

# ARTRITIS REUMATOIDE DE DIFÍCIL TRATAMIENTO GUÍA DE MANEJO

Introducción

Definición

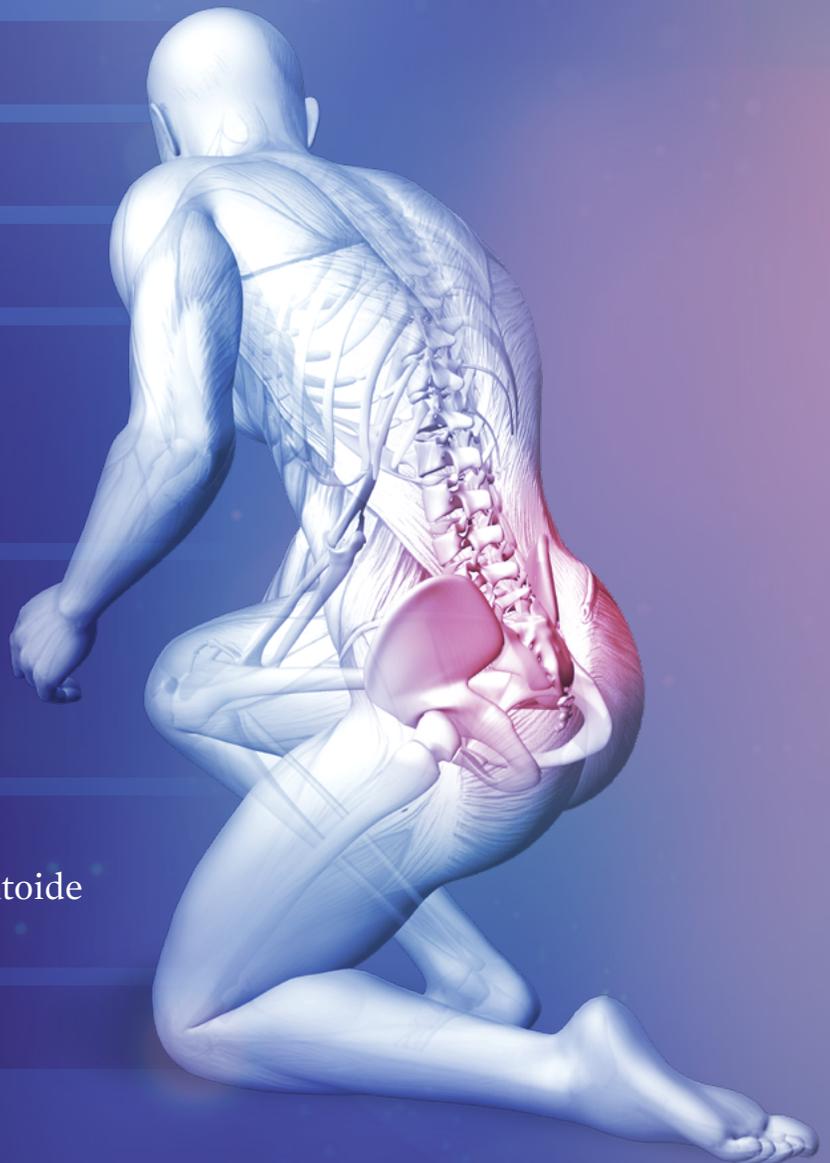
Epidemiología

Factores que  
contribuyen al desarrollo  
de artritis reumatoide de  
difícil tratamiento

Características de los  
pacientes con artritis  
reumatoide de difícil  
tratamiento

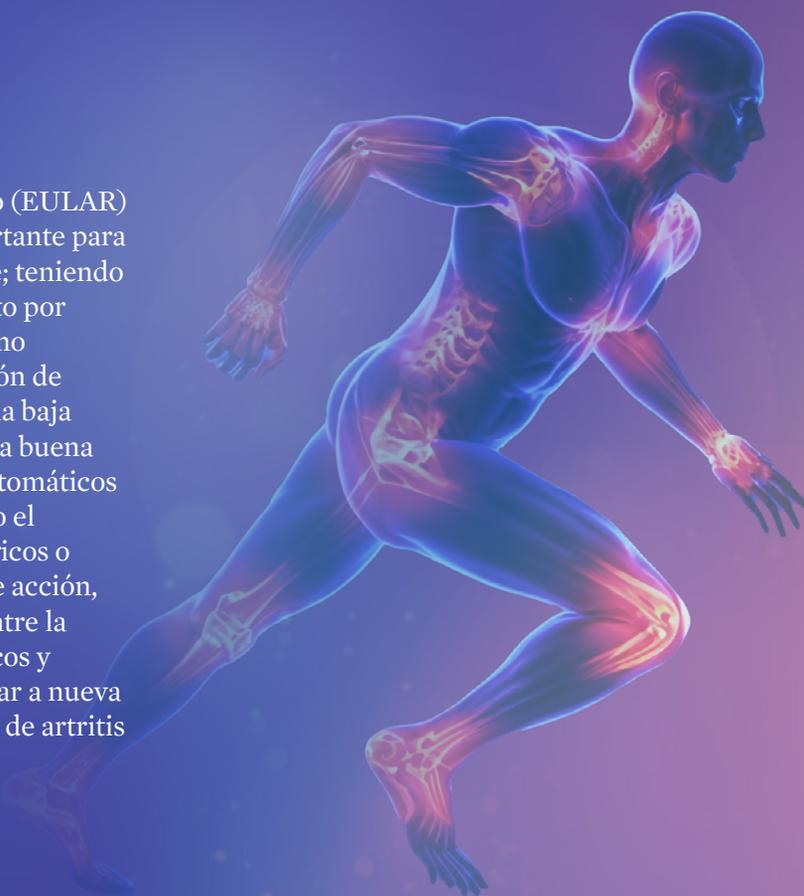
Estrategias terapéuticas y  
manejo de la artritis reumatoide  
de difícil tratamiento

Referencias



## INTRODUCCIÓN

La Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) brinda orientación actualizada e importante para el tratamiento de la artritis reumatoide; teniendo como principal estrategia el tratamiento por objetivos (treat-to-target) aconseja como principio fundamental lograr la remisión de la enfermedad, o al menos, alcanzar una baja actividad de la misma; sin embargo, una buena proporción de pacientes continúan sintomáticos a pesar de los cambios de tratamiento o el uso de dos o más medicamentos biológicos o sintéticos de diferentes mecanismos de acción, reflejando una compleja interacción entre la enfermedad y diferentes factores clínicos y propios del paciente, que han dado lugar a nueva denominación, cada vez más aceptada, de artritis reumatoide de difícil tratamiento.<sup>1-6</sup>



## DEFINICIÓN

Un grupo especial de pacientes en quienes ha fracasado el tratamiento con múltiples terapias biológicas es considerado como “pacientes con artritis reumatoide de difícil tratamiento”, teniendo en cuenta que una elevada actividad de la enfermedad al momento del diagnóstico o al iniciar un tratamiento con medicamentos biológicos, está asociada al desarrollo de esta clase de la enfermedad, la cual es un concepto relativamente nuevo que requiere permanente revisión y actualización tanto en la caracterización de los pacientes, como en el tratamiento.<sup>1-3,5-8</sup>

Diferentes términos han sido utilizados para describir este grupo especial de pacientes, entre los que se destacan: artritis reumatoide severa, refractaria, resistente a múltiples tratamientos, difícil de tratar, entre otros. Ahora bien, la fuerza de tarea de la

Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología (EULAR) ha establecido tres criterios indispensables para la definición de la artritis reumatoide de difícil tratamiento (**Tabla 1**).<sup>2,4,6,7,9,10</sup>

El manejo clínico de esta población especial de pacientes que presentan artritis reumatoide de difícil tratamiento constituye a menudo un reto para el cual se requieren recomendaciones de manejo especiales y prácticas. El tratamiento de estos pacientes puede complicarse frecuentemente por diferentes factores como: factores inflamatorios persistentes debidos a resistencia de la enfermedad a los DMARD, diferentes circunstancias propias de los medicamentos como reacciones adversas o comorbilidades que limiten su prescripción, y la falta de adherencia al tratamiento.<sup>4</sup>

**Tabla 1.** Criterios EULAR para la definición de la artritis reumatoide de difícil tratamiento (los 3 criterios deben estar presentes).<sup>4</sup>

Tratamiento según la recomendación de la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) y fracaso con  $\geq 2$  bDMARDs o tsDMARDs (con mecanismos de acción diferentes)\* tras fracasar el tratamiento con DMARD sintéticos convencionales (a menos que esté contraindicado).†

Signos sugestivos de enfermedad activa/progresiva, definidos como  $\geq 1$  de los siguientes:

- a. Actividad de la enfermedad al menos moderada (según medidas validadas compuestas que incluyen recuentos articulares, por ejemplo, DAS28-ESR  $> 3,2$  o CDAI  $> 10$ ).
- b. Signos (incluidos reactantes de fase aguda y pruebas de imagen) y/o o síntomas sugestivos de enfermedad activa (articular o de otro tipo).
- c. Incapacidad para disminuir el tratamiento con glucocorticoides (por debajo de 7,5 mg/ día de prednisona o equivalente).
- d. Progresión radiográfica rápida (con o sin signos de enfermedad activa).‡
- e. Enfermedad bien controlada según las normas anteriores, pero todavía persisten síntomas de AR que están causando una reducción de la calidad de vida.

El tratamiento de los signos y/o síntomas es percibido como problemático por el reumatólogo y/o el paciente.

\*A menos que el acceso al tratamiento esté restringido por factores socioeconómicos.

†Si el tratamiento con fármacos sintéticos convencionales modificadores de la enfermedad (csDMARDs) está contraindicado, el fracaso de  $\geq 2$  bDMARDs o tsDMARDs con mecanismos de acción diferentes es suficiente.

‡Progresión radiográfica rápida.

bDMARDs = Fármacos biológicos modificadores de la enfermedad; CDAI= Índice de actividad de la enfermedad; DAS28-ESR= Puntuación de actividad de la enfermedad que evalúa 28 articulaciones y utiliza la velocidad de eritrosedimentación; DMARDs= Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; tsDMARDs= Fármacos sintéticos dirigidos modificadores de la enfermedad.

## EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la artritis reumatoide de difícil tratamiento inicialmente se estimó entre el 3-10% del total de pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide; sin embargo, una encuesta basada en los datos registrados en el British Rheumatology Biological Data” hace referencia a un estimado entre el 5-20%.

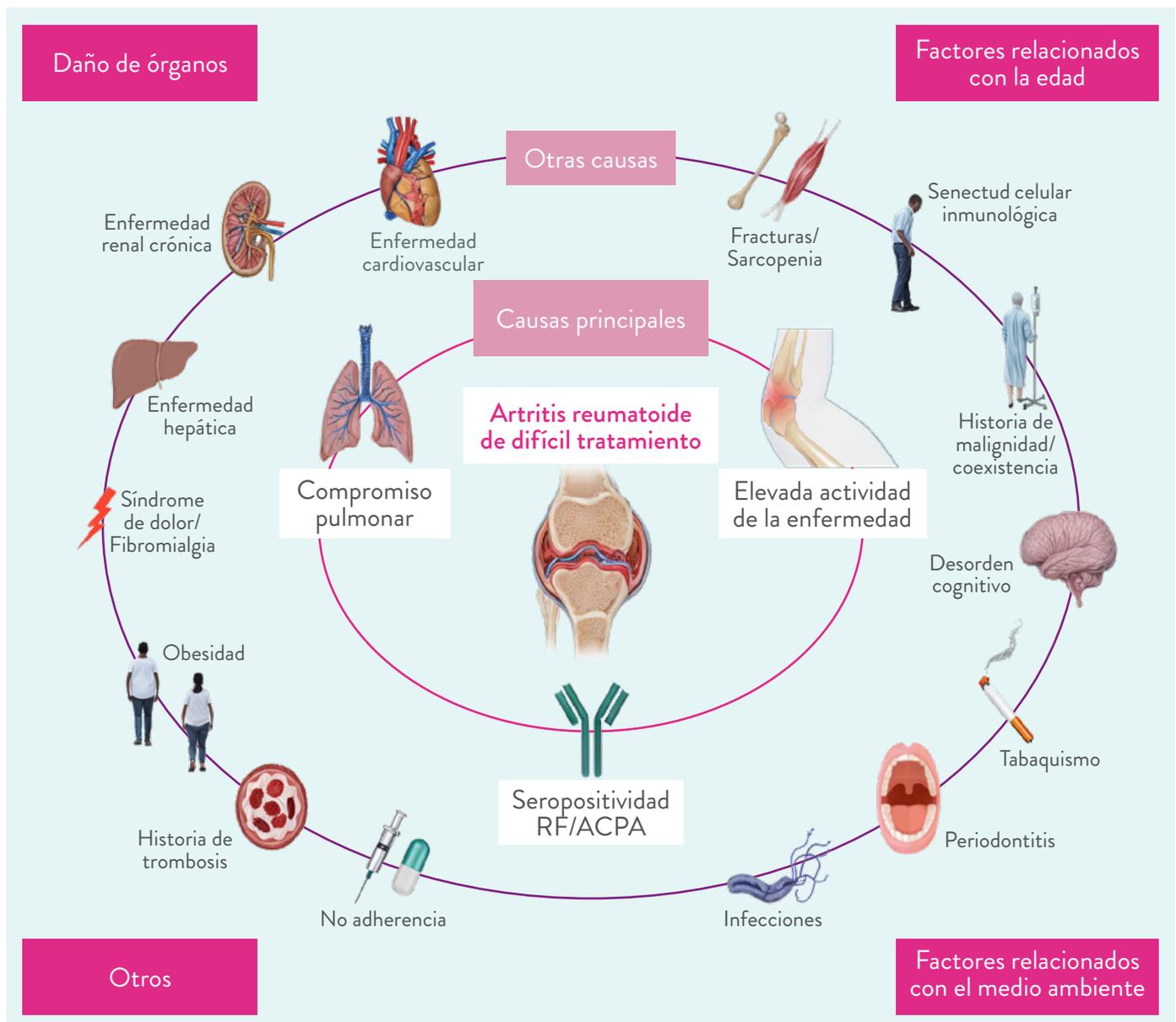
Recientemente, varios estudios de cohorte de todo el mundo han comunicado que la proporción de pacientes que cumplen los criterios de D2T-AR, o que muestran múltiple resistencia a los DMARD biológicos, se encuentra entre el intervalo de 5-20%.<sup>3,6,8,10</sup>

# FACTORES QUE CONTRIBUYEN AL DESARROLLO DE ARTRITIS REUMATOIDE DE DIFÍCIL TRATAMIENTO

La artritis reumatoide es una enfermedad heterogénea y multifactorial que permite dividirla en dos grupos principales a saber: artritis reumatoide de difícil tratamiento inflamatoria persistente refractaria (PIRRA) y artritis reumatoide de difícil tratamiento no inflamatoria (NIRRA). Un amplio rango de factores contribuye al desarrollo de alguna de ellas. Inicialmente se consideró que mecanismos inmuno-

lógicos implícitos a la sinovitis, el hábito de fumar, la farmacogénesis, los mecanismos inmunogénicos propios de los medicamentos biológicos, las reacciones adversas frecuentes a los medicamentos, diversas comorbilidades, la falta de adherencia y otros factores contribuían al desarrollo de artritis reumatoide de difícil tratamiento (Figura 1).<sup>3,6</sup>

**Figura 1.** Factores que contribuyen al desarrollo de la artritis reumatoide de difícil tratamiento.<sup>6</sup>



Entre los principales Factores que contribuyen al desarrollo de artritis reumatoide de difícil tratamiento se consideran: una elevada actividad basal de la enfermedad, seropositividad para el factor reumatoide (FR) y anticuerpo antipéptido citrulinado cíclico (ACPA), así como compromiso pulmonar. Además, se contemplan otras circunstancias como: (1) factores relacionados con el envejecimiento, como fractura/sarcopenia, senescencia celular/inmunitaria, antecedentes de neoplasias malignas coexistentes y trastornos cognitivos; (2) daño orgánico, como enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica, enfermedad hepática y síndrome de dolor/fibromialgia; (3) factores ambientales, como tabaquismo periodontitis, enfermedades infecciosas; y (4) otros factores, como la obesidad, la falta de adherencia y los antecedentes

de trombosis también participan en el desarrollo de la artritis reumatoide de difícil tratamiento. Cabe señalar que estos factores pueden variar en función del paciente, el sexo, el país y la raza.<sup>3,5,6</sup>

Una encuesta internacional conducida entre reumatólogos de 33 países demostró que estos especialistas consideraron que las enfermedades cardiovasculares, las manifestaciones extraarticulares y las infecciones eran los tres principales factores determinantes del desarrollo de la artritis reumatoide de difícil tratamiento, seguidos de neoplasias malignas, diabetes mellitus, osteoporosis, síndrome de dolor, enfermedades pulmonares y renales, depresión, obesidad, enfermedades gastrointestinales y artrosis, entre otras. Sin embargo, no está claro cuál es el factor crítico entre estos factores.<sup>6,11</sup>

---

## CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE DE DIFÍCIL TRATAMIENTO

Aunque los mecanismos que conducen a artritis reumatoide de difícil tratamiento son variados y no muy bien entendidos, pueden ser clasificados en dos grandes grupos: resistentes a múltiples medicamentos (Multi-drug resistance) y dificultades para intensificar el tratamiento. La multirresistencia a medicamentos puede atribuirse a alteraciones inmunitarias subyacentes de la enfermedad y a factores ambientales como el tabaquismo, la farmacogenética o la inmunogenicidad de los fármacos. Las dificultades para intensificar el tratamiento podrían ser, por ejemplo, diferentes comorbilidades, falta de adherencia al tratamiento, situación o rechazo del paciente a intensificar el tratamiento.<sup>8,9</sup>

Las principales características de los pacientes con artritis reumatoide de difícil tratamiento fueron descritas en una cohorte de 173 pacientes comparados con 1536 que presentaban “artritis reumatoide de no difícil tratamiento”, encontrándose principalmente: sexo femenino (89,6% vs 82,6%  $P=0,02$ ), duración prolongada de la enfermedad (14,7 vs 11,5 años  $P<0,001$ ), la duración desde el diagnóstico de AR hasta el inicio del tratamiento con biológicos DMARD o inhibidores JAK fue mayor en el grupo de D2T-AR (7,4 frente a 5,1 años,  $P=0,002$ ); adicionalmente, la seropositividad fue mayor en el grupo con

artritis reumatoide de difícil tratamiento que en los no presentaban esta enfermedad (RF: 83,8% vs 76,2%,  $P=0,02$  y anti-CCP: 86,7% vs 73,5%,  $P < 0,001$ ).<sup>8,9</sup>

Adicionalmente, el RDCI (índice de comorbilidad de la enfermedad reumática) fue significativamente más alto en los pacientes con artritis reumatoide de difícil tratamiento (1,1 vs 0,8  $p= 0,002$ ) y una mayor proporción de pacientes con artritis reumatoide de difícil tratamiento tenían historia de admisión secundaria a infecciones (22,0% vs 4,9%  $p < 0,001$ ). La contraindicación o intolerancia al metotrexate fue significativamente mayor en el grupo de artritis reumatoide de difícil tratamiento (26,6% vs 15,7%  $p < 0,001$ ).<sup>8,9</sup>

El análisis de esta revisión permite demostrar que alrededor de 10,1% del total de pacientes con artritis reumatoide tratada intensivamente pueden presentar artritis reumatoide de difícil tratamiento en esta era de grandes avances terapéuticos. Las razones para desarrollar artritis reumatoide de difícil tratamiento varían ampliamente según las diversas características clínicas, lo que indica que esta es una afección heterogénea y multifactorial en la práctica clínica. De igual forma, esta revisión también muestra que el 5% de los pacientes con artritis reumatoide no difícil de tratar presentan una moderada o alta actividad de la enfermedad.<sup>8,9</sup>

# ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS Y MANEJO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE DE DIFÍCIL TRATAMIENTO

El Colegio Americano de Reumatología (ACR) publicó la última revisión para el tratamiento de la artritis reumatoide en 2021, incluyendo la lista más actualizada de tratamientos aprobados por la FDA para esta patología (**Tabla 2**).<sup>3</sup>

Estas guías (ACR-2021) proponen secuencias y plazos para el uso de los DMARDs en función de factores de los pacientes, incluidos niveles de actividad de la enfermedad y diferentes comorbilidades. El ACR y la EULAR recomiendan un enfoque sistemático de “tratamiento por objetivos” (T2T: Treat-To-Target) con

un objetivo primordial: “Lograr una baja actividad de la enfermedad o, en el mejor de los casos, la remisión de la enfermedad”.<sup>3</sup>

Por estas razones se plantea un reto clínico dado un elevado número de pacientes que alternan múltiples DMARDs sin mejoría significativa de los síntomas. En la década de los 70s se les denominaba “artritis reumatoide refractaria”; sin embargo, en los años recientes se ha adoptado el concepto de “artritis reumatoide de difícil tratamiento”.<sup>3,4</sup>

**Tabla 2.** Medicamentos actualmente aprobados por la FDA para el tratamiento de la artritis reumatoide.<sup>3,5</sup>

Clase	Nombres de los medicamentos
DMARDs sintéticos convencionales (csDMARDs)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hidroxicloroquina</li> <li>- Sulfasalazina</li> <li>- Metotrexate</li> <li>- Leflunomida</li> </ul>
DMARDs biológicos (bDMARDs)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inhibidores de TNF:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Etanercept</li> <li>• Adalimumab</li> <li>• Infliximab</li> <li>• Golimumab</li> <li>• Certolizumab pegol</li> </ul> </li> <li>- Inhibidores de la coestimulación de células T                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abatacept</li> </ul> </li> <li>- Inhibidores del receptor de IL-6                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tocilizumab</li> <li>• Sarilumab</li> </ul> </li> <li>- Anticuerpo anti-CD20                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rituximab</li> </ul> </li> </ul>
DMARDs sintéticos dirigidos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inhibidores JAK                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tofacitinib</li> <li>• Baricitinib</li> <li>• Upadacitinib</li> </ul> </li> </ul>

DMARDs= Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

De igual forma como ha ocurrido con la predicción de la evolución clínica de la Artritis Reumatoide de Difícil Tratamiento, aún no ha habido suficiente tiempo para estudiar adecuadamente el tratamiento de la enfermedad para poder extraer conclusiones sólidas, y existe muy poca evidencia robusta disponible para guiar el tratamiento específico de la Artritis Reumatoide de Difícil Tratamiento. Múltiples estudios han demostrado que entre mayor sea la cantidad de DMARDs que se utilicen en un paciente con Artritis Reumatoide, menos probabilidades habrá de que tratamientos posteriores sean eficaces.<sup>3,10</sup>

Las guías de tratamiento del ACR-2021 para todos los pacientes con Artritis Reumatoide recomiendan el cambio a otro DMARDs de diferente mecanismo de acción posterior al fracaso de algún DMARD biológico, aunque esto no es exclusivo de la artritis reumatoide de difícil tratamiento. También existe evidencia que demuestra mayor eficacia de los inhibidores JAK en la Artritis Reumatoide de Difícil Tratamiento.<sup>3</sup>

Un factor de importancia a considerar en el tratamiento de la artritis reumatoide de difícil tratamiento con biológicos DMARDs es el posible desarrollo de Anticuerpos-AntiMedicamento (ADA Anti-drug antibodies) que desencadena efectos, tanto en los niveles circulantes del medicamento, como en la actividad de la enfermedad; este evento ha sido ampliamente estudiado y demostrado especialmente con Influxi-

mab. Sin embargo, está igualmente demostrado que la inmunogenicidad puede ser un problema menor cuando los Anti-TNF se combinan simultáneamente con metotrexate, reduciendo teóricamente este problema en el manejo de pacientes con artritis reumatoide de difícil tratamiento que requieran de múltiples terapias. Los medicamentos de última generación como rituximab, abatacept, y tocilizumab presentan una tasa baja de inmunogenicidad, por lo que pueden ser de mayor utilidad en pacientes con artritis reumatoide de difícil tratamiento.<sup>3</sup>

La definición de la EULAR provee un marco efectivo que sirve para desarrollar diferentes puntos para el manejo de la artritis reumatoide de difícil tratamiento. De hecho, aunque la definición incluye a un grupo heterogéneo de pacientes, la guía aconseja estrategias de DMARD en la demostración de una patología inflamatoria activa persistente, concluyendo como principio general que “la presencia o ausencia de inflamación debe establecerse para guiar intervenciones tanto farmacológicas como no farmacológicas; esta claridad es necesaria para evitar ciclos innecesarios de nuevas terapias con DMARD adicionales.<sup>5,7,10</sup>

Uno de los puntos a considerar resalta que el ultrasonido musculoesquelético puede ser una herramienta eficaz para el manejo de la inflamación. De igual forma, también se deben considerar factores adicionales que ayudan a complicar la evaluación del estado

de actividad de la enfermedad, como por ejemplo la obesidad y la fibromialgia que deben tenerse en cuenta al evaluar la actividad de la enfermedad y la progresión a artritis reumatoide de difícil tratamiento. Posteriormente, los puntos a considerar deben centrarse en el tratamiento farmacológico. Existe muy poca evidencia disponible en EULAR para la población definida como artritis reumatoide de difícil tratamiento. No obstante, cuando está indicada la farmacoterapia modificadora de la enfermedad de tercera/cuarta línea, el tocilizumab, así como los inhibidores de la Janus quinasa (JAKi) han demostrado ser más eficaces que el placebo.<sup>5</sup>

Diferentes estudios han demostrado que, en pacientes con obesidad, el infliximab puede ser menos efectivo comparado en pacientes con índice de masa corporal normal, y que el rituximab, adalimumab y etanercept son menos afectados por el índice de masa corporal. En aquellos pacientes en los que han fracasado al menos dos bDMARD, varios b/tsDMARD (tocilizumab, tofacitinib, baricitinib, upadacitinib y filgotinib) resultaron más eficaces que el placebo. En cuanto a las intervenciones no farmacológicas, el ejercicio, la educación, la psicología y autogestión psicológicas y de autocontrol resultaron ser bastante efectivas para mejorar las molestias no inflamatorias (principalmente discapacidad funcional, dolor y fatiga), aunque no existe evidencia robusta para sustentar esta afirmación.<sup>10</sup>

## Referencias:

1. Leon L, Madrid-Garcia A, Lopez-viejo P, et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis (D2T RA): clinical issues at early stages of disease. RMD Open 2023; 9: e002842.
2. Hecquet S, Combier A, Steelandt A, et al. Characteristics of patients with difficult-to-treat rheumatoid arthritis in a French single-centre hospital. Rheumatology 2023; 62: 3866-74.
3. Conran C, Kolfenbach J, Kuhn K, et al. A review of difficult-to-treat rheumatoid arthritis: definition, clinical presentation, and management. Curr Rheumatol Rep 2023; 25: 285-94.
4. Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PMJ, et al. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2021; 80: 31-5.
5. Tan Y, Buch MH. 'Difficult to treat' rheumatoid arthritis: current position and considerations for next steps. RMD Open 2022; 8: e002387.
6. Watanabe R, Okano T, Gon T, et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis: Current concept and unsolved problems. Front Med 2022; 9: 1049875.
7. Wolf T. Difficult-to-Treat Rheumatoid Arthritis. EMJ Rheumatol 2022; 10: 17-20.
8. Takanashi S, Kaneko Y, Takeuchi T. Characteristics of patients with difficult-to-treat rheumatoid arthritis in clinical practice. Rheumatology 2021; 60: 5247-56.
9. Messelink MA, Roodenrijs NMT, van Es B, et al. Identification and prediction of difficult-to treat rheumatoid arthritis patients in structured and unstructured routine care data: results from a hackathon. Arthritis Res Ther 2021; 23: 184-93.
10. Roodenrijs NMT, Hamar A, Kedves M, et al. Pharmacological and non-pharmacological therapeutic strategies in difficult-to-treat rheumatoid arthritis: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. RMD Open 2021; 7: e001512.
11. Roodenrijs NMT, de Hair MJH, van der Goes MC, et al. Characteristics of difficult-to-treat rheumatoid arthritis: results of an international survey Ann Rheum Dis 2018; 77: 1705-9.



### MATERIAL EXCLUSIVO PARA EL CUERPO MÉDICO.

Este documento fue auspiciado por el laboratorio titular del registro sanitario y realizado por Estrategias y Eventos S.A.S., la responsabilidad de los conceptos, contenido e imagen es de los autores referenciados y de la casa editorial, y en ningún caso del laboratorio titular del registro sanitario. Mayor información, favor solicitarla a su representante de ventas o a la Dirección Médica del laboratorio titular del registro sanitario. Calle 108 # 51 - 45. Telf.: 742 2525. Bogotá, D.C.

El laboratorio titular del registro sanitario ha revisado la totalidad del contenido y verificado su contundencia con el registro sanitario aprobado.

