

11244

11  
29



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
E INVESTIGACION

CENTRO MEDICO NACIONAL  
20 DE NOVIEMBRE

ESTUDIO DE LA EFICACIA Y TOXICIDAD DE LA  
CICLOSPORINA A EN ARTRITIS REUMATOIDE  
REFRACTARIA A TRATAMIENTO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGIA

P R E S E N T A

**DRA. ROSALES SIERRA IRMA**



MEXICO, D. F.

1995

FALLA DE ORIGEN



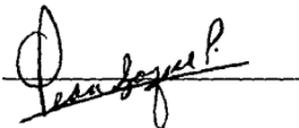
## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

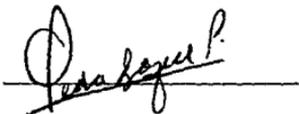
Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:  
DRA. FEDRA IRAZOQUE PALAZUELOS



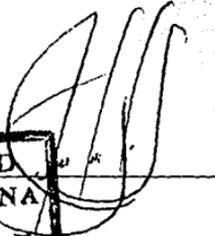
ASESOR DE TESIS:  
DRA. FEDRA IRAZOQUE PALAZUELOS



COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION  
DR. EDUARDO LLAMAS GUTIERREZ



COORDINADOR DE ENSEÑANZA DE MEDICINA INTERNA  
DR. JESUS REY GARCIA FLORES



JEFE DE INVESTIGACION:  
DRA. AURA ERAZO VALLE



A MIS MAESTROS,  
A MIS COMPAÑEROS,  
AL GRUPO DE TRABAJO DEL SERVICIO  
DE REUMATOLOGIA.

FALLA DE ORIGEN

## RESUMEN

11 PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE SEVERA REFRACTARIA A TRATAMIENTO PROVENIENTES DE LA CONSULTA EXTERNA DEL C.H. 20 DE NOVIEMBRE, FUERON TRATADOS CON CICLOSPORINA A O METOTREXATE ORALES DURANTE 6 MESES. LA DOSIS DIARIA INICIAL DE CICLOSPORINA FUE DE 1 MG/K/DIA LA QUE SE AUMENTO CUIDADOSAMENTE CON MONITOREO DE NIVELES SERICOS DE CREATININA, DEPURACION DE CREATININA, TENSION ARTERIAL Y EFECTOS TOXICOS ATRIBUIBLES A ESTA EN LA LITERATURA PREVIA. LOS PACIENTES QUE RECIBIERON METOTREXATE (5) CON DOSIS INICIAL DE 7.5 MG POR SEMANA SE MONITOREARON PARA EFECTOS TOXICOS DE LA MISMA MANERA. SE ENCONTRO MEJORIA SIGNIFICATIVA EN LOS PACIENTES TRATADOS CON CICLOSPORINA COMPARADOS CON LOS CONTROLES EN LOS SIGUIENTES ASPECTOS: RIGIDEZ MATUTINA, ESCALA ANALOGA VISUAL DEL PACIENTE, INDICE DE RITCHIE Y VSG CON UNA P SIGNIFICATIVA DE 0.06. EN EL GRUPO DE PACIENTES TRATADOS CON CsA, Y CON MEJORIA SIGNIFICATIVA DE RIGIDEZ MATUTINA, FUERZA DE PRESION Y EN EL INDICE DE RITCHIE PARA LOS PACIENTES TRATADOS CON METOTREXATE. 3 PACIENTES TRATADOS CON CsA MOSTRARON UNA MEJORIA MARCADA (50%), 1 CON MODERADA (16.66%) Y 2 SIN CAMBIO (33.32%); 2 PACIENTES TRATADOS CON MTX MOSTRARON MEJORIA MARCADA (40%) Y SIN CAMBIO 3 PACIENTES (60%). EN ESTE REPORTE PRELIMINAR CONSIDERAMOS QUE LA CsA PUEDE SER UTILIZADA EN EL TRATAMIENTO DE ARTRITIS REUMATOIDE SEVERA REFRACTARIA A TRATAMIENTO.

INDICE	Pag.
RESUMEN.....	4
INTRODUCCION.....	6
JUSTIFICACION.....	11
OBJETIVOS.....	12
MATERIAL Y METODO.....	12
RESULTADOS.....	15
ANALISIS DE RESULTADOS.....	17
DISCUSION.....	20
CONCLUSIONES.....	22
CUADROS, FIGURAS.....	22
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	27

FALLA DE ORIGEN

## INTRODUCCION

En Artritis Reumatoide (AR), la modificación de la enfermedad no es una definición clara y universalmente aceptada. Algunas drogas posiblemente tienen propiedades modificadoras de la actividad reduciendo los procesos inflamatorios con una subsecuente reducción de los síntomas y de los signos clínicos y de laboratorio, considerandose las drogas modificadoras antireumáticas como capaces de reducir la enfermedad inflamatoria con mejoría o mantenimiento de la capacidad funcional, prevención de la mortalidad, reducción de las consecuencias económicas y retardo en el daño estructural en un número X de años. (1). Fries y colaboradores sugieren que la evolución de la AR es multidimensional, constituida por cinco áreas: muerte, incapacidad funcional, incomodidad, complicaciones y pérdidas económicas, consecutivamente cualquier medición de la evolución debe incluir los efectos variados de la AR en el paciente. En el estudio realizado por Fries se reporta que los pronósticos de la AR son posibles de diferenciar usando sólo dos mediciones: Factor Reumatoide (FR) y número de articulaciones inflamadas (2). La Artritis Reumatoide es una enfermedad de etiología desconocida, caracterizada por sinovitis crónica proliferativa y erosiva que actúa y daña en el tiempo que el paciente la padece. No se conoce cura. Una AR progresiva tiene peor pronóstico que un linfoma Hodking grado IV después del uso de quimioterapia. Información reciente muestra que existen por lo menos dos grupos histológicos de pacientes con AR. Un grupo caracterizado por un infiltrado linfocítico del tejido sinovial, asociado con hipoproliferación de antígenos solubles en la sangre periférica.

El segundo grupo por formación mayor de fibrina que tiene linfocitos en la sangre periférica que responden normalmente a los antígenos. Los pacientes anérgicos cuentan con características diferentes a los no anérgicos: más células T en el sinovium, un índice mayor de CD4-CD8 en el sinovium, mayor hiperplasia sinovial, menos fibrina en el sinovium, mejor respuesta a leucoféresis y ciclosporina, mayor producción espontánea de factor reumatoide, pobre regulación de las células natural killer para la proliferación de células B (3).

La terapéutica que se utiliza en pacientes con enfermedad articular progresiva, según las guías utilizadas en el tratamiento de la AR, caracterizada por agentes de segunda línea, las modalidades de terapia que selectivamente depletan la células CD-4+ve son benéficas en la AR, la ciclosporina A es un agente inmunomodulador que bloquea específicamente aunque en forma reversible las acciones de las células CD-4+ve.(4).

La Ciclosporina A se descubre en 1972 durante una investigación para la producción biológica de agentes antifungales (5) como un metabolito micótico de 12 KD. Es un undecapéptido cíclico originalmente aislado del *Tolepocladium inflatum* Gams, cuyo efecto farmacológico mayor parece ser la inhibición de los eventos tempranos de la activación de las células T por antígenos. Su espectro de actividad esta más o menos restringido a los linfocitos. El evento clave es la inhibición de la producción del RNAm o algunos genes de activación temprana (p.e. c-myc), inhibe también la síntesis de novo de IL-2, IL-3, IL-4 e interferon gamma, también tiene una inhibición parcial de la expresión de los receptores de superficie celular para IL 2 en las células T. La combinación de estos procesos retarda la proliferación de las células T que es promovida por los efectos autócrinos y paracrinos de la IL-2. La producción del Factor de Necrosis Tumoral alfa (FNT  $\alpha$ ) puede ser sensible a la CsA independientemente de cualquier efecto en los niveles de RNAm o de FNTs. Sin embargo la inducción de los determinantes del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II, necesarios para la presentación del antígeno por los macrófagos y otras células está inhibida por la CsA ya que éste es un efecto mediado a través de la inhibición de la producción de interferón gamma e IL-4 por las células T. El interferon gamma es de particular importancia en la inducción de éstos determinantes Clase II (6).

La CsA es una molécula lipofílica que atraviesa el citoplasma de cualquier célula por difusión trans-membrana, dentro de la célula se une a una proteína específica conocida como ciclofilina, que tiene una actividad enzimática que actúa como una peptidil-prolil-cis-trans-isomerasa o rotamasa. La CsA bloquea la actividad de la peptidil-prolil-cis-trans-isomerasa y esto en parte la hace selectiva en la inhibición de la transcripción de genes de citoquinas (6,7). Otros estudios recientes han explicado los efectos independientes de las células T de la CsA, mostrando que la ciclofilina por sí misma puede ser secretada por células que incluyen macrófagos y poseen una propiedad semejante a las citoquinas, específicamente, la activación de IL-8 a través de neutrófilos. Además la CsA inhibe la actividad de resorción ósea in vitro de la IL-1, 1,25 dihidroxi vitamina D3, hormona paratiroidea y prostaglandina E2 por efectos independientes a los de las células T, mientras que in vivo protege en contra de la pérdida ósea. Los efectos de la CsA en las células T y directa o indirectamente en células del Tejido Conectivo incluyendo hueso, cartilago y células sinoviales, que pueden producir una rango de citoquinas, son de interés en los cambios tisulares que ocurren en enfermedades inflamatorias como la Artritis Reumatoide (7).

Los primeros estudios de la Ciclosporina A como agente terapéutico, se realizan en Suiza y Francia en 1979 y 1985 reportando su uso en grandes dosis en pacientes posttransplantados para prevenir rechazo orgánico. Aunque la ciclosporina mostró alguna eficacia en estos estudios, las reacciones adversas que surgieron incluyeron hipertensión y disfunción renal (8).

Cohen hace incapié que las anomalías renales ocurren frecuentemente en pacientes con AR y pueden ser debidas a complicaciones del proceso de la enfermedad reumatoide por se (amiloidosis) o a las diversas terapias que incluyen compuestos de oro, D-penicilamina, analgésicos como la aspirina o la fenacetina usadas por periodos prolongados y antiinflamatorios no esteroideos (AINES). La Ciclosporina, un agente inmunosupresor altamente efectivo, también produce disfunción renal. Algunos cambios tubulares tanto estructurales como funcionales son reversibles y otras asociadas con vasculopatía renal y fibrosis intersticial pueden llegar a nefrototoxicidad irreversible. (9)

Posteriormente se han realizado numerosos estudios para el uso de CsA en la AR, una revisión de estos estudios sugiere que la CsA puede ser benéfica en la AR (11).

Forre et al (10) comparó en 1987 la CsA a dosis inicial de 10 mg/k/d con Azatioprina, reportando mejoría en el 77% en el índice articular con CsA y 43% en el grupo de Azatioprina. La dosis media de CsA utilizada fue de 6.4 mg/k/d, la que como se esperaba, produjo reacciones adversas numerosas incluyendo: hipertensión, elevación de creatinina sérica y efectos gastrointestinales.

Van Rijthoven et al (11) comparó ciclosporina A con dosis inicial de 5mg/k/d con D-penicilamina a dosis inicial de 250 mg/d. La mejoría en la actividad de la enfermedad fue similar en ambos grupos, así como los efectos colaterales, lo que sugiere que la CsA se puede considerar como una alternativa de la D-Penicilamina en el tratamiento de la AR.

Yocum hace notar en su artículo que la terapia combinada se ha considerado recientemente varias modalidades de tratamiento utilizados en AR refractaria, sin embargo se deben tener en cuenta parámetros clínicos e inmunológicos para que esta sea efectiva y menciona el uso eficaz de la ciclosporina A como un recurso altamente utilizable en este proceso (12)

En 1988, Dougados y colaboradores publicaron un estudio de CsA a dosis de 5mg/kg/d en 52 pacientes tratados por 4 meses mostrando una mejoría del 50% en el índice articular y de 37% en disminución del dolor (13), se encontró incremento en la creatinina sérica del 26% de pacientes después de 4 meses de terapia, sin embargo todos los casos regresaron a niveles basales 3 meses después de haber suspendido el tratamiento.

En 1990 se reporta un estudio canadiense en el que se aplica una dosis inicial de 2.5mg/kg/d, con posibilidad de incremento hasta un máximo de 5 mg/kg/d, dependiendo de la respuesta clínica, función renal y presión sanguínea. El estudio más grande con reporte de 144 pacientes manteniéndose una fase posterior de 6 meses y seguimiento a un año, mostrando mejoría significativa en parámetros de eficacia, en cuanto a índices de actividad de la enfermedad. La dosis "baja" parece reducir los efectos colaterales de la CsA encontrándose solamente en un paciente aumento de la creatinina sérica, en otro aumento de la presión sanguínea y en dos más náusea y dispepsia. (14,15).

En el estudio de Weinblatt, (16,17) se describe que 10 pacientes con AR, refractaria con una dosis inicial de 6 mg/kg/d, mejoran clínicamente a los 12 y 24 meses después de su inicio encontrándose efectos adversos como alteración en la función renal e hipertensión en 7 pacientes, concluyendo que la ciclosporina es clínicamente efectiva en el tratamiento de pacientes con AR refractaria, pero su aplicación como una terapia de intervención esta limitada por su toxicidad.

En 1992 Dijkmans y colaboradores realiza una revisión de la eficacia y toxicidad de la ciclosporina A en el tratamiento de artritis reumatoide, encontrando que la mayoría de los estudios se limitaron a pacientes refractarios a tratamiento. La dosis inicial diaria fue de 5 a 10 mg/kg/día, que actualmente está considerada como alta. De los 283 pacientes tratados en 9 estudios, 81 discontinuaron el tratamiento prematuramente debido a ineffectividad y el 17% por reacciones adversas. La ciclosporina A mejoró los parámetros clínicos pero no influyó en la velocidad de sedimentación globular (VSG). Los efectos colaterales más importantes fueron la intolerancia gástrica y la nefrotoxicidad. (18)

En estudios más recientes se ha tomado predilección al inicio de tratamiento con una dosis baja de CsA con dosis inicial de 2.5 mg/kg/d incrementando lentamente a la dosis máxima de 5mg/kg/d o hasta aparecer toxicidad. El estudio multicéntrico Canadiense de 1990 (17) ejemplifica este método de tratamiento. A través de la estabilización de la dosis final de CsA en un estudio a 6 meses (16) fue todavía menor la dosis máxima utilizada (4mg/kg/d), encontrando mejoría con el uso de CsA en contra del placebo en todas las variables tradicionales evaluadas en el tratamiento de la artritis reumatoide. La elevación media de la creatinina sérica fue de 15.6 micromoles por litro y la presión sanguínea se incrementó en 6 mmHg en el grupo de ciclosporina. En 3 de los 72 pacientes estudiados, se presentó evidencia de disfunción renal mejorando en 2 pacientes posterior a la suspensión de la droga y en uno 6 meses después. A 14 pacientes se les expuso a biopsia renal a los 6 y 9 meses posterior a iniciado el tratamiento y

ninguno de ellos presentó evidencia de nefrotoxicidad por ciclosporina(16).  
McCarthy usó la Ciclosporina A en dos de las complicaciones oculares más frecuentes de la artritis reumatoide: escleritis necrotizante y queratolisis, que se han asociado con una pobre respuesta al tratamiento ocular estandarizado y además con un mal pronóstico ocular describiendo 6 pacientes con enfermedad ocular activa y AR activa que no respondieron a agentes de segunda línea o a terapia inmunosupresora los que responden satisfactoriamente a la Ciclosporina A reportandose complicaciones similares a las de la literatura para pacientes que recibieron dosis similares para artritis reumatoide (19).

Las medidas de protección para el uso prolongado de Ciclosporina A en Artritis reumatoide se pueden clasificar en dos categorías: efectos colaterales típicos del grupo de las ciclosporinas y drogas que interactúan y efectos colaterales debidos a la inmunosupresión. La disminución de la función renal y elevación de la tensión arterial son los efectos más comunmente relacionados. La presión sanguínea se puede controlar en la mayoría de los casos por una reducción en la dosis de ciclosporina o por medio de tratamiento antihipertensivo. Un decremento medio en la función renal es común pero la incidencia de daño renal permanente es baja, y el pronóstico es bueno, y se puede tratar con la misma estrategia de disminución de la dosis. La inmunosupresión puede predisponer a enfermedades malignas e infecciones.(14)

Datos reportados en pacientes transplantados sugieren que los regimenes inmunosupresivos incluyendo la ciclosporina A aumentan la incidencia de desordenes linfoproliferativos y cánceres de piel. En los pacientes tratados con ciclosporina A que padecen artritis reumatoide no esta claro como aumenta la incidencia de estos tumores debido al relativamente pequeño número de pacientes estudiados a la fecha. El monitoreo de la terapéutica con ciclosporina A es simple pero imprescindible. (20).

## JUSTIFICACION

La artritis reumatoide tiene una incidencia en la población general del 1% (5) y es la segunda causa de consulta en el servicio de reumatología del C.M.N. 20 de Noviembre (22), además, en la literatura se ha descrito un alto porcentaje de pacientes que son refractarios a tratamiento, (hasta un 20%), con largos periodos de actividad severa (21), corroborandose este hecho en nuestro servicio por lo que la búsqueda de alternativa terapéutica para este tipo de pacientes es evidente.

La CsA es un medicamento que se ha usado en pacientes con AR debido a sus propiedades inmunoregulatoras, y catalogado como una opción para aquellos refractarios a tratamiento, mostrando mejoría clínica con su administración y cuando se utiliza a dosis bajas se reporta disminución de los efectos tóxicos, con adecuada respuesta clínica.

Consideramos oportuno la realización de un estudio acerca del riesgo-beneficio que otorga esta droga en nuestra población, esperando que los resultados de la presente tesis logren una pauta para la apreciación crítica de su uso.

#### OBJETIVO GENERAL

El objetivo principal de este estudio clínico es evaluar la eficacia y la tolerancia de la ciclosporina A en pacientes con AR severa, refractaria a tratamiento mediante un estudio comparativo y a simple ciego, de 6 meses de duración, con reporte preliminar actual a las 8 semanas de tratamiento.

#### OBJETIVOS ESPECIFICOS

- A. Se realizará la valoración del beneficio otorgado por ciclosporina A en pacientes con artritis reumatoide refractaria a tratamiento, en la que está indicado su uso debido a sus propiedades, pretendiéndose evaluar su eficacia con parámetros clínicos convencionales.
- B. Se valorará la toxicidad que provoca este fármaco clínicamente y con métodos de laboratorio.
- C. Se comparará con metotrexato (medicamento control) por ser un fármaco ampliamente usado en el tratamiento de la AR severa que ha probado una buena eficacia y tolerancia.
- D. Se seleccionaran cuidadosamente los pacientes que se incluyan en este estudio para disminuir el riesgo de efectos colaterales en lo posible.

## MATERIAL Y METODO

Estudio clinico comparativo, aplicado, a simple ciego, prospectivo, realizado por un solo equipo investigador en un unico centro, con seguimiento a 8 semanas.

Se incluyeron en el estudio 11 pacientes, 10 mujeres y un hombre, que llenaron los criterios de la ARA 1987 (24), para AR clásica, seropositiva, con sinovitis activa, entre los 25 y 66 años de edad (promedio de 43.3), con enfermedad articular activa definida por 10 articulaciones dolorosas y/o inflamadas, rigidez matinal de por lo menos 45 minutos de duración, en clase funcional III (23), que no respondieron a terapia convencional con agentes de segunda linea como oro, antimaláricos, D-penicilamina y sulfazalazina del servicio de reumatología del C. M. N. "20 DE NOVIEMBRE".

Se realizó un periodo de lavado promedio de 3 meses, suspendiendo drogas de segunda linea por lo menos un mes antes del estudio.

Quando se combina el uso de ciclosporina A y AINES causa reducciónmás marcada del rango de filtración glomerular y flujo plasmático renal efectivo a las 2 semanas persistiendo por 20 semanas. Altman concluye en su estudio que esta combinación disminuye más la función renal que la obtenida con el uso de un solo agente. Este efecto hemodinámico reversible y parece ser en parte debido a vasoconstricción renal (25).

Se suspendió 1 mes previo al inicio del estudio el tratamiento con AINES para minimizar la nefrototoxicidad, continuando con dosis previa de prednisona, o iniciandola para provocar una estabilidad relativa de la enfermedad activa, con dosis que vario de 2.5 a 10 mg de prednisona por día.

Se excluyeron aquellos pacientes con hipertensión no controlada, historia de enfermedad maligna previa, enfermedad hepática definida por el resultado de cualquier PPH (transaminasas o fosfatasa alcalina) que excedia dos veces el valor normal, disfunción renal preexistente definida por creatinina sérica mayor de 1.8 mg/dl, consideradas como contraindicaciones (26). Asi como en mujeres gestantes o con sospecha de estarlo, o cuya fecha de ultima menstruación sea superior a 30 días a la de inclusion y que no utilizen métodos anticonceptivos confiables o en periodo de lactancia. Asi como historia o antecedente de ulcera péptica o gastritis, elevado consumo habitual de alcohol, gotosos, tuberculosos o con un proceso infeccioso importante, pacientes diabéticos, endocrinopatas o que presentaban hipersensibilidad a los fármacos objeto de estudio.

#### ADMINISTRACION DE CICLOSPORINA A:

A 6 pacientes se les administró ciclosporina A en cápsulas de 100 y 25 mg, en dosis inicial de 1mg/k/d con elevaciones espaciadas hasta un máximo de 3 mg/k/d, no habiendo necesidad de reducción de dosis o discontinuación debido a efectos tóxicos, por lo corto del periodo de tratamiento, después de la semana 4 de terapia se incrementó la dosis a 2 mg/k/día en caso de no presentarse eficacia clínica y después de 4 meses de terapia se disminuirá la dosis aún en la ausencia de efectos colaterales.

#### ADMINISTRACION DE METHOTREXATE.

Otro grupo (5 pacientes) que cumplió con los criterios de inclusión para el presente estudio, inició tratamiento con metotrexato a dosis de 7.5 incrementándose la dosis a 10 mg en caso de no obtener respuesta terapéutica en la 4 semana de tratamiento.

#### VARIABLES CLINICAS:

Los pacientes se examinaron cada 2 semanas por 2 meses por el mismo médico, determinándose en cada visita: 1. Índice de inflamación articular de Ritchie expresado por el grado de inflamación y sensibilidad de cada articulación (0=ninguno; 1=leve; 2=moderado y 3=severo). 2. Fuerza de presión de ambas manos expresada en mmHg, realizándose la medición con un vigorímetro. 3. Clase funcional de steinbrocker (18). 4. Tiempo empleado en recorrer una distancia constante, de acuerdo con el espacio disponible en la zona de exploración. 5. Duración de la rigidez matutina expresada en minutos. 6. Medición del dolor mediante una escala análoga visual del paciente de 10 cms. 7. Se obtuvieron exámenes de laboratorio cada dos semanas por dos meses de los siguientes: a. Urianálisis, b. Biometría hemática completa incluyendo cuenta de plaquetas y velocidad de sedimentación globular (Westergren), c. Determinación de electrolitos séricos, magnesio sérico, BUN, creatinina sérica, ácido úrico sérico, TGO, TGP, fosfatasa alcalina, Bilirrubina total e indirecta.

Los parámetros fueron procesados a la semana 0, 4 y 8 del tratamiento con ambos medicamentos. Se determinó la mejoría del proceso así como aplicación de criterios para remisión.

(27)

## ANALISIS ESTADISTICO

Debido a que se incluyeron en el estudio solamente 11 pacientes, y que sólo se determinaron 8 semanas de tratamiento se consideró éste como un reporte preliminar. El análisis estadístico utilizado se calculó por medio de métodos no paramétricos, las diferencias en los dos grupos se evaluaron comparando los cambios de los basales con evaluaciones después de 4 y 8 semanas utilizando la prueba de Wilcoxon. Los efectos intragrupo fueron analizados por medio de el test de Friedman. Para cada prueba, el nivel de significancia fué de  $p < 0.05$ .

Se reportan los resultados preliminares de un estudio abierto de tratamiento de ciclosporina A a largo plazo, con duración máxima de 18 meses.

## RESULTADOS

11 pacientes, 10 mujeres y un hombre con edad promedio de 43.3 años, (rango 25-68 años), que llenaron los criterios de inclusión fueron admitidos en el estudio. 10 femeninos (90.1%) y un masculino (9.9%), con clase funcional III, seropositivos, con tiempo promedio de evolución de la enfermedad del grupo tratado con ciclosporina A 14.5  $\pm$  10.09 y con metotrexate 11  $\pm$  3.32 años; 10 de los cuales tenían tratamiento previo con sales de oro, D-Penicilamina, cloroquina, uno de ellos con tratamiento previo además con Ciclofosfamida. Los 6 pacientes que iniciaron tratamiento con Ciclosporina A habían sido tratados incluso con metotrexate. El grupo tratado con Ciclosporina A (CSA) cuenta con 6 pacientes y otro más con tratamiento a base de Metotrexate (Mtx) con 5.

Al inicio y final del tratamiento con Ciclosporina A se encontró diferencia significativa ( $p < 0.06$ ) en los siguientes parámetros: Rigidez matutina (inicial 22.5  $\pm$  17.82 y final 7.67  $\pm$  6.06), escala análoga visual del dolor del paciente medida en centímetros (inicial 7  $\pm$  1.67 y final 2.83  $\pm$  0.75), índice de Ritchie (inicial 47.17  $\pm$  9.96 y final 18  $\pm$  4.56. En la fuerza de presión no se encontró diferencia significativa. Dentro de los parámetros laboratoriales observados mostraron diferencia significativa ( $p < 0.06$ ) en velocidad de sedimentación globular (inicial 39.33  $\pm$  9.63, final 21.83  $\pm$  13.17) y sin diferencia significativa ( $p > 0.06$ ) en hemoglobina (inicial 12.85  $\pm$  2.38, final 13.83  $\pm$  1.09) ni en plaquetas (inicial 359  $\pm$  95.55, final 307  $\pm$  134.67).

Así mismo en el grupo de pacientes tratados con metotrexate se evidencio buena respuesta al medicamento encontrando diferencia significativa de  $p < 0.06$  en rigidez matutina (inicial 59.0  $\pm$  35.78 y final 15.0  $\pm$  10.6), índice de Ritchie (inicial 38.20  $\pm$  5.22 y final 21.60  $\pm$  11.55), fuerza de presión (inicial 19.0  $\pm$  15.17 y final 47.0  $\pm$  22.25), no encontrando diferencia significativa en la escala análoga visual de dolor del paciente. En los parámetros de laboratorio sin diferencia significativa ( $p > 0.06$ ) en la hemoglobina (inicial 12.74  $\pm$  1.52, final 13.38  $\pm$  1.37); plaquetas (inicial 396.6  $\pm$  59.21, final 309.4  $\pm$  76.77); velocidad de sedimentación globular (inicial 40  $\pm$  5.1, final 32  $\pm$  5.76).

**ANÁLISIS DE RESULTADOS**

Las características demográficas de los pacientes que se muestran en el cuadro 1 indican una distribución similar en ambos grupos exceptuando el parámetro de sexo. No registramos discontinuidad en el tratamiento de nuestros pacientes. Los hallazgos para las variables de eficacia clínicas y laboratoriales se dan para todos los pacientes de ambos grupos en el cuadro 2 y 3.

El análisis estadístico demostró que al inicio del estudio los dos grupos se encontraban balanceados en sus características basales. La dosis promedio de ciclosporina A durante las 8 semanas de tratamiento fue de 110.71 mg por día (1.96 mg/k/día). 3 pacientes en el grupo de CsA requirieron un incremento de la dosis a la semana 4 de tratamiento, y 1 más a la semana 6 del mismo. En el curso del estudio solo una paciente recibió dosis máxima de 3 mg/k/día, aproximada.

Los datos concernientes a la función renal mostraron que la creatinina sérica inicial se mantuvo sin cambios significativos durante el tratamiento. La depuración de creatinina calculada de acuerdo a Siersbaek-Nielsen et al (31) previo al tratamiento con ciclosporina A fue de 106 (SD 22) ml/min. Durante el tratamiento la depuración de creatinina calculada disminuyó a 87 (SD) ml/min, significativamente menor que el valor inicial ( $p < 0.05$ ). como se esperaba el aumento en la creatinina sérica después del tratamiento comparado con el valor inicial no fue significativo correlacionado con la creatinina sérica inicial promedio ( $0.05 < p < 0.1$ ;  $r=0.51$ ) por lo que no se consideró necesaria la disminución de la dosis de Ciclosporina A.

La dosis promedio de Mtx durante el estudio fue de 7.5 mg/semana y a la semana 8 de 9 mg/ semana.

Para los 11 pacientes que entraron en el estudio el cuadro 2 y 3 muestran las variables de eficacia al inicio del estudio y los cambios al finalizarlo, con límites de confianza del 95% a las 8 semanas de tratamiento.

Es evidente en estos cuadros que la mayoría de las variables mejoraron dentro de ambos grupos, exceptuándose la fuerza de prensión para el grupo de tratamiento de Ciclosporina A y la escala análoga visual del dolor del paciente para el de Metotrexato.

Dentro de los parámetros de laboratorio, la Proteína C Reactiva se determinó en los 11 pacientes no reportándose en valores numéricos por lo que paramétricamente se encontró una mejoría parcial en la determinación inicial y final (inicial +++ y final ++ en promedio), sin diferencia significativa en ambos grupos.

La presión sanguínea sistólica al inicio del estudio fue similar en ambos grupos: 132 mmHg (con un 95% de intervalo de confianza (IC 127-137) y 136 mmHg (IC 131-141) para los de ciclosporina A y Metotrexato respectivamente. Al finalizar el tratamiento la presión sanguínea sistólica fue significativamente mayor ( $p < 0.05$  en el grupo de ciclosporina A (139 mmHg ; 95% IC 129-149) que en el grupo de Metotrexato (130 mmHg 95% IC 120-140). La presión diastólica al inicio del estudio fue la misma en ambos grupos: 80 mmHg (95% IC 76-80) para Ciclosporina A y 79 mmHg (95% IC 77-81) para Metotrexato. Al final la presión diastólica fue significativamente mayor ( $p < 0.05$ ) en el grupo de Ciclosporina A (83 mmHg ; 95% IC 77-86) que en el de Metotrexato (79 mmHg ; 95% IC 75-83), por lo que no reportamos hipertensión arterial significativa en el grupo de pacientes tratados, que requiriera disminución de la dosis o tratamiento antihipertensivo.

El valor promedio de fosfatasa alcalina, aspartato aminotransferasa, alaninotransferasa, potasio y magnesio no cambió en ningún grupo. Como hallazgo durante el estudio se presentó un incremento en el colesterol total de todos los pacientes tratados con ciclosporina A promedio  $285 \pm 3.5$  con respecto a la basal promedio  $185 \pm 2.6$ , considerada como leve, y tratada únicamente con medidas dietéticas.

Dentro de las variables de eficacia laboratoriales la Hb y plaquetas en el grupo de pacientes tratados con ciclosporina A no se encontró diferencia significativa. La velocidad de sedimentación glubular se encontró con una diferencia significativa con  $p < 0.06$  ( inicial  $39.33 \pm 9.63$ , final  $21.83 \pm 13.17$ ). En el grupo de pacientes de Metotrexato no se encontró diferencia significativa en ningún parámetro.

La tolerancia medida en una escala de 5 puntos (0=ninguna, 1=leve, 2=moderada, 3=buena, 4=muy buena) se consideró como buena 2.) (SD 0.9).

## DISCUSION

Cuando se observan los efectos intragrupo del tratamiento, los pacientes que tomaron CsA mostraron mejoría a varios parámetros de eficacia clínicos como son índice articular de Ritchie, rigidez matutina y escala análoga visual del paciente, así como en velocidad de sedimentación globular (VSG) dentro de los laboratoriales; esto no correlaciona con estudios previos en los que no se encuentra una disminución significativa en la VSG (11,12,13,32). Si en realidad la disminución de la VSG es condición para considerar una droga como agente remitidor de acuerdo a los criterios de remisión propuestos por Fínlis (27) entonces la ciclosporina A se puede considerar como un candidato para este grupo de medicamentos.

El Metotrexato así mismo evidenció mejoría en parámetros como índice de Ritchie, fuerza de presión, y rigidez matutina, sin mejoría significativa laboratorial.

La CsA se puede considerar de valor para el tratamiento de AR refractaria, cuando se comparan los efectos de CsA y Mtx en los parámetros de eficacia tomando en cuenta que los pacientes tratados con CsA habían sido refractarios incluso al tratamiento con metotrexate previo. No se evidenciaron efectos colaterales en ninguno de los dos medicamentos excepto por la disminución en la depuración de creatinina que se consideró estadísticamente significativa, pero sin valor clínico para la decisión de reducción de dosis, debido quizá a que nuestro estudio se reduce a un número pequeño de casos así como poco tiempo de evaluación de los mismos, ya que en la literatura el problema mayor con respecto a las reacciones adversas es la nefrototoxicidad. Estudios recientes con dosis máximas de 10 mg/Kg de peso corporal en el tratamiento con ciclosporina han reportado un incremento parcialmente irreversible en la concentración de creatinina sérica (33).

En este estudio se mantuvo una dosis mínima de tratamiento con ciclosporina A, lo que la literatura ha reportado como medida de seguridad para reducir los efectos colaterales de la misma (34), además el monitoreo estricto de las pruebas de función renal y evitar el uso de AINES lo que contribuyó de importante manera en el éxito de este estudio en cuanto a que no se presentó nefrototoxicidad marcada.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Se evidenció reducción en el valor de la proteína C reactiva lo que indica ,además de los parámetros de eficacia analizados que la CsA reduce la actividad de la enfermedad en AR. El presente estudio muestra los efectos favorables del tratamiento con CsA en AR y estan de acuerdo con los reportes previos que involucran una muestra pequeña de estudio (10) .La CsA ha demostrado recientemente ser efectiva para el tratamiento de enfermedades autoinmunes como uveítis (28) y Diabetes Mellitus tipo I.(29) .

El incremento de la tensión arterial aunque se observe con significancia estadística no rebasó los valores normales por lo que no se consideró como efecto tóxico de la CsA, reportamos una paciente que presentó gingivitis como efecto colateral y la disminución en la depuración de creatinina que no fue de valor clínico para la disminución de la dosis del medicamento. Además como hallazgo encontramos aumento en las cifras de colesterol total de los pacientes, pudiendo considerarse como aislado, y de presentarse al finalizar el estudio deberá estudiarse como interviene en la genesis de la nefrotoxicidad de este medicamento.

Los resultados del presente estudio son preliminares , y fueron realizados en dos pequeños grupos de pacientes. El calculo de las variables en los puntos presentados, pueden presentar la posibilidad de que los parámetros estadísticamente significativos tengan poco valor terapéutico por lo que estos resultados no se deben tomar como inequívocos , pero sugieren fuertemente mejoría en el índice de actividad en la artritis reumatoide. Se continuara el estudio para completar un mínimo de 20 pacientes en cada grupo para poder valorar la eficacia y toxicidad del manejo de estos pacientes a largo plazo .

## CONCLUSIONES:

Encontramos mejoría marcada en el índice de inflamación, dolor o sensibilidad articular definida por un decremento del 5% o más de la evaluación a la semana 8 comparada con la evaluación inicial en el grupo de tratamiento con CsA en 3 pacientes (50%) y en 2 pacientes de Metotrexato (40%).

Mejoría moderada definida como una disminución del 30 al 49% en los índices en 1 paciente del grupo de CsA (16.66%).

Sin cambio, designado cuando los índices permanecen dentro del 30% de la evaluación original, en 2 pacientes tratados con CsA (33.32%), y en 3 pacientes con Mtx (60%).

Consideramos que la CsA puede ser una alternativa en el tratamiento de Artritis reumatoide Severa refractaria a tratamiento con otros medicamentos de segunda línea debido a que nuestro grupo de pacientes es reducido y el tiempo de evaluación corto se hace necesario continuar con el estudio para validar adecuadamente esto, siendo precisa una mayor muestra de pacientes y un seguimiento por lo menos a 18 meses de ellos.

CUADRO 1

Características de 11 pacientes con AR que participaron en un estudio de CaA vs Mtx.

VARIABLE	CaA n=6	Mtx n=5
M/F	0/6	1/4
EDAD	40.3+-7.31	46.8+-10.68
CLASE FUNCIONAL	III	III
TX PREVIO:ORO, D-P, CLORO		
QUINA	5	5
TX PREVIO ADEMAS CON CI-		
CLOFOSFAMIDA	1	-

Los valores se dan en número de pacientes o promedio  
+- desviación estandar

CUADRO 2

Presión sistólica sanguínea en 11 pacientes que participaron en el estudio de CaA vs Mtx.

MEDICAMENTO	SEM 0	SEM 8	P
CaA	132(127-137)	139(129-149)	p<0.05
MTX	136(131-141)	130(120-140)	P>0.05

Los valores se dan en mmHg.

P= determinada por test no paramétrico de Mann Withney.

Intervalo de confianza de 95%

CaA : Ciclosporina A

MTX : Metotrexate.

CUADRO 3.

Cambios (promedio +- desviación estandar) en las variables  
clínicas en la semana 0 y 8 de tx. con CsA.

VARIABLE	SEM 0(6)	SEM 8(6)	DIFERENCIA	P
R.M. (min)	22.5+-17.82	7.67+-6.06	-14.83	P<0.06
E.A.V. (cm)	7+-1.67	2.83+-0.75	-4.17	P<0.06
RITCHIE	47.17+-9.97	18+-4.56	-29.17	P<0.06
FZA.PRESION	58.33+-26.01	60.83+-23.96	2.5	P>0.06

R.M.= Rigidez matutina.

E.A.V.= Escala análoga visual de dolor del paciente.

RITCHIE= Índice articular de Ritchie.

La fuerza de presión se da en mmHg.

Los valores se dan en promedio +- desviación estandar.

P= determinada por test no paramétrico de Wilcoxon.

CUADRO 4

Cambios (promedio +- desviación estandar) en las variables clinicas en la semana 0 y 8 de tratamiento con MTK.

VARIABLE	SEM 0(5)	SEM 8(5)	DIFERENCIA	P
R.M. (min)	59.0+-35.78	15.0+-10.61	-44	P<0.06
E.A.V. (cm)	7.2+-1.3	4.2+-1.3	- 3	P>0.06
RITCHIE	38.2+-5.22	21.6+-11.55	-16.6	P<0.06
FZA PRESSION	19.0+-15.17	47.0+-22.25	28	P<0.06

R.M. = Rigidez matutina.

E.A.V.= escala análoga visula del dolor .

La fuerza de presión se da en mmHg.

Los valores se dan en promedio +- desviación estandar.

P= determinada por test no paramétrico de Wilcoxon.

CUADRO 5

Cambios (promedio +- desviación estandar) en las variables laboratoriales en la semana 0 y 8 de tratamiento con CsA.

VARIABLE	SEM 0(6)	SEM 8(6)	DIFERENCIA	P
HEMOGLOBINA	12.85+-2.38	13.83+-1.09	0.98	P>0.06
PLAQUETAS	359+-95.55	307+-134.67	-52	P>0.06
V.S.G.	39.33+-9.63	21.83+-13.17	-18.5	P<0.06

V.S.G= Velocidad de sedimentación globular por hora.

Los valores se dan en promedio +- desviación estandar.

P=Determinada por test no paramétrico de Wilcoxon

Plaquetas en valores x 1000.

CUADRO 6

Cambios (promedio +- desviación estandar) en las variables  
laboratoriales en la semana 0 y 8 de tratamiento con MTX.

VARIABLE	SEM 0(S)	SEM 8(S)	DIFERENCIA	P
HEMOGLOBINA	12.74+-1.52	13.38+-1.37	0.64	P>0.06
PLAQUETAS	396+-59.21	309+-76.77	-83.2	P>0.06
V.S.G	40+-5.1	32+-5.76	-8	N.S.

V.S.G. = Velocidad de sedimentación globular por hora.

Los valores se dan en promedio +- desviación estandar.

N.S. = no significativa.

Plaquetas en valores x 1000.

## BIBLIOGRAFIA

1. T.K. Kvien, G. Husby. Disease Modification in Rheumatoid Arthritis with Special Reference to Cyclosporin A. Scand J Rheumatol 1992;21 (Suppl. 95):19-28.
2. H. Isomäky. Long-term outcome of Rheumatoid Arthritis. Scand J Rheumatol 1992, 21 (suppl. 95): 3-8.
3. David E. Yocum. Cyclosporine in Rheumatoid Arthritis: Beyond experimentation. Sem Arthritis Rheum 1992, 21:39-42.
4. Rajan Madhok, Helen I. Torley, and Hilary A. Capell. A study of the longterm efficacy and toxicity of cyclosporine A in Rheumatoid Arthritis. J. Rheumatol 1991;18:10 1485-89.
5. Kelly W., Harris E., Ruddy Shaun, et al. Textbook of Rheumatology Ed. Saunders, 4a. ed., Vol 2. pp 912-921.
6. Graham Russel, Robert Graveley, Janet Seid, Abdul-Karim Al-Humidan, and Henrik Skjodt. Mechanisms of action of cyclosporine and effects on connective tissues. Sem Arthritis Rheum 1992; 21:16-22.
7. R.G.G. Russel, et al. Cyclosporin A. Mode of action and effects on bone and joint tissues. Scand J Rheumatol 1992;21 (Suppl. 95):9-18.
8. Peter Tugwell. Cyclosporine in Rheumatoid Arthritis : documented efficacy and safety. Sem Arthritis Rheum 1992, 21:30-38.
9. Cohen B J, Appel G B. Cyclosporine: nephrotoxic effects and guidelines for safe use in patients with rheumatoid arthritis. Sem Arthritis Rheum 1992; Jun 21 (6 suppl 3): P.43-8.

10. Forre O, Bjerkehoel F, Salvessen CF, et al. An open, controlled, randomized comparison of cyclosporin and azathioprine in the treatment of rheumatoid arthritis: a preliminary report. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 88-92
11. Van Rijthoven AWAM, Dijkmans BAC, Goei The HS, et al. Comparison of cyclosporin and D-penicillamine for rheumatoid arthritis: A randomized study. *J. Rheumatol* 1991; 18 (Suppl 6): 815-21.
12. Yocum DE, Klippel JH, Wilder RL et al: Cyclosporin A in severe, treatment-refractory rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1988;109:863-9.
13. Dougados M, Awada H, Amor B. Cyclosporin in rheumatoid arthritis: a double blind, placebo-controlled study in 52 patients. *Ann Rheum Dis* 1988; 47:127-33.
14. C. Bombardier, R Buchbinder, P Tugwell. Efficacy of Cyclosporin A in Rheumatoid Arthritis: Long-term follow up data and the effect on quality of life. *Scand J Rheumatol* 1992; 21 (Suppl. 95):29-33
15. Tugwell PX, Bombardier C, Gent M, et al. Low dose cyclosporin in rheumatoid arthritis: a pilot study. *J Rheumatol* 1987;14:1108-14.
16. Tugwell PX, Bombardier C, Gent M, et al. Low dose cyclosporin versus placebo in patients with rheumatoid arthritis. *Lancet* 1990;335:1051-5.
17. Michael E. Weinblatt, Jonathan S. Coblyn, Patricia A. Fraser, et al. Cyclosporin A treatment of refractory Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 30;1,1987:11-17.
18. Dijkmans B A; Van Rijthoven AW; Goe The HS; Boers K Cats A. Cyclosporine in Rheumatoid Arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1992 Ag 22(1):30-6
19. Mc Carthy JM; Dubord FJJ; Chalmers A; Kassen BO; Rango KK. Cyclosporine A for the treatment of necrotizing scleritis and corneal melting in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* ;1992;19(9):1358-61

20. Kurki PT. Safety aspects of the long term ciclosporin A therapy. Scand J Rheumatol ;1992 21 (suppl 95) :35-38
21. Pincus T. The paradox of effective therapies but poor long-term outcomes in rheumatoid arthritis. Sem Arthritis Rheum 1992;21 (Suppl. 3):2-15.
22. FUENTE: Reporte Mensual y Anual de Estadística del servicio de Reumatología del Centro Hospitalario 20 de Noviembre, 1992. Departamento de Bioestadística.
23. Steinbrocker O, Traeger C H, Batterman R C :Therapeutic Criteria in Rheumatoid Arthritis. JAMA 1949,140:659-662.
24. Arnett FC, Ed Worthy S, Blanch D A, et al. The 1987 Revised Criteria for Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheum 30, 1987: S17.
25. Altman RD, Perez GO, Sfakianakis GD. Interaction of cyclosporin A and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renal function in patients with rheumatoid arthritis. Am J Med 1992;93(4):396-402.
26. Panayi GS, Tugwell P. An international consensus report: the use of cyclosporin A in rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol. 1993; 32 ( suppl 1) :1-3
27. Pinals R S , et al. Preliminary Criteria for Clinical Remission in Rheumatoid Arthritis.Arthritis Rheum 24, 1981: 1308-1315.
28. Nussenblatt RB, Palestine AG, Rouk AH, Söher J,Wacker NB, Cyery I: Treatment of intra-ocular inflammatory -- disease with cyclosporine. A. Lancet II:235-238,1983.
29. Stiller CR,Durpe J, Gent M, Jenner MR, Klown FA, Laupacis A, Martell R, Rodger NW, von Graffenried B, Wolfe BMJ: Effects of cyclosporine: immuno-suppression in insulin dependet diabetes mellitus of recent onset. Science 223: 1362-1367, 1984.

30. Dawson T, Ryan PF, Findeisen JM, Scheinkestel CD. Pneumocystis carinii pneumonia following Cyclosporine A and Methotrexate treated Rheumatoid Arthritis. J Rheumatol 1992; 19 (6):997-9.
31. Sierbaek-Nielsen K, Moelholm Hansen J, Kampmann J, Kristensen M: Rapid evaluation of creatinine clearance. Lancet 1971;1:1133-4.
32. Weinblatt ME, Coblyn JS, Fraser PA, et al: Cyclosporin A - treatment of refractory rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1987; 30:11-7.
33. Berg KU, Forre O, Bjerckhoel F, et al: Side effects of cyclosporin A treatment in patients with rheumatoid arthritis. Kidney Int 1986; 29:1180-7.