

Desarrollo de artritis reumatoide refractaria al tratamiento convencional

Development of rheumatoid arthritis refractory to conventional treatment

Diego André Crisol Deza^{1,2*} <https://orcid.org/0000-0001-7872-3901>

Joselyn Linda Zurita Borja³ <https://orcid.org/0000-0003-4030-348X>

Yetsli Geraldine Crisol Deza⁴ <https://orcid.org/0000-0001-7047-0719>

¹Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad Privada San Juan Bautista (SOCIEM - UPSJB); Universidad Privada San Juan Bautista. Lima, Perú.

²Red de Eficacia Clínica y Sanitaria. REDECS. Lima, Perú.

³Escuela Profesional de Medicina Humana, Universidad Privada San Juan Bautista. Lima, Perú.

⁴Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad Continental (SOCEM UC); Universidad Continental. Lima, Perú.

RESUMEN

Introducción: La artritis reumatoide temprana, mediante la forma de evaluar el impacto de la edad de inicio de enfermedad sobre los factores de riesgo pronóstico, se consideraron como factores de pobre pronóstico a un valor alto del anticuerpo antipéptido citrulinado cíclico y tanto el factor reumatoide alto y/o la presencia de erosiones óseas.

Objetivo: Determinar el impacto de la estrategia de tratamiento para lograr y mantener la remisión libre de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoide.

Métodos: La búsqueda de literatura se realizó mediante una exploración esquemática de artículos en PubMed y SciELO; se consideraron artículos originales y de revisión publicados en idioma inglés y español, haciendo uso de los descriptores, se realizó una lectura preliminar de los artículos con el objetivo de seleccionar aquellos que se ajustaban a nuestro propósito se eligieron los documentos que tenían información con los aspectos formales que deberían incluirse en la revisión, es decir, la lectura rigurosa de los documentos la cual se seleccionó un total de 21 artículos.

Conclusiones: Es en este punto la observación clínica ha permitido describir que no todos los pacientes hacen el mismo curso de evolución de la enfermedad, incluso con tratamientos estandarizados a nivel mundial, y al evaluar los desenlaces de enfermedad se plantea que deben existir características particulares de cada paciente que hagan que su enfermedad cause más daño en su evolución comparativamente con otros pacientes.

Palabras claves: artritis reumatoide; antirreumáticos; productos biológicos.

ABSTRACT

Introduction: Early Rheumatoid Arthritis, using the impact of disease onset age on prognostic risk factors, was considered to be poor prognosis factors at a high value of cyclic citrullinate antipeptide antibodies and both high rheumatoid factor (FR) and/or the presence of bone erosions.

Objective: To determine the impact of the treatment strategy to achieve and maintain disease-modifying antirheumatic drug-free remission in patients with rheumatoid arthritis.

Methods: The search for literature was carried out through a schematic exploration of articles in PubMed and SciELO; original and revision articles published in English and Spanish were considered, using the descriptors, a preliminary reading of the articles was made in order to select those that fit our purpose, the documents that had information with the formal aspects that should be included in the review were chosen, i.e. the rigorous reading of the documents which selected a total of 21 articles.

Conclusions: It is at this point that clinical observation has allowed to describe that not all patients do the same course of evolution of the disease, even with standardized treatments worldwide, and in assessing the outcomes of disease it is proposed that there must be particular characteristics of each patient that cause their disease to cause more damage in their evolution comparatively with other patients.

Keywords: rheumatoid arthritis; antirheumatic; biological products.

Recibido: 20/07/2020

Aprobado: 12/03/2021

Introducción

La artritis reumatoide (AR) temprana, mediante la forma de evaluar el impacto de la edad de inicio de enfermedad sobre los factores de riesgo pronóstico, AR temprana, nuevos a metotrexato (MTX) con enfermedad persistente de menos de 12 meses, con factores pronósticos pobres y aleatorizados a dos grupos, experimental (certolizumab + metotrexato) y control (placebo + metotrexato). Se consideraron como factores de pobre pronóstico a un valor alto de anticuerpos antipéptido citrulinado cíclico (anti-CCP) y tanto el factor reumatoideo (FR) alto y/o la presencia de erosiones óseas. Tiene una mayor inhibición de la progresión radiográfica en relación al control así como también tuvo mayor tasa de remisión de enfermedad que el grupo control independientemente de los factores de pobre pronóstico.⁽¹⁾

La razón basal de los valores de osteoprotegerina (OPG) sobre el ligando inducido de apoptosis relacionado al factor de necrosis tumoral (TRAIL en inglés) podía ser un factor pronóstico de remisión de enfermedad al año, de acuerdo al valor del puntaje de actividad de enfermedad 28 (Disease Activity Score 28 - DAS 28), y un factor predictor de progresión radiológica de enfermedad a los 2 años.

La investigación determinó que la razón OPG/TRAIL al año, fue significativamente menor en pacientes con remisión que en pacientes sin remisión; de otro lado, a los dos años la razón OPG/TRAIL alta al nivel basal fue asociada con rápido progreso de erosión concluyendo que la razón OPG/TRAIL podría ser incluida en la matriz de puntajes de predicción para predecir progresión radiográfica rápida.⁽²⁾

Puede darse al inicio mejora clínica, la progresión radiológica de la AR continua en el tiempo por el proceso inflamatorio subyacente y el daño radiológico basal, presencia de anti-CCP y la proteína C reactiva (PCR) promedio que se constituyen como los principales factores predictivos de desenlace radiológico pobre en el largo plazo.⁽³⁾

Las variables podían ser definidas como predictores independientes de remisión de la AR: sexo masculino, edad joven, AR de inicio tardío, duración de enfermedad corta, no fumadores, la baja actividad basal de enfermedad, el deterioro funcional leve, daño radiográfico basal bajo, la ausencia tanto de factor reumatoide como de anticuerpos antipéptido citrulinado cíclico (anti-CCP) y el nivel sérico bajo tanto de los reactantes de fase aguda, como de la interleuquina-2 y del ligando del receptor activador para el factor nuclear κ B, más conocido como RANKL (receptor activator for nuclear factor κ B ligand, en inglés) basales concluyendo que si bien se habían resumido a estos factores independientes como de predicción de remisión, su valor de factor pronóstico necesita de ser confirmado.⁽⁴⁾

Métodos

La búsqueda de literatura se realizó mediante una exploración esquemática de artículos en PubMed y SciELO; se consideraron artículos originales y de revisión publicados en idioma inglés y español, haciendo uso de los descriptores: AR; drogas anti reumáticas modificadoras de enfermedad (DMARD); reacciones adversas; terapias antirreumáticas modificadoras de la enfermedad; efectividad; productos biológicos; reacciones adversas y efectividad, se realizó una lectura preliminar de los artículos con el objetivo de seleccionar aquellos que se ajustaban a nuestro propósito se eligieron los documentos que tenían información con los aspectos formales que deberían incluirse en la revisión, es decir, la lectura rigurosa de los documentos la cual se seleccionó un total de 21 artículos.

Desarrollo

La AR es una enfermedad inflamatoria, sistémica, crónica de origen autoinmune con afectación predominantemente articular que sin el control y tratamiento respectivo puede llevar a severo daño articular y como consecuencia de ello a altos grados de incapacidad.

La AR temprana mediante el puntaje del cuestionario HAQ, se puede realizar un conteo de articulaciones tumefactas (AT), presencia de nódulos reumatoides, FR, VSG, PCR y erosiones en radiografías estaban asociados con la elección del primer tratamiento con DMARD.

Los pacientes con peor pronóstico al tener alto conteo de AT por lo que la primera elección de fármaco como monoterapia fue MTX y para los pacientes que tenían FR (-) y bajo conteo de articulaciones tumefactas eran considerados de buen pronóstico y para ellos elegían SSZ, mientras que ningún factor pronóstico predijo el uso de tratamiento combinado y ningún otro factor influyo en la elección de otra medicina.

De todo esto los autores concluyen que son solo algunos factores pronósticos los que influyen en la elección de la terapia de primera línea para AR con elección de MTX o SSZ.⁽⁵⁾

En nuestro país, su prevalencia en estudios en población general, es de alrededor al 0.51 %;⁽⁶⁾ sin embargo su prevalencia aumenta en poblaciones de centros de salud de alta especialización a los cuales es referida y en servicios de Reumatología de Hospitales de tercer nivel de atención es la primera causa de atención de consulta externa y además una de las primeras cinco causas de hospitalización.

Se ha planteado la existencia de factores pronósticos de la evolución de la AR^{(7),(8)} que son elementos demográficos, clínicos, analíticos y/o radiológicos que estando presentes en estadios tempranos de la enfermedad orientan hacia la evolución futura del paciente.

De estos factores identificados hay algunos considerados como de mal pronóstico, pues su presencia se relaciona con evolución tórpida tanto en incapacidad funcional como en una progresión radiológica que lleve a la deformidad.

Existen autores^{(7),(8),(9),(10),(11)} que a la mayor edad de aparición, a la positividad al factor reumatoide, al grado de actividad de enfermedad (artritis severa de presentación poliarticular), el estatus funcional rápidamente incapacitante, valores altos del Cuestionario de Evaluación de Salud (HAQ, Health Assessment Questionnaire, por sus siglas en inglés) al primer año y a la necesidad de inicio de tratamiento precoz los han identificados como factores pronóstico de mayor incapacidad funcional.

Otros autores,^{(7),(8),(12),(13),(14)} han descrito a un alto valor basal de los marcadores de inflamación como la VSG y probablemente también de la PCR, a la presencia del marcador genético HLA-DRB*04, del FR inmunoglobulina M positivo, la presencia de erosiones precoces al nivel basal y de los nódulos reumatoides, el ser de género femenino y niveles altos del anticuerpo anti péptido citrulinado (anti CCP), como predictores de rápida progresión radiológica.

También se han identificado otros factores como el inicio insidioso o la presencia de comorbilidades, como factores predictores de mal pronóstico.⁽⁷⁾

La terapia convencional para Artritis Reumatoide consiste en el uso de las llamadas DMARD sintéticas (DS) como el metotrexate (MTX), la leflunomida (LFN), la sulfasalazina (SSZ) entre otras, acompañadas de drogas antiinflamatorias como los corticoides y sintomáticos como los anti inflamatorios no esteroideos (AINES).⁽¹⁵⁾

Como en casi cualquier patología van a existir pacientes que no van a tener una respuesta adecuada al tratamiento convencional y por tanto se les va a condicionar refractarios a esta, estos casos se identifican con un curso agresivo que, de no controlarse, llevan a rápida deformidad y además a alta incapacidad, la cual puede causar algunos tipos de efectos secundarios por parte de los DMARD (tabla 1), según la Administración de alimentos y medicamentos (en inglés: Food and Drug administration – FDA).⁽¹⁶⁾

Tabla 1 efectos secundarios por parte de los DMARD

DMARD no biológicos	DMARD biológicos
<ul style="list-style-type: none"> • Malestar estomacal • Náusea • Diarrea • Pérdida de cabello • Úlceras en la boca • Salpullido o reacciones graves en la piel • Problemas del hígado, los riñones o los pulmones 	<ul style="list-style-type: none"> • Enrojecimiento, hinchazón, comezón, moretones o dolor en la zona donde se aplicó la inyección. • Sinusitis (dolor de garganta, secreción nasal, ronquera). • Dolor de cabeza • Náuseas • Diarrea
Posibles efectos secundarios graves	
<ul style="list-style-type: none"> • En casos raros, el DMARD no biológico metotrexato y algunos DMARD biológicos (incluidos adalimumab [Humira], etanercept [Enbrel], golimumab [Simponi] e infliximab [Remicade]) se han vinculado con: <ul style="list-style-type: none"> ○ Infecciones graves, como la tuberculosis (llamada “TB”); infecciones por hongos, como la candidiasis; neumonía o enfermedades adquiridas por alimentos, como listeriosis. ○ Cáncer, por lo común linfoma (cáncer de los ganglios linfáticos, que son parte del sistema inmunológico) • El riesgo de infecciones graves o cáncer es mayor cuando se toman dos o más DMARD biológicos juntos o se toma un DMARD biológico junto con un DMARD no biológico. Se desconoce cuál es exactamente el riesgo que corren las personas con RA que toman un DMARD. • El rituximab (Rituxan) puede causar una reacción grave la primera vez que se toma. También puede causar una erupción en la piel y poner en peligro su vida. 	

Fuente: Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Medicamentos; FDA, por su sigla en inglés) de Estados Unidos.

Desde hace más de 10 años se ha sumado el uso para la terapia de la AR a los llamados “DMARD Biológicos” (DB) que son medicamentos de fabricación por técnicas de anticuerpos monoclonales y otras técnicas tanto o más complejas y cuyo efecto se da a nivel molecular en la fisiopatología de la AR, en este grupo de medicamentos se usan en estos cuadros refractarios a la terapia convencional y en estudios clínicos se comprueba que la mejor eficacia se da el tratamiento con una combinación de un DMARD Sintéticas (DS) + DMARD Biológicos (DB).⁽¹⁷⁾

Históricamente se han ido definiendo las características de la AR, primero en su aspecto clínico, luego sus características de laboratorio y las imágenes que la particularizan para posteriormente describir su fisiopatología con la necesaria ayuda de la Inmunología y la genética.

En relación a la clínica se han definido sus formas de aparición y como es la evolución natural de esta enfermedad, esto paralelamente con la descripción de resultados de evaluaciones de laboratorio al debut y cómo evolucionan estos además de estudios de imágenes, primero solo radiográficas, tanto en la evolución natural pero luego una evolución en respuesta a los diferentes tratamientos que se han ido utilizando a lo largo de la práctica médica.

Las primeras descripciones de series de pacientes publicadas en los años sesentas, describen y particularizan a los pacientes que tenían mayor compromiso articular en la

primera evolución médica y luego desarrollaban más erosiones e inestabilidad ligamentaria o sea tenían un desenlace más pobre.⁽¹⁸⁾ Como ejemplo esta la presencia del FR, inmunoglobulina que es patognomónica de esta enfermedad y que incluso es considerada como un criterio diagnóstico. En 1962 hay un reporte de 60 pacientes (20 sin FR y 40 con FR) que fueron vistos primero entre 1950-1951 por enfermedad activa y severa y luego entre 1960-1961 solo fueron reevaluados aquellos en los cuales sus complicaciones aumentaron, incluida mayor mortalidad, siendo que la mayoría de reevaluados eran de FR +.⁽¹⁹⁾

También se publican reportes que relación un peor desenlace o presencia de más erosiones a que el paciente presentara nódulos reumatoides⁽²⁰⁾ o que fuera del género femenino.⁽²¹⁾ Como se ve al inicio se busca individualizar factores aislados, pero conforme se fue conociendo que la AR es de etiología multifactorial y sus desenlaces son variados es que se plantea que en realidad son varios los posibles factores de mal pronóstico.

Robustillo Villarino y Rodriguez Moreno,⁽⁸⁾ definen a los factores pronósticos como datos demográficos, clínicos, analíticos y/o radiológicos presentes al inicio de la enfermedad que nos proporcionan información prospectiva de la evolución del paciente.

Conclusiones

Es en este punto la observación clínica ha permitido describir que no todos los pacientes hacen el mismo curso de evolución de la enfermedad, incluso con tratamientos estandarizados a nivel mundial, y al evaluar los desenlaces de enfermedad se plantea que deben existir características particulares de cada paciente que hagan que su enfermedad cause más daño en su evolución comparativamente con otros pacientes.

La gran mayoría de estos factores pronósticos han sido postulados antes de la aparición de los DMARD Biológicos (DB) cuyo comienzo de uso ha definido mejor el concepto de terapia refractaria a la terapia convencional. Por esto no están bien definidos cuales de los factores pronósticos clásicamente considerados para una mala evolución, serían los de mayor asociación en los pacientes que ahora consideramos entran a terapia refractaria y por lo tanto se les plantea el uso de DMARD Biológicos (DB).

Pero de otro lado, en pacientes que se mantienen en DMARD Sintéticas (DS) y no hacen refractariedad al tratamiento, quiero definir cuáles de estos factores pronósticos están presentes y cuál sería su fuerza de asociación.

Referencia bibliográfica

1. Atsumi T, Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanka H, Ishiguro N, Tanaka Y, et al. The first double-blind, randomised, parallel-group certolizumab pegol study in methotrexate-naive early rheumatoid arthritis patients with poor prognostic factors, C-OPERA, shows inhibition of radiographic progression. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016[Acceso 06/05/2020];75(1):75-83. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26139005/>
2. Kumar LD, Karthik R, Gayathri N, Sivasudha T. Advancement in contemporary diagnostic and therapeutic approaches for rheumatoid arthritis. *Biomed Pharmacother*. 2016[Acceso 08/06/2020];79:52-61. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27044812>
3. Song X, Lin Q. Genomics, transcriptomics and proteomics to elucidate the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2017[Acceso 16/07/2020];37(8):1257-1265. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28493174>
4. Aletaha D. Precision medicine and management of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2020. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102405. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32276742>
5. Mankia K, Di Matteo A, Emery P. Prevention and cure: The major unmet needs in the management of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2020. [Acceso 25/06/2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31899021>
6. Verstappen SMM. The impact of socio-economic status in rheumatoid arthritis. *Rheumatology(Oxford)*. 2017 [Acceso 21/06/2020];56(7):1051-2. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27940587>
7. Scherer H, Häupl T, Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2020. [Acceso 21/06/2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31980337>
8. Rais R, Saeed M, Haider R. Rheumatoid arthritis clinical features and management strategies at an urban tertiary facility in Pakistan. *J Pak Med Assoc*. 2014 [Acceso 21/06/2020]; 64(12):1435-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25842598>
9. Yamanaka H. Diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis:toward the best practice. How to use the guideline in the management of rheumatoid arthritis. *Clin Calcium*.

- 2018 [Acceso 21/06/2020];28(5):607-10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29731453>
10. González OZ, Egüez MJ, Fusté JC, Reyes ME, Borges LJ, González OL. Caracterización clínico-epidemiológica de pacientes con artritis reumatoide: características tomográficas y evolución. Rev. Finlay. 2015 [Acceso 21/06/2020];5(4):264-74. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/revf/v5n4/revf06405.pdf>
11. Rachapalli SM, Williams R, Walsh DA, Young A, Kiely PD, Choy EH. First-line DMARD choice in early rheumatoid arthritis--do prognostic factors play a role? Rheumatology. 2018 [Acceso 21/06/2020];49(7):1267-71. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008093>
12. Yu-Hsiang H, Ming-Shi C. IL – 20 in rheumatoid arthritis. Drug Discovery today. 2017 [Acceso 21/06/2020];22(6):960-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5913811/>
13. Hyndman IJ. Rheumatoid arthritis: past, present and future approaches to treating the disease. Int J Rheum Dis. 2017;20(4):417-419. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26845360>
14. Audo R, Daien C, Papon L, Lukas C, Vittecoq O, Hahne M, et al. Osteoprotegerin and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand as prognostic factors in rheumatoid arthritis: results from the ESPOIR cohort. Arthritis Res Ther. 2015;17(1):1-8. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4518710/>
15. Malm K, Bergman S, Andersson M, Bremander A. Predictors of severe self-reported disability in RA in a long-term follow-up study. Disability and Rehabilitation. 2015;37(8):686-691. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25036855/>
16. De cock D, Hyrich K. Malignancy and rheumatoid arthritis: Epidemiology, risk factors and management. Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2018 [Acceso 21/06/2020];32(6):869-86. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521694219300464>
17. Singh JA, Saag KG, Bridges Jr. L, Akl EA, Raveendhara RB, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY. 2016 [Acceso 21/06/2020];68(1):1-26. Disponible en: <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/ACR%202015%20RA%20Guideline.pdf>

18. Dumusc A, So A. Complications and systemic manifestations of rheumatoid arthritis. Rev Med Suisse. 2014 [Acceso 21/06/2020];10(421):592-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24701711>
19. Østergaard M, Møller-Bisgaard S. Rheumatoid arthritis: Is imaging needed to define remission in rheumatoid arthritis?. Nat Rev Rheumatol. 2014 [Acceso 21/06/2020];10(6):326-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24752184>
20. Pisetsky DS. Advances in the Treatment of Rheumatoid Arthritis: Costs and Challenges. N C Med J. 2017 [Acceso 21/06/2020];78(5):337-40. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28963273>
21. Hyndman IJ. Rheumatoid arthritis: past, present and future approaches to treating the disease. Int J Rheum Dis. 2017;20(4):417-419. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26845360/>

Conflicto de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

Contribuciones de los autores

Diego André Crisol Deza: Conceptualización, investigación, metodología, supervisión. Redacción y revisión del artículo.

Joselyn Linda Zurita Borja: Conceptualización, investigación, metodología, supervisión. Redacción y revisión del artículo.

Yetsli Geraldine Crisol Deza: Investigación, redacción, revisión y edición final del artículo.