

Manejo Terapéutico de la Artritis Reumatoídea Temprana

Prof. Luis R. Espinoza, M.D.

Sección de Reumatología, Depto. de Medicina Interna,
LSU Health Sciences Center,

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica, progresiva, inflamatoria y sistémica de origen desconocido que causa dolor, rigidez, hinchazón, limitación de la movilidad o función en articulaciones múltiples, y comúnmente, daño estructural permanente. La edad de inicio es por lo general entre los 20 y 45 años, y es más frecuente en mujeres que en hombres. Su prevalencia es entre 0,5% al 1% en el mundo entero.

Afecta a todo grupo étnico por igual, aunque existen ciertas poblaciones en que su prevalencia es mayor.

PROGRESION DE LA AR

En AR temprana existen cambios marcados en el sinovio y líquido sinovial. La membrana sinovial está engrosada por una hiperplasia de células sinoviales y por formación de nuevos vasos sanguíneos. Una variedad de células infiltran el líquido sinovial y membrana, especialmente, neutrófilos, macrófagos, células B y T, y sinoviocitos que adoptan una apariencia de fibroblastos. También existe en los estadios tempranos una invasión del cartílago por sinovio.

La AR establecida se caracteriza por un sinovio transformado y una membrana inflamada y engrosada: el paño. El paño invade y destruye el cartílago y hueso. Las células T y macrófagos producen citoquinas que regulan los osteoclastos, las células responsables por la erosión ósea.

PATOGENESIS

En la AR, el sinovio y espacio sinovial están infiltrados por una variedad de células de carácter inflamatorio, incluyendo células T, células plasmáticas y macrófagos, resultando en sinovitis crónica. Una vez activadas estas células producen citoquinas, las cuales son responsables de las manifestaciones patológicas y clínicas que se ven en AR.

Entre las muchas citoquinas implicadas en AR, la interleuquina (IL-1), el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa,

IL-6, factor de crecimiento de transformación (TGF- β), y el factor inhibidor de leucemia (LIF) son considerados los más importantes.

FACTORES ASOCIADOS CON UN MAL PRONOSTICO

En enfermedades crónicas, una serie de factores pueden ser considerados con un pronóstico pobre. En la AR estos factores incluyen:

- Duración larga de la enfermedad antes del tratamiento.
- Título de factor reumatoídeo elevado.
- Elevación de la proteína C reactiva y de la velocidad de sedimentación.
- Compromiso articular múltiple.
- Nódulos reumatoídeos y otras manifestaciones extraarticulares.
- Presencia de erosiones tempranas.
- Retraso en el inicio de terapia de segunda línea por unos meses.
- Bajo estado socioeconómico.
- Estado funcional pobre.
- Presencia de dos copias del epítipo compartido asociado con progresión radiográfica.

CURSO DE LA AR

La relación entre el desarrollo de destrucción articular radiográfica en AR y sus consecuencias a largo plazo para el paciente no es bien clara. Sin embargo, la progresión radiográfica de la enfermedad se relaciona con incapacidad. En este tipo de enfermedad, los cambios inflamatorios predominan en los estadios iniciales y se correlacionan con incapacidad, mientras que en estadios tardíos de la enfermedad, los cambios radiográficos predominan y se correlacionan también con incapacidad. En este tipo de enfermedad, la correlación entre inflamación e incapacidad disminuye con el tiempo.

EROSIONES ARTICULARES EN AR

En los últimos años se ha establecido claramente que la gran mayoría de pacientes con AR muestran daño radio-

gráfico después de tres años. La tasa de progresión es mucho mayor en el primer año que en el segundo o tercer año.

El análisis radiográfico cuantitativo de las manos y muñecas de 200 pacientes con AR mostró que el score cuantitativo se correlacionaba con la duración de la enfermedad. También se demostró que el daño radiográfico estaba presente en la gran mayoría de pacientes antes de los dos años de enfermedad.

Un estudio reciente que utilizó resonancia magnética en 42 pacientes con AR temprana, de duración promedio de síntomas de cuatro meses, demostró presencia de erosiones en 45% de los pacientes, mientras que la radiografía convencional mostró solamente un 15%. La conclusión que se saca con estos estudios es que el uso de resonancia magnética de la muñeca permite la identificación de pacientes ideales para ser tratados de una manera más agresiva y temprana.

Otro estudio con un número mayor de pacientes con AR, con una duración promedio de un año, mostró que la progresión radiográfica fue más rápida en los primeros dos años, mientras que el 75% del daño ocurrió en los primeros cinco años. La tasa de progresión promedio fue 5 a 7 unidades Larsen en los primeros dos años, comparado con una tasa de progresión promedio de 2 a 3 unidades Larsen de los cuatro años para adelante.

DIAGNOSTICO DE AR TEMPRANA

Los criterios para el diagnóstico y/o clasificación de AR temprana no están bien definidos. Uno de los más importantes criterios por definir es la tiempo de duración de la AR temprana. La mayoría de los autores considera menos de un año, pero con el refinamiento de las modalidades radiográficas, especialmente ultrasonido de alta resolución y resonancia magnética, y la introducción de pruebas serológicas tales como determinación de anticuerpos contra péptidos citrulinados anticíclicos de duración de 6 y 3 meses, está siendo discutida.

Recientemente, se han identificado siete variables predictoras de enfermedad articular erosiva:

1. Duración de los síntomas.
2. Rigidez matutina por más de 1 hora.
3. Artritis de tres o más articulaciones.
4. Dolor a la compresión bilateral en articulaciones metatarsofalángicas.
5. Factor reumatoideo positivo.
6. Anticuerpos contra péptidos citrulinados anticíclicos (anti-CCP) positivos.
7. Presencia de erosiones (manos/pies).

TRATAMIENTO DE LA AR TEMPRANA

En los últimos años se ha acumulado bastante evidencia en apoyo del beneficio de una intervención terapéutica temprana en pacientes con AR. El uso, particularmente, de agentes de segunda línea o drogas antirreumáticas modificadoras de enfermedad ha mostrado ser bastante efectivo en influenciar el curso y complicaciones de la enfermedad.

El concepto de ventana terapéutica de oportunidad ha ganado bastante auge y soporte gracias a la demostración de:

- a) Ocurrencia de erosiones en estadios tempranos de la enfermedad.
- b) Demostración deletérea que un retraso, por más breve que sea, en el inicio de drogas de segunda línea causa en la enfermedad.
- c) Confirmación de la eficacia del inicio temprano de tratamiento con drogas de segunda línea.
- d) Supresión temprana de la inflamación en el curso de la AR.
- e) Uso de terapia de combinación no es necesariamente más tóxica que la monoterapia.
- f) Empeoramiento clínico una vez que la terapia de inducción es discontinuada.

OBJETIVOS EN EL MANEJO TERAPEUTICO DE LA AR TEMPRANA

1. Minimizar la progresión de la enfermedad.
2. Prevención o control del daño articular y pérdida de función.
3. Disminuir el dolor.
4. Controlar los síntomas.
5. Mejorar la actividad física y actividades de la vida diaria.
6. Establecer la actividad basal de la enfermedad.
7. Educación del paciente.

La principal labor del reumatólogo es:

Establecer un diagnóstico de AR temprano.

Documentar el daño y actividad basal de la enfermedad.

Establecer un pronóstico.

La terapia se inicia con la educación del paciente y terapia física, inicio de drogas de segunda línea en los primeros tres meses, y quizás corticosteroides con o sin drogas antiinflamatorias (AINE).

Si la respuesta al tratamiento no es adecuada después de los tres meses, la terapia debe ser modificada, ya sea cambiando la droga de segunda línea o añadiendo otras,

como monoterapia o en combinación. Los agentes biológicos de segunda línea también deben ser considerados, ya sea solos o añadidos a la terapia previa.

Una serie de estudios ha mostrado en forma clara y convincente que el tratamiento inicial agresivo de AR temprana con el uso de tres agentes de segunda línea por los primeros dos años limita el daño articular periférico por lo menos cinco años.

DMARD/BIOLOGICOS COMUNMENTE USADOS

DMARD

- Compuestos de oro.
- Sulfasalazina.
- Cloroquina/Hidroxicloroquina.
- Metotrexato.
- Leflunomida (Arava).

AGENTES BIOLOGICOS

- Etanercept (Enbrel).

- Infliximab (Remicade).
- Adalimumab (Humira).
- Anakinra (Kineret).

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Kirwan JR. Links between radiological change, disability, and pathology in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28:881-886.
 - Van der Heijde DMFM, van Leeuwen MA, van Riel PLCM, van de Putte LBA. Radiographic progression on radiographs of hands and feet during the first 3 years of rheumatoid arthritis measured according to Sharp's method (van der Heijde modification). *J Rheumatol* 1995; 22:1792-1796.
 - Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JMW. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46:357-365.
 - O'Dell JR. Treating rheumatoid arthritis early. A window of opportunity? *Arthritis Rheum* 2002; 46:283-285.
 - Korpela M, Laasonen L, Hannonen P et al. Retardation of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis by initial aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic drugs. Five-year experience from the FIN-RACo study. *Arthritis Rheum* 2004; 50:2072-2081.
-