

# La era dorada del tratamiento de la artritis reumatoide

## The golden age of rheumatoid arthritis treatment

Today, we enjoy the golden age of rheumatology. In the 1970s, the paradigm for treating rheumatoid arthritis consisted in a pyramid. In the decade of the 1980s, and shortly after began a revolution in the understanding and treatment of rheumatic diseases. Methotrexate and tumor necrosis factor-blockers came on the scene.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, methotrexate, tumor necrosis factor-alpha

Actualmente disfrutamos la edad dorada de la reumatología. En la década de 1970, el paradigma del tratamiento de la artritis reumatoide consistía en una pirámide. A partir de la década de 1980 surgió una revolución en el conocimiento y la terapia de las enfermedades reumáticas: el metotrexato y los bloqueadores del factor de necrosis tumoral aparecieron en la escena.

**Palabras clave:** artritis reumatoide, metotrexato, factor de necrosis tumoral alfa

Ulises Mercado<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Consulta de Reumatología, Departamento de Medicina, Hospital General Mexicali, Instituto de Servicios de Salud Pública del Estado de Baja California, Secretaría de Salud. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Baja California, Campus Mexicali, Baja California, México

Comunicación con: Ulises Mercado  
Correo electrónico: dr\_omr\_2012@yahoo.com

En la década de 1980, tres hitos cambiaron el rumbo del tratamiento y diagnóstico de la artritis reumatoide: a) la reintroducción del metotrexato como tratamiento de primera línea; b) el papel del factor de necrosis tumoral en la patogénesis de la artritis reumatoide y su neutralización con anticuerpos monoclonales; c) el tratamiento temprano y agresivo con la combinación de metotrexato y bloqueadores del factor de necrosis tumoral o con otros fármacos conocidos como modificadores de la enfermedad (cloroquina, sulfasalazina y prednisona a dosis bajas).

Desde 1951, el metotrexato ha estado disponible para uso clínico, inicialmente como un antineoplásico. Posteriormente, la aminopterina, un precursor del metotrexato, fue utilizada para el tratamiento de la psoriasis, la artritis reumatoide y la artritis relacionada con la psoriasis. Sin embargo, el entusiasmo por los recién descubiertos glucocorticoides provocó que el metotrexato cayera en el olvido.

Durante mi entrenamiento con el doctor Gregorio Mintz, en el Centro Médico Nacional, ahora Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social, el metotrexato ocupaba un escalón muy alto en la pirámide, arriba de los antiinflamatorios no esteroideos, los glucocorticoides orales e intraarticulares, la cloroquina, la penicilamina y las sales de oro. Los únicos inmunosupresores utilizados eran la azatioprina (aprobada para su uso en artritis reumatoide) y la ciclofosfamida. Sin embargo, ninguno impedía completamente la destrucción articular y la discapacidad funcional. Los

**Recibido:** 30/03/2013

**Aceptado:** 30/12/2013

pacientes tenían pobre calidad de vida y la enfermedad seguía progresando. De cierta forma, la terapia anti-reumática complicaba la enfermedad.

En 1980, en el *Cleveland Clinic Journal of Medicine* se describió un estudio piloto con metotrexato para tratar la artritis reumatoide,<sup>1</sup> el cual fue seguido por otros estudios no controlados. En 1985, Williams *et al.*<sup>2</sup> y Weinblatt *et al.*<sup>3</sup> publicaron pruebas clínicas controladas con la administración semanal de metotrexato a dosis bajas; con ellas demostraron la eficacia y seguridad de ese medicamento. A partir de ese momento siguió una avalancha de publicaciones sobre el uso del metotrexato para el tratamiento de la artritis reumatoide. Las investigaciones revelaron que, además de antagonista de folatos, el metotrexato inhibe la función de los neutrófilos al estimular la liberación de adenosina de las células del tejido conectivo.<sup>4</sup> Sorprendentemente, la sulfasalazina también posee un mecanismo antiinflamatorio relacionado con el aumento en la liberación de la adenosina.<sup>5</sup>

En los primeros años de la década de 1980, las nuevas herramientas moleculares permitieron el estudio de la regulación y expresión de las citocinas en la artritis reumatoide, lo cual llevó a que Marc Feldmann y

Ravinder N. Maini identificaran las citocinas presentes en la membrana y el líquido sinovial. El cultivo de células de tejido sinovial reveló la presencia del factor de necrosis tumoral, motivo por el cual fue elegido como blanco terapéutico. Después de experimentar con artritis inducida en animales, a las pruebas clínicas no controladas y controladas siguió el tratamiento con bloqueadores del factor de necrosis tumoral en sujetos con artritis reumatoide<sup>6</sup> y, posteriormente, en individuos con otros padecimientos reumáticos.

En la actualidad, la mayoría de los reumatólogos recomienda que el tratamiento inicial de la artritis reumatoide se lleve a cabo con la combinación de metotrexato y bloqueadores del factor de necrosis tumoral, o metotrexato y cloroquina y sulfasalazina, más que indicar tratamiento sintomático con fármacos antiinflamatorios no esteroideos, los cuales no previenen la progresión de la artritis reumatoide. Aunque no es posible predecir qué pacientes tendrán artritis reumatoide agresiva, hay nuevos biomarcadores séricos, como los anticuerpos contra proteínas citrulinadas, los títulos altos de factor reumatoide, la presencia de nódulos subcutáneos, la poliartritis temprana y erosiones articulares.

## Referencias

1. Wilke WS, Calabrese LH, Scherbel AL. Methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: Pilot study. *Cleve Clin J Med*. 1980;47(4):305-9.
2. Williams HJ, Wilkens RF, Samuelson CO Jr, Alarcón GS, Guttadauria M, Yarboro C, et al. Comparison of low-dose oral pulse methotrexate and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. A controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*. 1985;28(7):721-30.
3. Weinblatt ME, Coblyn JS, Fox DA, Fraser PA, Holdsworth DE, Glass DN, et al. Efficacy of low dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 1985;312(13):818-22.
4. Cronstein BN, Naime D, Ostad E. The antiinflammatory mechanism of methotrexate. Increased adenosine release at inflamed sites diminishes leukocyte accumulation in an in vivo model of inflammation. *J Clin Invest*. 1993;92(6):2675-82.
5. Gadangi P, Longaker M, Naime D, Levin RI, Recht PA, Montesinos MC, et al. The anti-inflammatory mechanism of sulfasalazine is related to adenosine release at inflamed sites. *J Immunol*. 1996;156(5):1937-41.
6. Feldmann M, Maini RN. Anti-TNF therapy, from rationale to standard of care: What lessons has it taught us? *J Immunol*. 2010;185(2):791-4.