

## Tratamiento de la artritis reumatoide con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME): ciclosporina A

E. Girona Quesada

Sección de Reumatología. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria.

La ciclosporina A (CsA) es un péptido aislado a partir de los hongos *Tolypocladium inflatum* y *Cylindrocarpon lucidum*, con un alto y específico efecto inmunodepresor<sup>1,2</sup>, de probada utilidad en el tratamiento del rechazo en los trasplantes.

Desde su primer uso en humanos en 1978 en la prevención del rechazo agudo en el trasplante de órganos, el valor terapéutico de la ciclosporina se ha extendido a otros trastornos clínicos que cursan con alteraciones en el sistema inmunitario: psoriasis, dermatitis atópica, síndrome nefrótico, uveítis, síndrome de Behcet, artropatía psoriásica y artritis reumatoide (AR).

La ciclosporina A es una sustancia altamente lipofílica que actúa sobre una enzima intracelular, la calcineurina, la cual tiene importantes funciones reguladoras en la transcripción nuclear de los linfocitos T<sup>3,4</sup>, con capacidad para inhibir la secreción de IL-2, IL-3, IL-4 e IFN- $\gamma$ <sup>2,5</sup>.

A través de la función reguladora que ejercen los linfocitos T sobre los macrófagos y otras células inmunitarias, se detiene la producción de TNF- $\alpha$  o la inducción de los antígenos de clase II necesarios para la presentación del antígeno por parte del macrófago a otras células<sup>5</sup>.

Se han realizado y publicado numerosos ensayos clínicos en los que se demuestra la eficacia de la CsA. Uno de los primeros estudios fue el liderado por Tugwell<sup>6</sup>. Se trataba de un estudio multicéntrico controlado, doble ciego, con CsA y placebo. En él se incluyeron a 144 pacientes con AR que no habían respondido a otros tratamientos de segunda línea, incluyendo metotrexato. Tugwell observó una clara superioridad de la CsA en los índices articulares.

Otro de los estudios básicos que analizan la eficacia de la CsA en la AR es el de Forre<sup>7</sup>. Este trabajo destaca por ser el primero en el que se constata de forma significativa el efecto beneficioso de la CsA sobre las alteraciones radiológicas por el método de Larsen<sup>8</sup> y el número de erosiones.

Pasero et al<sup>9</sup>, en un estudio amplio que incluyó a 361 pacientes, compararon, de forma prospectiva,

abierta y controlada, la CsA frente a otros fármacos de segunda línea. En la valoración realizada a los 12 meses observaron una reducción significativa del número de erosiones y del daño articular en el grupo tratado con CsA.

En el metaanálisis realizado por The Cochrane Library<sup>10</sup> se concluye que la CsA tiene un importante efecto beneficioso en los pacientes con AR progresiva.

Aunque está demostrada la eficacia de la CsA en monoterapia para la AR, se ha observado que su eficacia es mayor cuando se emplea en terapia combinada. Bensen et al<sup>11</sup> publicaron dos estudios piloto en los que se añadió ciclosporina a los regímenes terapéuticos de pacientes que habían respondido parcialmente a metotrexato u oro, y a los que se les había suspendido el tratamiento al cabo de 2 meses. En los resultados se observaron mejorías significativas del recuento de articulaciones, la fuerza de presión y la puntuación del dolor, sin aumento significativo de los efectos adversos.

El estudio que marcó un punto de inflexión en la aplicación terapéutica de la ciclosporina en el tratamiento de la AR fue el publicado por Tugwell et al<sup>12</sup> en 1995. Este estudio se realizó de forma prospectiva, controlada, doble ciego, en 148 pacientes con AR. El objetivo era comparar la eficacia y seguridad en un grupo de pacientes tratados con metotrexato más CsA frente a otro con metotrexato en monoterapia, durante 6 meses. En las variables analizadas se observó una mejoría significativa en los índices articulares, valoración global por parte del paciente y médico, y el grado de discapacidad según el Health Assessment Questionnaire (HAQ). El 48% de los pacientes tratados con ciclosporina presentaron una mejoría clínica significativa según criterios ACR frente al 16% de los tratados con placebo. Las frecuencias y las causas de los efectos adversos fueron similares a las descritas con metotrexato o ciclosporina en monoterapia. El estudio se prolongó 6 meses más de forma abierta, sustituyendo el placebo por ciclosporina. Este trabajo se publicó en *Arthritis and Rheumatism*<sup>13</sup> en 1997, y concluye que la mejoría obtenida en los primeros 6 meses se mantiene y los pacientes a los cuales se les añadió ciclosporina alcanzaron un grado de mejoría similar al del grupo inicial de la combinación, sin que se observaran efectos adversos importantes.

Correspondencia: Dr. E. Girona Quesada.  
Sección de Reumatología.  
Hospital Universitario Insular de Gran Canaria.  
Avda. Dr. Pasteur, s/n. 35016 Las Palmas.

Globalmente podemos predecir que existe evidencia científica suficiente de que el tratamiento combinado con CsA y metotrexato es una buena alternativa terapéutica en el tratamiento de la AR. Los temores de que la toxicidad renal llegase a ser excesiva no se han confirmado; tampoco se ha demostrado la posibilidad de hepatotoxicidad aditiva de los dos fármacos en la práctica clínica<sup>14</sup>.

A continuación se presentan los resultados preliminares de un reciente estudio clínico que confirman las conclusiones de estudios anteriores pero en pacientes con AR de menor tiempo de evolución (< 4 años). Cabe resaltar que el tiempo medio de evolución de la AR de los pacientes del ensayo de Tugwell era de aproximadamente 10 años.

A este estudio se le conoce con las siglas de NAME IT (Neoral® And Methotrexate Early Intervention Trial). Se trata de un ensayo prospectivo, multicéntrico, internacional, controlado y doble ciego. El ensayo se diseñó con los objetivos de comparar la eficacia, seguridad e impacto en la calidad de vida del metotrexato + sandimmun Neoral® frente a metotrexato + placebo, en sujetos con AR activa de corta evolución (< 4 años) y que respondían inadecuadamente a monoterapia con metotrexato. Se consideró como respuesta inadecuada a metotrexato  $\geq 6$  articulaciones inflamadas tras  $\geq 3$  meses de metotrexato en monoterapia. La duración del ensayo fue de 48 semanas.

Para valorar la eficacia se utilizaron las variables incluidas en los criterios ACR20, la seguridad mediante la incidencia de efectos adversos y la calidad de vida mediante los cuestionarios de salud SF-36 y EQ-5D. También se practicó radiografía de manos y pies al inicio y al final del estudio, que se valoraron según el índice de Larsen.

El total de la muestra fue de 304 pacientes, 150 en el grupo metotrexato + sandimmun Neoral® y 154 en el grupo metotrexato + placebo. La edad media de los pacientes fue de 50 años y la duración media de la enfermedad de 30 meses. No se detectaron diferencias significativas al inicio entre los 2 grupos en cuanto a datos demográficos o de actividad de la AR. Las valoraciones estadísticas de los resultados se realizaron según el método de intención de tratar. La tasa de abandonos fue similar en ambos grupos ( $\approx 25\%$ ), aunque las causas fueron diferentes: en el grupo metotrexato + sandimmun Neoral® lo hicieron en mayor medida por efectos adversos, mientras que en el grupo metotrexato + placebo lo fue por ineficacia.

En el grupo tratado con metotrexato + sandimmun Neoral® se produjo una mejor respuesta en los parámetros ACR 20, que fue estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ). En las únicas determinaciones de los parámetros del American College of Rheumatology (ACR) donde no aparecían diferencias estadísticamente significativas fue en la PCR y en la valoración del dolor según la escala analógica visual. En cuan-

to a la calidad de vida evaluada con los cuestionarios de salud SF36 y EQ-5D, el grupo tratado con metotrexato + sandimmun Neoral® presentó una mejoría estadísticamente significativa, en concreto en los apartados de función física, dolor corporal, condición general y estado emocional. No se apreciaron diferencias significativas en cuanto a las erosiones radiológicas, probablemente debido a una muestra y tiempo de seguimiento insuficientes.

En lo referente a los efectos adversos, fueron mayores en el grupo de sandimmun Neoral®, siendo los ya descritos para el fármaco: elevaciones de la cifra de creatinina, hipertensión arterial e hipertriglicéidemia. En el grupo de sandimmun Neoral® se produjo un fallecimiento por accidente cerebrovascular que el investigador no consideró relacionado con el tratamiento. En el apartado de alteraciones bioquímicas se detectó un aumento del valor de creatinina en el grupo tratado con ciclosporina, que revirtió al disminuir la dosis o retirar el fármaco. Un hecho curioso y que no se había descrito hasta el momento, fue la observación de una menor tasa de elevación de las transaminasas en el grupo de ciclosporina + metotrexato.

Este ensayo confirma los resultados de estudios anteriores, de manera que se puede concluir que la combinación metotrexato + sandimmun Neoral® es eficaz en el tratamiento de la AR que responde parcialmente al metotrexato. La aparición de efectos adversos es superior y obliga al estricto cumplimiento de las recomendaciones para el manejo de la ciclosporina, especialmente en lo concerniente a la monitorización de la creatinina, que no debe sobrepasar el 30% de la basal. En el caso de que esto ocurra, se debe reducir la dosis del fármaco y, si no se retorna a la normalidad, debe abandonarse<sup>15</sup>. De los estudios realizados y de la experiencia clínica acumulada, la asociación de metotrexato con ciclosporina no potencia la toxicidad intrínseca del metotrexato, la hepatotoxicidad, la toxicidad medular, pulmonar o el aumento de incidencia de infecciones oportunistas.

Se había observado que la aparición de ciertos efectos adversos de la ciclosporina, que en ocasiones lleva al abandono del tratamiento, estaba relacionada con la variabilidad en la absorción del fármaco. Para reducir dicha variabilidad se desarrolló una nueva formulación en microemulsión<sup>16</sup>. Al disponerse del fármaco en microemulsión se inició un riguroso análisis de la farmacocinética de la ciclosporina y su relación con su actividad terapéutica, observándose que la exposición al fármaco reflejada por el área bajo la curva (AUC y AUC<sub>0-4</sub>) revela una elevada correlación con los resultados clínicos<sup>17-19</sup>. No obstante, la determinación del AUC tiene escasa aplicabilidad en la práctica clínica habitual, dado que requiere múltiples extracciones de sangre<sup>20</sup>. Así pues, era necesario hallar una determinación única que ayudara a prevenir la sobreexposición (riesgo de toxicidad) o infraexposición (efica-

cia insuficiente) al fármaco. Con este fin, se han desarrollado ensayos<sup>22</sup> que correlacionan el AUC<sub>0-4</sub> con determinaciones puntuales de ciclosporinemia, comprobándose que la concentración sanguínea de ciclosporina a las 2 h (C2) de ingerir la dosis tiene una elevada correlación con el AUC ( $r^2 = 0,85$ ).

Según este hallazgo, se han realizado estudios en el área de los trasplantes que han demostrado que el ajuste de dosis en base a la C2, al individualizar la dosis a las necesidades de cada paciente, disminuye la incidencia de efectos secundarios y aumenta la eficacia en la prevención del rechazo del órgano trasplantado<sup>23,24</sup>.

En la actualidad se está llevando a cabo en España un estudio cuyo objetivo es evaluar la utilidad de la C2 en la optimización del tratamiento de la AR con ciclosporina, en sus diferentes posibles combinaciones. Además, se están evaluando nuevas combinaciones en el tratamiento de la AR. Los fármacos que forman parte de estas asociaciones actúan a través de diferentes mecanismos de acción y presentan perfiles de efectos adversos distintos, de modo que se persigue maximizar su potencial sinergia terapéutica garantizando un buen perfil de seguridad al paciente. Entre estas combinaciones en estudio tenemos la asociación de ciclosporina con leflunomida<sup>25,26</sup>, así como la combinación de ciclosporina con los nuevos tratamientos biológicos<sup>27</sup>.

## Bibliografía

1. Sigal NH, Dumont FJ. Cyclosporin A, FK-506, and rapamycin: pharmacologic probes of lymphocyte signal transduction. *Ann Rev Immunol* 1992;10:519-60.
2. Braun W, Kallen J, Mikol V, Walkinshaw MD, Wuthrich K. Three-dimensional structure and actions of immunosuppressants and their immunophilins. *FASEB* 1995;9:63-72.
3. Krönke M, Leonard WJ, Depper JM, Arya SK, Wong-Staal F, Gallo RC, et al. Cyclosporin A inhibits T cell growth factor gene expression at the level of mRNA transcription. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984;81:5214-8.
4. Lin CS, Boltz RC, Siekierda JJ, Sigal NH. FK-506 and cyclosporin A inhibit highly similar signal transduction pathways in human T lymphocytes. *Cell Immunol* 1991;9:63-72.
5. Herold KC, Lancki DW, Moldwin RL, Fitch FW. Immunosuppressive effect of cyclosporin A on cloned T cells. *J Immunol* 1986;221:63-5.
6. Tugwell P, Bombardier C, Gent M, Bennett KJ, Bensen WG, Carotte S, et al. Low-dose cyclosporin versus placebo in patients with rheumatoid arthritis. *Lancet* 1990;335:1051-5.
7. Forre O. Radiologic evidence of disease modification in rheumatoid arthritis patients treated with cyclosporine. Results of a 48-week multicenter study comparing low-dose cyclosporine with placebo. *Norwegian Arthritis Study Group. Arthritis Rheum* 1994;37(10):1506-12.
8. Larsen A, Dale K, Eek M. Radiographic evaluation of RA and related conditions by standar reference films. *Acta Radiol Diagn* 1977;18:481.
9. Pasero G, Priolo F, Marubini E, Fantini F, Ferraccioli G, Magaro M, et al. Slow progression of joint damage in early rheumatoid arthritis treated with cyclosporin A. *Arthritis Rheum* 1996;39:1006-15.
10. Wells G, Haguenaer D, Shea B, Suárez-Alamanzor ME, Welch VA, et al Tugwell P. Rheumatoid arthritis (RA): a meta-analysis of cyclosporine in rheumatoid arthritis. *The Cochrane Library* 1998;4:1-7.
11. Bensen W, Tugwell P, Roberts RM, Ludwin D, Ross H, Grace E, et al Combination therapy of cyclosporine with methotrexate and gold in rheumatoid arthritis (2 pilot studies). *J Rheumatol* 1994;21:2034-8.
12. Tugwell P, Pincus T, Yocum D, Stein M, Gluck O, Kraag G, et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. The Methotrexate-Cyclosporine Combination Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:137-41.
13. Stein CM, Pincus T, Yocum D, Tugwell P, Wells G, Gluck O, et al. Combination treatment of severe rheumatoid arthritis with cyclosporine and methotrexate for forty-eight weeks: an open-label extension study. The Methotrexate-Cyclosporine Combination Study Group. *Arthritis Rheum* 1997;40:1843-51.
14. Garrood T, Scott D. Tratamiento combinado con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad en la artritis reumatoide. *BioDrugs* 2001;15:543-62.
15. Cush J, Tugwell P, Weinblatt M, Yocum D. Consensus guidelines for the use of cyclosporin A in rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology* 1999;25:5.
16. Kahan BD, Dunn J, Fitts C, Van Bured D, Womboldt D, Pollack R, et al. Reduced inter-and intrasubject variability in cyclosporine pharmacokinetics in renal transplant recipients treated with a microemulsion formulation in conjunction with fasting, low-fat meals, or high-fat meals. *Tranplantation* 1995;59:505-11.
17. Lindholm A, Kahan BD. Influence of cyclosporine pharmacokinetics, trough concentrations, and AUC monitoring on outcome after kidney transplantation. *Clin Pharmacol Ther* 1993;55:205-18.
18. Kahan BD, Welsh M, Schoenberg L, Rutzky LP, Katz SM, Urbaner DL, et al. Variable oral absorption of cyclosporine. *Transplantation* 1996;62:599-606.
19. Mahalati K, Belistky P, Sketris I, West K, Panek R. Neoral monitoring by simplified sparse sampling area under the concentration-time curve. *Transplantation* 1999;68:55-62.
20. Mahalati K, Belistky P, Kiberd B, West K, Fraser A, Mac Donald AS, et al. Absorption profiling—a novel method for monitoring Neoral in kidney transplantation that reduces rejection and nephrotoxicity. *Transplantation* 2000;69:S114.
21. Amante AJ, Kahan BD. Abbreviated area-under-the-curve strategy for monitoring cyclosporine microemulsion therapy in immediate posttransplant period. *Clin Chem* 1996;42:1294-6.
22. Barama A, Perner F, Beaugard-Zollinger L, Prestele H, for the Neoral Phase IV Study Group. Absorption Profiling of cyclosporine therapy for the novo kidney transplantation: a prospective, randomized study comparing sparse sampling to trough monitoring. *Transplantation* 2000;69:S162.
23. Barama A, Yilmaz S, Gough J, Murphy GF, Yiilmaz, McKenna R, et al. Lower cyclosporine exposure increases the risk for sub-clinical rejection in renal transplant recipients. *Transplantation* 2000;69:S225.
24. Levy GA, Lake JR, Beaugard-Zollinger L, Prestele H, for the Neoral Phase IV Study Group. Improved clinical outcomes for liver transplant recipients using cyclosporine blood level monitoring based on two-hour post-dose levels. *Transplantation* 2000;69:S387.
25. Sang-Gyung Kim, Hun-Suk S, Jung-Yoon C, Yong-Ho S, Chae-Gi K, Jong Won L. Is Leflunomide, a newly developed dmdard, also a substrate of p-glycoprotein? *Abstract 982. American Congress of Rheumatology*, 2001.
26. Ortiz AM, Romero F, García-Vicuña R, Tomero-Muriel E, Lafen A, González-Álvarez I. Leflunomida inhibe la expresión de CD69 inducida por IL-15 en linfocitos de sangre periférica. *Comunicación oral. Madrid: Congreso SORCOM*, 2001.
27. Williams RO, Malfait AM, Butler DM, Walmsley MJ, Feldmann M, Maini RN. Combination therapy with DMARDs and biological agents in collagen-induced arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:S115-20.