

¿Son los agentes biológicos realmente superiores en eficacia a los medicamentos modificadores de la enfermedad (DMARD) incluida la terapia combinada?

Mario E. Díaz C.¹, Lina María Carmona E.²

Resumen

Varios estudios controlados han demostrado los beneficios de la terapia biológica en especial de los antagonistas del factor de necrosis tumoral a e igualmente de los DMARDS en el tratamiento de la artritis reumatoide. Un reciente estudio en artritis reumatoide temprana comparó la eficacia del Etanercept respecto al Metotrexate, el efecto terapéutico del primero fue más rápido a los 6 meses de seguimiento, se equiparó a los 12 meses pero a largo plazo el beneficio clínico y radiológico fue superior respecto al Metotrexate. Esto resalta la importancia de los estudios cabeza a cabeza para definir el papel de una u otra alternativa terapéutica, sin embargo, no dudamos que la terapia biológica es el futuro en el tratamiento de la artritis reumatoide.

Palabras clave: Artritis reumatoide temprana, artritis reumatoide tardía, terapia biológica, agentes modificadores de la enfermedad, factor de necrosis tumoral, Metotrexate.

Summary

Several controlled trials have shown the substantial clinical benefit of tumor necrosis factor á antagonist and DMARDS; a recent trial (Early RA

trial) has compared the efficacy of etanercept versus methotrexate. Etanercept and Methotrexate appear to be equally effective for the first 12 months of therapy but Etanercept is better in the long term clinical and radiological outcomes. To define the role of TNF-antagonists and DMARDS in the treatment of RA, is necessary to carry out head to head trials, because differences in study population make comparisons among studies difficult. We are confident that TNF α antagonists will change the care of RA for many years to come.

Key words: Rheumatoid arthritis, late rheumatoid arthritis, biologic therapy, diseases modified agents, tumor necrosis factor, methotrexate.

Introducción

La artritis reumatoide es una enfermedad crónica, sistémica, inflamatoria, que se caracteriza por infiltrados de linfocitos T (LT), CD4+, CD8+ y macrófagos, estas células activadas liberan citoquinas que estimulan la formación de clones T auto reactivos y la activación de líneas B liberadoras de inmunoglobulinas y complejos inmunes, siendo responsables de la formación del pannus reumatoideo. Se observa proliferación activa de vasos sanguíneos, favoreciendo la migración de linfocitos de la sangre al líquido sinovial, y disregulación de citoquinas con aumento del factor de

1 Médico Internista (Universidad Javeriana). Reumatólogo (Universidad Nacional). Magister en Administración en Salud (Universidad Javeriana). Reumatólogo Fundación Santa Fe de Bogotá.

2 Estudiante IV Semestre Facultad de Medicina Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario.

Enviado para publicación: Marzo 12/2003
Aceptado en forma revisada: Mayo 6/2003

necrosis tumoral a (FNT) e interleukina 1 (IL-1), principalmente.

El FNT y la IL-1 son los mediadores principales de la respuesta inflamatoria frente a infecciones y otros estímulos inflamatorios. Ambas citoquinas provienen principalmente de los fagocitos mononucleares activados, y sus funciones se encuentran ampliamente relacionadas. La producción de IL-1 en las articulaciones reumatoideas es relativamente persistente. Esta citoquina se encuentra relacionada con la activación de las células endoteliales vasculares y un incremento de la expresión de ICAM-1 y selectina E, destrucción del cartílago y hueso por activación de los condrocitos y osteoclastos, producción de colagenasa, liberación de calcio desde el hueso, disminución de la síntesis de colágeno tipo II y activación de la cathepsina. El antagonista de la IL-1 se ve disminuido en la artritis reumatoide, lo que ocasiona a su vez, una hiperactividad de la IL-1.

El FNT, es una citoquina proinflamatoria, se expresa en macrófagos, células endoteliales y en la interfase pannus-cartílago, es el principal factor de crecimiento de los fibroblastos, tiene efectos diversos como activación de osteoclastos, estimulación de adhesión de los neutrófilos a las células endoteliales, estimula a los fibroblastos para que produzcan IL-6, IL-8, proteína inflamatoria de macrófagos-1-a, proteína activadora de neutrófilos derivada del epitelio y en cantidades elevadas induce la producción de IL-1

El manejo de la artritis reumatoide (AR) ha evolucionado en los últimos diez años por la aparición de nuevos agentes terapéuticos y conceptos como el de la artritis reumatoide temprana que se convierten en estrategia terapéutica promoviendo el diagnóstico precoz y tratamiento oportuno y la validación de los instrumentos de medición que nos permite una mejor evaluación del tratamiento instaurado.

Con el fin de responder la pregunta que da origen al título del presente artículo, hemos decidido revisar la información relacionada con experimentos clínicos controlados publicados en pacientes con artritis reumatoide temprana y artritis reumatoide tardía.

Se seleccionaron los artículos que evaluaron la respuesta clínica mediante el instrumento del Colegio Americano de Reumatología (ACR), el Disease Activity Score (DAS) o el criterio de Paulus, la evolu-

ción radiológica mediante el instrumento (Score) de Sharp (modificado) o el de Larsen y calidad de vida y funcionalidad mediante el Health Assessment Questionnaire (HAQ).

Artritis Reumatoide Temprana

Se hace referencia a AR con menos de tres años de evolución, el estudio más importante por su diseño y objetivo al evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con Etanercept como monoterapia versus Metotrexate en la misma modalidad, fue el denominado estudio ERA (ERA Trial) publicados sus resultados iniciales por Bathon, los 632 pacientes se repartieron al azar en tres grupos: Metotrexate 20 mgr/semana (M20), Etanercept 10 mgr SC dos veces por semana (E10) y Etanercept 25 mgr SC dos veces por semana (E25), con seguimiento inicial al año¹.

En los primeros seis meses el porcentaje de pacientes con respuesta clínica ACR 20, 50, 70 fue superior en el grupo E25 respecto al M20 ($p < 0.05$). Al año los porcentajes del ACR 20 se igualaron en los dos grupos (E25 72% vs M20 65% $p = 0.16$)¹.

La progresión radiológica medida por el score de Sharp (modificado) fue menor en el grupo E25 respecto al M20, el 72% de los pacientes del primer grupo no incrementaron el puntaje correspondiente a la presencia de erosiones en relación al 60% del segundo grupo ($p = 0.007$).

El seguimiento en forma ciega se prolongó a 24 meses, 512 pacientes continuaron, en el grupo E25 el ACR 20 se mantuvo en 72% y en el M20 en 59%, ventaja estadísticamente significativa para el grupo E25 ($p = 0.005$), en este grupo la progresión radiológica fue menor también en lo que respecta al puntaje total promedio y de erosiones (1.3 vs 3.2 $p = 0.001$) (0.7 vs 1.9 $p = 0.017$) respectivamente².

El índice HAQ mejoró en 0.5 unidades, considerándose el cambio significativo a partir de 0.25, en el 55% de los pacientes del grupo E25 versus 37% del grupo M20 indicando una mejor calidad de vida en el primer grupo².

El seguimiento en forma abierta a tres y cuatro años, mostró una respuesta terapéutica ACR 20 en el 76% y 79% respectivamente para el grupo E25 y se mantuvo una lenta progresión radiológica^{3,4}

La importancia del estudio ERA radica en su diseño y objetivo evaluado, utilizando al medicamento "Gold Standard" de la terapia convencional el Metotrexate como comparador a dosis terapéutica alta cercana a 20 mgr semana del Etanercept, nuevo medicamento biológico construido por ingeniería genética constituido por dos cadenas idénticas del monomero del receptor del FNT P75 fusionado con el dominio del factor cristalizante (Fc) de la IgG1 humana, que se une e inactiva al FNT.¹⁻²

Por ello nos permite sacar valiosas conclusiones:

En la modalidad de monoterapia, la terapia biológica (Etanercept) actúa más rápido que el Metotrexate¹.

La respuesta clínica tiende a igualarse al primer año pero luego la diferencia se amplía a favor de Etanercept y se mantiene a 4 años de seguimiento²⁻⁴.

Medida por el HAQ, el impacto de Etanercept en calidad de vida es superior al Metotrexate².

La progresión radiológica es menor en el grupo Etanercept desde el primer año de seguimiento^{1,2}.

El siguiente interrogante a tratar es si la terapia biológica es superior a la terapia convencional combinada, no hay estudios "cabeza a cabeza" como el anterior, pero a continuación mostraré los resultados del estudio COBRA con seguimiento a cinco años para ver las tendencias de la respuesta clínica radiológica y funcional de una u otra modalidad terapéutica. La importancia de este estudio radica en: adoptar dos opciones terapéuticas para inducir una rápida remisión o al menos intentar la terapia combinada descendente "Bajando el puente" ("Stepdown bridge therapy") utilizando Metotrexate (medicamento de elección en Estados Unidos), Sulfasalacina (primera elección en Europa) y los Glucocorticoides (alta dosis de Prednisolona), controlado aleatorizado con seguimiento ciego inicial en pacientes con evolución menor de 2 años que no habían recibido otros DMARD excepto antimálaricos. El objetivo era comparar la terapia combinada con la monoterapia.⁵

Se conformaron dos grupos, uno recibió Prednisolona (hasta semana 35) iniciando con 60 mgr, Metotrexate 7,5 mgr semanales (hasta semana 46) y Sulfasalacina 2 gr diarios todo el tiempo, el otro grupo recibía Sulfasalacina 2 gr diarios más placebo⁵.

Pasadas las 50 semanas se terminaba el protocolo y cada médico tratante quedaba en libertad de continuar o cambiar el manejo⁵.

La respuesta clínica al ACR 20 a la semana 28 fue 72% en el grupo combinado vs 49% Sulfasalacina (Monoterapia) ($p=0.006$), la progresión radiológica (Sharp/modificado) fue menor en el grupo de terapia combinada, con un incremento promedio total 1 vs 4 grupo Sulfasalacina ($p < 0.0001$)⁷.

Al suspender la Prednisolona la respuesta clínica se equipara, sin embargo la progresión fue más lenta en el grupo de terapia combinada, a 56 y 80 semanas de seguimiento, y a los 5 años de seguimiento esta tendencia aún se mantiene, la evaluación funcional (HAQ) en el tiempo no cambio significativamente^{5,6}.

Haciendo la salvedad que no es posible, con la información obtenida hasta el momento, hacer una comparación válida entre la eficacia de la terapia combinada convencional y la terapia biológica, los resultados de los estudios ERA y COBRA nos dan al menos una tendencia de qué ocurre a futuro con uno a otro tratamiento y en el período inicial.

Si bien los objetivos de los estudios son diferentes, su metodología fue similar, al igual que el seguimiento, población a estudio y evaluación.

En el análisis de eficacia podemos tomar el ACR 20 en ambos estudios; en el ERA a los 12 meses se alcanzó en el 72% de los pacientes y a los 6 meses era ligeramente inferior, en el COBRA a la semana 28 antes de suspender la Prednisolona era del 72%, con ACR 50 del 49% ligeramente superior al del Etanercept en el estudio ERA. El porcentaje del ACR 20 disminuye y se empareja con el del grupo Sulfasalacina (Monoterapia) que estaba en 49%, mientras que en el estudio ERA tanto en la fase ciega como en la de extensión abierta se incrementa al 76% y 79%.¹⁻⁶

Respecto a la progresión radiológica utilizando el mismo instrumento de medición, el incremento promedio en el puntaje total a los seis meses fue de 0.57 en el grupo Etanercept del estudio ERA versus 1.0 en el de terapia combinada del estudio COBRA, además mientras el incremento promedio a 24 meses en el estudio ERA para Etanercept fue de 1.3, en el COBRA se calcularon incrementos adicionales promedio de 1 unidad entre 28 y 56 semanas y 1.5 más para el período semana 56 y 80¹⁻⁶

Las tendencias en ambos estudios muestran que el agente biológico tiene un efecto temprano similar en cuanto al ACR 20 pero sin requerir glucocorticoides en alta dosis (pulso oral) al de la terapia combinada utilizada en el estudio COBRA y la detención en la progresión radiológica es mayor desde fases tempranas a pesar que el esquema combinado utiliza alta dosis de glucocorticoides.

Artritis Reumatoide en Estadio Tardío

Ante la ausencia de estudios “cabeza a cabeza” en los pacientes con evolución superior a tres años, Hochberg propuso como hipótesis de trabajo que en los pacientes con respuesta incompleta al Metotrexate la adición de un agente anti FNT, daría lugar a una respuesta terapéutica más eficaz que si añadiéramos un DMARD convencional. Para ello realizó una revisión sistemática con búsqueda a partir de 1997 hasta diciembre de 2000⁷.

La estrategia utilizada para los pacientes con respuesta incompleta al Metotrexate fue ascendente “Step up”. Se escogió como medida principal de eficacia el ACR 20, el seguimiento entre 24 – 26 semanas, así se encontraron cuatro estudios placebo controlados aleatorizados. Uno con Ciclosporina en 148 pacientes quienes a pesar de recibir 15 mgr – semana de Metotrexate o menos durante al menos 3 meses seguían activos, a las 24 semanas se logró una respuesta ACR 20 en el 48% de los pacientes tratados vs 16% del grupo placebo - Metotrexate, la respuesta ACR 70 se dio en el 1% del grupo terapéutico⁷.

En el estudio de Weinblatt con Etanercept 25 mgr subcutáneo dos veces por semana asociado al Metotrexate en 89 pacientes que permanecían activos a pesar de recibir Metotrexate 15 – 25 mgr semana, se logra a las 24 semanas un ACR 20 en el 71% vs 27% del grupo placebo ($p < 0.001$), el ACR 50 se obtuvo en el 39% vs 3% ($p < 0.001$)^{7, 8}.

En el estudio de Maini se asoció Infliximab en cuatro diferentes esquemas, 3 mgr y 10 mgr por kilogramo de peso cada cuatro u ocho semanas y placebo. Participaron 428 pacientes con seguimiento a 30 semanas, la dosis de Metotrexate en las últimas cuatro semanas era de al menos 12.5 mgr semana, a pesar de lo cual la AR permanecía activa. Se obtuvo un ACR 20 en el grupo de tratamiento combinado del 53% vs

20% del grupo placebo ($p < 0.001$). El ACR 50 fue del 28% vs 5% ($p < 0.001$)^{7, 9}.

En el último estudio se añadió Leflunomide 100 mgr día por dos días y luego 20 mgr diarios o placebo en 263 pacientes con AR activa a pesar de recibir Metotrexate a dosis de 15 y 20 mgr semanas al menos seis meses. Se obtuvo una respuesta ACR 20 en el 46% vs 20% ($p < 0.01$) a las 24 semanas⁷.

La diferencia de respuesta ACR 20 osciló dentro del grupo de tratamiento del 46 al 71%, la cual no fue significativa para demostrar diferencias entre los diferentes medicamentos, sin embargo, cada uno en su estudio fue eficaz y tuvo significancia estadística⁷.

Los grupos eran comparables, el promedio de edad osciló entre 50 y 55 años, la evolución, iba de 10 a 13 años, el número de articulaciones dolorosas e inflamadas era similar, lo cual valida el análisis⁷.

La conclusión del estudio puede estar limitada por el uso de ACR 20 como medida principal, el cual fue diseñado originalmente para diferenciar la respuesta entre el DMARD y el placebo, pero podría no ser sensible para diferenciar la respuesta entre dos o más agentes terapéuticos⁷.

Similares resultados arrojó el estudio ARMADA que evaluó en 271 pacientes con AR activa la eficacia y seguridad de la combinación Adalimumab – Metotrexate respecto al Metotrexate solo¹⁰.

Repartidos los pacientes que venían recibiendo Metotrexate en cuatro grupos: placebo y Adalimumab 20 mgr, 40 mgr, 80 mgr cada dos semanas subcutáneo, se evaluó el ACR 20, 50, 70 en forma ciega aleatorizada. A las 24 semanas la respuesta ACR 20 en el grupo Adalimumab – Metotrexate fue del 60.3%, ACR 50 del 43% y ACR 70 del 18.7% respecto al grupo placebo – Metotrexate que fue del 14.5%, 8.1% y 4.8% respectivamente ($p < 0.05$). El seguimiento abierto a 12 meses mostró que con dosis de 40 mgr de Adalimumab la respuesta ACR 20, 50, 70 se incrementó (71.2%, 50.3%, 26.0%).^{10, 11}.

Ante la ausencia de estudios “cabeza a cabeza”, a la luz de la medicina basada en la evidencia, no podemos medir la diferencia del impacto terapéutico de los agentes anti-FNT respecto a los medicamentos modificadores de la enfermedad convencionales, que sugieren los estudios individuales controlados en pacientes

con artritis reumatoide tardía. La hipótesis propuesta por Hochberg y su revisión sistemática de la literatura, no tuvo el poder para discriminar si la combinación anti-FNT con Metotrexate era superior a la combinación Metotrexate más otro agente modificador, sin embargo los estudios muestran una tendencia en cuanto a eficacia superior cuando se asoció Infliximab o Etanercept al Metotrexate.

Referencias

1. Bathon JM, Martín R, Fleischmann R, Tesser J y cols. A comparison of Etanercept and Methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N. Eng J Med* 2000; 343: 1586 – 1593.
2. Genovese MC, Bathon JM, Martín RW, Fleischmann RM y cols. Etanercept versus Methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Two – year radiographic and clinical outcomes). *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1443 – 1450.
3. Bathon JM, Genovese MC, Martín RW, Fleischmann RM. y cols. Etanercept in early erosive rheumatoid arthritis (ERA Trial). Observations at 3 years *Ann Rheum dis* 2002; 61 (Sup 1): 54.
4. Genovese MC, Martín RW, Fleischmann RM, Keystone EC y cols. Etanercept (Enbrel®) in early erosive rheumatoid arthritis (ERA Trial): Observations at 4 years. *Arthritis Rheum* 2002; 46 (suppl): S 530.
5. Boers M, Verhoeven AC, Markuse HM y cols. Randomized comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate, and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997; 350: 309 – 318.
6. Landewe RBM, Boers M, Verhoeven AC, Westhovens R y cols. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 347 – 356.
7. Hochberg MC, Tracy JK, Flores EH. “Stepping up” from methotrexate: a systematic review of randomized placebo controlled trials in patients with rheumatoid arthritis with an incomplete response to methotrexate. *Ann Rheum dis* 2001; 60 (sup 111): 51 – 54.
8. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhursts AD, Bulrirt KJ y cols. A trial of etanercept a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N. Eng J Med* 1999; 340: 253 – 259.
9. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D y cols. Infliximab (Chimeric anti tumor necrosis factor a monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. *Lancet* 1999; 354: 19 – 32. 1939.
10. Weinblatt M, Keystone E, Furst D y cols. Adalimumab a fully human anti-tumor necrosis factor a monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 35 – 45.
11. Kavanaugh AF, Weinblatt M, Keystone E y cols. The ARMADA Trial: 12 month efficacy and safety of combination therapy with Adalimumab, the first fully human anti-TNF monoclonal antibody and methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 (sup): 168.