

Fármacos modificadores de la enfermedad para el tratamiento de la artritis reumatoide

Miguel Valverde Urrea.

Departamento de Ciencias del Mar y Biología Aplicada. Universidad de Alicante.

La Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología (European League Against Rheumatism, EULAR) ha publicado una guía para el manejo de la artritis reumatoide con fármacos modificadores de la enfermedad (FAMEs) tanto de origen biológico (FAMEs-b) como sintético (FAMEs-s).

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por una inflamación persistente de las articulaciones, que tan solo en Estados Unidos afecta a 1,3 millones de adultos. Esta inflamación crónica produce una destrucción articular progresiva que genera distintos grados de deformidad e incapacidad funcional⁽¹⁾. El tratamiento a nivel sintomático se realiza con glucocorticoides o antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). En el caso de los AINEs, no se detiene el progreso del daño en las articulaciones; además son conocidas sus reacciones adversas gastrointestinales, en especial en pacientes de edad avanzada, y las reacciones adversas cardiovasculares⁽²⁾. Por otro lado, los glucocorticoides mejoran los síntomas y disminuyen la progresión del daño en las articulaciones. Sin embargo, también tienen serias limitaciones, tan sólo se deben usar en las etapas iniciales de la enfermedad y durante cortos períodos de tiempo⁽³⁾.

Los FAMEs (como el metotrexato o la sulfasalacina) se postulan como fármacos clave en el manejo de la artritis reumatoide, pues detienen el avance de la enfermedad y pueden ser utilizados durante períodos de tiempo más largos. Tras el diagnóstico de la enfermedad se recomienda empezar inmediatamente con un FAMEs-s convencional. Un estudio sobre una cohorte de 121 pacientes comparó la remisión de la enfermedad tras iniciar el tratamiento en pacientes con menos de tres meses de evolución de la enfermedad frente a pacientes con enfermedad por tiempo superior a los 3 meses. El

primer grupo tuvo una remisión del 63.3% respecto al 27.5% del segundo grupo⁽⁴⁾. En pacientes con enfermedad activa se recomienda evaluar la respuesta al tratamiento cada 1-3 meses. En caso de que a los 3 meses la mejoría sea inferior al 50 %, se debe ajustar la dosis. Se recomienda ajustarla también a los 6 meses si no existe remisión sostenida en el tiempo o la enfermedad sigue muy activa.

Para iniciar un nuevo tratamiento, se recomienda utilizar metotrexato. En un estudio aleatorizado con 289 pacientes que fueron sometidos a 3 tratamientos que incluían este fármaco (metotrexato con dosis crecientes de prednisona, metotrexato con dosis decrecientes de prednisona, o metotrexato, sulfasalacina y dosis crecientes de prednisona), se encontró remisión equivalente en la AR en todos los grupos. No obstante, el metotrexato administrado con dosis decrecientes de prednisona mostró un riesgo significativamente menor de efectos adversos⁽⁵⁾. En caso de que la enfermedad no mejore al tratar a los pacientes con FAME-s, se recomienda añadir un FAME-b, como los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) o los inhibidores de la vía de las JAK-STAT (del inglés "Janus kinase-Signal Transducer & Activator of Transcription"). En un estudio aleatorizado en pacientes mayores de 50 años con al menos un factor de riesgo cardiovascular, se dividió a los pacientes en dos grupos: un grupo que fue tratado con tofacitinib (un inhibidor de quinasas Jano, JAK) y otro grupo tratado con inhibidores de

TNF. Se encontró que, a los cuatro años, un mayor porcentaje de pacientes tratados con tofacitinib tuvo algún episodio cardiovascular respecto a los tratados con inhibidores de TNF (3.4% vs 2.5%). Además, un mayor porcentaje de pacientes tratados con tofacitinib (4,2%) presentó algún tipo malignidad en comparación a los pacientes tratados con inhibidores de TNF (2.9%)⁽⁶⁾. No obstante, los inhibidores de JAK se pueden usar en pacientes menores de 65 años, no fumadores y sin riesgo de padecer eventos cardiovasculares o cáncer. Estos fármacos también presentan efectos secundarios importantes. El metotrexato puede causar nefrotoxicidad, citopenia, efectos gastrointestinales y daño hepático o pulmonar, entre otros⁽⁷⁾.

Actualmente, la guía del Colegio Americano de Reumatología (ACR) recomienda iniciar el tratamiento de la AR con un FAME-s sin glucocorticoides, ya que consideran que los riesgos de efectos secundarios graves pueden superar a los beneficios del tratamiento conjunto⁽⁸⁾. En cambio, la EULAR recomienda iniciar el tratamiento con glucocorticoides a corto plazo y cambiar a FAME-s lo más rápido posible⁽⁹⁾. En ambas guías se recomienda monitorizar la enfermedad y limitar el uso de los esteroides. La EULAR recomienda el metotrexato como tratamiento inicial (mientras que la ACR recomienda la hidroxicloroquina) y destaca los riesgos del uso de inhibidores del receptor JAK. También se recomienda añadir un FAME-b si no se consigue una mejora adecuada con el tratamiento con un FAME-s.

Aún queda trabajo por hacer para encontrar el tratamiento óptimo de la artritis reumatoide, como estudiar las dosis óptimas de glucocorticoides y sus riesgos, así como los riesgos asociados a los inhibidores del receptor JAK. También hay que estudiar la discontinuación de los FAMAs-s para poder minimizar las dosis de fármaco empleadas en el tratamiento a la vez que se obtiene la máxima mejoría.

BIBLIOGRAFÍA

- Xu Y, Wu Q. Prevalence trend and disparities in rheumatoid arthritis among US adults, 2005-2018. *J Clin Med*. 2021;10(15):3289.
- Hariforoosh, S., Asghar, W., & Jamali, F. (2013). Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 16(5), 821-847.
- Makol, A., Davis III, J. M., Crowson, C. S., Thorneau, T. M., Gabriel, S. E., & Matteson, E. L. (2014). Time trends in glucocorticoid use in rheumatoid arthritis: results from a population-based inception cohort, 1980-1994 versus 1995-2007. *Arthritis care & research*, 66(10), 1482-1488.
- Bosello, S., Fedele, A. L., Peluso, G., Gremese, E., Tulusso, B., & Ferraccioli, G. (2011). Very early rheumatoid arthritis is the major predictor of major outcomes: clinical ACR remission and radiographic non-progression. *Annals of the rheumatic diseases*, 70(7), 1292-1295.
- Stouten, V., Westhovens, R., Pazmino, S., De Cock, D., Van der Elst, K., Joly, J., & Verschuere, P. (2019). Effectiveness of different combinations of DMARDs and glucocorticoid bridging in early rheumatoid arthritis: two-year results of CareRA. *Rheumatology*, 58(12), 2284-2294.
- Ytterberg, S. R., Bhatt, D. L., Mikuls, T. R., Koch, G. G., Fleischmann, R., Rivas, J. L., Germino, R., Menon, S., Sun, Y., Wang, C., Shapiro, A. B., Kanik, K. S., & Connell, C. A. (2022). Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*, 386(4), 316-326.
- Wang, W., Zhou, H., & Liu, L. (2018). Side effects of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: A systematic review. *European journal of medicinal chemistry*, 158, 502-516.
- Fraenkel, L.; Bathon, J. M.; England, B. R.; St. Clair, E. W.; Arayssi, T.; Carandang, K.; Deane, K. D.; Genovese, M.; Huston, K. K.; Kerr, G.; Kremer, J.; Nakamura, M. C.; Russell, L. A.; Singh, J. A.; Smith, B. J.; Sparks, J. A.; Venkatachalam, S.; Weinblatt, M. E.; Al-Gibbawi, M.; Baker, J. F.; Barbour, K. E.; Barton, J. L.; Cappelli, L.; Chamseddine, F.; George, M.; Johnson, S. R.; Kahale, L.; Karam, B. S.; Khamis, A. M.; Navarro-Millán, I.; Mirza, R.; Schwab, P.; Singh, N.; Turgunbaev, M.; Turner, A. S.; Yaacoub, S.; Akl, E. A. (2021). 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, 73(7), 1108-1123.
- Smolen, J. S.; Landewé, R. B. M.; Bergstra, S. A.; Kerschbaumer, A.; Sepriano, A.; Aletaha, D.; Caporali, R.; Edwards, C. J.; Hyrich, K. L.; Pope, J. E.; de Souza, S.; Stamm, T. A.; Takeuchi, T.; Verschuere, P.; Winthrop, K. L.; Balsa, A.; Bathon, J. M.; Buch, M. H.; Burmester, G. R.; Buttgeit, F.; Cardiel, M. H.; Chatzidionysiou, K.; Codreanu, C.; Cutolo, M.; den Broeder, A. A.; El Aoufy, K.; Finckh, A.; Fonseca, J. E.; Gottenberg, J.-E.; Haavardsholm, E. A.; Iagnocco, A.; Lauper, K.; Li, Z.; McInnes, I. B.; Mysler, E. F.; Nash, P.; Poor, G.; Ristic, G. G.; Rivellese, F.; Rubbert-Roth, A.; Schulze-Koops, H.; Stoilov, N.; Strangfeld, A.; van der Helm-van Mil, A.; van Duuren, E.; Vliet Vlieland, T. P. M.; Westhovens, R.; van der Heijde, D. (2023). EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Annals of the rheumatic diseases*, 82(1), 3-18.