

Artritis reumatoide temprana en tres grupos de edad: frecuencia de remisión a los 12 meses

Early rheumatoid arthritis in three age groups: Frequency of remission at 12 months.

Ulises Mercado

Resumen

OBJETIVO: Determinar, en pacientes con artritis reumatoide temprana, la frecuencia de remisión a los 6 y 12 meses con fármacos modificadores de la enfermedad, sintéticos y convencionales, en tres grupos de edad.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio prospectivo efectuado (entre 2014 y 2018) en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide temprana, con 12 meses o menos de duración de los síntomas y criterios de clasificación de la enfermedad de la ACR-EULAR (2010). Todos recibieron tratamiento combinado con fármacos modificadores de la enfermedad, sintéticos convencionales, incluido el metotrexato si no estaba contraindicado; además, 2.5 a 5.0 mg al día de prednisona, que se indicó como puente, mientras que con los fármacos modificadores de la enfermedad se conseguía la disminución de los síntomas.

RESULTADOS: Se estudiaron 259 pacientes; el 84% de la muestra estudiada eran mujeres ($n = 218$). Al ingreso todos tenían enfermedad activa por índice clínico de actividad de enfermedad y puntuación DAS28 con títulos altos de anticuerpos frente a péptidos-proteína citrulinados (ACPA; 79%) y 62.5% de factor reumatoide. Hubo 54 pacientes negativos a ACPA menores a 17 U/mL con factor reumatoide positivo. Los pacientes con títulos superiores a 17 U/mL tuvieron actividad mayor a 22 por índice clínico de actividad de enfermedad y DAS28. El 80% de los casos tuvo puntuación del cuestionario de discapacidad aguda mayor de 1.0. A los seis meses la remisión fue mayor en jóvenes y pacientes en edad media, que en los ancianos (82% en comparación con 67%, $p = 0.03$ y 88% en contraposición con 67%, $p = 0.0001$), respectivamente. A los 12 meses no hubo diferencia estadística significativa entre grupos (93%, 84% y 98%, $p = 0.07$ y $p = 0.08$). Las radiografías de las manos no revelaron erosiones óseas. La puntuación del cuestionario HAQ se redujo a partir de los seis meses. Los 259 pacientes completaron el seguimiento.

CONCLUSIONES: Para conseguir la remisión de la enfermedad el tratamiento debe iniciarse de manera temprana hasta lograr la mínima actividad. No se encontró diferencia en la remisión entre grupos a los 12 meses. En ausencia de biológicos, los fármacos modificadores de enfermedad sintéticos convencionales y el apego del paciente consiguen mejor pronóstico de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Artritis reumatoide temprana; tratamiento; actividad de la enfermedad; remisión.

Abstract

OBJECTIVE: To determine, in patients with early rheumatoid arthritis, the frequency of remission at 6 and 12 months with synthetic and conventional disease-modifying drugs in three age groups.

MATERIALS AND METHODS: Prospective study conducted (between 2014 and 2018) in patients with a diagnosis of early rheumatoid arthritis, with more or less 12 months of symptom duration and ACR-EULAR disease classification criteria (2010). All received combined treatment with disease-modifying drugs, conventional synthetic, including methotrexate if not contraindicated; in addition, 2.5 to 5.0 mg per day of

Investigador C, ISESALUD.

Recibido: 16 de enero 2024

Aceptado: 22 de marzo 2024

Correspondencia

Ulises Mercado
abimer2013@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Mercado U. Artritis reumatoide temprana en tres grupos de edad: frecuencia de remisión a los 12 meses. Med Int Méx 2024; 40 (11): 729-734.

prednisone, which was indicated as a bridge while disease-modifying drugs achieved symptom reduction.

RESULTS: There were studied 259 patients; 84% of the sample were women. On admission, all had active disease according to the Clinical Disease Activity Index and DAS28, with high titers of ACPA (79%) and 62.5% of rheumatoid factor. There were 54 patients who were negative for ACPA less than 17 U/mL and positive for rheumatoid factor. Patients with titers greater than 17 U/mL had activity greater than 22 on the Clinical Disease Activity Index and DAS28. Eighty percent of cases had an Acute Disability Questionnaire score greater or less than 1.0. At six months, remission was higher in the young and middle-aged than in the elderly (82% vs. 67%, $p = 0.03$ and 88% vs. 67%, $p = 0.0001$). At 12 months, there was no statistical difference between the groups (93%, 84%, and 98%, $p = 0.07$ and $p = 0.08$, respectively). Hand radiographs showed no bone erosions. The HAQ score decreased at six months. All 259 patients completed the follow-up.

CONCLUSIONS: To achieve disease remission, treatment should be started early until minimal activity is achieved. There was no difference in remission between groups at 12 months. In the absence of biologics, conventional synthetic disease-modifying drugs and patient adherence achieve a better disease prognosis.

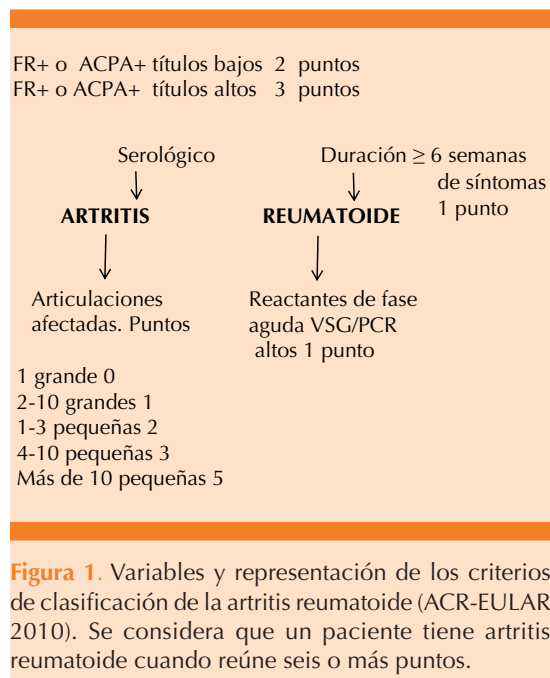
KEYWORDS: Early rheumatoid arthritis; Treatment; Disease activity, Remission.

ANTECEDENTES

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria, sistémica y crónica caracterizada por la coexistencia de autoanticuerpos, sinovitis simétrica, daño articular y de cartílago con grados variables de discapacidad. Cuatro variables forman parte de los criterios de clasificación de la artritis reumatoide temprana (ACR/EULAR 2010): 1) afectación articular; 2) duración de la enfermedad de seis semanas o más; 3) marcadores de inflamación (PCR, VSG) y 4) anticuerpos contra proteínas citrulinadas y factor reumatoide.¹ Para clasificar a un paciente con artritis reumatoide se necesitan 6 de 10 puntos;¹ no para el paciente individual. Ambos autoanticuerpos (antinucleares y antipéptido cíclico citrulinado) coexisten durante muchos años antes del inicio de los síntomas y tienen la misma puntuación (**Figura 1**). Así como la artritis reumatoide temprana se ha dividido en artritis reumatoide muy temprana (de seis semanas a tres meses) y artritis

reumatoide temprana de 12 meses o menos, los pacientes con artritis reumatoide se dividen en seropositivos o seronegativos a anticuerpos contra proteínas citrulinadas. El grupo de los positivos a los anticuerpos contra proteínas citrulinadas está muy relacionado con alelos HLA-DRB1 con epítipo compartido, por lo que resultan con erosiones óseas en una situación de gravedad. De acuerdo con las recomendaciones (2019) para el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide, éste debe iniciarse de inmediato con fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos, convencionales o biológicos para detener la inflamación y conseguir la remisión clínica.^{2,3} Gremese y colaboradores⁴ y Bosello y su grupo⁵ mencionan que el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide en etapa muy temprana es el mayor predictor de remisión clínica y radiológica de la enfermedad.

La influencia de la edad en los resultados del tratamiento de pacientes con artritis reumatoide



sigue siendo motivo de controversia. Algunos informes mencionan que los individuos mayores de 60 años regularmente tienen poliartritis severa, persistente y daño radiológico. Otros reportes indican que la edad no juega ningún papel en los resultados obtenidos.^{3,4} Algunos grupos se preguntan si realmente existe diferencia entre artritis reumatoide temprana en jóvenes y ancianos o si estos dos grupos tienen un pronóstico similar en términos de remisión.^{5,6} Sin embargo, muchos de esos reportes incluyen sujetos con duración de los síntomas de 2 o 3 años o más, utilizan los criterios de clasificación de 1987 y solo comparan dos grupos, jóvenes con adultos ancianos.⁶⁻⁹ En este estudio se compararon tres grupos de pacientes de acuerdo con la edad, las concentraciones de anticuerpos contra proteínas citrulinadas ($n =$ más de 17 U/mL), factor reumatoide mayor de 160 por látex, actividad mediante el índice clínico de actividad de enfermedad o índice clínico de actividad de enfermedad y puntuación DAS de 28 articulaciones (más de 5.2 actividad severa) y discapacidad o puntuación HAQ. Por lo anterior, el objetivo del estudio fue:

determinar en pacientes con artritis reumatoide temprana la frecuencia de remisión a los 6 y 12 meses con fármacos modificadores de la enfermedad, sintéticos y convencionales, en tres grupos de edad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio prospectivo efectuado en pacientes diagnosticados, entre 2014 y 2018, con artritis reumatoide temprana con 12 meses o menos de duración de los síntomas y que completaron los criterios de clasificación de la enfermedad de la ACR-EULAR (2010). Al ingreso al estudio se registraron los datos demográficos, clínicos y de laboratorio (factor reumatoide, anticuerpos contra proteínas citrulinadas, velocidad de sedimentación globular). La actividad de la artritis reumatoide se clasificó en: índice clínico de actividad de enfermedad agudo mayor de 22, moderado mayor de 10 a menos de 22, leve menor de 10 a menos de 2.9 y remisión menor de 2.8.

El índice clínico de actividad de enfermedad es la suma de 28 articulaciones con dolor, suma de articulaciones inflamadas, evaluación global del médico (0-10) y evaluación global del paciente (0-10). La severidad de la artritis reumatoide también se midió con DAS (*Disease Activity Score*) de 28 articulaciones con velocidad de sedimentación. Un DAS 28 mayor de 5.2 indica actividad aguda. La función articular o discapacidad se evaluó con el Cuestionario de Discapacidad (HAQ por sus siglas en inglés). Un puntaje HAQ mayor de 1.0 se consideró discapacidad severa. Los pacientes se dividieron en tres grupos según su edad: jóvenes, edad media y adultos ancianos. Luego se compararon el grupo de jóvenes con adultos ancianos y el grupo de edad media con los adultos ancianos.

La frecuencia de remisión se observó a los 6 y 12 meses. Todos los pacientes recibieron fármacos modificadores de enfermedad sintéticos

convencionales, incluido el metotrexato como medicamento de primera línea si no había contraindicación. Como puente se indicaron dosis bajas de prednisona (2.5 a 5.0 mg). Los pacientes con antecedente de tuberculosis, cáncer e infección del virus de papiloma con biopsia del cuello uterino recibieron cloroquina y sulfasalazina con antiinflamatorios no esteroideos.

Se utilizó estadística descriptiva. Para las medianas se aplicó la prueba de Mann-Whitney y para la diferencia de porcentajes las pruebas de χ^2 o prueba de Fisher. El análisis se procesó con los programas Minitab y Statistica (Statsoft). Se consideró significativa una $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se estudiaron 259 pacientes: 217 mujeres y 42 hombres. Al ingreso todos tenían enfermedad activa severa CADI mayor de 22 y DAS28 mayor de 5.2. Las concentraciones de anticuerpos contra proteínas citrulinadas se detectaron en 205 de 259 pacientes y el factor reumatoide en 162 (62.5%) de los 259. Los pacientes con concentraciones de anticuerpos contra proteínas citrulinadas mayores de 17 U/mL tuvieron actividad severa, con una mediana de índice clínico de actividad de enfermedad mayor de 22. Los anticuerpos contra proteínas citrulinadas seronegativos inferiores a 17 U/mL se identificaron en 54 pacientes y todos tenían factor reumatoide positivo con mediana de índice clínico de actividad de enfermedad moderada de 20.5 (límites 6 y 49). La función articular o HAQ ≥ 1 se registró en el 80% de los pacientes. Al ingreso, en ninguno de los grupos se encontró diferencia significativa en la mediana de duración de los síntomas (**Cuadro 1**). A los seis meses (**Cuadro 2**) la frecuencia de remisión (índice clínico de actividad de enfermedad ≤ 2.8) fue significativamente mayor en los jóvenes en comparación con los adultos ancianos (82 vs 67%; $p = 0.008$). A los 12 meses no se encontró diferencia en la frecuencia de remisión en los tres grupos (**Cuadro 3**). La discapacidad

disminuyó en los tres grupos de edad. Durante el seguimiento, los 259 pacientes se apegaron al tratamiento combinado. La leflunomida se indicó en pocos casos y cuando así fue se combinó con metotrexato. Las radiografías de las manos no mostraron erosiones óseas.

DISCUSIÓN

En la actualidad, el tratamiento de la artritis reumatoide de inicio reciente ha mejorado considerablemente debido a la indicación temprana de fármacos modificadores de la enfermedad (familia de medicamentos que impiden que el sistema inmunológico ataque y destruya las articulaciones; DMARDs); biológicos y fármacos modificadores de enfermedad combinados en forma escalonada con prednisona a dosis alta, con disminución progresiva.¹⁰ En este estudio se utilizó, desde el inicio, una combinación de fármacos modificadores de enfermedad con dosis bajas de prednisona para obtener la remisión clínica ante la evidente alta actividad de la artritis reumatoide. En los tres grupos la función articular basal fue del 80% y a los 12 meses menos del 5%. Los 259 pacientes que ingresaron al estudio se apegaron al seguimiento de 12 meses. El apego al tratamiento y el pronto inicio de éste fueron factores decisivos para lograr la remisión clínica en los tres grupos de edad y sin erosiones óseas advertidas en las radiografías. En el seguimiento a 24 meses solo 147 de los 259 pacientes lo completaron.

En este estudio no se hizo el monitoreo de los anticuerpos contra proteínas citrulinadas y factor reumatoide; esto porque las observaciones recientes mencionan que su medición seriada carece de utilidad o es cuestionable.^{11,12} La medición de la actividad de la enfermedad con el índice clínico para este fin es útil en la práctica clínica porque no requiere reactantes de fase aguda, como en el puntaje DAS (*Disease Activity Score*) de 28 articulaciones o el índice simplificado o SDAI que requiere PCR. De acuerdo con

Mercado U. Artritis reumatoide temprana

Cuadro 1. Características basales de los pacientes con artritis temprana de 12 meses o menos

	Todos	Menos de 17 U/mL	17-60 U/mL	Más de 60 U/mL
Pacientes	259	54	37	168
Duración de los síntomas en meses, mediana, rango	6 (2-12)	8,5 (2-12)	6 (2-12)	6 (2-12)
Mujeres, n (%)	216 (84)	43	31	142
ACPA (≥ 17 U/mL) positivos (%)	205 (79)	0	37 (100)	112 (67)
FR (≥ 160) positivos (%)	162 (62.5)	54 (100)	31(84)	58 (52)
CDAI (> 22 severa), mediana, rango	26 (5-54)	20.5 (6-49)	29 (8-50)	23 (23-54)
DAS 28 (> 5.2 severa), mediana, rango	6.6 (3.6-8.7)	6.1 (3.6-7.8)	6.1 (3.6-8.7)	7,0 (5.1-8.3)
VSG, mediana, rango	40 (6-110)	32 (12-79)	40 (6-110)	24 (5-109)
Discapacidad, HAQ ≥ 1 , n (%)	208 (80)	36 (67)	31 (84)	103 (92)

Cuadro 2. Frecuencia de remisión y actividad de la artritis reumatoide temprana a los seis meses

	Jóvenes n = 109	Ancianos n = 45	p	Edad media n = 105	Ancianos n = 45	p
CDAI > 22 , n (%)	0	2		1	2	
Moderada $> 10-22$, n (%)	3	3		1	3	
Leve $> 2.8-10$, n (%)	16	10	0.25	10	10	0.03
Remisión CDAI ≤ 2.8 , n (%)	90 (82)	30 (67)	0.03	93 (88)	30 (67)	0.001
Discapacidad HAQ ≥ 1.0 , n (%)	2	3		2	3	

Cuadro 3. Frecuencia de remisión y actividad de artritis temprana a los 12 meses

	Jóvenes n = 109	Ancianos n = 45	p	Edad media n = 105	Ancianos n = 45	p
CDAI > 22 , n (%)	0	0		0	0	
Moderada 10-22, n (%)	3	3		1	3	
Leve $> 2.8-10$, n (%)	4	4		1	4	
Remisión CDAI ≤ 2.8	102 (93.5)	38 (84)	0.07	103 (98)	38 (84)	0.08
Discapacidad HAQ ≥ 1.0 , n (%)	1	2		1	2	

Aletaha y coautores^{13,14} la contribución de los reactantes de fase aguda en el DAS28 y SDAI es del 3% y la velocidad de sedimentación globular contribuye en el 15% del puntaje DAS28. Con esta información, los investigadores idearon el índice clínico de actividad de enfermedad y encontraron una correlación con el puntaje DAS28 de $r = 0.89$. Además, cuando se evaluaron DAS28, SDAI y el índice clínico de actividad

de enfermedad para determinar la evolución radiográfica en tres años, los investigadores encontraron grados idénticos de correlación, lo que demostró que los tres índices son intercambiables. Por lo tanto, los reactantes de fase aguda agregan poca información para medir la actividad de la enfermedad, mientras que el índice clínico de actividad de enfermedad es más práctico para el uso clínico.

CONCLUSIONES

El tratamiento de la artritis reumatoide debe iniciarse lo más temprano posible para detener el curso deformante y erosivo de la enfermedad y que conduzca a la remisión clínica. Otro factor importante es el apego al tratamiento. En hospitales de segundo nivel no se cuenta con fármacos biológicos, por lo que los medicamentos modificadores de la enfermedad, combinados con dosis bajas de prednisona y reducción progresiva o retiro, deben iniciarse lo más pronto posible, de manera intensiva, para que los pacientes no requieran prótesis.

REFERENCIAS

1. Aletaha D, Nell VPK, Stamm T, Uffmann M, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis and Rheumatism* 2010; 9: 2569-2581. <https://doi.org/10.1002/art.27584>
2. Smolen JS, Landewe RB, Bijlsma JWJ, Burmester GR, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 685-99. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655>
3. Nell VPR, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, et al. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 906-14. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh199>
4. Gremese E, Salafi F, Bosello SL, Ciapetti A, et al. Very early rheumatoid arthritis as a predictor of remission: a multicentre real life prospective study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 858-62. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201456>
5. Bosello S, Fedele AL, Peluso G, Gremeses E, Toluso B, et al. Very early rheumatoid arthritis is the major predictor of major results: clinical ACR remission and radiographic non-progression; *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1292-95. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.142729>
6. Van der Heijde DM, van Riel PL, van Leeuwen MA, van T Hof MA, et al. Older versus younger onset rheumatoid arthritis: results at onset and after 2 years of a prospective follow-up study of early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991; 9: 1285-9.
7. Arnold MB, Bykerk VP, Boire G, Haraoui BP, et al. Are there differences between young-and older-onset early inflammatory arthritis and do these impact outcomes? An analysis from the CATCH cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 1075-86. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket449>
8. Innala L, Berglin E, Moller B, Ljung L, et al. Age at onset determines severity and choice of treatment in early rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res Ther* 2014; 16: R94. <https://doi.org/10.1186/ar4540>
9. Li X, Cesta A, Movahedi M, Bombardier C. Late-onset rheumatoid arthritis has a similar time to remission as younger-onset rheumatoid arthritis: results from the Ontario Best Practices Research Initiative. *Arthritis Res Ther* 2022; 24: 255. <https://doi.org/10.1186/s13075-022-02952-1>
10. Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben, D, et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: A randomized Trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 406-15.
11. Reid A, Wiese MD, Metcalf R, Wechalekar MD, et al. Utility of serial ACPA measurements in rheumatoid arthritis: results of a prospective cohort study. Abstract. *Arthritis Rheumatol* 2018;70 (Suppl 9).
12. Carrasco CC, Vergara PE, Alcalá PI, Alvarez VJL, et al. Role of anti citrullinated protein antibodies in follow-up and radiographic damage in a group of patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis Abstract ABO173*, 2016;75 (Suppl 2).
13. Aletaha D, Nell VPK, Stamm T, Uffmann M, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: R796-806. <http://arthritis-research.com/content/7/4/R796>
14. Aletaha D, Ward MM, Machold KP, Nell VP, et al. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2625-36. <https://doi.org/10.1002/art.21235>