

Remisión en la artritis reumatoide: ¿debe ser nuestro objetivo?

Raimon Sanmartí Sala

Unidad de Artritis. Servicio de Reumatología. Hospital Clínic. Barcelona. España.

El tratamiento de la artritis reumatoide (AR) está cambiando y no cabe duda de que estos cambios están produciendo beneficios clínicos notables. Se empieza a comprobar que los pacientes con AR diagnosticados durante estos últimos años evolucionan mejor y tienen un pronóstico más favorable que en décadas anteriores^{1,2}. En mi opinión, las circunstancias que están colaborando a este mejor horizonte de esperanza para los pacientes con AR han sido diversas: los nuevos conocimientos y estrategias de abordaje de pacientes con artritis de inicio reciente, la introducción temprana de la terapia antirreumática, el mejor manejo de los fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (FAME) clásicos y la aparición de las nuevas terapias biológicas. No obstante, otros 2 aspectos son y han sido cruciales para lograr que en los pacientes con AR se consiga un mejor control de la enfermedad: la adquisición de medidas consensuadas de actividad de la enfermedad, que se han demostrado útiles en la práctica clínica, y el desarrollo de objetivos terapéuticos concretos, que deben ser alcanzables en un espacio de tiempo no dilatado.

En el presente número de REUMATOLOGÍA CLÍNICA, Balsa³ lleva a cabo una excelente revisión de las medidas de actividad de la enfermedad que deberían utilizarse en la práctica clínica. Algunas de estas medidas, como por ejemplo el Disease Activity Score (DAS original y DAS28) o el Simplified Disease Activity Index (SDAI), van teniendo aceptación en la práctica clínica reumatológica. Con ellos se definen unos niveles de actividad inflamatoria de la enfermedad que sirven para llevar a cabo un seguimiento del paciente a lo largo del tiempo y, lo más importante, son la principal herramienta para determinar si un paciente es subsidiario de un cambio de terapia antirreumática. Más discutible puede ser regirse por el grado de actividad determinado por estos índices, para decidir cuál será el FAME de primera elección⁴. Algunos estudios demuestran que te-

rapias intensivas donde se utilizan estos índices como objetivos terapéuticos producen beneficios clínicos indudables, con unas tasas de remisión muy elevadas⁵. La mayoría de estos estudios^{5,6}, con independencia de la estrategia terapéutica utilizada, intenta llegar a lo que se podría denominar *grado de actividad inflamatoria mínimo* (lo que se correspondería, por ejemplo, con un DAS original menor de 2,4 o un DAS28 menor de 3,2). Sin embargo, ¿podría plantearse dar un paso más hacia adelante y fijar como objetivo terapéutico definitivo la remisión completa de la enfermedad?

El primer problema con que nos encontramos es la propia definición de remisión. Estaríamos de acuerdo en que se podría definir como un estado en el que no existe actividad inflamatoria y, por tanto, sin sinovitis ni sintomatología clínica, y evidencia de ausencia de progresión del daño estructural. Si esta situación se lograra de manera permanente en el tiempo y después de haber abandonado la terapia antirreumática se podría hablar incluso de curación. Por desgracia, estas circunstancias no son las que nos encontramos en nuestra práctica reumatológica diaria.

Tal como comenta Balsa³, los criterios de remisión de la AR crónica son muy conservadores y poco útiles en la práctica diaria. Por otra parte, los criterios según el DAS, especialmente los que utilizan el DAS28, parecen poco específicos, con un número no desdeñable de falsos positivos⁷. Si, además, tenemos en cuenta que en algunos pacientes en aparente estado de remisión se produce progresión radiológica⁸ y que en ellos puede existir una sinovitis subclínica detectada por métodos de imagen, como la ecografía⁹, la definición del estado de remisión todavía se hace más compleja. Además, la estrategia terapéutica utilizada puede influir en la calidad de la remisión. Según unos mismos criterios, la remisión alcanzada con fármacos biológicos puede ser de mejor *calidad* (ausencia de sinovitis por técnicas de imagen, ausencia de progresión estructural) que la alcanzada, por ejemplo, con FAME clásicos¹⁰.

Con independencia de los criterios utilizados para definir la remisión, estudios recientes ponen de manifiesto que ésta puede alcanzarse en alrededor del 25-50% de pacientes con AR de inicio a medio plazo (2 a 5 años), si los pacientes son tratados de forma relativamente temprana con FAME¹¹⁻¹³ o antagonistas del factor de

Correspondencia: Dr. R. Sanmartí Sala.
Unidad de Artritis. Servicio de Reumatología. Hospital Clínic.
Villarreal, 170. 08036 Barcelona. España.

Manuscrito recibido el 6-9-2006 y aceptado 7-9-2006.

necrosis tumoral (TNF) alfa^{6,14-16}. En el estudio TICO-RA, donde se utiliza una terapia intensiva y combinada con FAME y glucocorticoides, junto con un seguimiento regular y frecuente, esta cifra se eleva hasta el 67% a los 18 meses⁵. Aunque se desconoce cómo seguirán estos pacientes a largo plazo y es probable que muchos dejen de estar en remisión durante diferentes fases del período evolutivo de su enfermedad¹⁷, no cabe duda de que son cifras esperanzadoras, difícilmente imaginables unos años atrás.

Siguiendo con este mismo argumento, ¿estaría justificado realizar un cambio de terapia antirreumática en un paciente tratado con un FAME que no está en remisión, pero cuya actividad de la enfermedad es muy moderada? Sería el caso, por ejemplo, de un paciente con una muy buena respuesta tras dosis máximas de metotrexato, pasando de un DAS28 inicial de 6,78 a uno de 3,50 (lo que equivaldría a tener una articulación inflamada, una articulación dolorosa, una velocidad de sedimentación globular [VSG] de 28 y una valoración global del paciente de 25 mm). Aunque es evidente que cada caso debe abordarse individualmente y podrían tenerse en cuenta otros parámetros, como el grado de dolor y de discapacidad, el tipo de articulación afectada o la evidencia o no de progresión radiológica a la hora de nuestra decisión, es muy probable que existan diferentes opiniones al respecto entre nuestra comunidad reumatológica; si bien unos años atrás probablemente nadie hubiera abogado por una modificación de la terapia. Según el consenso actual de la SER¹⁸, este paciente podría ser candidato a terapia anti-TNF-alfa, pero no si seguimos, por ejemplo, el consenso británico¹⁹, mucho más restrictivo. ¿Estaría, pues, justificado intentar la remisión en estos pacientes con continuos cambios de estrategia terapéutica hasta lograr esta hipotética remisión? La pregunta es difícil de responder, pero no cabe duda de que la aparición de las terapias anti-TNF-alfa actualmente registradas (infliximab, etanercept, adalimumab), junto con los nuevos fármacos biológicos que han demostrado tener eficacia (rituximab, abatacept...), obliga a obtener un nivel de exigencia cada vez mayor, con unos objetivos más ambiciosos, cara a lograr un control estricto de la enfermedad, sin olvidar, no obstante, que un número significativo (la mayoría) de pacientes que reciben dichos tratamientos no lograrán el estado de remisión¹⁴⁻¹⁶.

En conclusión, no me atrevo a postular que nuestro objetivo final deba ser la remisión (ya que este concepto también es algo abstracto, como hemos comentado), pero sí que es fundamental y prioritario fijar unos objetivos terapéuticos claros y precisos, cuando deba iniciarse un tratamiento a un paciente con AR. Estos objetivos pueden crearse según los índices de actividad de la enfermedad, actualmente validados y útiles en la práctica clínica, y se debe ser cada vez más exigente en el control de la enfermedad. Dicho objetivo tiene que estar

muy cerca de lo que hoy día se entiende por remisión de la AR. Por otra parte, no cabe duda de que los recientes estudios acerca del tratamiento muy temprano de la enfermedad con fármacos biológicos, donde algunos pacientes persisten en remisión tras abandonar dichas terapias²⁰, aunque muy preliminares, reabrirán probablemente el campo de la estrategia terapéutica en la AR y el objetivo final de la remisión.

Bibliografía

- Bergstrom U, Book C, Lindroth Y, Marsal L, Saxne T, Jacobsson L. Lower disease activity and disability in Swedish patients with rheumatoid arthritis in 1995 compared with 1978. *Scand J Rheumatol.* 1999; 28:160-5.
- Finckh A, Choi HK, Wolfe F. Progression of radiographic joint damage in different eras: trends towards milder disease in rheumatoid arthritis are attributable to improved treatment. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1192-7.
- Balsa A. ¿Cómo se evalúa una respuesta inadecuada en un paciente con artritis reumatoide? *Reumatol Clin.* 2007;3:38-44.
- Le Loët X, Berthelot JM, Canagrel A, Combe B, De Bandt M, Fautrel B. Clinical practice decision tree for the choice of the first modifying antirheumatic drug for very early rheumatoid arthritis: a 2004 proposal of the French Society of Rheumatology. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:45-50.
- Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Wallace R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;364:263-9.
- Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, Van Zeben D, Kerstens PJS, Hazes JMW, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study). *Arthritis Rheum.* 2005;52:3381-90.
- Mäkinen H, Kautiainen H, Hannonen P, Sokka T. Is DAS28 an appropriate tool to assess remission in rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1410-3.
- Molenaar ETH, Voskuyl AE, Dinant HJ, Bezemer PD, Boers M, Dijkmans BAC. Progression of radiologic damage in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission. *Arthritis Rheum.* 2004;50:36-42.
- Rees JD, Pilcher J, Heron C, Kiely PD. A comparison of clinical vs ultrasound determined synovitis in rheumatoid arthritis utilizing gray-scale, power Doppler and the intravenous microbubble contrast agent Sono-Vue(R). *Rheumatology (Oxford).* 2006 Aug 9 [Epub ahead of print].
- Genovese MC, Kavanaugh AF, Cohen SB, Emery P, Sasso EH, Spencer-Green GT. The Relationship of radiographic progression to clinical response in patients with early rheumatoid arthritis treated with adalimumab (HUMIRA) plus methotrexate or methotrexate alone. *Arthritis Rheum.* 2005;52 Suppl:S451.
- Eberhardt K, Fex E. Clinical course and remission rate in patients with early rheumatoid arthritis: relationship to outcome after 5 years. *Br J Rheumatol.* 1998;37:1324-9.
- Gossec L, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Sibilia J, Meyer O, et al. Prognostic factors for remission in early rheumatoid arthritis: a multi-parameter prospective study. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:675-80.
- Vázquez I, Graell E, Moll C, Gratacos J, Gómez-Centeno A, Larrosa M, et al. Prognostic markers of remission in early rheumatoid arthritis after two years of DMARDs in a clinical setting. *Clin Exp Rheumatol.* 2006. En prensa.
- St. Clair EW, Van der Heijde DMFM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, et al, for the Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset Study Group. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3432-43.
- Ramsay PL, Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, et al, for the PREMIER Investigators. The PREMIER Study. A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006;54:26-37.
- Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early

- rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1443-50.
17. Listing J, Strangfeld A, Rau R, Kekow J, Gromnica-Ihle E, Klopsch T, et al. Clinical and functional remission: even though biologics are superior to conventional DMARDs overall success rates remain low—results from RABBIT, the German biologics register. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:R66. Epub 2006 Apr 5.
 18. III Actualización del consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la terapia biológica en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2006; 2(supl):52-9.
 19. Ledingham J, Deighton C. Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNF- α blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001). *Rheumatology.* 2005;44:157-63.
 20. Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ, Karim Z, Greenstein A, Brown A, et al. 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. *Arthritis Rheum.* 2005; 52:27-35.