



Formación médica continuada

¿Se puede suspender la medicación en los pacientes con artritis reumatoide en remisión?

Francisco Javier Nóvoa Medina^{a,*} y Félix Francisco Hernández^b^a Servicio de Reumatología, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil, Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas, España^b Servicio de Reumatología, Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 26 de octubre de 2010

Aceptado el 3 de agosto de 2011

On-line el 16 de diciembre de 2011

Palabras clave:

Artritis reumatoide

Fármacos modificadores de la enfermedad

Remisión

Tratamiento anti-factor de necrosis tumoral alfa

R E S U M E N

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica sistémica que ocasiona una significativa morbilidad y mortalidad. El uso combinado de metotrexato y agentes biológicos dirigidos contra el factor de necrosis tumoral (TNF) ha logrado mejoras significativas en parámetros clínicos, radiográficos y funcionales que no se habían visto previamente y que han revolucionado el objetivo terapéutico de conseguir la remisión en parámetros clínicos, estructurales y funcionales. El próximo objetivo debería ser alcanzar la remisión sin el uso de fármacos biológicos y posteriormente sin medicación. Aunque hay evidencia acerca de la eficacia y la seguridad de los inhibidores del TNF, no la hay acerca de remisión sin el empleo de agentes biológicos ni fármacos modificadores de la enfermedad.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Can the medication in patients with rheumatoid arthritis in remission be stopped?

A B S T R A C T

Rheumatoid arthritis is a chronic systemic inflammatory disease that causes significant morbidity and mortality. The combined use of methotrexate and biological agents directed against tumor necrosis factor (TNF) has achieved significant improvement in clinical, radiographic and functional parameters not seen previously and has revolutionized the therapeutic goal of achieving remission in clinical, structural and functional parameters. The next goal should be to achieve remission without the use of biological drugs and later without medication. Although there is evidence about the efficacy and safety of TNF inhibitors, there is none on remission without the use of biological agents or disease modifying drugs.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Anti-tumor necrosis factor- α

Disease modifying drugs

Remission

Rheumatoid arthritis

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es la enfermedad articular inflamatoria crónica más prevalente y afecta al 0,5-1% de la población de nuestro país. La AR sin un tratamiento adecuado ocasiona una importante morbilidad y mortalidad. La introducción de las terapias biológicas ha mejorado de forma significativa los resultados clínicos, radiológicos y funcionales de los pacientes. El objetivo terapéutico en la práctica clínica es intentar conseguir la remisión o una baja actividad de la enfermedad¹. Una vez conseguido, se aconseja (si es posible) la reducción e incluso la retirada del tratamiento

biológico, así como la disminución y retirada de los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME)¹. El objetivo de esta revisión es analizar la posibilidad de suspender la medicación en los pacientes con AR en remisión prolongada y el riesgo de recidiva existente con la suspensión de la misma.

Definición de remisión

A pesar de que seguimos lejos de la curación de la enfermedad, en los últimos años se han modificado las estrategias terapéuticas en la AR con la utilización precoz de los FAME y la introducción de las terapias biológicas, lo que ha permitido mejorar los resultados en el tratamiento de la AR, con el fin de conseguir la remisión o el bajo nivel de actividad de la enfermedad².

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fnovmed@hotmail.es (F.J. Nóvoa Medina).

Tabla 1
Criterios ACR de remisión modificados (1995)

1. RM menor de 15 min
2. Escala visual análoga dolor < 10 mm
3. No dolor articular en la exploración física
4. No inflamación articular ni tendinosa
5. VSG < 30 mm/h (mujeres) o < 20 mm/h (varones)

ACR: American Collegue of Rheumatology; VSG: velocidad de sedimentación globular.

^aSe deben cumplir al menos 4 criterios durante 3 meses.

Modificado de Balsa³.

Tabla 2
criterios de remisión EULAR (DAS y DAS28)

Grado de actividad de AR	DAS	DAS28
Grado enfermedad bajo	1,6-2,4	2,6-3,2
Remisión	< 1,6	< 2,6

Modificado de Balsa³.

Ya en los años noventa distintas organizaciones, tales como el American Collegue of Rheumatology (ACR) y la European League Against Rheumatism (EULAR), propusieron una serie de variables que debían evaluarse en cada visita clínica y que incluían la cuantificación de las articulaciones dolorosas (NAD) e inflamadas (NAT), la valoración del dolor y de la actividad de la enfermedad por el paciente y el médico a través de una escala visual análoga (EVA), la capacidad funcional del paciente y reactantes de fase aguda (VSG y PCR). A partir de estas variables, se propusieron unas definiciones de criterios de remisión: el ACR a través del cumplimiento de unos criterios (criterios ACR) (tabla 1), la EULAR a través de un índice (DAS) (tabla 2). Otro índice que se ha propuesto es el SDAI (*simplified disease activity index*), que tiene la ventaja de calcularse a través de una suma aritmética del NAT en 28 articulaciones (NAT28), NAD en 28 articulaciones (NAD28), EVA paciente y del médico y la PCR (tabla 3)³. Aunque actualmente no existen unos criterios de remisión universalmente aceptados, estos son los índices más utilizados. Por ello, tanto la ACR como la EULAR están trabajando para validar de forma conjunta unos criterios que definan qué es remisión, y de dicha colaboración han salido publicados recientemente unos criterios provisionales cuya aplicación está destinada a ensayos clínicos⁴.

La remisión se podría definir como aquel estado en el que no existe actividad inflamatoria ni progresión del daño estructural. Este concepto de remisión es difícil de alcanzar en la práctica clínica diaria, porque no se suele descartar la actividad subclínica sólo detectable por técnicas de imagen⁵. Por ello, muchos autores proponen como alternativa terapéutica alcanzar un estado de baja actividad de la enfermedad.

Retirada del tratamiento en la remisión de la artritis reumatoide de corta evolución

Cada vez es más evidente que el tratamiento precoz con FAME en la AR resulta en un menor daño radiológico a largo plazo^{6,7}. En la AR parece existir un periodo denominado «ventana de oportunidad» en el que el tratamiento adecuado pudiera suprimir, incluso revertir, la enfermedad y conducir al paciente a un estado asintomático, frenando el daño articular. Esta ventana de oportunidad se presenta

Tabla 3
SDAI (Simple Disease Activity Index)

Grado de actividad de AR	SDAI
Grado enfermedad bajo	5-20
Remisión	< 5

Modificado de Balsa³.

en una fase precoz de la enfermedad, durando aproximadamente unas 12 semanas^{6,7}. La necesidad de un diagnóstico precoz ha condicionado la publicación recientemente por el ACR y la EULAR de unos 9 criterios diagnósticos de AR, cuyo objetivo es precisamente un diagnóstico más temprano de la enfermedad⁸.

Entre los trabajos que han estudiado la posible retirada del tratamiento en pacientes con AR de corta evolución cabe destacar los siguientes.

Una cohorte finlandesa de AR precoz (n = 70 pacientes) con una mediana de duración en el momento de la inclusión de 8 meses, fue tratada con FAME en monoterapia, o con combinación de FAME en casos de respuesta ineficaz. Se estudió la remisión sin medicación y el retratamiento a lo largo de un seguimiento de unos 15 años⁹. Los pacientes se dividieron en 3 grupos en función de la pauta de FAME recibida. Sólo se suspendieron los FAME en los pacientes que permanecieron en remisión siguiendo los criterios de 1981 del ACR durante al menos 12 meses o que presentaron durante un tiempo prolongado baja actividad de la enfermedad sin sintomatología. Veinte pacientes pudieron suspender la medicación, de los cuales 9 tuvieron que reiniciarla después de una mediana de 50 meses, no alcanzando la mayoría de ellos nuevamente niveles bajos de actividad. Una posible explicación pudiera ser que los pacientes no estaban en remisión al suspender la medicación y, por lo tanto, solo se debería suspender el tratamiento con FAME en los pacientes con una verdadera remisión clínica mantenida.

En el estudio BeSt¹⁰ se reclutó a 508 pacientes con AR precoz, de menos de 2 años de evolución (mediana de duración de la enfermedad de 23 semanas) y se asignaron a una de 4 estrategias de tratamiento: monoterapia secuencial con FAME (grupo 1), terapia combinada en *step-up* (grupo 2), terapia combinada con dosis elevadas de prednisona (grupo 3) o con infliximab (grupo 4). Los ajustes de tratamiento se realizaron cada 3 meses con el objetivo de alcanzar un estado de baja actividad según DAS (DAS < 2,4). Si la respuesta clínica, en monoterapia, era adecuada durante 6 meses, se suspendía la medicación. En el análisis de remisión sin tratamiento a los 5 años de seguimiento¹¹ se encontró que el 23% de los pacientes alcanzaron remisión sin tratamiento, sin diferencias entre los grupos; sin embargo, en el 46% de estos pacientes se tuvo que reiniciar los FAME por reactivación de la enfermedad, siendo el retratamiento eficaz en el 96% de ellos.

Retirada del tratamiento en la remisión de la artritis reumatoide establecida

Los pacientes con AR establecida (más de 2 años de evolución) suelen presentar secuelas articulares en forma de erosiones. En estos pacientes, según la teoría de «la ventana de la oportunidad», ya no es posible revertir la enfermedad^{6,7}, por lo que el conseguir una remisión sin tratamiento es más complicado.

Existen diversos trabajos que han estudiado la suspensión del tratamiento con FAME en los pacientes en remisión con AR establecida. Entre ellos podemos destacar los siguientes.

En una cohorte suiza de 304 pacientes con AR establecida se estudiaron factores predictores de remisión prolongada tras suspender la terapia anti-TNF- α en aquellos pacientes que estaban en remisión (DAS28 < 2,6) al menos durante 6 meses, con una dosis estable de anti-TNF- α y prednisona (< 5 mg) y sin AINE¹². Veintiún (6,9%) pacientes cumplían criterios para suspender la terapia biológica, con un tiempo medio de evolución de 11,3 años y una media de 19,4 meses en remisión con anti-TNF- α . Al año, 16 (71%) pacientes necesitaron reiniciar el tratamiento anti-TNF- α por recidiva, después de un tiempo medio de 14,7 semanas. Las diferencias basales de los pacientes que presentaron recidivas respecto a los que continuaron en remisión fueron el menor tiempo en tratamiento con anti-TNF- α (35 meses vs 56 meses)

y un menor tiempo en remisión antes de suspender el anti-TNF (14,5 meses vs 35 meses). Sin embargo, el tamaño muestral es pequeño.

En un estudio multicéntrico japonés de inducción de remisión en AR tratadas con infliximab (estudio RRR)¹³, a aquellos sujetos que alcanzaban un nivel bajo de actividad (DAS28 < 3,2) durante más de 24 meses se les invitaba a suspender el infliximab. Ciento dos pacientes, de los cuales 83 estaban en remisión clínica, con una duración media de la enfermedad de 5,9 años, aceptaron suspender el infliximab y participar en el estudio. Al año, 56 (55%) pacientes permanecieron con un bajo nivel de actividad, 44 de ellos en remisión, mientras que la enfermedad recidivó en 46 pacientes. En estos, el retratamiento con infliximab fue eficaz en 32 de ellos consiguiendo un bajo grado de actividad en 6 meses. Los pacientes que alcanzaron la remisión presentaron una menor duración de la enfermedad (4,8 vs 7,8 años) y menor progresión radiológica.

En un estudio prospectivo en el que participaron 47 pacientes con AR en tratamiento con metotrexato y terapia biológica (anti-TNF- α) en remisión según los criterios de la EULAR (DAS28 < 2,6)¹⁴; 27 pacientes (duración media de enfermedad 19 meses) recibieron tratamiento combinado como primera línea de tratamiento durante 12 meses y 20 pacientes (duración media de enfermedad de 120 meses) recibieron tratamiento con terapia biológica (anti-TNF- α) después de respuesta inadecuada a FAME. Se observó que una menor duración de la enfermedad era predictor de remisión.

Recientemente, se ha realizado un metaanálisis de estudios de alta calidad que incluyeran a pacientes con AR de más de 2 años de evolución y en remisión con tratamiento con FAME a los que se les suspendía la medicación¹⁵. Se observó que la suspensión de la medicación hay que hacerla de manera cuidadosa, monitorizando el grado de actividad de la enfermedad para reiniciar el tratamiento lo más precozmente posible.

Conclusiones

El objetivo terapéutico en la AR consiste en obtener la remisión de la enfermedad o al menos una baja actividad de la misma, introducir el tratamiento con FAME lo más precozmente posible para inducir la remisión o una baja actividad de la enfermedad y, si es factible, alcanzar la remisión sin tratamiento.

No disponemos de suficiente información acerca de a qué pacientes y cuándo suspender el tratamiento conseguida la remisión de la enfermedad.

En la AR precoz se puede aprovechar la «ventana de la oportunidad» para el tratamiento con FAME en monoterapia o combinados para inducir remisión y evitar el deterioro radiológico. En los pacientes que presentan una remisión clínica mantenida después de un año de tratamiento se podría intentar suspender la medicación y realizar una monitorización estrecha para que en caso de aparición de signos de actividad reintroducirla tan pronto como sea posible.

En la AR establecida la suspensión del tratamiento es más controvertida. Se podría intentar suspenderlo en aquellos pacientes

con AR en remisión al menos durante un año, con una monitorización estrecha para reintroducirlo desde que se detecte actividad.

Tampoco existen datos que establezcan una pauta a seguir con respecto la posibilidad de reducir la dosis de tratamiento o prolongar el intervalo de tiempo de la administración¹.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Smolen J, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:964–75.
- Tornero Molina J, Sanmartí R, Rodríguez V, Martín Mola E, Marenco JL, González I, et al. Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2010;6:23–36.
- Balsa A. ¿Cómo se evalúa una respuesta inadecuada en un paciente con artritis reumatoide en la práctica clínica? *Reumatol Clin*. 2007;3:38–44.
- Felson DT, Smolen JF, Wells G, Zhang B, Van Tuyl LHD, Funovits J, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Provisional Definition of Remission in Rheumatoid Arthritis for Clinical Trials. *Arthritis Rheum*. 2011;63:573–86.
- Saleem B, Brown AK, Keen H, Parmar R, Nizam S, Hensoret EMA, et al. Should imaging be a component of rheumatoid arthritis remission criteria? A comparison between traditional and modified composite remission scores and imaging assessments. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:792–8.
- Finckh A, Liang MH, Van Herckenrode CM, De Pablo P. Long-term impact of early treatment on radiographic progression in rheumatoid arthritis: a metaanalysis. *Arthritis Rheum*. 2006;55:864–72.
- Van der Linden MP, Le Cessie S, Raza K, Woude D vd, Knevel R, Huizinga TWJ, et al. Long-term impact of delay in assessment of patients with early arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62:3537–46.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham III CO, et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism Collaborative Initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1580–8.
- Tiippana-Kinnunen T, Paimela L, Kautiainen H, Laasonen L, Leirisalo-Repo M. Can disease-modifying antirheumatic drugs be discontinued in long-standing rheumatoid arthritis? A 15-year follow-up. *Scand J Rheumatol*. 2010;39:12–8.
- Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, Van Zebe 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.
- Klarenbeek NB, Van der Kooij SM, Guler-Yuksel M, Van Groenendaal JHLM, Han KH, Kerstens PJS, et al. Discontinuing treatment in patients with rheumatoid arthritis in sustained clinical remission: exploratory analyses from the BeSt study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:315–9.
- Brocq O, Millasseau E, Albert C, Grisot C, Flory P, Roux CH, et al. Effect of discontinuing TNF α antagonist therapy in patients with remission of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2009;76:350–5.
- Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T, Saito K, Nawata M, Kameda H, et al., for the RRR study investigators. Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: RRR (remission induction by Remicade in RA) study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1286–91.
- Saleem B, Keen H, Goeb V, Parmar R, Nizam S, Hensor EMA, et al. Patients with RA in remission on TNF blockers: when and in whom can TNF blocker therapy be stopped? *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1636–42.
- O'Mahony R, Richards A, Deighton C, Scot D. Withdrawal of disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1823–6.