

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.

*Autor para la correspondencia: dcrisoldeza@gmail.com

RESUMEN

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica sistémica que afecta del 0,4 % al 1 % de América Latina. Sus manifestaciones consisten en dolor crónico, destrucción articular y muerte prematura, afectando principalmente a mujeres. Mediante el puntaje del Health Assessment Questionnaire, se puede realizar un conteo de articulaciones tumefactas, presencia de nódulos reumatoides, factor reumatoide, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva y erosiones en radiografía, los cuales estaban asociados con la elección del primer tratamiento con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD). El propósito de este estudio es determinar los principales estudios sobre el desarrollo de la artritis reumatoide refractaria al tratamiento convencional. Se realizó la búsqueda de literatura mediante una exploración 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 los que se ajustaban a nuestro

propósito. Los documentos que tenían información con los aspectos formales se incluyeron en nuestra revisión, es decir, se seleccionó un total de 24 artículos. Es en este punto la observación clínica ha permitido describir que no todos los pacientes tienen el mismo curso de evolución de la enfermedad, incluso con tratamientos estandarizados a nivel mundial, y al evaluar los desenlaces de la enfermedad se sugiere que debe haber características de cada paciente que hacen que su enfermedad cause más daño en su evolución en comparación con otros pacientes.

Palabras clave: artritis reumatoide; antirreumáticos; productos biológicos.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is a systemic chronic inflammatory disease that affects 0.4% to 1% of Latin America, manifested by chronic pain, joint destruction and premature death, affecting mainly women. Using the Health Assessment Questionnaire score, a count of swollen joints, presence of rheumatoid nodules, rheumatoid factor, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein and erosions in radiography, were associated with the choice of the first treatment with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). To determine the main studies that ensure efficacy towards the development of rheumatoid arthritis refractory to conventional treatment. The literature search was carried out by means of an exploration of articles in PubMed and SciELO; Original and review articles were considered, published in English and Spanish, making use of the descriptors, a preliminary reading of the articles was carried out with the aim of Select those that fit our purpose, the documents that had information with the formal aspects, were included in our review, that is, a rigorous reading, which selected a total of 24 articles. It is at this point that clinical observation has made it possible to describe that not all patients have the same course of evolution of the disease, even with standardized treatments worldwide, and when evaluating the outcomes of the disease it is suggested that there must be characteristics of each patients who cause their disease to cause more damage in their evolution compared to other patients.

Keywords: rheumatoid arthritis; antirheumatic; biological products.

Recibido: 20/07/2020

Aceptado: 12/03/2021

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica sistémica que afecta del 0,4 % al 1 % de América Latina, y cuyas manifestaciones consisten en dolor crónico, destrucción articular y muerte prematura, afectando principalmente a las mujeres.⁽¹⁾ La AR temprana se define como el inicio de los síntomas dentro de los primeros tres años, la cual se tiene que evaluar la forma del impacto del inicio de enfermedad sobre los factores de riesgo pronóstico.⁽²⁾

Aunque al inicio puede haber una mejoría clínica, la progresión radiológica de la AR continúa en el tiempo por el proceso inflamatorio subyacente y el daño radiológico basal, presencia de anti-CCP y la proteína C reactiva (PCR) que se constituyen como los principales factores predictivos de desenlace radiológico a largo plazo.⁽³⁾

Se ha planteado la existencia de factores pronósticos de la evolución de la AR^(4,5) que son elementos demográficos, clínicos, analíticos 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 una evolución tórpida tanto en incapacidad funcional como en una progresión radiológica que lleve a la deformidad.

Las variables definidas como predictores independientes de remisión de la AR (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 activador for nuclear factor κ B ligand, en inglés]) si bien se habían resumido como de predicción de remisión, su valor de factor pronóstico necesita ser confirmado.⁽⁶⁾

Su prevalencia en estudios en la población general es de alrededor del 0,51 %;⁽⁷⁾ sin embargo, su prevalencia aumenta en poblaciones de centros de salud de alta especialización y en servicios de reumatología de hospitales de tercer nivel de atención, y es la primera causa de atención de consulta externa y además una de las primeras cinco causas de hospitalización.

Mediante el puntaje del cuestionario Health Assessment Questionnaire (HAQ), se puede realizar un conteo de articulaciones tumefactas, presencia de nódulos reumatoides, factor

reumatoide (FR), velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR) y erosiones en radiografías que estaban asociados con la elección del primer tratamiento con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD, por su sigla en inglés).⁽⁸⁾ Por lo tanto, el objetivo de esta investigación es determinar los principales estudios sobre la artritis reumatoide refractaria al tratamiento convencional.

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 antirreumáticas 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 los que se ajustaban a nuestro propósito y se eligieron los documentos que tenían información con los aspectos formales que deberían incluirse en la revisión, es decir, se seleccionó un total de 24 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 grave daño articular y como consecuencia de ello a altos grados de incapacidad.⁽¹⁾

La terapia convencional para la AR 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 antiinflamatorios no esteroideos (AINES).⁽⁹⁾

Como en casi cualquier enfermedad van a existir pacientes que no van a tener una respuesta adecuada al tratamiento convencional y por tanto se les va a considerar 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 (Tabla 1), según la Food and Drug Administration (FDA).⁽¹⁰⁾

Tabla 1 - Efectos secundarios por parte de los DMARD

DMARD no biológicos	DMARD biológicos
<ul style="list-style-type: none"> • Malestar estomacal • Náuseas • Diarreas • 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 • Diarreas
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 AR 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 (FDA) 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 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. Este grupo de medicamentos se usan en 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.⁽¹¹⁾

Históricamente se han ido definiendo las características de la AR,⁽⁵⁾ 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 con la clínica se han definido sus formas de aparición y cómo es la evolución natural de esta enfermedad, esto paralelamente con la descripción de los resultados de evaluaciones de laboratorio al *debut* y cómo evolucionan estos, además de estudios de imágenes, primero solo radiográficas, pero más tarde su 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 60, 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 peor.⁽¹²⁾ Como ejemplo está 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 grave, y luego entre 1960-1961 solo fueron reevaluados aquellos en los cuales aumentaron las complicaciones, incluida una mayor mortalidad, se comprobó que la mayoría de los pacientes reevaluados tenían FR positivo.⁽¹³⁾

Los factores pronósticos como datos demográficos, clínicos, analíticos o radiológicos presentes al inicio de la enfermedad nos proporcionan información prospectiva de la evolución del paciente ⁽¹⁴⁾ .

También se publican reportes en relación con un peor desenlace o presencia de más erosiones, o sea, que el paciente presentara nódulos reumatoides⁽¹⁵⁾ o que fuera del género femenino.⁽¹⁶⁾ Como se ve, al inicio se buscaba individualizar factores aislados, pero conforme se fue conociendo que la AR es de etiología multifactorial y sus desenlaces son variados, se plantea que en realidad son varios los posibles factores de mal pronóstico.

Para los pacientes con peor pronóstico, al tener alto conteo de articulaciones tumefactas, la primera elección de fármaco como monoterapia fue el metotrexato y para los pacientes que tenían factor reumatoide negativo y bajo conteo de articulaciones tumefactas (considerados de buen pronóstico) se eligió la sulfasalazina, mientras que ningún factor pronóstico predijo el uso de tratamiento combinado y ningún otro factor influyó en la elección de otro medicamento. Para la AR temprana la utilización del fármaco llamado metotrexato disminuye la actividad del sistema inmunitario, tiene una mayor inhibición de la progresión radiográfica, así como también mayor tasa de remisión de la enfermedad independientemente de los factores de peor pronóstico.^(17,18)

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

En otro estudio,⁽¹⁹⁾ la razón basal de los valores de osteoprotegerina (OPG) sobre el ligando inductor de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral (TRAIL en inglés) podría ser un factor pronóstico de remisión de enfermedad al año, de acuerdo con el valor del puntaje de actividad de la enfermedad (Disease Activity Score 28 - DAS 28), y un factor predictor de progresión radiológica de la enfermedad a los 2 años.

Se determinó que la razón OPG/TRAIL al año fue significativamente menor en pacientes con remisión que en pacientes sin remisión; además, a los 2 años la razón OPG/TRAIL alta con respecto al nivel basal fue asociada con un 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.

Otros autores^(20,21,22) han descrito a un alto valor basal de los marcadores de inflamación como la VSG y probablemente también a la PCR, a la presencia del marcador genético HLA-DRB*04, al FR inmunoglobulina M positivo, la presencia de erosiones precoces al nivel basal y de los nódulos reumatoides, el ser de género femenino y los niveles altos del anticuerpo antipéptido citrulinado (anti-CCP), como predictores de rápida progresión radiológica.

Existen autores^(23,24) que han identificados como factores pronóstico de mayor incapacidad funcional a la mayor edad de aparición, a la positividad del factor reumatoide, al grado de actividad de enfermedad (artritis severa de presentación poliarticular), al estatus funcional rápidamente incapacitante, a los valores altos del Cuestionario de Evaluación de Salud (Health Assessment Questionnaire, por sus siglas en inglés HAQ) al primer año y a la necesidad de inicio de tratamiento precoz.

Conclusiones

Es en este punto la observación clínica ha permitido describir que no todos los pacientes tienen el mismo curso de evolución de la enfermedad, incluso con tratamientos estandarizados a nivel mundial, y al evaluar los desenlaces de la enfermedad se plantea que deben existir características particulares de cada paciente que haga 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, cuyo comienzo de uso ha definido mejor el concepto de terapia refractaria a la terapia convencional. Por eso no están bien definidos cuáles de los factores pronósticos clásicamente considerados para una peor evolución, serían los de mayor asociación en los pacientes que consideramos tienen una terapia refractiva y por lo tanto se les plantea el uso de DMARD biológicos.

En los pacientes que se mantienen con DMARD sintéticas y no hacen refractariedad al tratamiento, aún queda por definir cuáles de estos factores pronósticos están presentes y cuál sería su fuerza de asociación.

Referencias bibliográficas

1. Massardo L. Artritis reumatoide temprana. Rev Méd Chile. 2008;136(11):1468-75. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872008001100015>
2. 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/>
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):1257-65. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28493174>
4. 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>
5. 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>
6. Aletaha D. Precision medicine and management of rheumatoid arthritis. J Autoimmun. 2020;32(27):e674. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32276742>
7. 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>
8. Castro SMB, Moya AMGS, Mora LM. Aproximación de discapacidad en artritis reumatoide. Resultados de un programa de atención integral. Rev Colomb Reumatol. 2017 [Acceso 21/06/2020];24(3):138-44. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-81232017000300138
9. 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 [Acceso 21/06/2020];37(8):686-91. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25036855/>

10. 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>
11. 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>
12. 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>
13. 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>
14. 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>
15. 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>
16. Hyndman IJ. Rheumatoid arthritis: past, present and future approaches to treating the disease. *Int J Rheum Dis*. 2017 [Acceso 21/06/2020];20(4):417-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26845360/>
17. Howard SC, McCormick J, Pui CH, Buddington RK, Harvey RD. Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate. *Oncologist*. 2016;21(12):1471-82. DOI: <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0164>
18. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, *et al*. EULAR Recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):685-699. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655>
19. Remuzgo-Martínez S, Genre F, López-Mejías R, Ubilla B, Mijares V, Pina T, *et al*. Expression of osteoprotegerin and its ligands, RANKL and TRAIL, in rheumatoid arthritis. *Sci*. 2016;6:29713. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/srep29713>

20. 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>
21. 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/rf/v5n4/rf06405.pdf>
22. 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>
23. 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/>
24. 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 [Acceso 21/06/2020];17(1):1-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4518710/>

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.