

Los otros fármacos modificadores de enfermedad (FAME) clásicos en la artritis reumatoide, ¿debemos olvidarlos?

R. Sanmartí Sala

Unidad de Artritis. Servicio de Reumatología. Instituto Clínico del Aparato Locomotor. Hospital Clínico. Barcelona.

De una manera excesivamente simplista, se podría resumir la estrategia actual del tratamiento de la artritis reumatoide (AR) según el siguiente esquema: introducción precoz (en el mismo momento de realizado el diagnóstico) de un fármaco modificador de la enfermedad (FAME), con preferencia el metotrexato, por su aparente mejor perfil de eficacia/toxicidad, aunque con un competidor directo como la leflunomida y, en caso de ineficacia, la siguiente escala terapéutica a considerar sería la introducción de los tratamientos biológicos dirigidos contra el TNF- α (infliximab o etanercept). Bajo este prisma, los denominados FAME clásicos, que se han utilizado en estas últimas décadas, perderían parte o quizá todo el protagonismo que habían adquirido anteriormente en el tratamiento de la AR. En esta breve revisión intentaremos reflexionar si deberíamos olvidar completamente a los FAME clásicos.

El metotrexato se constituye como el FAME con mejor perfil de eficacia/toxicidad

Antes que nada deberíamos definir a qué FAME clásicos nos estamos refiriendo. No se incluirán en este análisis la azatioprina, la penicilamina y el auranofin, que por distintas razones prácticamente ya no se utilizan en el tratamiento de la AR. Tampoco se va a hablar de los fármacos citotóxicos, como la ciclofosfamida o el clorambucil, que sólo tendrían su indicación en algunas complicaciones graves de la AR, como la amiloidosis secundaria o la vasculitis sistémica. En definitiva, se incluirán en esta reflexión la salazopirina (o sulfasalazina), los antimaláricos (cloroquina e hidroxycloquina) y las sales de oro por vía parenteral (aurotiomalato sódico). Siempre que se hace referencia a la relación eficacia/toxicidad de los distintos FAME clásicos, se

cita el metaanálisis de Felson et al¹, publicado en el año 1990. En este artículo, los autores apuntaban que no existían diferencias notables en cuanto a eficacia de los distintos FAME analizados, aunque la hidroxycloquina y el auranofin resultaban algo menos eficaces. En cambio, sí parecían existir diferencias en cuanto a su toxicidad. Los menos eficaces eran también los menos tóxicos, pero entre los más eficaces (penicilamina, oro intramuscular, salazopirina y metotrexato), los dos últimos eran menos tóxicos, por lo que serían los más recomendables para el tratamiento de la AR. No cabe duda de que en las dos últimas décadas se han producido cambios significativos en la preferencia de uso de los distintos FAME. Mientras que al inicio de la década de los ochenta el oro y la penicilamina eran los FAME más prescritos, a partir de la mitad de esta misma década, el metotrexato empezó a alcanzar el máximo protagonismo con su consolidación posterior en los últimos años, constituyéndose como el verdadero patrón de referencia. De esta manera, en especial en algunas poblaciones como la americana, el uso del oro intramuscular ha pasado a ser testimonial².

Una de las principales razones aducidas para considerar el metotrexato como el mejor FAME es que, a igual eficacia que otros FAME, sería más eficiente en la práctica clínica, ya que los pacientes que inician el tratamiento con metotrexato mantienen este fármaco durante más tiempo que los otros FAME clásicos. Un metaanálisis reciente sobre 110 estudios, que incluye tanto ensayos clínicos controlados con distintos FAME como estudios observacionales, confirma esta opinión³. En dicho metaanálisis, la supervivencia del tratamiento con FAME a los 5 años fue significativamente superior con metotrexato (36%) que con oro o salazopirina (23 y 22%, respectivamente). Algunos estudios elevan esta tasa de supervivencia de metotrexato a los 5 años a casi el 50%⁴. Así pues, se asume que si los pacientes toman metotrexato durante más tiempo que otros FAME es porque primero conserva mejor su eficacia a lo largo del tiempo, es mejor tolerado o ambas cosas.

Correspondencia: Dr. R. Sanmartí Sala.
Unidad de Artritis. Servicio de Reumatología.
Instituto Clínico del Aparato Locomotor. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08015 Barcelona.
Correo electrónico: rsanmarti@clinic.ub.es

Los otros FAME clásicos: una breve revisión crítica

En un análisis de la base de datos Cochrane sobre revisiones sistemáticas de la eficacia de los FAME clásicos (salazopirina, oro parenteral y antimaláricos) se confirma que estos FAME son claramente más eficaces que el placebo para controlar la actividad inflamatoria de la enfermedad. No obstante, el número de estudios incluidos en estas revisiones es relativamente escaso y todos de corta duración⁵⁻⁷. En dicha revisión, no obstante, los autores no logran responder si estos FAME clásicos son capaces de mejorar de forma sustancial la función física o la progresión radiológica. Sin embargo, si hacemos el mismo análisis con el metotrexato, la situación no parece muy distinta; en los 5 estudios analizados, con una duración entre 14-18 semanas y un total de 300 pacientes analizados, se concluye que el metotrexato produce un beneficio clínico sustancial, pero existirían dudas sobre su efecto sobre la discapacidad y el enlentecimiento del daño estructural articular⁸. No obstante, está bien asumido que el metotrexato es un FAME eficaz no sólo capaz de disminuir de forma significativa la actividad inflamatoria de la enfermedad, sino también para mejorar la función y enlentecer la progresión radiológica. Estas evidencias científicas, para los que se emplea una metodología más moderna que incluye medidas de desenlace estandarizadas y consensuadas, provienen muchas veces de ensayos clínicos donde el metotrexato se configura como el perfecto comparador. Así, los estudios de registro de la leflunomida han evidenciado que no sólo este fármaco es eficaz, sino que el metotrexato⁹ (y en este caso también la salazopirina¹⁰) son también claramente superiores al placebo en cuanto a mejoría de la discapacidad y la progresión radiológica. La misma reflexión podría hacerse después de los estudios comparativos con terapia biológica entre metotrexato y etanercept en la AR de inicio reciente¹¹.

Antimaláricos/sulfasalazina

Como se ha comentado con anterioridad, los antimaláricos tendrían una eficacia algo menor que los otros FAME clásicos, pero también serían menos tóxicos. La complicación más temida, la retinopatía, sería excepcional si el paciente sigue las dosis recomendadas. Algunos autores han sugerido que podría ser el FAME de elección en las AR de carácter leve. El problema radica, no obstante, en la definición de AR leve. Un estudio demuestra el beneficio de los antimaláricos en pacientes con AR con artritis confinada a pequeñas articulaciones y escasos signos biológicos de inflamación¹². Sin embargo, existen importantes dudas sobre si la estrategia terapéutica inicial de la AR debe establecerse según factores pronósticos, ya que es imposible efectuar

una predicción de la respuesta al tratamiento y la evolución posterior de la enfermedad en función de estas variables pronósticas iniciales¹³.

Los antimaláricos son uno de los FAME que más se utilizan en tratamientos combinados. No obstante, no existen evidencias científicas claras de que aporten una ventaja sustancial a la monoterapia. Sólo la llamada triple terapia (combinación de metotrexato más hidroxiclороquina más salazopirina) ha demostrado una superioridad manifiesta a la monoterapia (con metotrexato) o al propio tratamiento combinado hidroxiclороquina más salazopirina¹⁴.

Por otra parte, los antimaláricos han resultado útiles en el tratamiento del reumatismo palindrómico^{15,16} y pueden utilizarse en aquellas situaciones, no excepcionales en la práctica diaria, de pacientes con poliartritis en que se plantea en un momento determinado el diagnóstico diferencial con una enfermedad autoinmunitaria sistémica, como el lupus eritematoso sistémico y el síndrome de Sjögren.

La sulfasalazina o salazopirina sigue siendo uno de los FAME más utilizados en la práctica clínica (aunque posiblemente menos en nuestro país) y en muchas guías de manejo y tratamiento de la AR se recomienda su uso, sobre todo en la AR no grave¹⁷. Su eficacia sería comparable, o quizás algo inferior, a la de la leflunomida¹⁰ y similar a la del metotrexato con dosis de 7,5-15 mg/semanales¹⁸. Fuera de la triple terapia que se ha comentado, no existen evidencias claras de que su asociación con metotrexato represente una ventaja sustancial a la monoterapia^{18,19}. En el metaanálisis de Maetzel et al³, la salazopirina se abandonaba con mayor frecuencia que el oro y el metotrexato por falta de eficacia.

Oro intramuscular

Como comentó Wolfe en 1993²⁰, el caso del oro intramuscular en la AR es realmente curioso. Este fármaco, que se empezó a utilizar en la década de los treinta, sigue todavía vigente, aunque ha perdido el papel preponderante que desempeñó hasta la mitad de la década de los ochenta. Es evidente que la introducción de nuevos FAME, en especial del metotrexato, explicaría parte de esta situación. A principio de la década de los noventa, el oro fue objeto de grandes críticas. Algunos comentarios editoriales llevaban títulos tan demostrativos como «requiem» por el oro, donde se concluía que el oro intramuscular era una terapia empírica, tóxica e ineficaz²¹. Sin duda, parte importante de esta situación debe atribuirse al estudio de Epstein et al²²; en dicho estudio observacional realizado en los EE.UU. en 822 pacientes con AR evolucionada, extraídos de la comunidad, se observó que después de 5 años de seguimiento, los que habían recibido más de 2 años de crisoterapia no estaban mejor que un grupo control (que recibían otros FAME); su conclusión: el oro es inefectivo. A pesar de que las conclusio-

nes del estudio fueron cuestionadas de forma razonada²³, tuvieron una cierta influencia en la comunidad reumatológica. En España, y según datos aportados por el estudio sobre el manejo de la AR (emAR), las sales de oro perdieron su principal protagonismo sobre todo a partir del 1993²⁴. Desde entonces, su uso ha ido disminuyendo gradualmente; sin embargo, en el estudio EMECAR se observó que todavía el 20% de pacientes con AR de menos de 2 años de evolución recibían aurotiomalato en nuestro país.

La escasa presencia del oro puede también evidenciarse en su bajo protagonismo en algunas guías de práctica clínica de la AR. Así, por ejemplo, en la renovada guía de la ACR, publicada recientemente, las sales de oro tiene un papel anecdótico¹⁷. Sin embargo, en la guías de la SER (GUIPCAR) conservan todavía cierto papel como tratamiento inicial de la AR²⁵.

¿Estaría justificado que los reumatólogos elimináramos definitivamente las sales de oro del arsenal terapéutico de la AR? Se ha postulado que las sales de oro, a pesar de ser eficaces, tienen un elevado perfil de toxicidad que limita su uso, y de hecho, una mayoría de pacientes tienen que abandonarlo por efectos adversos (generalmente dermatitis y estomatitis) en especial durante los primeros 3 años de tratamiento²⁶. Por otra parte, el inicio de su acción beneficiosa se observaría más tarde que con otros FAME y también, como se ha comentado, existen dudas acerca de su efecto sobre la progresión del daño estructural. En este sentido, los estudios de Rau pueden aportar datos interesantes. Este reumatólogo alemán realizó un ensayo clínico comparativo, aleatorizado y doble ciego, entre oro intramuscular y metotrexato (éste, a dosis de 15 mg/semana por vía intramuscular) a un año de seguimiento²⁷, con extensión abierta a 3 años²⁸ y posteriormente hasta 6 años²⁹. De forma resumida éstos son sus resultados. Al cabo de un año de seguimiento, los pacientes con oro obtienen el mismo beneficio clínico que los tratados con metotrexato, aunque el índice de remisiones es más alto con oro (el 24 frente a 11,5%). La eficacia clínica se observa por igual con ambos fármacos ya a los 3 meses de iniciada la terapia. Tampoco se observan diferencias en la tasa de progresión radiológica a un año entre ambos tratamientos³⁰. A los 3 años de seguimiento seguían sin observarse diferencias en la eficacia entre ambos fármacos, con un índice de remisiones muy alto con ambos (oro: 32%, metotrexato: 30%). No obstante, el 61% de los pacientes tratados con oro abandonó la medicación durante estos 3 años (la mayoría por efectos adversos), por el 38% de los tratados con metotrexato (la mayoría por ineficacia). Éste es, sin duda, el gran problema del oro intramuscular. En el metaanálisis de Maetzel et al³ se confirma nuevamente que los abandonos por toxicidad se observan con mayor frecuencia que con

otros FAME, como el metotrexato o la salazopirina. No obstante ¿debe considerarse el abandono de la crisoterapia por toxicidad como sinónimo de fracaso terapéutico? Probablemente no, ya que en el análisis a 6 años de los pacientes que abandonaron el oro se confirma que muchos de ellos siguen en remisión o con una baja actividad clínica durante meses o años, circunstancia que no se produce en los que abandonaron el metotrexato²⁹.

A pesar de... los FAME clásicos pueden ser todavía útiles

A pesar de que conocemos poco el mecanismo de acción de estos FAME clásicos, de su eficacia limitada, de su perfil de toxicidad, y de la relativa falta de evidencia científica siguiendo metodología moderna y de medidas fiables de respuesta a la terapia, a pesar de su descrédito progresivo (en buena parte porque se constituyeron en núcleo fundamental de la vilipendiada estrategia piramidal y, por tanto, se introducían de manera tardía), del escaso interés de la industria farmacéutica por estos FAME clásicos, del papel central del metotrexato como FAME de referencia, que casi nadie discute, pero que no constituye en absoluto la panacea, de la aparición durante estos últimos años de nuevos FAME eficaces como la leflunomida, y a pesar de las potentes terapias biológicas que abren nuevas esperanzas en el control de la enfermedad, creemos que, hoy por hoy, todavía no podemos dejar en el olvido a estos otros FAME clásicos.

Bibliografía

1. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis. Results of two metaanalyses. *Arthritis Rheum* 1990;33:1499-61.
2. Ward MM, Fries JF. Trends in antirheumatic medication use among patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998; 25:408-16.
3. Maetzel A, Wong A, Strand V, Tugwell P, Wells G, Bombardier C. Meta-analysis of treatment termination rates among rheumatoid arthritis patients receiving disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Rheumatol* 2000;39:975-81.
4. De la Mata J, Blanco FJ, Gómez-Reino JJ. Survival analysis of disease modifying antirheumatic drugs in Spanish rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 1995;54:881-5.
5. Clark P, Tugwell P, Mennet K, Bombardier C, Shea B, Wells G, et al. Injectable gold for rheumatoid arthritis (Cochrane Review). Oxford: The Cochrane Library, Issue 1, 2002.
6. Suárez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Homik J, Wells G, Tugwell P. Antimalarials for treating rheumatoid arthritis. (Cochrane Review). Oxford: The Cochrane Library, Issue 1, 2002.
7. Suárez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Sulfasalazine for treating rheumatoid arthritis. (Cochrane Review). Oxford: The Cochrane Library, Issue 1, 2002.
8. Suárez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. (Cochrane Review). Oxford: The Cochrane Library, Issue 1, 2002.

9. Sharp JT, Strand V, Leung H, Hurley F, Loew-Friedrich I. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis: results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Arthritis Rheum* 2000;43:495-505.
10. Scott DL, Smolen JS, Kalden JR, Van de Putte LB, Larsen A, Kvien TK, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide: two year follow up of a double blind, placebo controlled trial versus sulfasalazine. *Ann Rheum Dis* 2001;60:913-23.
11. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1586-93.
12. Davis MJ, Dawes PT, Fowler PD, Clarke S, Fisher J, Shadforth MF. Should disease-modifying agents be used in mild rheumatoid arthritis? *Br J Rheumatol* 1991;30:451-4.
13. Young A, van der Heijde DMFM. Can we predict aggressive disease? *Baill Clin Rheumatol* 1997;11:27-48.
14. O'Dell J, Haire CE, Erikson N, Drymallysky W, Palmer W, Eckhoff P, et al. 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.
15. Youssef W, Yan A, Russell AS. Palindromic rheumatism: a response to chloroquine. *J Rheumatol* 1991;18:35-7.
16. González-López L, Gámez-Nava JI, Jhangri G, Russell AS, Suárez-Almazor ME. Decreased progression to rheumatoid arthritis or other connective tissue diseases in patients with palindromic rheumatism treated with antimalarials. *J Rheumatol* 2000;27:41-6.
17. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. 2002 update. *Arthritis Rheum* 2002;46:328-6.
18. Dougados M, Combe B, Cantagrel A, Goupille P, Olive P, Schattenkirchner M, et al. Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled, double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components. *Ann Rheum Dis* 1999;58:220-5.
19. Haagsma CJ, Van Riel PL, De Jong AJ, Van de Putte LB. Combination of sulphasalazine and methotrexate versus the single components in early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled, double-blind, 52 week clinical trial. *Br J Rheumatol* 1997;36:1082-8.
20. Wolfe F. The curious case of intramuscular gold. *Rheum Dis Clin North Am* 1991;19:173-87.
21. Fernández-Herlihy L. Requiem for gold [editorial]. *Ann Intern Med* 1991;114:993-4.
22. Epstein WV, Hence CJ, Yelin EH, Katz PP. Effect of parenteral administered gold therapy on the course of adult rheumatoid arthritis. *Ann Int Med* 1991;114:437-44.
23. Pincus T, Wolfe F. Treatment of rheumatoid arthritis: challenges to traditional paradigms [editorial]. *Ann Int Med* 1991;115:825-7.
24. Hernández-García C, González Álvaro I, Villaverde García V, Varghas Castrillón E. Estudio sobre el manejo de la artritis reumatoide (emAR). Madrid: Sociedad Española de Reumatología, 2001.
25. Grupo GUIPCAR. Guía de práctica clínica para el manejo de la artritis reumatoide en España. Madrid: Sociedad Española de Reumatología, 2001.
26. Bendix G, Bjelle A. A 10 year follow up of parenteral gold therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1996;55:169-76.
27. Rau R, Herborn G, Menninger H, Blechsmidt J. Comparison of intramuscular methotrexate and gold sodium in the treatment of early erosive rheumatoid arthritis: 12 month data of a double-blind parallel study of 174 patients. *Br J Rheumatol* 1997;36:345-52.
28. Menninger H, Herborn G, Sander O, Blechsmidt J, Rau R. A 36 month comparative trial of methotrexate and gold sodium thiomalate in the treatment of early active and erosive rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1998;37: 1060-8.
29. Sander O, Herborn G, Bock E, Rau R. Prospective six year follow up of patients withdrawn from a randomized study comparing parenteral gold salt and methotrexate. *Ann Rheum Dis* 1999;58:281-7.
30. Rau R, Herborn G, Menninger H, Sanghai O. Progression in early erosive rheumatoid arthritis: 12 month results from a randomized controlled trial comparing methotrexate and gold sodium thiomalate. *Br J Rheumatol* 1998;37:1220-6.