. 5ª ed. España: Prensa médica Mexicana; 1979: 2447-52.
10. Tak PP, Bresnihan B. The pathogenesis and prevention of joint damage in rheumatoid arthritis: advances from synovial biopsy and tissue analysis. Arthritis Rheum 2000; 43 (12): 2619-33.
11. Arend WP, Dayer J-M. Inhibition of the production and effects of IL-1 and TNF in Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheum 1995; 38: 151-60.
12. Systematic review of clinical trials on the treatment of rheumatoid arthritis with tumour necrosis factor alpha (TNFα) inhibitors. Med Clin 2001; 116: 620-8.
13. Arnett FC, Edworthy SM, Bioch DA, et al. The American Rheumatism Associations 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988; 31: 315-24.
14. Comité de expertos de la SER. Actualización del consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la terapia con agentes inhibidores del TNF en la artritis reumatoide. Rev Esp Reum 2002; 29 (2): 51-5.
15. Wolfe F, Cush JJ, O'Dell JR, Kavanaugh A, et al. Consensus recommendations for the assessment and treatment of rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2001; 28: 1423-30.
16. Fármacos para la Artritis Reumatoide. The Medical Letter, edición española 2000; XXII: 75-81.
17. Leonard H Calabrese. Anakinra treatment of patients with Rheumatoid Arthritis. The Annals of Pharmacotherapy 2002 Jul/Aug; 36: 1204-9.
18. Dayer Jean-Michel, Bresnihan Barry. Targeting Interleukin-1 in the treatment of rheumaoid Arthitis. Arthritis & Rheumatism 2002; 46 (3): 574-8.
19. Ficha técnica e informe de evaluación científica de Infliximab de la EMEA. http://www.eudra.org.
20. The role of biologics optimizing RA treatment. <htpp://www.medscape.com/viewprogram/1320-pnt.>
21. Ficha técnica e informe de evaluación científica de Etanercept de la EMEA. http://www.eudra.org.
22. Ficha técnica e informe de evaluación científica de Anakinra de la EMEA. http://www.eudra.org.
23. Anakinra. Micromedex 2002
24. Amy K. Erikson. Interleukin-1 blocker for rheumatoid arthritis. Pharmacy Today 2002; 8 (4): 4.
25. Anakinra http://home.mdconsult.com/das/drug/body/98705410/1/ 3534.html. Consultado 18/04/02.
26. Small RE, Wisted MA, Neal Roberts W. Anakinra. An interleukin-1 receptor antagonist for treatment of rheumatoid arthritis. Formulary 2001; 36: 191-203.
27. Cohen, et al. Tratamiento de la artritis reumatiode con anakinra, un antagonista del receptor de la IL-1 recombinante humano, en combinación con metotrexato. Arthritis & Rheumatism 2002; 46 (3): 614-24.
28. Bresnihan B, Álvaro-Gracia JM, Cobby M, Doherty M, Domljan Z, Emery P, et al. Tratment or Rheumatoid Arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. Arthritis & Rheumatism 1998; 41 (12): 2196-204.
29. Jiang Y, Genant H, et al. A multicenter, double-blind, dose-ranging, randomized, placebo-controlled study of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheumatism 2000; 43 (5): 1001-9.
30. Bresnihan Barry. Perspectivas de tratamiento de la artritis reumatiode con antagonista del receptor de interleucina-1 humano recombinante.
31. Anti-TNF-alpha Therapy Today and Tomorrow. <D:\artritis reumatoide\ The New Science of Rheumatoid Arthritis Treatment. htm>.