

Artritis reumatoide temprana

Renato Guzmán Moreno¹, José Félix Restrepo Suárez²

Resumen

La artritis reumatoide es una enfermedad crónica e incapacitante que afecta grandes y pequeñas articulaciones. La característica más importante de la enfermedad es la poliartritis o sinovitis simétrica que típicamente afecta las manos, muñecas y pies inicialmente y posteriormente puede afectar cualquier articulación sinovial como rodillas, tobillos, codos y hombros. La prevalencia en la mayoría de cohortes es de aproximadamente 1%.

En este artículo resaltamos la importancia de reconocer tempranamente la enfermedad con el fin de lograr una mejor respuesta terapéutica, menos invalidez, menos pérdida de días de trabajo y disminución de los costos directos e indirectos del tratamiento.

Palabras clave: Artritis reumatoide temprana, terapia combinada, terapia biológica.

Summary

The rheumatoid arthritis is a chronic and disabling disease affecting large and small joints. The most important characteristic is the polyarthritis that typically affect initially hands, wrists and feet, affecting latter any synovial joint such as knees, ankles, elbows or shoulders. In this paper we highlight the importance of recognize early the disease to achieve a better therapeutic response, lesser disability, lesser day of work loses and to diminish the direct and indirect cost of the treatment.

Key Words: Early rheumatoid arthritis, combined therapy, biologic therapy.

La artritis reumatoide (AR) afecta el 1% de la población; después de 12 años el 80% de los pacientes se encuentra parcialmente limitado y el 16% totalmente. Es una artropatía no benigna, inflamatoria y destructiva; acorta la expectativa de vida de 3 a 18 años y genera altos costos. En USA se calcula que el costo médico por caso por año es de US\$5.919 y en el Reino Unido 2.600 libras esterlinas¹. En los tres primeros años de la enfermedad se incrementan de forma importante los costos indirectos por la gran incapacidad laboral que ocasiona. Si se controla la enfermedad y se inicia rehabilitación temprana, estos costos se disminuyen en un 21%². Se ha considerado que el impacto económico que ocasiona la enfermedad es comparable con la enfermedad coronaria. La enfermedad comprende tres procesos interrelacionados: inflamación, proliferación sinovial y destrucción tisular. En el manejo de la AR se ha considerado como terapia estándar los DMARD (drogas antirreumáticas modificadoras de enfermedad), que pueden inducir remisión y mantienen control de la enfermedad articular inflamatoria. El tratamiento temprano es mandatorio, ya que en los dos primeros años de inicio de la enfermedad se presentan los daños articulares irreversibles. El pronóstico de la enfermedad no es satisfactorio, su tratamiento es imperfecto³⁻⁵. La definición de AR temprana es variada, va de 0 a 2 años o hasta 5 años. Se ha demostrado que la incapacidad funcional se delinea al inicio de la enfermedad y que su actividad es el principal contribuyente en su pronóstico⁶.

Objetivos del tratamiento: aliviar el dolor, controlar la inflamación, preservar habilidad, mejorar la calidad de vida y prevenir la destrucción articular. El metotrexate es el fármaco de referencia (algunos autores plantean que hasta 30 mg a la semana deben usarse para considerar si hay fallas en la terapia), como monoterapia los resultados son subóptimos, ya que la remisión se

1 Internista Reumatólogo. Clínica Salud-Coop. Bogotá.

2 Profesor Asociado de Medicina Interna y Reumatología. Coordinador Unidad de Reumatología. Universidad Nacional de Colombia.

alcanza en menos del 5%, por tanto la terapia de combinación es necesaria, da algunas ventajas aunque se puede aumentar la toxicidad⁷. Idealmente se deben iniciar los DMARD antes de que se permitan los cambios erosivos.

El avance en el entendimiento de la etiopatogenia de la AR ha permitido identificar probables nuevos puntos de tratamiento al conocer los eventos celulares que acontecen en los tejidos. Recientemente la identificación de la citoquina RANK que participa en la diferenciación del osteoclastos, y su abundancia en el sinovium inflamado determina su papel en la resorción ósea focal; su probable bloqueo con la Osteoprotegerina es una promesa en la terapéutica. La relación de la unión pannus-hueso y edema estromal con lesión erosiva del hueso subcondral por una lado y la unión de pannus-cartílago con fibroblastos y macrófagos que secretan citoquinas pro-inflamatorias que destruyen la matriz del cartílago y que son mediadas entre otras por IL-1 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) permitirán diseñar una terapia más específica y efectiva en la prevención de la destrucción articular⁸⁻¹⁰. El futuro plantea usar agentes que bloqueen las vías intracelulares comunes a diferentes niveles de elementos patogenéticos que contribuyan al desarrollo de la enfermedad¹¹. Es clave seleccionar el paciente apropiado para terapia agresiva, así como reconocerlo es un verdadero arte. Hay pacientes de curso progresivo lento versus progresivo rápido. Es importante investigar condiciones comórbidas, como enfermedad cardiovascular, que aumentan la mortalidad, enfermedad gastrointestinal, osteoporosis, neoplasias (linfoma: 4 a 10 veces, el riesgo de cáncer es 20 a 30 veces mayor, si toman DMARD 10 veces más). La inflamación juega un papel en la enfermedad cardiovascular, la PCR es un factor de riesgo independiente y la actividad de la enfermedad también lo mismo que las cifras de VSG¹²⁻¹³. El papel de la inflamación en procesos autoinmunes, desarrollo de aterogénesis y susceptibilidad a infecciones son una interrelación compleja que apenas se dilucida y se discute en terrenos de mutaciones de genes como Toll-Like receptor¹⁴. Esto tiene importantes implicaciones terapéuticas. Los tratamientos con anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) y glucocorticoides aumentan la tensión arterial, los segundos afectan el perfil de lípidos, el metotrexate y la sulfasalazina aumentan los niveles de homocisteína. Se debe investigar si las nuevas terapias

disminuyen el riesgo cardiovascular. Es bien sabido que la destrucción articular demostrada radiológicamente ocurre temprano en la enfermedad y llega a su máximo en los primeros años. En los dos primeros años el 90% de los pacientes tiene algún grado de incapacidad con el 50% del daño visto a los seis años. Los pacientes que reciben placebo desarrollan de una a cinco veces más cambios radiológicos que los que usan DMARD y esto se observa en los primeros seis meses. Los DMARD son necesarios para retardar la progresión de la enfermedad, además mejoran el estado funcional de los pacientes con AR. Lo ideal es retardar indefinidamente la enfermedad induciendo remisión antes que el daño articular haya ocurrido. En estadios tempranos de la enfermedad aún no hay mayor destrucción. Es racional disminuir la progresión de la enfermedad, es decir, el tiempo del inicio de los síntomas a la destrucción articular visible, el tiempo de la destrucción articular a su deterioro funcional y por último a su pérdida total. Se recomienda tratar a los pacientes muy temprano, ya que la terapia temprana los beneficia, reconocer la enfermedad y aquellos pacientes de mal pronóstico, y referirlos temprano al especialista, idealmente con síntomas menores de seis meses, ya que las erosiones se ven en el 75% de los pacientes a los dos años de su inicio. Si se detecta y empieza a tratar la enfermedad antes de tres meses, menos del 10% la presenta. Se han diseñado clínicas de artritis temprana, donde asisten pacientes con síntomas de menos de tres meses de evolución. Su objetivo es identificar tempranamente pacientes con AR; así como el reconocer pacientes con riesgo para desarrollar enfermedad severa (edad y sexo masculino, factor reumatoide positivo, signos radiológicos de enfermedad severa y alta actividad). Se debe iniciar terapia temprana. El éxito depende de una referencia temprana, un reconocimiento temprano y un tratamiento temprano¹⁵⁻¹⁷.

El diagnóstico de la enfermedad por definición no se puede hacer hasta que ésta esté presente por varias semanas, sus características clínicas inicialmente no son evidentes durante los primeros meses y su diagnóstico por lo tanto sólo es presuntivo al inicio¹⁸. Su diagnóstico requiere una alta pericia y experiencia del clínico y su tratamiento pone en juego la habilidad del médico para practicar tanto el arte como la ciencia de la Medicina. El éxito del tratamiento temprano es bien conocido, más si de entrada se inicia con un DMARD. Los

escores de actividad y daño radiológico son menores en los grupos de tratamiento temprano a los dos años de seguimiento¹⁹. Se ha correlacionado el daño articular con la pérdida ósea temprana y con el grado de actividad inflamatoria. Esta terapia previene el daño estructural en la fase temprana de la enfermedad y la pérdida ulterior de la función. Se ha trabajado en el diagnóstico precoz de la AR a través de imágenes, hay estudios que revelan cambios muy tempranos con ultrasonido, resonancia magnética y gammagrafía, y precisan que el compromiso inflamatorio es muy incipiente antes de detectar daño a los rayos X²⁰⁻²¹. Otros han encontrado inflamación sinovial en pacientes con AR y articulaciones asintomáticas con infiltración de macrófagos y producción local de citoquinas²². Se plantea hoy en día que la AR temprana es una emergencia médica²³. Retardar la terapia aun sólo 9 meses tiene un profundo efecto en la evolución de la enfermedad en un estudio de seguimiento a tres años al introducir la hidroxiclороquina²⁴. Los objetivos del tratamiento hoy en día son disminuir los costos asociados a cirugías, artroplastias, hospitalizaciones, deformidad, limitación para los movimientos y prevenir la disminución de la calidad de vida y de la mortalidad prematura. Aún hay preguntas como qué pacientes deben ser tratados temprano y agresivamente o cuál es la mejor terapia en el curso temprano de la enfermedad. En Europa, en los comienzos de los 90, se crearon clínicas de artritis temprana que preconizaban la rápida identificación de la enfermedad y su pronta remisión al reumatólogo, caracterizaba entidades de síntomas menores de 12 semanas, artritis de más de una articulación por menos de seis meses y artritis menor de dos años. Se descubrió que el predictor más fuerte de enfermedad persistente fue la duración de síntomas mayor de 12 semanas²⁵. Esta experiencia igualmente arrojó que en un 70% de los casos el reumatólogo diagnosticaba la AR dentro de dos semanas de la primera visita de los pacientes, incluso en aquellos casos bizarros o atípicos²⁶. Probablemente con base en la experiencia del manejo de estos pacientes se puedan identificar aquellos con factores de riesgo de mal pronóstico²⁷. Dentro de las manifestaciones de la enfermedad la presencia y duración de la rigidez matinal y la fatiga son signos muy precoces de la enfermedad y la ausencia de marcadores serológicos al inicio de ésta convierten al reumatólogo en el profesional idóneo para su identificación temprana. La prueba "Squezze" o de compresión en pequeñas articulaciones

de las manos y pies es una medida útil y valiosa en su reconocimiento, por cuanto identifica más de tres articulaciones inflamadas²⁸⁻²⁹. Hoy en día existen tratamientos adecuados que se pueden utilizar si no hay respuesta adecuada al metotrexate y que han demostrado ser costo efectivos como la terapia triple en pacientes resistentes a la monoterapia con metotrexate³⁰⁻³¹. Los conceptos actuales indican iniciar tratamiento de entrada lo cual redundará en mejoría en costo-beneficio, el nivel de actividad guía la terapéutica³². Se piensa que existe una breve y pequeña oportunidad para iniciar los DMARD a tiempo y frenar el curso inexorable de tan devastadora enfermedad. Así que hoy podemos hablar de una manera más optimista planteando que la AR es una enfermedad tratable. De manera esperanzadora se piensa que los nuevos tratamientos, más potentes para la enfermedad, tengan igualmente un impacto benéfico sobre la morbilidad cardiovascular y que por fin tengamos ahora la oportunidad de cambiar la historia natural de AR³³. La combinación de DMARD con terapia biológica es una de las principales medidas terapéuticas a utilizar. El mejor resultado se obtiene si la enfermedad se identifica en las primeras doce semanas de su desarrollo. La terapia biológica disponible actual con infliximab y el etanercept se indica en enfermedad reactivante no controlada con DMARD que incluya metotrexate de 20 a 30 mg a la semana³⁴. El etanercept actúa desde las primeras dos semanas de haberlo iniciado y debe darse mínimo por seis meses³⁵⁻³⁶. Al combinar infliximab con metotrexate en AR persistentemente activa se logran importantes beneficios clínicos y se frena el daño articular evidenciando mejoría radiológica en 40 a 55% de los pacientes³⁷⁻³⁸. Su utilidad probablemente sea igual de benéfica en AR temprana³⁹⁻⁴⁰. Actúa más rápido y evita el daño articular en pacientes con enfermedad severa en quienes otras terapias han fallado, con enfermedad menor de 3 años de evolución, con Factor reumatoide positivo a títulos altos, más de tres erosiones, VSG mayor de 28 mm/hora, PCR mayor de 2 mg/dl y rigidez matinal mayor de 45 minutos⁴¹. La respuesta terapéutica es sostenida informándose beneficios hasta 30 semanas después de terminarla. La dosificación que se recomienda es de 3 mg/kg (hasta 20 mg/kg, en 300 cc de SSN para dos horas). En cuanto a efectos adversos se ha informado un caso de Lupus inducido, anti-Dna positivo en 16% de los casos, cuatro casos de cáncer, tres de linfomas de células B. Estos hallazgos también se han descrito con otros medicamentos como

metotrexate y azatriopina y hay informes de estas complicaciones asociadas a AR independientes de la terapéutica empleada⁴²⁻⁴³.

Uno de los principales inconvenientes es su alto costo (US\$10 mil a 12 mil por paciente por año), su seguridad a largo plazo y la comparación con otros medicamentos con acción similar⁴⁴. En la artritis reumatoide es difícil evaluar objetivamente los resultados a los tratamientos por la presencia del llamado fenómeno Pincus, que es la discrepancia existente entre las manifestaciones clínicas y las evidencias objetivas de progresión de la enfermedad.

Se discute aún cuál es la mejor terapéutica en AR temprana, si la terapia biológica es superior a los DMARD que han demostrado consistentemente eficacia como la crisoterapia, la sulfasalazina, el metotrexate y más recientemente la leflunomida⁴⁵. Al comparar el etanercept con el metotrexate, el primero actúa más rápidamente. El tratamiento debe iniciarse temprano con síntomas menores de seis meses, antes que se presente el daño articular irreversible y se pueda preservar la función. La enfermedad es de mal pronóstico. El uso de nuevos DMARD con mecanismo de acción diferente como la leflunomida se convierte en otra alternativa útil de tratamiento temprano a considerar en AR⁴⁶⁻⁴⁷. Los bloqueadores del factor de necrosis tumoral son un gran avance en el tratamiento de la AR, ya que han demostrado una respuesta sustancial, rápida y sostenida. No cura la enfermedad, son tratamientos paliativos, se pueden usar en enfermedad rápidamente agresiva por un corto tiempo y luego se deja combinación con otros DMARD. Es prematuro por ahora utilizarlos de entrada en pacientes con AR temprana, pero el peso de la evidencia se inclina a considerarlos seriamente en este grupo de pacientes.

Referencias

- Choy EHS., Panayi GS. Cytokine pathways, and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001; 344: 907-176.
- Merkedal S, Ruof J, Schoffski O, et al. Indirect medical cost in early rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 528-534.
- Matteson EL. Current treatment strategies for Rheumatoid Arthritis. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 69-74.
- Keystone EC. New treatment in development for RA. *Clinical Update on new therapies in rheumatic diseases. ACR Syllabus, Philadelphia, 2000.*
- Anderson GL. Perspectives on anti TNF therapy in RA. *Clinical Update on new therapies in rheumatic diseases. ACR Syllabus, Philadelphia, 2000.*
- Guillemin F, Suurmeijer T, Krol B, et al. Functional disability in early rheumatoid arthritis: Description and risk factor: *J Rheumatol* 1994; 21: 1051-1055.
- O,Gradaigh DO, Scoot DGI. Pyramid to myriad: the combination conundrum in RA. *Clin Exp Rheumatol*, 1999; 17; suppl 18: s13-19.
- Goldring SR, Gravallesse E: Pathogenesis of bone erosion in Rheumatoid Arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12: 195-199.
- Gravallesse EM, Manning C, Tsay A, et al. Synovial tissue in Rheumatoid Arthritis is a source of osteoclast differentiation factor. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 250-258.
- Goldring SR. Why joint space narrowing and bone erosions are different biologic processes. *Clinical Symposium Syllabus. ACR. San Francisco, 2001.*
- Keystone EC. Current and future trends in the treatment of Rheumatoid Arthritis. *ACR Review course. San Francisco, 2001.*
- Ridker PM, Henneken CH, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular diseases in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-843.
- Jacobson LTH, Turensosn C, Hanson RL, et al. Joint swelling as a predictor of death from cardiovascular diseases in a population study of pima indians. *Arthritis Rheum* 2000; 44: 1170-1176.
- Kiechl S., Lorenz E., Reindl M., et al. Toll-like receptor 4 polymorphisms and atherogenesis. *N Engl J Med* 2002; 347: 185-92.
- Smolen J. Early Rheumatoid Arthritis. *ACR. State of Art. Philadelphia. 2000.*
- Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, et al. Factors predicting response to treatment in Rheumatoid Arthritis. The importance of disease duration. *Arthritis Rheum* 2000; 43(1): 22-29.
- Eberhardt K, Fex E. Clinical course and remission rate in patients with early Rheumatoid Arthritis: relationship to outcome after 5 years. *Br J Rheumatol* 1998; 37(12): 1324-1329.
- Anderson RJ. Rheumatoid Arthritis. Clinical and laboratory features. In Klippel JH. In *Primer On Rheumatic Diseases*. 12th Ed. Arthritis Foundation. Atlanta 2001; 218-225.
- O Dell JR. Rheumatoid Arthritis. The clinical picture. In Koopman WJ. *Arthritis and allied condition*. 14th Ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2001; 1153-1186.
- Lard LR, Visser H, Speyer I, et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: Comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med* 2001; 111: 446-451.
- Mc Gonagle D, Conaghan PJ, O,Connors P, et al. The relationship between synovitis and bone changes in early untreated rheumatoid arthritis: a controlled magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1706-1711.
- Kraan MC, Verseendaal H, Janker M, et al. Asymptomatic synovitis precedes clinically manifest Arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1481-1488.
- Moreland L, Bridges L, Jr. Early Rheumatoid Arthritis: A medical emergency? *Am J Med* 2001; 111: 498-500.

24. Tsakonas E, Fitzgerald AA, Fitzcharles MA, et al. Consequences of delayed therapy with second-line agents in Rheumatoid Arthritis: A 3 years follow up on the hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis (HERA) study. *J Rheumatol* 2000; 27: 623-629.
25. Green M, Marzo-Ortega H, Mc Gonagle D, et al. Persistence of mild, early inflammatory arthritis: The importance of disease duration, rheumatoid factor and the shared epytope. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2184-2188.
26. Van Der Horst-Bruinsma IE, Speyer I, Visser H, et al. Diagnosis and course of early onset arthritis: results of a special early arthritis clinic compared to routine patient care. *Br J Rheumatol* 1988; 37: 1084-1088.
27. Kim J., Weisman M. When does Rheumatoid Arthritis begin and why do we need to know? *Arthritis Rheum* 2000; 43: 473-484.
28. Visser H, Le Cessie S, Vos K, et al. How to diagnose rheumatoid arthritis early: The development of diagnostic criteria. *Arthritis Rheum* 2000; 43; (Suppl 9): s154.
29. Emery P, Breedveld FC, Dougados M, et al. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: Evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 290-297.
30. Hochberg MC, Tracy JK, Flores RH. "Stepping-up from methotrexate: a systematic review of randomized placebo controlled trials in patients with rheumatoid arthritis with an incomplete responses to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: iii51-iii54.
31. Choi HK, Seeger JD, Kuntz KM. A Cost effectiveness of treatment options for patients with methotrexate-resistant rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2316-2327.
32. Pisetsky DS, William St. Clair E. Progress in the treatment of Rheumatoid Arthritis. *JAMA* 2001; 286: 2787-2790.
33. Weisman MH. Newly diagnosed rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 287-289.
34. Maini CR, Williams St clair E, Bredweld FC, et al. Infliximab versus placebo in RA patients receiving concomitant methotrexate: a randomized, phase III trial. *Lancet* 1999; 354: 1932-1939.
35. Moreland LW. Etanercept. In Clinical review course. ACR Syllabus, Boston, 1999.
36. Lipsky P. Infliximab. In Clinical review course. ACR Syllabus, Boston, 1999.
37. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, et al. Etanercept therapy in RA. *Ann Intern Med* 1999; 130: 478-486.
38. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999; 340: 253-259.
39. O, Dell JR. Anticytokine therapy. A new era in the treatment of Rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1999; 340: 310-311.
40. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1586-1593.
41. Lipsky PE, Desiree MD, Van Der Heide MFM, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1594-1602. .
42. Klippel JH. Biologic therapy for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1640-1641.
43. Pisetsky DS. Tumor necrosis factor blockers in rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2000; 342: 810-811.
44. De Bandt M, Descamps V, Meyer O. Etanercept-induced Systemic Lupus Erythematosus: two cases in patients with Rheumatoid Arthritis. *Lupus* 2001; 10; (suppl 1): s118: 353.
45. Smolen JS., Bredveld F., Burmestier GR., et al. Consensus statement of the initiation and continuation of TNF blocking therapy in Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 504-505.
46. Sharp JT, Strand V, Leung H, et al. Treatment with leflunomide slow radiographic progression of rheumatoid arthritis: results from three randomised controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 495-505.
47. Machold KP, Eberl G, Lee BF, et al. Early Rheumatoid Arthritis therapy: rationale and current approach. *J Rheumatol* 1998; 25: suppl 53: 13-19.