

Tratamiento de la Artritis Reumatoídea

Dr. Leonardo Guzmán B.

El tratamiento de la Artritis Reumatoídea ha experimentado cambios sustanciales en el último tiempo, proporcionando a médicos y pacientes nuevas y poderosas herramientas que contribuyen a frenar el riesgo de limitación e invalidez.

Los avances en el conocimiento de la patogenia, de los predisponentes genéticos, los mediadores de la inflamación, las nuevas opciones diagnósticas y los adelantos en las técnicas de imágenes, permiten un diagnóstico más precoz e identificar a los pacientes con mayor riesgo de daño erosivo temprano.

Si bien aún no existe consenso universal acerca del rol de los antígenos de histocompatibilidad HLA-DRB1 en el manejo de los pacientes, se ha sugerido que el hallazgo de ciertos alelos, o combinaciones de ellos (0401, 0404, 0405, 0408, 0101, 0102, 1001), favorecerían un curso más severo, demandando una terapia más agresiva.

Entre los métodos diagnósticos, los anticuerpos anti Péptido Citrulinado son más específicos que el clásico Factor Reumatoideo, se anticipan a las manifestaciones clínicas, y su presencia se asocia a enfermedad de curso más grave.

La radiología convencional está siendo progresivamente reemplazada en el diagnóstico temprano por la ecografía y eventualmente la resonancia magnética, que han demostrado que la destrucción articular suele ser precoz y que puede avanzar rápidamente, por lo cual, una vez diagnosticada la enfermedad, es imperativo iniciar un tratamiento cuanto antes si ésta se quiere evitar.

Con todos estos adelantos, atrás ha quedado el tiempo en que sólo se aspiraba a un control sintomático, pese a que la pérdida funcional muchas veces seguía progresando inexorablemente, dejando a un alto porcentaje de pacientes limitados o invalidados o con deformidades irreversibles.

La meta actual, muchísimo más ambiciosa, pretende impulsar una **remisión** no sólo de los síntomas, sino que evitar desde el comienzo la destrucción articular.

A los agentes modificadores tradicionales cloroquina, sulfasalazina, metotrexato, leflunamida, corticosteroides, y otros, se han agregado las nuevas terapias biológicas que inhiben receptores y mediadores específicos de la inflamación, y que han abierto una nueva era en el tratamiento de la AR y cuyo desarrollo vertiginoso augura un futuro aún más promisorio.

En los últimos años sólo los anti Factores de Necrosis Tumoral (TNF), *infliximab*, *etanercept* y *adalimumab*, y la anti IL-1 *anakinra* habían sido aprobados por su eficacia en el control sintomático y por su capacidad de frenar el avance de la enfermedad y revertir el daño erosivo.

Recientemente, se han sumado otras alternativas igualmente valiosas para aquellos pacientes en que los anti TNF han fracasado, o porque su uso ha derivado en complicaciones que los contraindican.

La inhibición de la activación de los linfocitos B *rituximab*, de la activación de células T *abatacept*, o de IL-6, *tocilizumab* y últimamente el bloqueo de la actividad de los osteoclastos, ejecutores finales del proceso erosivo, *denosumab*, son opciones ya legitimadas para el uso.

Existen otras moléculas en etapas iniciales de investigación (Tabla) que pronostican un futuro terapéutico con múltiples opciones a elegir y cada vez más esperanzador en el logro de la remisión como meta definitiva.

Los problemas de estas nuevas terapias radican en su alto costo, la necesidad de administración periódica inyectable, subcutánea o intravenosa y las complicaciones.

Algunos de los efectos adversos son de poca trascendencia, relativamente fáciles de revertir, y dependientes de cada compuesto individualmente, destacando entre ellos el dolor en el sitio de inyección, hipotensión, cefalea, náuseas, y distintos tipos de reacciones cutáneas, algunas inmediatas y otras de aparición más tardía.

Las infecciones, sin embargo, son los inconvenientes más temidos, y pueden ser graves o fatales. Entre

TABLA

APROBADAS**Anti TNF:** Infliximab, Etanercept, Adalimumab**Anti Interleuquina 1****Inhibición-Activación Linfocitos T:** Abatacept**Anti Linfocitos B:** Anti CD-20, Rituximab**Anti Interleuquina 6:** Tocilizumab**EN FASE III DE APROBACIÓN****Anti RANKL:** Denosumab**ESTUDIOS CLÍNICOS PRELIMINARES****Anti Interleuquinas 15, 17, 18 y 32****Anti Quimioquinas y/o sus receptores****Anti Receptores "Toll Like"****Anti Kinasas:** JAK Kinasa**Anti TNF:** Certolizumab Pegol, Golimumab**Anti Linfocitos B:** Anti CD-22 Epratuzumab

Anti Estimulación B Belimumab

POSIBILIDADES FUTURAS

Anti Catepsina K

Anti DKK1.

ellas sobresale la TBC en diferentes localizaciones, lo que obliga a tomar precauciones especiales de prevención. Otras infecciones son las provocadas por gérmenes inhabituales y oportunistas que exigen un seguimiento y control muy cercanos de los pacientes y la suspensión inmediata de la droga en caso de sospecha fundada.

Con menos frecuencia, pero no menos graves, se han señalado como complicaciones posibles las enfermedades neurológicas desmielinizantes, el compromiso ocular y la insuficiencia cardíaca.

Por su mecanismo de acción se postula que la inhibición del TNF u otras moléculas semejantes podría favorecer la aparición de neoplasias, lo que hasta ahora no ha sido demostrado fehacientemente, pero que puede ser un problema a medida que trascorra mayor tiempo de uso.

RECOMENDACIONES Y ESTRATEGIAS

Diversas publicaciones han dejado claramente establecido que el tratamiento de la Artritis Reumatoídea debe ser iniciado apenas el diagnóstico esté confirmado y apuntando a la **remisión**.

Desde el punto de vista práctico, un comienzo de la enfermedad con compromiso poliarticular rápidamente

evolutivo, acompañado de la aparición de nódulos reumatoídeos, títulos elevados del Péptido Citrulinado y/o del Factor Reumatoídeo, y la presencia de una de las variantes del gen HLA-DRB1 que se asocian a severidad, sugieren desde el comienzo un peor pronóstico y obligan a acelerar la terapia.

Cómo hacerlo es un dilema sin una respuesta única o universalmente aceptada.

Para lograr una remisión existe consenso de que la terapia debe iniciarse con metotrexato oral o i.m., asociado con esteroides inicialmente en dosis variables y antiinflamatorios como sintomáticos, más una terapia física activa y permanente.

En la indicación de los corticoides existe más de una alternativa. Se ha propuesto que es más eficaz una dosis alta inicial (1 mg/kg), que se disminuye rápidamente una vez que el paciente entra en remisión, para quedar con dosis baja o simplemente suspenderlos.

La combinación inicial de metotrexato, esteroides y antiinflamatorios puede ser ampliada a otros medicamentos como cloroquina o azulfidina o leflunamida que son indicados sumándolos al metotrexato, si es necesario, en forma escalonada y progresiva, aumentando su eficacia. La sustitución eventual del metotrexato por otro inductor de remisión (como leflunamida) se debe hacer sólo si su tolerancia es pobre, o existe convicción clara de su ineficacia después de llegar a las dosis máximas tolerables (25 mg/semana) y utilizando la vía i.m. en vez de la oral.

Está demostrado, asimismo, que mientras más estricto sea el control médico, el éxito es mayor, sin cambios de medicamentos, sino ajustando las dosis en forma periódica.

El manejo posterior va a depender de la respuesta inicial.

Si al cabo de seis a ocho meses no se logra un control adecuado, el consenso actual es a introducir un anti TNF o bien abatacept, que en Estados Unidos está aprobado previo al uso de anti TNF, lo que no sucede en Europa. La elección del anti TNF se subordina a su disponibilidad, costo, sistema previsional y de la elección individual del paciente. Si bien no hay estudios comparativos entre ellos, su eficacia parece ser similar entre las alternativas disponibles. Diversos trabajos sugieren que tanto los anti TNF como el abatacept son más eficaces y el control de la enfermedad es más sostenido cuando se usan en combinación con metotrexato, sin que aumenten sustancialmente los efectos adversos.

Cabe destacar que hay evidencias de que en pacientes con mal pronóstico inicial los anti TNF podrían ser utilizados desde el inicio, asociados a metotrexato, con la misma finalidad de prevenir el daño estructural erosivo,

de tal modo que no siempre se siguen los lineamientos aquí señalados en forma rígida, sino que deben adaptarse a las condiciones del paciente individual.

Un grupo de enfermos (8%-15%) no responden a esta modalidad, y existen diversas formas de enfrentar esta circunstancia. Una opción es cambiar el anti TNF en uso por otro, ya que se ha señalado que pueden ser reemplazados entre sí cuando uno de ellos ha fracasado.

Otra posibilidad es intentar una alternativa diferente.

Entre las disponibles se cuenta entre nosotros abatacept (inhibidor de la activación T) o rituximab (anti CD-20), cuyos mecanismos de acción son diferentes.

La elección entre uno u otro dependerá de la experiencia del grupo tratante y de la severidad con que cursa el cuadro del paciente. Con anti CD-20 la supresión puede alcanzar seis o más meses. El abatacept, en cambio, requiere inyecciones periódicas.

Con ambos la eficacia está claramente demostrada y su uso es ampliamente validado incluso en reemplazo precoz de los anti TNF.

Como hemos visto muy someramente, estamos en presencia de innovaciones sustanciales en el tratamiento de la artritis reumatoídea, que están recién iniciándose.

Al uso juicioso y bien planificado de los fármacos tradicionales, se suman nuevas opciones cuya dimensión exacta aún no se vislumbra, y cuyos beneficios y potenciales complicaciones a largo plazo requieren mucho más análisis de los datos que ya existen y de futuros trabajos de grandes grupos de enfermos, lo que permitiría definir con mayor claridad qué camino elegir frente a cada paciente.

REFERENCIAS SELECCIONADAS

- Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2007; 370:1861-1874.
- Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum (Arthritis Care and Res)* 2008; 59(6):762-784.
- O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, Drymalski W, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med* 1996; 334:1287-91.
- O'Dell JR. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *New Engl J Med* 2004; 350:2591-2602.
- Scott DL, Kingsley GH. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2006; 335:704-12.
- Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Boustra JK, Allaart CF, van Zeben D, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study). *Arthritis Rheum* 2005; 52:3381-90.
- Verstappen SM, et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. *Computed Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open label strategy trial)*. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:1443-49.
- Goekoop-Ruiterman YP, et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Int Med* 2007; 146:406-15.
- Grigor C, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study); a single blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364:263-269.
- de Vries-Boustra KK, Goekoop-Ruiterman YP, Verpoort KN, Schreuder GM, et al. Progression of joint damage in early rheumatoid arthritis. Association with HLA-DRB1, rheumatoid factor and anti citrullinated protein antibodies in relation to different treatment strategies. *Arthritis Rheum* 2008; 58:1293-98.
- Donahue K, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease modifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2008; 148:124-34.
- Weisman MH. Do all drugs and treatments for rheumatoid arthritis have the same efficacy? *Nature Clinical Practice Rheumatology* 2008; 4:298-99.