

Editorial

Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas

De la vieja terapéutica piramidal hacia un nuevo enfoque; nuevas drogas y sustancias biológicas en Artritis Reumatoide.

*Dr. Gil Alberto Reyes Llerena. **

* Internista, Reumatólogo Investigador y Profesor Auxiliar de Reumatología.
Jefe Servicio de Reumatología del CIMEQ.

INTRODUCCION.

Hacia las postrimerías del siglo pasado la Reumatología mundial asistió con júbilo a la culminación de importantes estudios y ensayos terapéuticos que trajeron como resultado la obtención, aplicación, aprobación por las autoridades sanitarias correspondientes y puesta en el mercado para uso en seres humanos de diferentes nuevas drogas y sustancias biológicas dirigidas al tratamiento de las afecciones reumáticas en general y la Artritis reumatoide en particular

La Artritis Reumatoide (AR) representa uno de los temas a debate en todos los foros científicos en el campo de la Reumatología actual. Su patogenía aún sin develar completamente se revisa sistemáticamente y si bien esto constituye un obstáculo a la hora de imponer un adecuado tratamiento, los pasos que se han dado en el establecimiento de sus mecanismos intrínsecos nos han permitido obtener sustanciales logros en el descubrimiento de drogas dirigidas a mitigar el

factor inflamación que preside la enfermedad, así como sustancias biológicas dirigidas a modificar el curso evolutivo y progresión de la enfermedad actuando como drogas de segunda línea, modificadoras de la enfermedad ó inductoras de remisión como se les ha denominado.

Atrás ha quedado el tradicional esquema de tratamiento Piramidal que imperó durante 25 años tratando de poner un orden al «caos» que implicaba el tratamiento de la A. R., ofreciendo un marco conceptual terapéutico. (1) Como norma imponía un deletéreo retraso en la toma de decisiones para cambiar la terapéutica de una droga de segunda línea a otra cuando había fallos en la respuesta esperada. Hubo aires reformadores por parte de Healey y Wilske (2) transformando la pirámide y surgieron nuevos paradigmas que constituyeron el Step Down Bridge (3) y la estrategia Sawtooth (4), de acuerdo con el modo de evaluar el problema terapéutico por Fries y colaborado-

res.

Estos nuevos esquemas tenían como denominador la propuesta de utilizar de forma más agresiva y temprana las drogas antirreumáticas de segunda línea.

El fundamento se basaba en una serie de estudios que demostraban que el dato erosivo articular y la progresión del deterioro radiológico se hacía evidente en los primeros dos años de iniciada la enfermedad. (5)(6). Quedó también demostrado que la mortalidad por A. Reumatoide había sido subestimada y estaba realmente incrementada entre estos pacientes. (7) (8)

El metotrexate ha estado siempre presente en el arsenal terapéutico de la A.R., y si bien en sus primeras etapas ocupaba los más elevados escalones en el orden terapéutico de la Pirámide, desde hace varios años ha sido reconocida como la droga más efectiva y de elección en el tratamiento de la A.R., constituyéndose en el estándar de oro para el manejo de dicha afección (9)

No obstante los estudios de seguimiento han mostrado que alrededor del 50% de los pacientes han abandonado el tratamiento a los cinco años por efectos adversos ó falta de eficacia. En un reciente reporte el 38% de los pacientes tratados con metotrexate abandonó el tratamiento por efectos adversos; cifra que cayó al 17% en aquellos que recibieron folatos asociados como suplementación.(10)

La terapia combinada utilizando dos ó tres drogas de segunda línea ha sido aplicada y aceptada por la mayoría de los reumatólogos. Un estudio realizado por O-Dell y cols.(11) así lo demuestra. En un Survey entre 207 Reumatólogos, el 93% reportó haber usado combinaciones de drogas basados en el principio de que por acción sinérgica, las drogas ofrecen mejores resultados terapéuticos. Tugwell (12) halló beneficios con el uso de fármacos en forma combinada incluyendo al metotrexate, sin embargo un meta-análisis realizado no halló beneficios y si constató un incremento en los efectos adversos. Esto demuestra la falta de concordancia en cuan-

to a resultados y aceptación para esta forma de tratamiento.(13) Los pacientes de manejo difícil y ó refractarios figuran como tributarios para la indicación de este enfoque terapéutico.

Nosotros reportamos nuestra experiencia en una serie de pacientes cubanos con A.R., refractaria, a la monoterapia incluso con metotrexate, a los cuales les aplicamos terapia combinada. Los resultados que obtuvimos mostraron una franca mejoría en más del 60% de los casos estudiados utilizando la combinación de Sales de Oro, Metotrexate, Cloroquina más metotrexate. En unos pocos pacientes añadimos Sales de Oro como tercera droga al segundo grupo. Si bien la serie no resulta muy larga ni controlados los estudios, evidenciamos la mejoría citada sin un incremento significativo de los efectos adversos.(14)

Queda evidenciado que un grupo importante de pacientes evoluciona desfavorablemente con un mal pronóstico a largo plazo pese a los esfuerzos terapéuticos establecidos.

A nuestro juicio y basados en los datos ya expuestos salta a la vista un hecho: Si bien contamos en la clínica con ciertos elementos que al efectuar el diagnóstico nos permiten discriminar aquellos pacientes con un peor pronóstico; estos elementos no constituyen predictores absolutos (15) (16). Así precisamos de nuevas investigaciones en esta dirección para determinar la validez de las combinaciones terapéuticas no sólo en pacientes refractarios sino en etapas tempranas de la A. R.

Otros enfoques terapéuticos fueron evaluados durante los últimos años del siglo pasado. Incluye el Tenidap, una combinación de un inhibidor Cox y de la producción de Citokinas; inmunomoduladores como el Levamisol, agentes inmunosupresores tales como el Micofenolato de Mofetil, Bucillamine e Inhibidores del catabolismo del cartílago a nivel de metaloproteasas.

El nuevo siglo ha irrumpido con la existencia de novedosas drogas y sustancias biológicas en el armamentarium terapéutico de la A.R. Contamos con los denominados Agentes Biológicos

tales como los Anticuerpos Monoclonales; Inhibidores de la Interleucina I (IL-1) y sus receptores, terapia Anticitoquinas inflamatorias, terapias moduladoras de Linfocitos T, entre otras.(anexo1). Todos acaparan la atención no sólo de los científicos, investigadores y médicos asistenciales como los Reumatólogos, sino de aquellos a quienes van dirigidos estos productos los pacientes- que sumamente alentados por las espectaculares respuestas obtenidas en muchos

casos esperan por los resultados de los estudios controlados y de seguimiento a diversas series de pacientes ya tratados .Llama poderosamente la atención también de las grandes Compañías farmacéuticas interesadas en desarrollar agentes para intervenir en algunos pasos ó mecanismos que se van develando en la génesis de la A.R., y están involucrados en la persistencia de la inflamación crónica y el dato que genera la afección a nivel articular y sistémico.

ANEXO-1

Terapia Biológica de las Enfermedades Reumáticas.

1-Agentes biológicos Anti-TNF.

A-Receptor (Etanercept-Embrel)

B-Ac. Monoclonal anti-TNF (Infliximab)

2-Agentes biológicos anti-IL1

3-Agentes biológicos anti-IL6

Ac. Monoclonal anti-IL-6

4-Citokinas anti-inflamatorias(IL-10-IL-4)

5-Ac. Monoclonal contra cel. T.(anti-CD4, CAMPATH -1)

6-Terapias moduladoras de los Linfocitos T.

7-Otras terapias (génicas-inducción de apoptosis)

Sir. John Vane en 1982 mereció un premio Nobel por sus pioneros trabajos descubridores del mecanismo de acción de la Aspirina y el papel fisiológico de la prostaciclina y demás prostanoides.

Ha resultado de gran interés bloquear los protagónicos elementos inflamatorios que presiden la sinovitis reumatoidea dejando a un lado los principales efectos adversos que a las drogas antiinflamatorias no esteroideas tradicionales se les han atribuido a nivel gastrointestinal, renal y de las plaquetas.

El descubrimiento del gen que codifica para una segunda Ciclooxigenasa (Cox) por Xie y cols.(17) así como el postulado de la existencia y caracterización de dicha enzima por Needleman (18); condujo a los investigadores a la ulterior producción de las drogas bloqueadoras selectivas

de la forma inducible de la Ciclooxigenasa-2 expresada en las áreas de inflamación dejando intacta la forma constitutiva. Este indiscutible aporte constituyó un logro científico de relieve universal (anexo 2) De este modo se revolucionó la terapéutica de la A.R., al lograrse la posibilidad de disminuir los efectos adversos manteniendo niveles adecuados de potencia antiinflamatoria.

El Nimesulide (19) patentado en Bélgica en 1974 y en Estados Unidos, mostró sus propiedades en el alivio del dolor y la inflamación con un amplio perfil de seguridad gastrointestinal. Evolutivamente se demostró que se trataba de una droga selectiva COX-2.

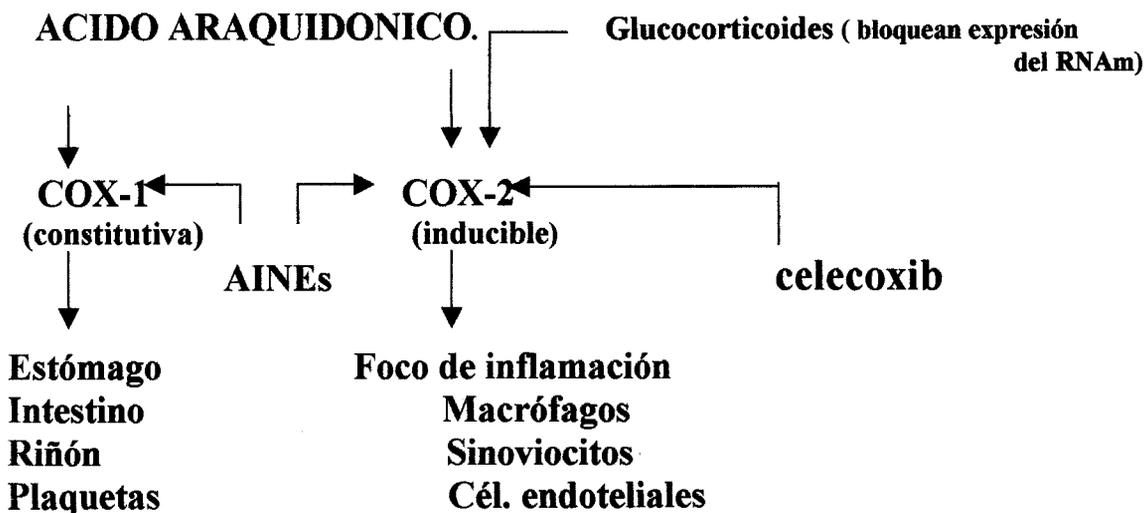
El Meloxicam es un fármaco selectivo COX-2.el cual mostró en modelos de artritis por adyuvantes en ratas un débil efecto afectando la síntesis de prostaglandinas a nivel de la mucosa

gástrica y de los riñones (20) Hoy esta registrado en múltiples países.

Celecoxib (Celebrex) es un miembro de una nueva clase de agentes que inhiben la enzima prostaglandinendoperoxidasa H, sintetasa 2, una de las drogas antiinflamatorias selectivas de reciente aceptación por la Food and Drugs American (FDA) de los E. U. Su efecto inhibitor selectivo de la COX-2, la sitúan entre las drogas de mayor aceptación internacional. (anexo 2) Estructuralmente es un Diaril sustituto Pirazol débilmente ácido disponible para su administración oral en cápsulas de diferente posología. Otra

de este tipo de drogas es el Rofecoxib (Vioxx) con un mecanismo de acción similar a los antes discutidos. Estos medicamentos a través de su mecanismo de acción producen una dramática respuesta sobre la inflamación en el orden clínico; sin embargo ningún estudio disponible ha mostrado que presenten efectos sobre la progresión de la enfermedad. No obstante se ha señalado la posibilidad que las prostaglandinas pudieran influenciar el proceso actual de la enfermedad interviniendo sobre la microcirculación, aunque la veracidad de este efecto permanece aún incierta (21)

EXPRESIÓN TISULAR DE LA CICLOOXIGENASA-1 Y 2



Las células expresan dos tipos diferentes de receptores transmembrana para el TNF, que se diferencian por su peso molecular : tipo I (p55-kda) y tipo II (p75 kda). Tanto el TNF alfa como el beta o Linfotoxina se unen de forma indistinta con ambos receptores celulares lo cual activa los mecanismos inflamatorios originados por estas citoquinas.

Por otro lado , la parte extracelular de estos receptores se vierte en la sangre, convirtiéndose en receptores solubles. Estos tienen gran importancia pues pueden unirse al TNF e impedir su unión al receptor celular .Así actúan como inhibidores naturales del TNF. De este modo pue-

den regular la actividad del TNF, y proteger de sus acciones perjudiciales.

La introducción en La clínica de los agentes biológicos anti Factor de Necrosis Tumoral Alfa (anti TNF alfa) ha constituido un hecho de gran relevancia. El inhibidor del receptor soluble del TNF-alfa, Etanercept (Embrex) y el anticuerpo quimérico monoclonal anti TNF, Infliximab. Con acciones contra el P75, y P55 respectivamente. El Etanercept (22) es una proteína dimerica de fusión consistente en dos copias recombinantes humanas del receptor P75, unidas a la porción Fc. de una IgG1 humana. Actúa uniéndose de forma específica a dos moléculas de TNF,

o Linfotóxina impidiendo por tanto la unión del TNF, con sus receptores de membrana. Ha mostrado resultados sumamente halagüeños en el manejo de pacientes con A.R. después de su aprobación en 1998. En un estudio realizado con Etanercept, en 234 pacientes por 6 meses de tratamiento, los resultados arrojaron significativa mejoría con respuestas ACR-20 y 50%. De igual modo otros trabajos han mostrado su eficacia y seguridad.(23)(24) Luego de los ensayos Internacionales efectuados su aplicación se ha extendido a múltiples países del mundo, No obstante han sido señaladas las infecciones graves e incluso casos de muerte como posibles efectos adversos durante su uso .

El Infliximab por su parte es un anticuerpo monoclonal IgG, quimérico con 75% de participación humana y 25% de ratón. La porción de ratón contiene el sitio de unión para el TNF, mientras la porción humana es la responsable de la función efectora(25) Aprobado por la FDA, en 1999 para su uso en humanos.

Las citoquinas se cree que juegan múltiples papeles en la patogénesis de la AR. Comenzando con la activación de células presentadoras de antígenos y de células T. Así, mantienen y perpetúan la respuesta inmune interactuando con nuevas células que tienen adecuados receptores en su superficie. De este modo se considera que las citoquinas tienen una activa presencia en la sinovial articular con carácter proinflamatorio y estrechamente ligadas al proceso de la enfermedad. En ese contexto se cree que el TNF, juega un rol central en la cascada inflamatoria de ahí que su control resulte imprescindible.

De igual modo existen estudios como el ATTRACT. Estudio anti-TNF, en A. Reumatoide con tratamiento concomitante) realizados con un adecuado diseño, que evaluaron la eficacia y seguridad del Infliximab a las 30 y 54 semanas. Su capacidad como modificador parece haber sido probada, así como la existencia de efectos antiinflamatorios pudiendo asociarse a otras drogas modificadoras como la sulfazalazina y el

metotrexate.(25)(26). Estos trabajos acreditan la positiva respuesta terapéutica en el tratamiento con Infliximab y la posibilidad de detener la progresión radiológica de la enfermedad.

En suma parece ser que el abordaje terapéutico con drogas anti TNF, basados en el conocimiento que existe acerca de la patogenia de la A.R, resulta altamente promisorio. Se ha señalado no obstante que probablemente se desarrollen anticuerpos contra la porción murina del Infliximab y esta inmunogenicidad ó desarrollo de anticuerpos anti quiméricos humanos (HACA) pueden limitar la duración del tratamiento.(27)

Se ha sugerido que la asociación con dosis bajas de metotrexate en combinación con el Remicade (Infliximab) puede ejercer un efecto inmunosupresor resultante en una disminución de la respuesta HACA.

La Leflunomida es una droga ampliamente usada en el tratamiento de la A.R. , en la actualidad. Se trata de un derivado isoxazólico el cual es rápidamente convertido en un metabolito activo capaz de inhibir la proliferación de linfocitos T y B implicados en la patogenia de la A.R. Su acción farmacológica va dirigida a inhibir la enzima Dihidro-Orotato deshidrogenasa (DHODH) que cataliza un paso clave en la síntesis de novo de bases nucleicas pirimidínicas. (28) Este fármaco cobra gran interés dada su mecanismo diferente de acción. En un estudio realizado controlado con placebo más metotrexate de 266 pacientes tratados se constató que el 46.2% del grupo de estudio versus el 19.5% en el grupo placebo metotrexate obtuvieron una respuesta ACR 20. Para respuestas ACR 50 y ACR 70, alcanzaron 26% y 10% respectivamente el grupo tratado con Leflunomida contra 6% y 2% respectivamente para el grupo control. (29)

Según datos publicados la Leflunomida puede causar como efectos adversos daño hepático, eventos hematológicos y reacciones en piel por lo cual debe ser estrechamente monitorizada regularmente. Leflunomida.(ARAVA), fue aprobada por la Foods and Drugs en 1998, y por la EMEA

Europea en 1999 por lo cual está comercializada en E.U. y todos los estados miembros .

Estos apuntes nos llaman a la reflexión y establecer como norma un estrecho seguimiento y control de nuestros pacientes sometidos a tratamientos con las nuevas modalidades terapéuticas sin que implique que debemos renunciar a la posible consecución de muy buenos resultados que potencialmente nos ofrecen .

El criterio general que proponemos con la probabilidad de no contar con un absoluto consenso en el enfoque terapéutico actual de la A.R., se centra en realizar una juiciosa y profunda evaluación de los pacientes que contemple determinar el nivel de actividad de la enfermedad, su status y capacidad funcional, resultados del Cuestionario de Evaluación de Salud (HAQ) y factores pronósticos para imponer una temprana intervención terapéutica juiciosamente agresiva con las drogas de mayor aceptación, probadas y de eficacia con capacidad al menos promisorias de detener la progresión clínico-radiológica de la enfermedad ya sea a modo de monoterapia ó en asociación aprovechando las potencialidades que las actuales drogas ofrecen.

En suma hemos pasado revista a una relevante situación terapéutica en función de lograr alcanzar consistentes resultados en el manejo de pacientes aquejados por A.R.. Desde una óptica Piramidal en la cual transitábamos de un fármaco a otro con desesperante lentitud que redundaba en progresión de la discapacidad y daño articular, pasamos a los intentos por remodelar la pirámide; a los nuevos paradigmas que se ensayaron, hasta arribar a los nuevos fármacos y sustancias biológicas que nos abrieron nuevos horizontes y ofrecen mejores perspectivas en el pronóstico de los pacientes reumáticos.

Hasta que punto estos agentes biológicos con los cambios que introducen en la respuesta inmune normal alterarían el papel modulador del TNF endógeno sobre la resistencia contra los patógenos intracelulares, defensas contra los virus y parásitos, está por precisar .Si pueden pre-

disponer a una elevada tasa de infecciones por supresión ; o generar trastornos linfoproliferativos también está por determinarse. De todas formas precisamos de estudios controlados y de seguimiento a largo plazo que nos permitan en los próximos años arribar a certeras conclusiones en cuanto a su condición de fármacos modificadores del curso y progresión de la enfermedad además de contar con un amplio perfil de seguridad.

BIBLIOGRAFÍA

- 1-Kantor T G.:Order out of Chaos The Primary mission of the pyramid (edit.) J Rheumatol 1990; 17:1580-1581
- 2-Wilske K R, Healey L A: Remodeling the pyramid A concept whose time has come. J Rheumatol 1998; 16:565-67
- 3-Bensen W G, Bensen W, Adachi J D, Tugwell P X.:Remodeling the Pyramid: The therapeutic target of Rheumatoid Arthritis. J Rheumatol 1990; 17: 987-89
- 4-Fries J F: Reevaluating the therapeutic approach to rheumatoid arthritis: The Sawtooth strategy. J Rheumatol 1990; (supl-122) 17: 12-15
- 5-Carusi I, Santandrea S, Puttini P S, et al :Clinical, Laboratory and Radiographic features in early rheumatoid arthritis. J Rheumatol 17: 1263, 1990
- 6-Fuchs H A, Kaye J J, Callahan L F. Et al: Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within the first 2 years of diseases. J Rheumatol 16: 585;1989
- 7-Markenson J A: Worldwide trends in the socioeconomic impact and long-term prognosis of rheumatoid arthritis . Semin Arthritis Rheum 21:4, 1991
- 8-Wolfe F: 50 years of antihypertensive therapy: The prognosis of rheumatoid arthritis. J Rheumatol 17: 24, 1990
- 9-Kremer J M: The mechanism of action of methotrexate in rheumatoid arthritis : the searchcontinues. J Rheumatol. 1994; 21:1-5
- 10-Van Ede A, Loan R, Rood M. Et al: Effect of folic and folinic acid supplementation on toxicity

- and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, 48 week, clinical trial. *Arthritis Rheum* 1999; 42 (suppl 9): S380.
- 11-O'ÆDell J, Case L.: The treatment of rheumatoid arthritis in 1995. Results of a survey. *Arthritis Rheum* 1995; 38:S366
- 12-Tugwell P, Pincus T, Yocum D, et al: Combination therapy with ciclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. *N. Engl J Med* 333:137, 1995.
- 13-Feldson D T, Anderson J J, Meenan R F: The efficacy and toxicity of combination therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 37:1487, 1994.
- 14-Reyes Ilerena Gil A, Guibert toledano M, Hernández Martínez A.: Terapia combinada en la Artritis Reumatoide. *Rev. Archivos del C.I.A.R. Vol. X, 2-2000; 80-82.*
- 15-Wilkens R F: Prognostic staging for therapy of rheumatoid Arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 21: 40, 1991
- 16-Zippert: prognostic factors and diagnosis criteria in early rheumatoid Arthritis. *Scand J Rheumatol* 57:1, 1985
- 17-Xie W, Chipman J G, et al: Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991; 88: 2692-96
- 18-Fu J-Y, Masferrer J L, Serbert K, Raz A, Needleman P. The induction and suppression of prostaglandin H₂ synthase (cicloxygenase) in human monocytes. *J Biol Chem*. 1990; 265:16737-40
- 19-Fusetti G, Magni E. Et al: Tolerability of Nimesulide. *Epidemiological data. Drugs*. 1993; 46(suppl1):277-80
- 20-Engelhardt G, Homma D, et al . Anti-inflammatory, analgesic, antipiretic and related properties of Meloxicam, a new non-steroidal antiinflammatory agent with favorable gastrointestinal tolerance. *Inflamm Res*. 1995, 44:423-33.
- 21-Meade E A, Smith W L, Dewit D L: Differential inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase (cyclooxygenase) isoenzymes by aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J. Biol Chem* 1993; 268: 6610-4
- 22-EMBREL (Etanercept) Summary of product. Characteristics. Immunex Corporation, may 1999.
- 23-Knight D M, Trinh H, Le J. Et al . Construction and initial characterization of a mouse-human chimeric anti- TNF antibody. *Mol Immunol*. 1993, 30: 1443-52
- 24-Weimblat M E, Kremer J M, et al : A trial of Etanercept a recombinant TNF receptor FC fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving Methotrexate . *N Engl. J Med*. 1999; 340: 253-259.
- 25- Maini R N. Et al . Infliximab (quimeric anti-TNF monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate : a randomized phase III trial . ATTRACT study group. *Lancet* 1999; 354: 1932-39
- 26-Harriman G, Harper L K et al . Summary of clinical trials in rheumatoid arthritis using infliximab an anti TNF treatment. *Ann Rheum Dis*. 1999, 58 (suppl1) 161-164.
- 27-Moreland L W. Inhibitors of Tumor Necrosis Factor for Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 1999; 26 ,(Suppl 7) : 7-15
- 28-Manna S K, Aggarwal B B: The immunosuppressive metabolite Leflunomide (A 771726) dependent nuclear factor K B activation and gene expression. *J Immunol*; 1999; 162: 2095-2102.
- 29-Kremer J, Caldwell J, Cannon G. Et al : The combination of Leflunomida (LEF) and methotrexate in patients with active Rheumatoid Arthritis who are failing on methotrexate treatment alone: a double-blind placebo controlled (PLC) study. Program and abstracts from the 64th annual scientific meeting of the ACR. Oct. 29; 2000. Philadelphia, Pensilvania. Abstract 948