

Editorial

Guibert Toledano Marlene (1), Reyes Llerena Gil A. (2)

Artritis reumatoide temprana. Reto y enfoque en el nuevo siglo

Son abundantes los nuevos conocimientos y evidencias acumuladas acerca de la Artritis Reumatoide sobre todo la denominada A.R, temprana. Esta enfermedad continúa estando caracterizada por diferentes grados de inflamación, destrucción articular, incapacidad progresiva y además se ha constatado un nivel de mortalidad incrementado y muerte prematura.

La destrucción del cartílago articular y el hueso puede ocurrir en las etapas tempranas de la misma como ha sido demostrado en estudios longitudinales recientes y la mayoría de los reumatólogos en el mundo concuerdan en que el diagnóstico e inicio temprano de la terapia con drogas modificadoras de la enfermedad puede limitar la severidad de la misma (1).

Para nosotros ha sido sumamente interesante transitar por los diferentes esquemas terapéuticos que han sido propuestos en los últimos 20 años. De interés recordar aquellos largos periodos para decidir el inicio de una droga de segunda línea, y la larga espera para que esta fuese cambiada ante su fracaso en el orden terapéutico. La terapéutica piramidal, las estrategias del Steep Down Bredage entre otras han dado paso a nuevos conceptos sustentados en la evolución clínica, desenlaces, pronóstico de la enfermedad y sobre todo debido a los nuevos conocimientos acerca de los mecanismos etiopatogénicos ciertos que obran en su génesis y desarrollo.

Las metas más recientes propuestas para el manejo de la A.R. están encaminadas a prevenir o controlar el daño articular, prevenir la pérdida de la función y disminuir el dolor (2).

Los conocimientos alcanzados en el campo de la Autoinmunidad constituyen un paso crucial hacia el mejoramiento del manejo clínico-terapéutico de las enfermedades autoinmunes particularmente en la Artritis reumatoide, en la cual resulta imprescindible una rápida identificación e implementación de medidas de intervención.(3) En este sentido los avances investigativos han tenido lugar en diversas áreas, algunas de las cuales mencionamos. (Anexo 1)

Anexo 1.

Elementos propuestos en el campo de la autoinmunidad.

- 1) La temprana regulación de la autoinmunidad mediada por células B
- 2) Regulación tímica de la tolerancia para antígenos restringidos a los tejidos a través del factor de transcripción AIRE
- 3) El papel desarrollado por una población de células T reguladoras (CD4+CD25+ Tregs) con un efecto único y en general de las células T en las enfermedades autoinmunes.

4) Rol de las células T en la A.R, con nuevos datos a partir de modelos murinos de artritis espontánea relacionada con la mutación ZAP-70.

5) Identificación de nuevos autoantígenos con la descripción de péptidos (e.g., proteinase 3-complementary proteinase).

6) Identificación de nuevas opciones de inmunoterapia, incluyendo la vía de moléculas de coestimulación (CD28, CTLA4), activación original de los sistemas :(BAFF/BLyS), y de receptores tales como TLRs.

Otro de los factores cardinales cuando hablamos de A.R. temprana lo constituyen las variantes genéticas que median el riesgo, susceptibilidad y severidad de la Artritis reumatoide, aspectos estos que permitirían el desarrollo de nuevas drogas puntuales así como predecir el curso de la enfermedad (4).

El anticuerpo anti - péptido cíclico citrulinado es un marcador biológico que ha mostrado tener sensibilidad y alta especificidad diagnóstica en la Artritis Reumatoide y cuenta con una estrecha relación con los genes HLA clase II.. Estos autoanticuerpos pueden estar presentes tempranamente y predecir a los cambios erosivos, de manera que como marcador diagnóstico temprano se ha detectado en el 36-59% de los casos y como marcador de mal pronóstico se ha reportado en el 41-80% (5).

Cuando se discute acerca e mortalidad incrementada y prematura entre pacientes con A. R, se debe considerar con fuerza a la enfermedad cardiovascular que se ha convertido en la causa más común de mortalidad prematura en la Reumatoide y los datos han mostrado que se comporta como. un factor de riesgo independiente para el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica. La aterosclerosis no sólo es un trastorno inflamatorio mediado inmunológicamente sino también comparte características patogénicas comunes con la A.R (7).

Probablemente la problemática esté dada porque los investigadores no realizamos un pesquisaje de la enfermedad cardiovascular entre pacientes con A. R, en etapas tempranas, es decir, antes de su aparición y expresión clínica.

Los criterios diagnósticos para Artritis Reumatoide Temprana propuestos en Japón tienen inconvenientes para el diagnóstico preciso de esta enfermedad por lo que el desarrollo de nuevos métodos diagnósticos como es el caso de la Resonancia Magnética Nuclear y el Ultrasonido de partes blandas ha proporcionado nuevas esperanzas al ser capaces de detectar cambios patológicos propios de la A.R. previos a las evidencias radiológicas (8,9).

En un estudio publicado recientemente (10), y en etapas muy tempranas de la A.R. de pacientes con factores de mal pronóstico, se aplicó tratamiento de Infliximab más methotrexate observándose reducción de evidencia de sinovitis y daño, por Resonancia Magnética Nuclear al año de tratamiento; y a los 2 años la recuperación de la función y la calidad de vida de los enfermos fue sustancial. Recientemente el colegio Americano de Reumatología ha propuesto las Metas a lograrse en pacientes con Artritis Reumatoide (Anexo 2), más los estudiosos del tema en Latinoamérica, han estado también muy activos y hoy podemos contar con grupos de estudio creados para evaluar no solo pacientes con Artritis Reumatoide o Lupus sino diferentes comités científicos por patologías diversas.

Anexo 2

Metas propuestas a lograr por el ACR. En A. Reumatoide

- Prevenir daño estructural
- Mantener la función
- Reducir mortalidad

- Eliminar dolor
- Tratamiento menos agresivo en etapas tempranas
- Methotrexate como la primera y mejor opción
- Cambio temprano de terapia en los casos refractarios
- Énfasis en la terapia combinada
- Tratamiento temprano con biológicos

El Grupo Latinoamericano De Artritis Reumatoide (GLADAR) es un grupo de estudio desarrollado dentro de la estructura PANLAR y que cuenta con el aval oficial de su comité ejecutivo, Comité de educación, Comité de Artritis Reumatoidea, Comité de epidemiología y el Comité de diagnóstico por imágenes. Este grupo fue constituido en la Ciudad de San Francisco, Quito, Capital de la República de Ecuador, en Septiembre del 2003.

LA constitución del Grupo de estudios tiene múltiples antecedentes cuyas bases son de carácter científico; baste señalar que la prevalencia general en A. Latina para las enfermedades reumáticas es prácticamente desconocida y resulta necesario tomar los datos de los países desarrollados y esto resulta de capital importancia cuando se precise conocer las necesidades en recursos materiales, y humanos en materia de salud para enfrentar la problemática de salud que estas enfermedades representan. La prevalencia mundial se sitúa entre 0.2-0.3%. En Cuba nuestro grupo desarrolló el estudio epidemiológico comunitario COPCORD que permitió establecer las tasas de prevalencia y la discapacidad asociada a las diferentes enfermedades reumáticas. Particularmente para la Artritis Reumatoide quedó fijada dicha prevalencia en 1.24% con un intervalo de confianza 0.89 a 1.7 (11).

En la última década ha cambiado mucho el concepto sobre pronóstico y tratamiento de la A.R, se han producido muchos cambios en la comunidad reumatológica mundial en cuanto a la conducta de prescripción de drogas y el uso de combinaciones incluyendo los biológicos, entre otros, por lo que se hacía necesario realizar un estudio multicéntrico en todos los países de Latinoamérica, prospectivo, con idénticos criterios de inclusión e igual metodología de evaluación con la intención de profundizar en el conocimiento de los factores raciales, genéticos y ambientales que condicionan prevalencia y el pronóstico de la enfermedad.

GLADAR, representó, el establecimiento de una cohorte latinoamericana de pacientes con artritis reumatoide temprana (hasta un año de evolución a partir del comienzo de los síntomas) y con un seguimiento de 2 años y nuestro país es fundador de este grupo a través del protagonismo de 2 centros prestigiosos como el Servicio Nacional de Reumatología (Hospital Clínico Quirúrgico "10 de Octubre", y el Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas (CIMEQ). Como colofón a este esfuerzo, recientemente fuimos nombrados miembros del Comité Ejecutivo ampliado de esta organización científica.

Resultó muy satisfactorio que nuestro país estuviese presente con dos delegados en la primera reunión de Consenso de la A.R. que tuvo lugar en Quito, Ecuador, la cual evolutivamente devino en la realización de una reunión de Postura y en la II reunión de Consenso de la A. Reumatoide llevada a efecto en Viña del Mar, Chile a finales de Octubre de este año.

Nuestra cohorte de pacientes con A.R. temprana nos está permitiendo comprobar que resulta imperioso instaurar terapéutica modificadora de la enfermedad de inmediato al confirmarse el diagnóstico puesto que se ha demostrado que existe un número de pacientes que en el periodo de 1 año experimentan cambios erosivos irreversible); que la reumatoide está afectando con frecuencia a pacientes de la tercera edad lo que nos obliga a profundizar en el manejo cuidadoso de la medicación y en el conocimiento de los riesgos potenciales de comorbilidad. La evolución de nuestros casos depende no sólo de nuestros conocimientos nivel de

actualización y uso de las evidencias sino también de poder contar con el arsenal terapéutico necesario para asumir el reto de aplicar una eficaz terapéutica y lograr un buen desenlace

Por último queremos convocar a la instauración en los diferentes centros o servicio de Reumatología del país de las "Clínicas de Artritis Reumatoide Temprana" lo que nos facilitará contar con una casuística adecuadamente controlada, estandarizar las conductas y aunar experiencias por el bienestar de todos nuestros pacientes.

Bibliografía

1- Harle P, Bongartz T, Scholmerich J, Muller-Ladner U, Straub RH. Predictive and potentially predictive factors in early arthritis: a multidisciplinary approach. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Feb 16.

2- American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis 2002 Update. *Arthritis and Rheumat*. Vol. 46, No2, February 2002, pp 328-246.

3- Sibia J. Novel concepts and treatments for autoimmune disease: ten focal points ; *Joint Bone Spine*. 2004 Nov;71(6):511-7.

4- Van der Helm-van Mil AH, Wesoly JZ, Huizinga TW. Understanding the genetic contribution to rheumatoid arthritis; *Curr Opin Rheumatol*. 2005 May;17(3):299-304.

5- Bas S . Usefulness of anti-citrullinated protein antibodies in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis; *Rev Med Suisse*. 2005 Mar 9;1(10):674, 677-8, 680 passim.

6- Bocci EB, Delle Monache F, Angrisani MC, Gerli R. Recent views on the pathogenesis of cardiovascular damage associated with rheumatoid arthritis, *Recenti Prog Med*. 2005 Feb;96(2):65-9.

7- Okada J, Kondo H. Early diagnosis and treatment of the bone and cartilage lesions in rheumatoid arthritis; *Clin Calcium*. 2003;13(6):729-33

8- Gibbon WW. Applications of ultrasound in arthritis ; *Semin Musculoskelet Radiol*. 2004 Dec;8(4):313-28.

9- Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ, Karim Z, Greenstein A, Brown A, Brown C, Fraser A, Jarret S, Emery P. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial

10- Reyes Llerena Gil A. Prevalencia comunitaria de la Enfermedades Reumáticas y Discapacidad asociada. Estudio COPCORD., Tesis de Doctorado, C. Habana, Cuba, 2004.

(1): Especialista de Segundo grado en Reumatología. Profesora e Investigador Auxiliar. Servicio Nacional de Reumatología, HCQ "10 DE Octubre"

(2): Especialista en Medicina Interna y Reumatología Dr. Ciencias Médicas, Profesor e Investigador Auxiliar, CIMEQ.