

# Artritis Reumatoidea de 20 Años o Más de Evolución. Experiencia Preliminar

PILAR GARCÍA M,<sup>1</sup> VALENZUELA R,<sup>1</sup> LEÓN N,<sup>2</sup> AURELIO CARVALLO V.<sup>1</sup>

## Rheumatoid Arthritis 20 Years and Over of Evolution. Preliminary Experience

### Summary

*Rheumatoid Arthritis (RA) is characterized by persistent synovitis, systemic inflammation and presence of autoantibodies, mainly Rheumatoid Factor and Anti-citrullinated peptide antibody. This condition develop in genetically susceptible individuals, where environmental factors interact, although the pathogenesis is not yet fully known. Since the disease was described until now, there have been major diagnostic and therapeutic advances. In this paper was performed a retrospective and prospective evaluation of 28 patients with RA over twenty years of evolution, was held in treatment and periodic inspection at the Department of Rheumatology at Hospital San Juan de Dios.*

**Keywords:** Rheumatoid Arthritis, drug therapy.

### Resumen

La Artritis Reumatoide (AR) se caracteriza por presentar una sinovitis persistente, inflamación sistémica y presencia de autoanticuerpos, fundamentalmente factor reumatoideo y anticuerpo anti-péptido citrulinado. Esta patología se desarrolla en individuos genéticamente susceptibles, donde interactúan diversos factores ambientales, aunque la patogenia aún no se conoce en su totalidad. Desde que se describió la enfermedad hasta la actualidad, ha habido grandes avances diagnósticos y terapéuticos. En este trabajo se realizó una evaluación retrospectiva y prospectiva de 28 pacientes con AR sobre 20 años de evolución, en tratamiento y control periódico en el Departamento de Reumatología del Hospital San Juan de Dios.

**Palabras clave:** Artritis Reumatoidea, terapia farmacológica.

## INTRODUCCIÓN

La Artritis Reumatoidea (AR) es una enfermedad autoinmune, sistémica, de evolución crónica, de tendencia progresiva, con expresión preferentemente articular, pero con frecuentes manifestaciones extra-articulares, que pueden tener un significado pronóstico y terapéutico. Si bien no se sabe su origen, se considera que su etiopatogenia es multifactorial, en la que interactúan una predisposición genética y factores ambientales, asociándose a serología que evidencia autorreactividad. <sup>(1)</sup>

En ausencia de terapia, su tendencia, junto con ser progresiva, es invalidante, limitando la calidad de vida, por lo que son fundamentales el diagnóstico precoz y el inicio de terapia efectiva antes que ocurra daño articular permanente. <sup>(2)</sup>

Desde los primeros reportes de la enfermedad, que datan de 1850 <sup>(1)</sup> hasta la fecha, ha habido grandes avances, tanto en lo que se refiere a elementos diagnósticos como terapéuticos, además en la adquisición de nuevos

<sup>1</sup>Departamento Reumatología, Hospital San Juan de Dios, <sup>2</sup>Residente Medicina Interna, Hospital San Juan de Dios

conocimientos en relación a la etiopatogenia de la enfermedad. Sin embargo, a pesar de lo señalado y los esfuerzos por mejorar la calidad de vida, existe aún un grupo de pacientes que llegan a la discapacidad.

Las grandes inflexiones en la terapéutica de esta enfermedad la han constituido la aparición de los corticosteroides en 1948, el metotrexato en la década de 1980 y, desde principios de este siglo, el uso de las llamadas terapias biológicas. Hay múltiples factores que deben considerarse en la evolución de la enfermedad, más allá del grado de compromiso articular, como también las manifestaciones a nivel extra-articular y el impacto en la salud general que produce una enfermedad inflamatoria crónica.

El objetivo de este trabajo, aún preliminar, ha sido la evaluación objetiva y subjetiva de pacientes con AR de 20 años o más de evolución, con tratamiento permanente y control periódico de su afección. Significó tener una visión general del paciente en la actualidad, habiendo pasado la mayoría de ellos por diferentes tratamientos, algunos actualmente desestimados, y considerar su estado actual y su capacidad para realizar sus actividades de la vida diaria.

## PACIENTES Y MÉTODO

Se realizó una evaluación retrospectiva/prospectiva de 28 pacientes con AR de sobre 20 años de evolución, en tratamiento y control periódico en el Departamento de Reumatología del Hospital San Juan de Dios.

Se confeccionó una ficha de estudio al momento de la evaluación en que se consideraron: edad, sexo, tiempo de evolución, compromiso articular inicial y actual, actividad de enfermedad con DAS-28, comorbilidades, tratamiento recibido, exámenes de laboratorio actuales, adherencia a tratamiento, criterios de remisión y evaluación de discapacidad (con HAQ score), considerando elementos objetivos (evaluación médica) y subjetivos (autoevaluación del paciente). Se realizó consentimiento informado individual.

## RESULTADOS

La edad actual de los pacientes fluctuó entre 40 y 95 años. El tiempo promedio de evolución de la AR fue de 20 a 48 años (media 30,5 años).

Las principales articulaciones comprometidas fueron: radiocarpianas y metacarpofalángicas 90%; inter-

falángicas proximales 71%; rodillas, tobillos 50%; un 28% presentó alteración cervical (subluxación atlanto-axoidea). Hubo menor frecuencia de compromiso de hombros y codos.

El 57% tenía síndrome de Sjögren asociado.

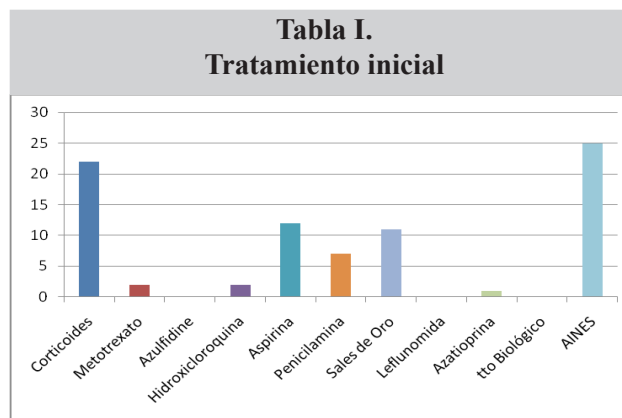
En este grupo de pacientes, la principal manifestación extra-articular evidenciada fue la presencia de nódulos reumatoideos en un 10%. Además, se evidenciaron un caso de enfermedad pulmonar intersticial difusa y un paciente con compromiso cardíaco valvular secundario a AR.

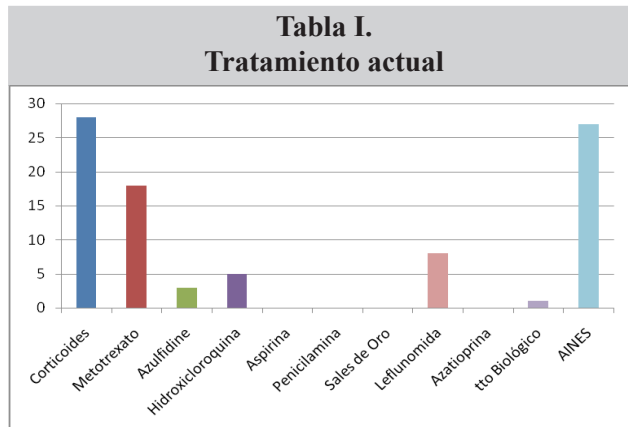
Entre las comorbilidades destaca un 60% con hipertensión arterial; 32% con hipotiroidismo, y un 25% con dislipidemia. En sólo un 28% de los pacientes se pudo realizar densitometría ósea (este hospital público no cuenta con densitómetro), estando todos ellos en rango de osteoporosis. Ninguno presentó, al momento de la evaluación, evidencias de compromiso de la función renal.

Exámenes de laboratorio: ausencia de anemia en el momento de la evaluación (promedio hematocrito 40,5%), rangos de velocidad de sedimentación (VHS) variables entre 1 y 85 mm/hora, y proteína C reactiva (PCR) en valores normales (rango normal menor a 5 mg/dL).

Factor reumatoideo (FR): en el 60% se objetivó factor reumatoideo positivo en el curso de la enfermedad.

Tratamiento: al inicio 85% recibió corticoides, 39% auroterapia, un 25% penicilamina y todos recibieron AINE. En la evaluación arterial el 100% recibe corticoides en dosis bajas y un 64% se trata con metotrexato. Sólo 1 paciente recibe tratamiento biológico al momento de la evaluación (Tabla I).





Grado de actividad: actualmente 46% de los pacientes están inactivos (evaluados con DAS-28). Un 82% realiza sus actividades de la vida diaria a pesar de las secuelas. Hay un 100% de adherencia a tratamiento actual.

## DISCUSIÓN

En una enfermedad que por definición es de tendencia crónica e invalidante en la actualidad, todos los esfuerzos están orientados hacia el diagnóstico y tratamiento precoz de la enfermedad. Lo señalado, se diferencia de lo que sucedía al inicio, especialmente antes de 1950, cuando este concepto no existía, las herramientas diagnósticas y terapéuticas eran limitadas y los pacientes sufrían un deterioro progresivo, llegando un alto porcentaje de ellos a la invalidez e incluso a la postración. “Estos enfermos deambulaban, si aún podían, de consulta en consulta, de sala en sala y muchas veces eran considerados un estorbo sin tratamiento, salvo el salicilato. Se dice que Sir William Osler, el gran Osler, hacía notar que, cuando un artrítico entraba por la puerta delantera, él se escapaba por la de atrás”.<sup>(3)</sup>

Los pacientes reunidos en esta experiencia preliminar, después de 20 años de evolución, pertenecen en su mayoría a una etapa de transición en que muchos de ellos alcanzaron a recibir terapias ya abandonadas, ya sea por ser ineficaces o por los importantes eventos adversos que producían. La Tabla I es en este sentido muy demostrativa, pudiéndose observar que medicamentos como las sales de oro, la penicilamina y la aspirina en la actualidad ya no existen como terapéutica para la AR. Se mantienen, como columnas importantes los corticoides a bajas dosis y los antiinflamatorios no esteroidales (AINE), usándose preferentemente entre estos últimos

los COX 2, que han permitido eliminar gran parte de los efectos adversos, especialmente digestivos, en relación a los que les precedieron.<sup>(4)</sup> Este viraje y la precocidad del diagnóstico y tratamiento, especialmente con nuevas terapias, han significado un vuelco importante en la evolución y pronóstico de estos enfermos. Es así como en esta experiencia preliminar destaca que después de 20 años de evolución de la enfermedad, una alta proporción de pacientes mantiene una adecuada capacidad funcional, a pesar de las secuelas, lo que se evaluó mediante la escala de HAQ (Health Assessment Questionnaire).<sup>(5)</sup>

La escala de HAQ es la más ampliamente usada para evaluar la funcionalidad de los pacientes con poliartritis inflamatoria como la AR. Está demostrado que el deterioro en la funcionalidad se asocia a un incremento en la mortalidad (general y por patología cardiovascular), mayor daño articular y con mayor discapacidad laboral. En este sentido se consideran predictores negativos: paciente de edad avanzada, género femenino, actividad de enfermedad, FR y/o anti-CCP positivos, presencia de daño articular en radiografías, número de comorbilidades, bajo nivel educacional y bajo nivel socio-económico.

En este grupo de pacientes el compromiso articular actual afecta principalmente muñecas, articulaciones metacarpo-falángicas, interfalángicas proximales y tibioastragalina, similar a lo descrito como áreas típicas de inflamación articular.<sup>(6)</sup>

La evaluación mostró que sólo un 10% presentó compromiso extra-articular, principalmente nódulos reumatoideos. También se evidenció en un caso compromiso cardíaco valvular y en otro enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa. En relación a lo habitualmente descrito, el porcentaje de compromiso extra-articular es bajo, lo que puede estar en relación con que el número de pacientes es reducido. Se describe que hasta un 30% de los pacientes tienen nódulos reumatoideos subcutáneos durante el desarrollo de la enfermedad y otras manifestaciones extra-articulares severas, como vasculitis, enfermedad pulmonar intersticial, pericarditis y pleuritis, son menos frecuentes y pueden incluso llegar a presentarse antes de los síntomas articulares. A su vez, se ha observado que mientras más severo es el compromiso articular, hay más posibilidades de presentar estas manifestaciones sistémicas. No observamos esto en el presente estudio, en que si bien tienen secuelas articulares, el compromiso extra-articular ha sido bajo y han podido seguir realizando las actividades de la vida diaria. Es importante destacar esta

situación en este grupo de pacientes, por el impacto de las manifestaciones extra-articulares en la morbilidad y mortalidad de los pacientes con AR cuando están presentes. Se considera que factores como complejos inmunes circulantes aumentados, alteraciones en la activación del complemento, fallas en la inmunidad adaptativa y una población anormal de células T, tendrían implicancia en la patogénesis de estas alteraciones. <sup>(7)</sup>

La presencia de sólo un 60% de los pacientes con FR positivo en el curso de la enfermedad se puede considerar como un dato sub-estimado, ya que en varios casos no se dispuso de todos los exámenes realizados inicialmente o no se repitieron posteriormente, considerando que la afección estaba suficientemente bien documentada. Los marcadores serológicos son importantes, y si bien el FR presenta una moderada especificidad (55% - 80%), adquiere importancia como examen complementario de acuerdo a la clínica. En los últimos años se ha identificado el anticuerpo anti-péptido citrulinado (anti-CCP), no evaluado en este caso, por haber tenido disponibilidad para realizarlo sólo en los últimos años. Tiene una mayor especificidad y la ventaja de que se puede positivar precozmente en el desarrollo de la enfermedad, aunque también puede estar presente en otras patologías autoinmunes. <sup>(8)</sup>

Llama la atención que prácticamente hay ausencia de anemia en la evaluación actual de los pacientes; sin embargo, puede explicarse por el mejor uso de los medicamentos, especialmente el hecho de contar con los COX 2, la protección gástrica con el uso de los inhibidores de la bomba de protones y la baja actividad de la enfermedad que actualmente tenían los pacientes evaluados. El grado de actividad por DAS-28 fue mayor de lo clínicamente objetivado, probablemente por puntajes altos asignados por pacientes en la escala visual análoga y en la valoración de artralgias.

Como se señaló en el tratamiento inicial, destaca el uso de corticoides, aspirina en dosis altas, penicilamina y sales de oro. El tratamiento actual se basa fundamentalmente en corticoides en bajas dosis (entre 2,5 a 10 mg al día de prednisona o su equivalente), metotrexato, leflunomida, hidroxicloroquina y AINE, medicamentos que actualmente usan los pacientes evaluados.

El manejo farmacológico de la AR ha cambiado sustancialmente con el paso de los años. Hace 20 años, el tratamiento habitualmente se iniciaba en forma tardía, cuando ya había daño articular establecido. Ahora, la

evidencia se enfoca en el concepto de “ventana de oportunidad”, ya que el retraso diagnóstico y en el inicio de drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad (DMARD) tiene un efecto deletéreo en los resultados a largo plazo. El objetivo de la terapia es controlar en forma eficaz la inflamación y el dolor articular. <sup>(9)</sup>

El uso prolongado especialmente de AINE y también corticoides se asocia a esofagitis, úlceras gástricas y duodenales, presentando dispepsia, gastritis, hemorragia digestiva y perforaciones gástricas o intestinales secundarias habituales anteriormente, pero que en la actualidad, como se señaló previamente, se ha controlado con AINE de mayor perfil de seguridad y una eficaz protección gástrica. <sup>(10)</sup> Todos nuestros pacientes han tenido un tratamiento permanente, lo que ha permitido un buen control de la AR, lográndose incluso remisión de la enfermedad en algunos casos. Sin embargo, los efectos adversos no son desestimables. Uno de los más discutidos ha sido la hepatotoxicidad de metotrexato y leflunomida. Existen numerosos reportes donde se describe daño hepático secundario al uso de metotrexato, pero, en estudios histológicos, se ha podido objetivar que las lesiones hepáticas específicas por este fármaco son infrecuentes, incluido un trabajo realizado en nuestro país, en el que se evaluaron la eficacia y hepatotoxicidad del metotrexato en 21 pacientes con AR. Se estudiaron con biopsia hepática al inicio del tratamiento y dos años después, concluyéndose que el metotrexato, a dosis bajas, es útil y eficaz en el tratamiento de la AR, y que las lesiones hepáticas secundarias eran infrecuentes. <sup>(11)</sup>

Entre comorbilidades destaca la alta prevalencia de hipertensión arterial, que podría correlacionarse con el uso prolongado de AINE, (la prevalencia nacional de HTA en adultos es de 27%, datos INE 2010). La presencia de comorbilidades es común en pacientes con AR, pudiendo ser causada por la misma enfermedad como por los fármacos recibidos, teniendo un impacto en las cifras de discapacidad y mortalidad. Las más importantes son las de tipo cardiovascular, siendo más propensos a desarrollar cardiopatía coronaria, insuficiencia cardíaca e hipertensión arterial, por lo que son fundamentales la pesquisa y tratamiento oportuno de los factores de riesgo cardiovascular. <sup>(12, 13)</sup>

Otra patología asociada relevante es la osteoporosis, que en nuestros pacientes se objetivó sólo en un 28% de ellos, dada la dificultad para realizar exámenes de apoyo diagnóstico como la densitometría ósea.

La presencia de síndrome de Sjögren en porcentaje significativo de los pacientes está de acuerdo con lo señalado por la literatura, siendo aún controversial si este grupo de pacientes presentan diferentes características demográficas, clínicas y serológicas.<sup>(14)</sup>

Importante es señalar que a pesar de recibir múltiples fármacos potencialmente nefrotóxicos, y en forma prolongada, no hay pacientes con evidencias de insuficiencia renal crónica evidente. Todos nuestros pacientes fueron controlados por creatininemia y examen de orina completo realizados en forma periódica.

Íntimamente ligado con lo anterior, se debe hacer mención a la alta adherencia a los controles y al tratamiento existente al momento de la evaluación. Si bien algunos pacientes abandonaron la terapia en forma transitoria, la alta adherencia en términos generales es probablemente un factor protector que disminuye el desarrollo de complicaciones. Una adecuada relación médico-paciente es fundamental en toda patología crónica, pero adquiere mayor relevancia cuando se trata de una enfermedad que produce dolor, cambios en la esfera familiar y laboral, alteraciones anímicas y eventualmente discapacidad.

Esta evaluación es aún preliminar, incompleta en precisar datos que se pierden en el tiempo. Sin embargo, al hacerlo en dos tiempos (evaluando la historia hacia atrás y el estado actual del paciente), permite proyectar con optimismo un cada vez mejor futuro para estos enfermos, más aún con las posibilidades actuales de un diagnóstico más precoz y una terapéutica mejor comprendida y utilizada. Es fundamental complementar con un mayor número de pacientes, estudiar mejor las comorbilidades, especialmente las cardiovasculares y osteoporosis, con el fin de obtener lo mejor para el paciente y su calidad de vida.

Curiosamente no hemos encontrado publicaciones nacionales o extranjeras orientadas en lo que son los objetivos en que se ha basado este estudio.

Es indudable que la experiencia de lo antiguo ha sido un pedestal para el desarrollo de lo nuevo. Pero, a su vez, el diagnóstico temprano, el uso precoz de DMARD y la sólida relación médico paciente son fundamentales en la evolución y pronóstico de la AR. Se debe considerar la rápida intensificación del tratamiento cuando es necesario, incluyendo terapias combinadas con DMARD y considerar el uso de agentes biológicos en pacientes que no responden a DMARD. De igual manera, aunque

siempre discutido, el uso adecuado y racional de terapia con dosis bajas de corticosteroides es un valioso apoyo en la terapia integral de la AR. Finalmente, la formación y preparación del médico son básicas para una adecuada elección y conducción del tratamiento, complementando evidencia con experiencia.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. David L Scott. Rheumatoid Arthritis. *Lancet* 2010; 376:1094-108.
2. Laborie Y, Berthelot JM, Alliaume C et al. Clinical and functional status in 88 rheumatoid arthritis patients followed for 15 years or more by office-based (m=41) or hospital-based (n=47) physicians. *Joint Bone Spine* 2002; 69:181-8.
3. Valenzuela F. Reumatología, Reumáticos y Reumatólogos. *Revista Médica de Chile* 1986; 113:66-73.
4. Valenzuela R. Medicamentos Potencialmente Inapropiados en Adultos Mayores en Control en el Departamento de Reumatología del Hospital San Juan de Dios. *Revista Chilena de Reumatología* 2014; 30(2):87-91.
5. Gabrielle Kingsley. Quality of life and the outcome of established Rheumatoid Arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011; 25(4):585-606.
6. Rachel Jeffery. Clinical features of Rheumatoid Arthritis. *Medicine* 2014.
7. Nicola J. Co-morbidities in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011; 25(4):469-83.
8. Smolen JS. Rheumatoid Arthritis. *The Autoimmunity Disease*, 5a edition, 2014.
9. Rozeena Garner. Management of Rheumatoid Arthritis. *Medicine* 2014.
10. Roberto Caporali R, Todoerti M et al. Glucocorticoids in rheumatoid arthritis. *Drugs* 2013; 73:31-43.
11. Carvallo A, Wolff C, Armas R y cols. Artritis Reumatoidea, eficacia terapéutica del Metotrexato y sus efectos hepatotóxicos. *Revista Médica de Chile* 1993; 121:777-84.
12. Scott DL, Steer S. The course of established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21(5):943-67.
13. Extra-articular rheumatoid arthritis, *Current Opinion of Rheumatology* 2013; 25:360-66.
14. He J, Ding Y, Feng M et al. Characteristics of Sjögren's syndrome in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52:1084-9.