



Editorial

Consideraciones a las recomendaciones terapéuticas para la artritis reumatoide



Considerations on treatment recommendations for rheumatoid arthritis

Carlos Abud-Mendoza^{a,b,*} y Grupo Mexicano de Estudio de Manejo Integral de la Artritis Reumatoide[◇]

^a Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis, Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto y San Luis Potosí, S.L.P., México

^b Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, S.L.P., México

Ante la expresión clínica poliarticular, crónica, progresiva, incapacitante, invalidante y que disminuye la supervivencia, alcanzar la remisión o por lo menos una actividad mínima en los pacientes con artritis reumatoide (AR) resulta imperativo.

Para tal efecto, diversas guías han sido publicadas para alcanzar dichas medidas de desenlace. Sin embargo, algunas de las recomendaciones pueden dar lugar a cierto grado de disenso o para reflexión y otros puntos de interés requieren de su inclusión.

Las evaluaciones periódicas dan lugar a aclaraciones como «...la monitorización debe ser frecuente en enfermedad activa (1-3 meses) y si no existe mejoría en los primeros 3 meses después del inicio de tratamiento o el objetivo no se ha logrado a los 6 meses...»¹. Resulta razonable que los ajustes al tratamiento puedan realizarse posterior al mes de tratamiento para aquellos pacientes con factores de mal pronóstico^{2,3}, con puntaje alto de actividad de la AR y con triple terapia, y ante la persistencia o incremento de actividad (número de articulaciones dolorosas e inflamadas, reactantes de fase aguda elevados, serología positiva, cambios radiológicos tempranos, manifestaciones extraarticulares), de tal manera que el reumatólogo debiera de realizar modificaciones terapéuticas sin espera de tales límites amplios para modificar tratamiento, lo cual se aplicaría también en caso de que hubiere alguna expresión de toxicidad. Diversos estudios han destacado las ventajas de alcanzar la remisión temprana, aun hasta para mayor supervivencia⁴. A pesar de lo anterior, la mayoría de los estudios controlados tienen evaluaciones para toma de decisiones a los 3 meses o más de iniciar tratamiento, incluso con terapia biológica y con moléculas pequeñas, medicamentos en los que la respuesta se observa en días o semanas.

El metotrexato es la piedra angular en el tratamiento inicial, es accesible, con adecuada eficacia y tolerabilidad. Las guías del ACR que potencialmente serán publicadas en los primeros meses del 2015, son emanadas del análisis de 102 estudios clínicos seleccionados de 11.705 publicaciones (Singh J, MacAlindon T, Saag K, Bridges

SL, Akl E, Bannuru R, et al. 2015 Recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis, presentación oral en ACR 2014, Boston). La leflunomida y la sulfasalazina son mencionadas como alternativas competitivas en eficacia y seguridad frente al metotrexato, aunque se consideró también que la hidroxiquina pudiera emplearse como monoterapia, lo que para muchos pudiera ser inaceptable, a pesar de que disminuye la progresión de la enfermedad como terapia combinada, y mejora el perfil metabólico^{5,6}. También, en las futuras guías se sugiere que todos los pacientes con AR deben de evaluarse por un reumatólogo y que dadas, por un lado, la eficacia y rapidez de acción de los glucocorticoides, estos deben ser empleados, pero, por otro, sus eventos adversos y daño acumulado, debemos limitarlos a la menor dosis y tiempo posibles.

Las recomendaciones de la EULAR sugieren reducir pero no suspender la terapia con fármacos modificadores de la enfermedad convencionales sintéticos (FARMECS) al alcanzar remisión. O'Mahony et al.⁷, en una revisión sistemática y metaanálisis conformado por 6 estudios clínicos controlados a 24 meses, informaron que el riesgo relativo de recaída o deterioro de la AR fue de 0,31 (intervalo de confianza al 95%: 0,16-0,57; $p < 0,001$) al suspenderlos; aquellos que permanecieron en tratamiento tuvieron menor probabilidad de recaer. Wolde et al.⁸ evaluaron a 285 pacientes con AR establecida bajo tratamiento con FARMECS con mediana de 5 años (2-33), en remisión en el último año, que se aleatorizaron a continuar con FARMECS (142) o placebo (143), con incidencia de recaída del 22 y 38% respectivamente ($p = 0,002$); los factores asociados a recaída fueron dosis alta de mantenimiento (RR:3) y factor reumatoide positivo (RR:2,9). Al evaluar van der Woude et al.⁹ 2 cohortes, en la de Leiden, 68 de 454 pacientes (15%) y en la ERAS, 84 de 895 (9,4%) alcanzaron criterios de remisión sin FARMECS, con mediana para remisión de 43 meses; en el análisis univariado, en ambas cohortes hubo 6 factores asociados a remisión: menor tiempo de evolución, no-tabaquismo, pobre progresión radiográfica en la basal, seronegatividad (factor reumatoide y anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados), y ausencia de alelos del epítipo compartido; en el análisis multivariado en la cohorte de Leiden, 2 factores se asociaron con remisión: proteína C reactiva y anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados en la evaluación basal; en la ERAS, el factor reumatoide fue factor independiente asociado a la remisión libre de FARMECS.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cabudm@hotmail.com

◇ Los nombres de los componentes del Grupo Mexicano de Estudio de Manejo Integral de la Artritis Reumatoide están relacionados en el anexo.

Singh et al. mencionaron que debido a los procesos infecciosos presentes por lo menos en el doble de la población expuesta a biológicos, ante historia previa de infecciones oportunistas o graves: debiera de tenerse presente no escalar a algunos de los inhibidores del TNF (iTNF) y tener presente al abatacept en caso de requerir biológico, con base en su seguridad; y que los pacientes debieran recibir vacunas derivadas de microorganismos vivos atenuados antes de recibir los biológicos. Sin embargo, resulta de interés que los pacientes con AR tienen aumento en el riesgo de infecciones por virus de varicela y que el riesgo de zoster es aún mayor bajo tratamiento con glucocorticoides (≥ 10 mg de prednisona/d), con FARMECS o biológico, y mayor con el empleo de moléculas pequeñas. No obstante, en estudios de vacunación contra zoster, ningún paciente de cientos bajo tratamiento con biológicos tuvo varicela zoster diseminada y más aún, con la vacuna, y a pesar del biológico, disminuyó sustancialmente la presentación de esta infección^{10,11}.

Hemos aprendido que en general no hay aumento en el riesgo de cáncer asociado a tratamiento actual en pacientes con AR y que, ante historia de CA cutáneo no melanoma, podemos emplear FARMECS. En caso de melanoma, iTNF antes que tofacitinib; podemos seleccionar abatacept, tocilizumab o rituximab en historia de linfoma. Ante la seropositividad para virus B de hepatitis, es preferible, además de tratamiento adecuado para lograr remisión en carga viral, los FARMECS y, en caso de requerir biológico, emplear iTNF; para virus C de hepatitis; además podemos seleccionar otros biológicos y tofacitinib. En pacientes con insuficiencia cardíaca, preferiblemente emplear FARMECS, otros biológicos y tofacitinib antes que iTNF, aunque el empleo de etanercept es aceptable¹².

Es deseable considerar las principales comorbilidades o manifestaciones extraarticulares de la AR, tales como las cardiovasculares y la osteoporosis. Para ambas, la vitamina D resulta ser una opción incontrovertible, tanto por sus efectos metabólicos como por el pleiotropismo potencial para autoinmunidad y salud cardiovascular¹³, hecho que pudiera extenderse a los bifosfonatos, los cuales disminuyen un 28% la tasa de infarto del miocardio, y potencialmente a denosumab¹⁴⁻¹⁷.

Consabido es el incremento del riesgo cardiovascular en padecimientos autoinmunes inflamatorios, en particular en AR¹⁸⁻²¹. Por lo anterior, los pacientes con AR deben de considerarse para prevenir y tratar enfermedad cardio- y cerebrovascular, particularmente en aquellos con uno o más factores de riesgo cardiovascular y en aquellos con AR establecida durante más de 10 años, con seropositividad y con manifestaciones extraarticulares, lo que debe incluir además de tratar de alcanzar remisión de la AR, dejar de fumar, reducir o eliminar antiinflamatorios no esteroideos y esteroideos, normalizar la presión arterial, realizar ejercicio y emplear estatinas²²⁻²⁴.

El ejercicio resulta en bondades innegables adicionales a las ventajas de protección cardiovascular, las cuales incluyen mejoría en calidad de vida, dolor, rigidez y fatiga en pacientes con AR, además de la disminución de citocinas proinflamatorias y por ende menor proceso inflamatorio local y sistémico^{24,25}.

Así, los reumatólogos, además de tratar de alcanzar la remisión de la AR cuanto antes, debemos tener presente las comorbilidades o expresiones extraarticulares de la enfermedad y escalar hacia el tratamiento óptimo, completo y sin restricción, para alcanzar la mejor calidad de vida e incrementar la supervivencia, hecho que, a pesar de los esfuerzos, no hemos logrado²⁶.

Anexo. Grupo Mexicano de Estudio de Manejo Integral de la Artritis Reumatoide

Carlos Abud-Mendoza (coordinador). Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis, Hospital Central «Dr. Ignacio Morones

Prieto» y Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, S.L.P., México.

Marco Ulises Martínez-Martínez. Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis, Hospital Central «Dr. Ignacio Morones Prieto» y Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, S.L.P., México.

Javier Merayo-Chalico. Departamento de Reumatología e Inmunología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Dr. Salvador Zubirán», México DF, México.

Éufrates Hernández-Núñez. Hospital Roviroso SS y Hospital «Bartolomé Reynés Berezaluce» IMSS, Villahermosa Tabasco, Tab., México.

Jorge Iván Gámez-Nava. Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS y Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jal., México.

Bibliografía

- Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:492-509.
- Choy T, Bykerk VP, Boire G, Haraoui BP, Hitchon C, Thorne C, et al., CATCH Investigators. Physician global assessment at 3 months is strongly predictive of remission at 12 months in early rheumatoid arthritis: results from the CATCH cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:482-90.
- Ten Klooster PM, Vonkeman HE, Oude Voshaar MA, Siemons L, van Riel PL, van de Laar MA. Predictors of satisfactory improvements in pain for patients with early rheumatoid arthritis in a treat-to-target study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:1080-6.
- Scirè CA, Lunt M, Marshall T, Symmons DP, Verstappen SM. Early remission is associated with improved survival in patients with inflammatory polyarthritis: Results from the Norfolk Arthritis Register. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1677-82.
- Morris SJ, Wasko MC, Antohe JL, Sartorius JA, Kirchner HL, DANCEA S, et al. Hydroxychloroquine use associated with improvement in lipid profiles in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res*. 2011;63:530-4.
- Bili A, Sartorius JA, Kirchner HL, Morris SJ, Ledwith LJ, Antohe JL, et al. Hydroxychloroquine use and decreased risk of diabetes in rheumatoid arthritis patients. *J Clin Rheumatol*. 2011;17:115-20.
- O'Mahony R, Richards A, Deighton C, Scott D. Withdrawal of disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1823-6.
- Wolde S, Breedveld FC, Hermans J, Vandenbroucke JP, van de Laar MA, Markusse HM, et al. Randomised placebo-controlled study of stopping second-line drugs in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1996;347:347-52.
- Van der Woude D, Young A, Jayakumar K, Mertens BJ, Toes RE, van der Heijde D, et al. Prevalence of and predictive factors for sustained disease-modifying antirheumatic drug-free remission in rheumatoid arthritis: results from two large early arthritis cohorts. *Arthritis Rheum*. 2009;60:2262-71.
- Zhang J, Xie F, Delzell E, Chen L, Winthrop KL, Lewis JD, et al. Association between vaccination for herpes zoster and risk of herpes zoster infection among older patients with selected immune-mediated diseases. *JAMA*. 2012;308:43-9.
- Lindsey S, Oufnac B, Walker H. Safety of zoster vaccination administration in rheumatic patients on current biologic therapy. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66 Suppl. S806.
- Cardiel MH, Díaz-Borjón A, Vázquez del Mercado M, Gámez-Nava JI, Barile-Fabris LA, Pacheco-Tena C, et al. Actualización de la guía mexicana para el tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide del Colegio Mexicano de Reumatología. *Reumatol Clin*. 2014;10:227-40.
- Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, Ioannidis JP. Vitamin D and multiple health outcomes: Umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ*. 2014;348:g2035. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g2035>.
- Feng Z, Zeng S, Wang Y, Zheng Z, Chen Z. Bisphosphonates for the prevention and treatment of osteoporosis in patients with rheumatic diseases: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8:e80890. 10.1371/journal.pone.0080890. eCollection 2013.
- Wolfe F, Bolster MB, O'Connor CM, Michaud K, Lyles KW, Colón-Emeric CS. Bisphosphonate use is associated with reduced risk of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis. *J Bone Miner Res*. 2013;28:984-91.
- Tanaka S. Regulation of bone destruction in rheumatoid arthritis through RANKL-RANK pathways. *World J Orthop*. 2013;4:1-6.
- Samelson EJ, Miller PD, Christiansen C, Daizadeh NS, Grazette L, Anthony MS, et al. RANKL inhibition with denosumab does not influence 3-year progression of aortic calcification or incidence of adverse cardiovascular events in postmenopausal women with osteoporosis and high cardiovascular risk. *J Bone Miner Res*. 2014;29:450-7.
- Gkaliagkousi E, Gavrilaki E, Doumas M, Petidis K, Aslanidis S, Douma Stella D. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis pathogenesis, diagnosis, and management. *J Clin Rheumatol*. 2012;18:422-30.

19. Soubrier M, Chamoux NB, Tatar Z, Couderc M, Dubost JJ, Mathieu S. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2014;81:298–302.
20. Myasoedova E, Chandran AK, İlhan B, Major BT, Michet CJ 3rd, Matteson EL, et al. The impact of rheumatoid arthritis disease activity on cardiovascular disease risk: what is the role of the flare? *Arthritis Rheumatol.* 2014 Suppl;66:S369.
21. Solow EB, Yu F, Thiele GM, Sokolove J, Robinson WH, Pruhs ZM, et al. Vascular calcifications on hand radiographs are associated with cardiovascular risk factors, antigen-specific anti-citrullinated protein antibodies, and mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Suppl;66:S370–1.
22. Martín-Martínez MA, González-Juanatey C, Castañeda S, Llorca J, Ferraz-Amaro I, Fernández-Gutiérrez B, et al. Recommendations for the management of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis: Scientific evidence and expert opinion. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44:1–8.
23. González-Gay MA, González-Juanatey C. Inflammation and lipid profile in rheumatoid arthritis: Bridging an apparent paradox. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1281–3.
24. Durcan L, Wilson F, Cunnane G. The effect of exercise on sleep and fatigue in rheumatoid arthritis: A randomized controlled study. *J Rheumatol.* 2014;41:1966–73.
25. Jahromi AS, Zar A, Ahmadi F, Krustrup P, Ebrahim K, Hovanloo F, et al. Effects of endurance training on the serum levels of tumour necrosis factor- α and interferon- γ in sedentary men. *Immune Netw.* 2014;14:255–9.
26. England BR, Sayles H, Mikuls TR, Michaud K. Mortality trends in rheumatoid arthritis during the biologic era, 1998 to 2011. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Suppl;66:S471.