

# Actualidades sobre la artritis reumatoide

A. Perdriger  
A. Courtillon

**Resumen.** – En los últimos años, el tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide ha evolucionado hacia la instauración temprana de un tratamiento de fondo adaptado y destinado a retardar la degradación articular. Los medios terapéuticos se han enriquecido con nuevas moléculas químicas, como la leflunomida y otras producidas por la biotecnología y dirigidas contra el factor de necrosis tumoral o los antagonistas de la interleucina 1. La gran variedad de tratamientos farmacológicos obliga a desplegar estrategias terapéuticas que, conforme a la gravedad de la dolencia, pueden incluir combinaciones entre las diferentes moléculas. El control de la inflamación articular es el requisito previo indispensable para una rehabilitación funcional eficaz.

© 2004 Elsevier SAS, París. Todos los derechos reservados.

**Palabras clave:** Artritis reumatoide; Estrategia terapéutica; Infliximab; Etanercept; Adalimumab; Anakinra; Leflunomida

## Introducción

Desde hace unos diez años se han constatado importantes avances en el tratamiento medicamentoso de la artritis reumatoide (AR). Estos avances se derivan del conocimiento más preciso del modo evolutivo de la AR y de los mecanismos patogénicos que culminan en la destrucción articular y la minusvalía funcional<sup>[1]</sup>. En la actualidad se sabe que un tratamiento farmacológico temprano y adaptado a la gravedad de la enfermedad es fundamental para mejorar el pronóstico de la AR<sup>[2, 3]</sup>. Los métodos disponibles y las estrategias terapéuticas se han desarrollado a partir del advenimiento de nuevas moléculas y, en especial, de agentes biológicos específicos para el tratamiento farmacológico de la AR.

## Evaluación diagnóstica y factores de pronóstico de la artritis reumatoide<sup>[4]</sup>

El diagnóstico precoz y la búsqueda de factores de gravedad son esenciales para prescribir un tratamiento de fondo específico y seguro. El diagnóstico temprano se ha facilitado gracias a las técnicas de diagnóstico por imagen y a las exploraciones inmunológicas. Aunque las erosiones óseas

### Cuadro 1. – Factores pronósticos de gravedad en la artritis reumatoide.

Cantidad de articulaciones dolorosas e inflamadas
Presencia de manifestaciones extraarticulares
Aparición temprana de factores reumatoideos
Título elevado de factores reumatoideos
Rapidez de aparición de las erosiones óseas en la radiografía
Magnitud de la discapacidad funcional inicial
Parámetros analíticos inflamatorios elevados (velocidad de sedimentación y/o proteína C reactiva)
Presencia de anticuerpos antifilagrina
Terreno genético con presencia de DR4
Condición socioeconómica desfavorable

son características de la AR, en las radiografías simples sólo se observan al cabo de varios meses de evolución. La resonancia magnética y la ecografía articular con transductores de alta frecuencia mostraron cuán temprana es la aparición de tales erosiones en las AR incipientes. Los factores reumatoideos también forman parte de los criterios diagnósticos de la AR, pero su especificidad es baja y en general se manifiestan de manera tardía. Las exploraciones inmunológicas se han mejorado con la aparición de los anticuerpos antifilagrina. Estos anticuerpos se pueden detectar por inmunofluorescencia indirecta (antiqueratina) o por técnica de ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) con anticuerpos antipeptidos citrulinados. Su presencia en la AR es precoz, independiente de los factores reumatoideos, y se los observa aproximadamente en el 30 al 60% de los enfermos según la técnica empleada, con una especificidad cercana al 95%.

Las posibilidades de diagnóstico precoz han permitido un mejor conocimiento de los factores de pronóstico de la destrucción articular (Cuadro 1). En tal sentido se pueden

A. Perdriger (Professeur)  
Adresse e-mail: aleth.perdriger@chu-rennes.fr  
Service de rhumatologie, Centre hospitalier universitaire de Rennes, hôpital sud, 16, boulevard de  
Bulgarie, 35056 Rennes cedex, France.  
A. Courtillon (Directeur médical)  
Centre médical FSEF, 41, avenue des Buttes des Coësmes, 35700 Rennes Beaulieu, France.

**Cuadro 2. – Modos evolutivos de la artritis reumatoide.****Tipo I: formas benignas (del 20 al 30% de los casos):**

Lesión inflamatoria moderada de varios meses de evolución  
 Respuesta rápida al tratamiento farmacológico\* y posibilidad de remisión  
 Poca discapacidad funcional a medio plazo

**Tipo II: formas moderadas (del 50 al 60% de los casos):**

Lesión inflamatoria que evoluciona en forma de reagudizaciones sucesivas  
 Respuesta incompleta al tratamiento farmacológico\* y remisiones parciales  
 Discapacidad funcional progresiva

**Tipo III: formas graves (del 10 al 20% de los casos):**

Lesión inflamatoria de evolución continua  
 Respuesta parcial o nula al tratamiento farmacológico\*  
 Discapacidad funcional de rápido desarrollo

\*Tratamiento farmacológico usual (sin considerar los agentes biológicos).

distinguir varias formas evolutivas de AR (Cuadro 2), que permiten adaptar el tratamiento multidisciplinario de la enfermedad. Las artritis con mayores manifestaciones inflamatorias deben recibir tratamiento complejo para que la inflamación pueda controlarse. Las AR moderadas pueden tratarse de manera más tradicional y recibir con mayor celeridad la rehabilitación funcional.

## Control farmacológico de la enfermedad <sup>[4]</sup>

### ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE)

Ante un cuadro doloroso es prioritario combatir el dolor y la inflamación con antiinflamatorios. Desde hace algunos años, el arsenal de AINE se ha enriquecido con la aparición de los anti-cox2 específicos, que parecen ser menos nocivos para la pared gástrica que los antiinflamatorios comunes, habiéndose detectado disminución significativa en la cantidad de úlceras y perforaciones digestivas. La tolerabilidad es idéntica a la de los AINE corrientes, aunque presentan riesgos de descompensación hepática o renal en personas de edad avanzada. Por su modo de acción anti-cox2 específico carecen de acción antiagregante y, por tanto, no brindan protección cardiovascular en enfermos de riesgo. La eficacia de estos agentes varía según el paciente.

### TRATAMIENTO DE FONDO TRADICIONAL

La necesidad de combatir precoz y eficazmente la inflamación de la membrana sinovial, llevó a dar prioridad a los tratamientos de fondo por su mayor rapidez de acción.

#### ■ Metotrexato y sulfasalazina

El metotrexato y la sulfasalazina, cuyos beneficios se manifiestan al cabo de unas 6 semanas de tratamiento, constituyen el tratamiento de primera elección y mucho más que las sales de oro y los derivados tiolados. El metotrexato sigue siendo el fármaco con mejor relación eficacia/tolerabilidad, bien demostrada en estudios referidos a tratamientos de mantenimiento. Además, se comprobó que el metotrexato proporciona beneficios con respecto a la progresión de los daños estructurales, con la ventaja adicional de que, en caso de resultado parcial, puede acompañarse de otro tratamiento de fondo (cf infra). La toxicidad hematológica y hepática se limitaría con la adición, alejada de la toma semanal, de ácido fólico en dosis moderadas (de 5 a 10 mg por semana).

#### ■ Leflunomida

Es un tratamiento inmunomodulador que actúa por inhibición de la síntesis de novo de las bases pirimidínicas,

lo cual restringe la proliferación de los linfocitos T activados <sup>[5]</sup>. La leflunomida se administra v.o. en dosis de ataque de 100 mg durante 3 días, seguida de una dosis de mantenimiento de 20 mg/d. La dosis se puede disminuir a 10 mg/d según la tolerabilidad. Los beneficios se observan tras 6 semanas de tratamiento. En los estudios clínicos que llevaron a la comercialización del producto se afirma que los resultados son idénticos a los que proporcionan el metotrexato y la sulfasalazina. Los efectos adversos principales son digestivos (diarrea y a veces pérdida de peso) y se manifiestan sobre todo en la fase inicial del tratamiento. Asimismo es posible observar citólisis hepática e hipertensión arterial. Las intolerancias dérmicas (alopecia, eccema) y hemáticas son más infrecuentes. La leflunomida es teratógena y por eso se debe prescribir un método anticonceptivo seguro. La molécula se acumula en el organismo durante varios meses. Por esta razón, ante intolerancia grave o deseo de embarazo es preciso iniciar un procedimiento de eliminación del producto con colestiramina (8 g tres veces por día y durante 11 días). Durante los 6 primeros meses de tratamiento con leflunomida se debe controlar la presión arterial, las transaminasas y el hemograma cada 15 días.

#### ■ Ciclosporina

La ciclosporina en dosis de 2,5 a 5 mg/kg se reserva para las artritis refractarias a los otros tratamientos de fondo, controlando con suma atención la función renal y la tensión arterial.

La minociclina tiene propiedades quelantes de iones que, in vitro, reducen la activación de los linfocitos y permiten administrarla en la AR en dosis de 200 mg/d.

La indicación de tales tratamientos ha disminuido con la llegada de los agentes biológicos en la terapéutica de la enfermedad.

### AGENTES BIOLÓGICOS DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

Los adelantos en el conocimiento de la patogenia de la AR, la aplicación de técnicas de biología molecular y la contribución de los modelos murinos han permitido demostrar la importancia de las citocinas (llamadas proinflamatorias) y, en especial, del factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleucina 1 (IL1) en la inflamación de la sinovial y la destrucción articular <sup>[6]</sup>. En la actualidad se comercializan varios agentes biológicos dirigidos contra el TNF (anticuerpos monoclonales o receptor soluble del TNF): infliximab, humina, etanercept. También se comercializa, con el nombre de anakinra, el receptor antagonista de la IL1 (IL1-Ra), que compitiendo con la IL1 se fija sobre el receptor celular de ésta sin provocar activación celular. Las características de los diferentes productos se mencionan en el Cuadro 3.

El aporte de los anti-TNF en el tratamiento de la AR se considera como un acontecimiento fundamental. Los resultados de los anti-TNF, observados sobre todo en las artritis refractarias a los tratamientos de fondo comunes y más aún resistentes al metotrexato, serían excelentes <sup>[7, 8]</sup>. En el 60, 40 y 20% de los pacientes tratados se han observado respectivamente, beneficios significativos, mejoría notable o remisión (parcial o total). Los agentes biológicos dirigidos contra el TNF-a han demostrado ser eficaces no sólo para calmar la inflamación, sino también para disminuir el avance de la destrucción articular. No obstante, tales tratamientos sólo interrumpen la enfermedad, ya que ésta reanuda su curso una vez se suspenden los medicamentos.

**Cuadro III. – Bioterapia de la artritis reumatoide.**

Moléculas	Agente antifactor de necrosis tumoral (TNF)			Receptor antagonista de la interleucina 1
Denominación común internacional	Infliximab	Adalimumab	Etanercept	Anakinra
Blanco terapéutico	TNF-a específico	TNF-a específico	TNF-a y TNF-b	Interleucina 1
Característica del agente biológico	Anticuerpo monoclonal quimérico (75% humano y 25% murino)	Anticuerpo monoclonal humano	Receptor P75 (tipo II) soluble del TNF	Interleucina 1 receptor antagonista
Semivida	10 días	12 días	115 horas	De 3 a 9 horas
Posología	3 mg/kg en perfusión cada 8 semanas*	40 mg, semana de por medio y por vía subcutánea	25 mg, dos veces por semana y por vía subcutánea	100 mg/d por vía subcutánea
Asociación terapéutica con metotrexato	Necesaria	Posible	Posible	Necesaria

\*tratamiento de mantenimiento después de dosis de carga inicial de 3 mg/kg, repetida a la 2.ª y 6.ª semanas posteriores a la primera perfusión.

La acción del anakinra contra la inflamación articular sería más moderada, aunque se constató beneficio en términos de retraso con respecto a la destrucción articular<sup>[9]</sup>. La eficacia terapéutica en lo que se refiere a las manifestaciones extraarticulares de la enfermedad es más incierto. En la actualidad se estudia su utilización en las vasculitis.

Estos potentes agentes biológicos se toleran bien en general, aunque han podido observarse efectos secundarios graves. Tales productos exponen a riesgos infecciosos y al resurgimiento de enfermedades infecciosas, en concreto de tuberculosis<sup>[10]</sup>. Están contraindicados de manera formal en caso de enfermedad infecciosa aguda o crónica. Frente a antecedentes de tuberculosis, se los puede emplear con la condición de añadir un tratamiento antituberculoso preventivo y un seguimiento estricto. En la actualidad, el antecedente cercano de neoplasia constituye una contraindicación para este tipo de tratamiento. Se han señalado algunos casos de enfermedades desmielinizantes y los antecedentes de esclerosis en placas son factores de contraindicación. El desarrollo de alergias es posible. Accidentes de hipersensibilidad inmediata se observan sobre todo con infliximab; con los otros tratamientos se observan reacciones cutáneas en el sitio de la inyección, en general menores y transitorias, en alrededor del 40% de los pacientes. Además se comunicaron algunos casos de lupus inducido.

### **Estrategia de instauración del tratamiento**<sup>[11]</sup>

La necesidad de control precoz de la inflamación sinovial implica la instauración temprana de un tratamiento de fondo apropiado para la actividad inflamatoria de la enfermedad. No existe consenso acerca de la prioridad de un tratamiento de fondo con respecto a otro. Hasta ahora se han utilizado diversas estrategias terapéuticas.

En algunos estudios se puso de manifiesto el beneficio de asociar de entrada varios tratamientos con corticoides. Luego, tales tratamientos pueden disminuir de manera progresiva, o incluso detenerse, de acuerdo con la mejoría alcanzada. Sin embargo, la estrategia señalada presenta el inconveniente de tener que utilizar desde el principio varios tratamientos diferentes, lo cual expone al paciente a una

intolerancia medicamentosa cuyo origen será difícil de atribuir a uno u otro de los fármacos prescritos.

La estrategia de uso más frecuente es de índole progresiva. La eficacia de un primer tratamiento, en la mayoría de los casos con metotrexato o sulfasalazina, se evalúa al cabo de 6 semanas. En caso de respuesta terapéutica insuficiente pero con buena tolerabilidad farmacológica, se puede agregar un segundo o un tercer tratamiento. Esta estrategia tiene la ventaja de conservar el beneficio, aun parcial, del primer tratamiento evitando así las posibles agudizaciones inflamatorias consecutivas a la interrupción de un tratamiento de fondo.

Las asociaciones cuyos beneficios y tolerabilidad hoy se conocen mejor, reúnen el metotrexato con la sulfasalazina y la hidroxiquina, o el metotrexato con la ciclosporina. Frente a una artritis muy inflamatoria, se puede prescribir igualmente metotrexato y un agente biológico. En la AR, el metotrexato debe acompañarse de dos agentes biológicos: el infliximab, ya que esta asociación permite restringir la aparición de anticuerpos dirigidos contra la porción murina de la molécula y, en consecuencia, disminuir las reacciones de hipersensibilidad inmediata, y el anakinra, cuya eficacia en dosis farmacológicas sólo se manifiesta en combinación con el metotrexato. El etanercept se utiliza en monoterapia, aunque su asociación con metotrexato aumentaría la eficacia. El adalimumab se puede utilizar solo o en asociación.

En el estado actual de los conocimientos, algunas asociaciones estarían contraindicadas: la leflunomida se emplea en monoterapia, en tanto que la asociación entre anti-TNF y anakinra estaría contraindicada en virtud de un alto riesgo de infecciones.

### **Conclusión**

*El tratamiento farmacológico de una artritis inflamatoria debe ser precoz, específico y de primera elección. Los tratamientos locales (sinoviortesis o reparación quirúrgica) siguen siendo indispensables en las sinovitis inflamatorias de localización monoarticular u oligoarticular. El control de la inflamación sinovial es un requisito indispensable para la rehabilitación funcional. Los considerables adelantos en el tratamiento interdisciplinario de la AR permiten contemplar la posibilidad de prevenir la evolución hacia deformaciones invalidantes y mejorar significativamente la calidad de vida de los pacientes.*

## Bibliografía

---

- [1] Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001; 358: 903-911
- [2] Wolfe F, Sharp J T. Radiographic outcome of recent-onset rheumatoid arthritis. A 19 years study of radiographic progression. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1571-1582
- [3] Pincus T, Ferracioli G, Sokka T, Larsen A, Rau R, Kushner I et al. Evidence from clinical trials and long-term observational studies that disease-modifying anti-rheumatic drugs slow radiographic progression in rheumatoid arthritis: updating a 1983 review. *Rheumatology* 2002; 41: 1346-1356
- [4] Collège Français des enseignants en rhumatologie (COFER) *Connaissance et pratique en rhumatologie*. Paris: Masson, 2002
- [5] Breedveld FC, Dayer JM. Leflunomide: mode of action in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 841-849
- [6] Arend WP. The mode of action of cytokine inhibitors. *J Rheumatol* 2002; 29 suppl 65: 16-21
- [7] Taylor PC. Anti-TNFalpha therapy for rheumatoid arthritis: an update. *Intern Med* 2003; 42: 15-20
- [8] Rau R. Adalimumab (a fully human anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) in the treatment of active rheumatoid arthritis: the initial results of five trials. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 suppl III: 70-73
- [9] Bresnihan B. The prospect of treating rheumatoid arthritis with recombinant human interleukine-1 receptor antagonist. *Biodrugs* 2001; 15: 87-97
- [10] Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, Manners S, Skamene E, Long R et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 148-155
- [11] Verhoeven AC, Boers M, Tugwell P. Combination therapy in rheumatoid arthritis: updated systematic review. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 612-619
-