

# Suplemento Especial

Asociación de Reumatólogos  
de Puerto Rico



Convención Anual 2017  
Asociación de Reumatólogos  
de Puerto Rico

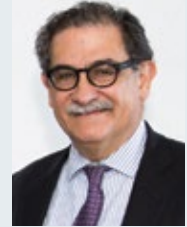
19-21 de mayo de 2017  
Wyndham Rio Mar Resort, Rio Grande

Información: 787 406-4571  
[info@serrayserra.com](mailto:info@serrayserra.com)

# Avances y nuevas terapias en reumatología y artritis reumatoide: (Resumen de conferencia 2017)

**Radamés Sierra-Zorita, MD, FACP, FACR**

Reumatólogo  
PO Box 364762  
San Juan, PR 00936-4762  
787.765.3245



**S**e llevó a cabo en San Juan la segunda ronda de conferencias auspiciada por Be Brave, filial de la Fundación Bechara, con la participación de los Dres. Michael E. Weinblatt, Peter A. Nigrovic y Bonnie L. Bermas, del Brigham & Women's Hospital de la Escuela de Medicina de la Universidad de Harvard.

## Nuevos conceptos de la patología y el tratamiento de la artritis juvenil inflamatoria sistémica

El Profesor Nigrovic disertó sobre los nuevos conceptos de la patología y el tratamiento de la artritis juvenil inflamatoria sistémica (SJIA) y cómo esta transiciona hacia la enfermedad de Still de adultos (AOSD). También presentó nuevos datos sobre el síndrome de activación de macrófago (MAS), una complicación potencial de esta condición que, a veces, acarrea consecuencias devastadoras.

Durante la conferencia se presentó el concepto de autoinflamación (opuesto al de autoinmunidad), un mecanismo nuevo en reumatología y en medicina en general. La autoinflamación promueve que la enfermedad autoinmune se desarrolle a partir de la inmunidad innata con una tolerancia intacta, sin un antígeno específico y dañando al tejido a través de neutrófilos, macrófagos, interleucina 1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral (TNF), entre otros. Se propone que, condiciones como la fiebre mediterránea familiar, la fiebre hiberniana familiar, el desorden inflamatorio multisistémico de origen neonatal e incluso la gota y, posiblemente la enfermedad aterogénica, se medien a través del inflammasoma.

La SJIA es un ejemplo de condiciones que comparten elementos autoinflamatorios y autoinmunes y que se ven en niños y adultos jóvenes (como AOSD). La respuesta –muchas veces excelente– en un principio a anakinra (inhibidor de IL-1 $\alpha$ ) y más recientemente de tocilizumab (inhibidor de IL-6 $\alpha$ ) y canakinumab (inhibidor de IL-1 $\beta$ ) han hecho que estos sean utilizados como agentes de primera línea, incluso antes de los antiinflamatorios no esteroideos y los corticosteroides. El síndrome de activación de macrófago es una complicación (muchas veces con consecuencias letales) de estas y de otras condiciones, como lupus sistémico eritematoso (SLE), infecciones virales severas, linfomas y sepsis, entre otras, que puede ser controlada cuando es reconocida a tiempo y tratada agresivamente con pulsos sistémicos de corticosteroides y dosis altas de anakinra.

## Embarazos y condiciones reumatológicas

La Dra. Bermas –quien dirige la unidad colaborativa de embarazos y condiciones reumatológicas de su hospital– expuso retos a los que está expuesta ya que los reumatólogos no son obstetras, muchos embarazos no se planifican, numerosas condiciones reumatológicas se comportan de manera distinta durante el embarazo y algunas pacientes con la misma condición pueden tener cursos diferentes en el embarazo y, más aún, durante la gestación son muy pocos los medicamentos que es posible utilizar. Hay cambios fisiológicos en el embarazo que pueden impactar tanto algunos parámetros de laboratorio como algunos de los problemas músculo-esqueléticos típicos, como dolor de espalda baja, calambres en las extremidades inferiores y el síndrome

del túnel carpal. Entre un 40-50% de los síntomas en los pacientes con artritis reumatoide (RA) tienden a remitir durante el embarazo, pero, desgraciadamente, muchos vuelven durante el periodo del postparto.

Las mujeres con RA suelen tener familias más pequeñas y les toma más tiempo concebir; y aquellas que tienen actividad alta de la enfermedad tienen bebés a una menor edad gestacional. Con respecto al SLE, existe una tasa más alta de pérdida fetal espontánea (cerca del 30-35%) que se suele asociar al síndrome de antifosfolípidos. Antes se pensaba que las mujeres con SLE que se embarazaban podían tener una recaída de su condición durante el periodo gestacional, pero este concepto ha cambiado; ahora se piensa que la mayoría de las mujeres con SLE que tienen actividad lúpica durante la concepción son las que tienden a desarrollar complicaciones durante el embarazo. De ahí se desprende que lo ideal y de suma importancia es que estas pacientes tengan buen control al momento de concebir.

El discontinuar hidroxiquina, una enfermedad renal o neurológica activa, una enfermedad restrictiva e hipertensión pulmonar o un historial de preeclampsia severa (a veces difícil de distinguir) son factores de riesgo que podrían detonar una reactivación durante el embarazo. No hay datos que sustenten el uso empírico de corticoesteroides durante el embarazo y su uso puede causar complicaciones como osteoporosis, hipertensión y diabetes gestacional a la madre, así como retardo de crecimiento fetal. El uso continuado de hidroxiquina durante el embarazo mejora el desenlace y hay datos que sugieren que reduce la incidencia de bloqueo congénito cardíaco fetal en madres positivas a anti-Ro o anti-La. Los agentes antimalariales utilizados de esta manera no han demostrado aumentos en riesgo de malformaciones congénitas ni tampoco daño oftalmológico a los bebés. Su uso también ha demostrado ser seguro durante la lactancia.

La introducción en los últimos años de los agentes anti-factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) amerita consideración sobre su uso durante el embarazo. Al momento, no aparentan ser teratogénicos y pueden usarse durante la gestación en las pacientes cuya actividad de enfermedad así lo amerite; el momento de discontinuarlo es variable, pero debe ser al inicio del tercer trimestre del embarazo. Existe un TNF- $\alpha$  pegilado, certolizumab, que cruza la barrera feto-placentaria de forma ineficaz y podría ser una buena opción para mujeres embarazadas que

deseen continuar tratamiento con este tipo de agente. El uso de vacunas vivas debe ser eliminado durante los primeros 6 meses de vida del bebé que haya sido expuesto a este tipo de agentes *in utero*.

### Nuevas terapias para el tratamiento de RA

El Dr. Michael E Weinblatt, Profesor de Medicina y Director de la División de Reumatología del Brigham & Women's Hospital, cuyo interés investigativo está en las nuevas terapias para el tratamiento de RA, repasó temas relevantes para el uso de metotrexato (MTX) y otras terapias innovadoras. Hay estudios que sugieren que MTX utilizado en combinación con algunos anti-TNF como adalimumab o certolizumab incrementa su eficacia y reduce la discontinuación del biológico.

Los factores de riesgo identificados con elevaciones en transaminasas asociados al uso de MTX son hipercolesterinemia por encima de 240 mg/dL, un índice metabólico basal sobre 30, elevaciones de transaminasas al momento de comenzar el tratamiento y la falta de consumo de ácido fólico. El uso de alcohol no fue identificado como factor de riesgo. Además, se demostró que es mejor reducir la cantidad de TNF- $\alpha$  que discontinuarlo en su totalidad en los pacientes que hayan alcanzado un grado de remisión clínica.

También se discutieron terapias nuevas que incluyen sirukumab y sarilumab que son bloqueadores de la actividad de IL-6, las cuales podrían estar próximas a ser aprobadas por las agencias reguladoras, así como otras que están en fase investigativa como mavrilumab, un anticuerpo monoclonal inhibidor del factor de estimulación de crecimiento.

### Resumen

Se destacaron los grandes avances en el campo de la inmunoterapia, específicamente en el tratamiento de RA. Algunos registros han demostrado que el uso de agentes biológicos en el tratamiento de esta condición ha resultado en una reducción en algunos parámetros de discapacidad, así como en la disminución en el número de pacientes que acaban en cirugía ortopédica de reemplazo. Se están alcanzando estados de remisión y se han podido mantener dosis de mantenimiento reducidas. Existen además estudios que investigan el efecto de la intervención temprana, preclínica de esta condición. Las barreras de acceso por costo del medicamento continúan siendo nuestra más grande amenaza al tratamiento efectivo de esta condición. **G**

# Nuevos paradigmas en el tratamiento de la artritis psoriásica (PsA)

**Oscar Soto-Raices, MD, FACR**

Reumatólogo  
Mindful Rheumatix and Medical Research Group  
787.765.9034



La artritis psoriásica (PsA) es una condición inflamatoria caracterizada por manifestaciones clínicas que incluyen artritis, entesitis, dactilitis, espondilitis y psoriasis, entre otras, que pueden causar pérdida de función, afectar la calidad de vida y causar mortalidad prematura.<sup>4</sup>

En la década de 1990, el aumento de conocimientos acerca de la patofisiología de las artritis inflamatorias (como PsA) dio inicio a una nueva era en el tratamiento de estas condiciones. El entendimiento de los tractos y las moléculas del sistema inmune afectados llevó a la creación de proteínas biológicas con el fin de bloquear y modular la inflamación, y detener o retardar el progreso de la condición.

Antes de la introducción de medicamentos biológicos específicos, la capacidad para controlar la actividad de la enfermedad era limitada. La mayoría de los pacientes solo mostraba efectos modestos en el manejo de su condición con fármacos orales tradicionales como metotrexato y sulfasalazina. Con la introducción de inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNFi o anti-TNF), se cambió el pronóstico de los pacientes al lograrse una respuesta positiva con la capacidad de inhibir el daño articular progresivo. Así, los medicamentos biológicos TNFi transformaron el tratamiento de PsA. Sin embargo, ciertos pacientes que no toleran o no responden como se espera al primer TNFi y que posiblemente necesiten un segundo TNFi. A diferencia de la artritis reumatoide (AR), en PsA no hay aún suficiente data clínica de estudios controlados y aleatorios que sustenten la eficacia y beneficios de cambiar de un agente anti-TNF a otro.

En Inglaterra (Universidad de Manchester) se realizó una encuesta retrospectiva a 548 pacientes.<sup>5</sup> El 74% de los encuestados mostró una respuesta adecuada al

tratamiento con TNFi a los 3 meses de uso. De 94 pacientes que cambiaron a un segundo TNFi, un 52% respondió “muy bien” a la mejoría de síntomas. Estudios recientes no controlados y la data de registro vienen demostrando que cambiar de un TNFi a otro en PsA puede ser beneficioso para el paciente.

En Inglaterra, la encuesta (en pacientes con artritis psoriásica que usaban biológicos) para determinar las razones de fallo terapéutico de TNFi se realizó en 18 centros de referencia.<sup>5</sup> La edad promedio fue de 49 años con igual distribución de género. El tiempo medio desde el diagnóstico al inicio del tratamiento con un TNFi fue de 4,6 años. El tiempo promedio de seguimiento fue de 2 años. La primera línea de tratamiento fue adalimumab (*Humira*) en el 64% de los pacientes y etanercept (*Enbrel*) en poco más de la tercera parte de los pacientes. Un número más pequeño comenzó tratamiento con infliximab (*Remicade*) o golimumab (*Simponi*). En el 28% de los pacientes TNFi se indicó como monoterapia. En el resto de los pacientes se usó también un DMARD convencional –como metotrexato– en combinación.

Luego de 3 meses, el 24% de los pacientes no estaba usando el TNFi originalmente prescrito. La razón más común reportada para detener la terapia fue la pérdida de eficacia (en 39 pacientes); otra razón fue la intolerancia al medicamento (en 33 pacientes). En 25 pacientes nunca hubo respuesta al medicamento. En 14 pacientes hubo pérdida de eficacia y reacciones de piel, sugiriendo la posibilidad –en algunas personas– de desarrollo de inmunogenicidad (desarrollo de anticuerpos que bloquean el efecto terapéutico completo de la proteína biológica). Un 18% de los pacientes que recibieron un segundo TNFi tuvo una respuesta inadecuada al medicamento,

pero el 8% mostró una buena respuesta al tercer o cuarto medicamento anti-TNF.

Sin embargo, no todos los pacientes responden a TNFi y muchos muestran una respuesta inicial que se pierde con el tiempo debido a las causas evidentes en este análisis, en parte debido a la inmunogenicidad o por problemas de tolerabilidad y/o eventos adversos.

Por esto, se han desarrollado nuevos medicamentos dirigidos a otras citosinas y otras vías inmunológicas. Ustekinumab (*Stelara*) inhibe IL12 y IL23 y modula la actividad de las células T (TH1 y TH7). Apremilast (*Otezla*), oral, bloquea una proteína PDE4 y ya está aprobado para PsA. Los inhibidores de IL17 han demostrado eficacia significativa en psoriasis y PsA. De estos, secukinumab (*Cosentyx*) ya está aprobado para psoriasis, y PsA. Ixekizumab (*Taltz*) ha sido aprobado para psoriasis y tiene estudios favorables para PsA, esperándose su futura aprobación para este uso.

Se desarrollan estudios con otros medicamentos con distintos mecanismos de acción, cuyos resultados han sido presentados recientemente en la convención del Colegio Americano de Reumatología. Abatacept (*Orencia*) modula la actividad de las células T; recientemente se reportaron resultados positivos de su uso controlando los síntomas articulares en PsA.<sup>2</sup> La inhibición de proteínas, denominadas JAK (Janus Kinases), también se estudia para PsA habiéndose reportado ya los primeros resultados.<sup>3</sup>

### Nuevas estrategias de tratamiento

El aumento de medicamentos con diferentes mecanismos de acción ha creado la necesidad de nuevas estrategias para dirigir el tratamiento en una forma más sistemática que nos ayude a recomendar y tomar las mejores decisiones. Ya está establecido que el tratamiento temprano de la AR puede retardar y/o detener el progreso de esta condición.

El uso de la estrategia de tratamiento conocida como "Treat to Target (TTT)" ha sido de amplia aceptación en artritis reumatoidea (AR), pero –hasta ahora y en comparación con la AR– las estrategias de tratamiento para PsA han quedado rezagadas.

Entre 2008 y 2012 se realizó un estudio (TICOPA) aleatorizado, multicéntrico y abierto a tratamiento que incluyó a 206 pacientes.<sup>1</sup> Se estudió a pacientes con PsA activa, que fueron asignados de forma aleatoria a 2 grupos. Los asignados al grupo TTT se evaluaron

mensualmente y la terapia fue escalada si el paciente no había alcanzado actividad mínima de la condición. Esto fue definido como ninguna o una articulación hinchada o dolorosa y una puntuación en la escala de PASI Psoriasis (*Activity and Severity Index*) de 1 o menos. Al inicio, los pacientes estaban en metotrexato 1 vez por semana y se aumentó la dosis hasta 25 mg, si se toleraba. Luego de 3 meses, si los pacientes no alcanzaban una actividad baja de la condición (*Low disease activity-LDA*), se iniciaba terapia combinada con agentes modificadores de la enfermedad (DMARDs) como sulfasalazina. Si seguían sintomáticos (con 3 o más articulaciones dolorosas o hinchadas por 3 meses), se les prescribía un TNFi o metotrexato combinado con otro DMARD alternativo como leflunomida (si no habían logrado LDA, pero tenían menos de 3 articulaciones dolorosas o hinchadas). Los pacientes en el grupo de terapia estándar o usual fueron tratados y evaluados cada 3 meses por un reumatólogo experimentado sin ningún protocolo específico. En la semana 48, el 61% de los pacientes con PsA logró un 20% de mejoría en síntomas articulares de acuerdo a los criterios de ACR. Los pacientes del grupo TTT alcanzaron una puntuación de ACR50 y 70 de 51,2% y de 38,4% respectivamente, comparada con el 25% y el 17% en los del grupo con tratamiento estándar (sin TTT).

Las manifestaciones de piel también mejoraron más en el grupo TTT con un 75% de mejoría en la puntuación de PASI observada en el 58,7% versus el 33,3% en el grupo de terapia estándar. Durante el estudio, el 97% de los pacientes del grupo TTT y 80% del grupo de terapia estándar reportaron algún evento adverso, siendo más común las náuseas, anomalías en las enzimas hepáticas e infecciones del tracto respiratorio superior. Se reportaron 25 eventos adversos serios en el grupo de terapia dirigida TTT y 8 en el grupo estándar. No se reportaron muertes u otros eventos adversos serios.

Esta es la primera vez que la terapia dirigida en pacientes con PsA ha demostrado ser exitosa en el tratamiento de la enfermedad llevando así a la artritis psoriásica al paradigma de tratamiento para AR.

### Referencias

1. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. Coates L, Moverley A, *et al*. *Lancet*:383, 2014, Feb 26; S36.
2. Data presented at Am College of Rheumatology Meeting. Nov, 2016.
3. ACR presentation. Tofacitinib in the treatment of PSA.
4. Psoriatic arthritis. D D Gladman, C Antoni, P Mease, D O Clegg, P Nash. *Ann Rheum Diseases* 2005; 64(Suppl II).
5. Jani M, *et al* "Effectiveness of sequential biologic use in psoriatic arthritis: results of a large retrospective survey" BSR; Abstract O60.

# Artritis idiopática juvenil tratada con TNF $\alpha$ : estudios sobre posibilidad de malignidad

**Elivette Zambrana-Flores, MD, FACR**

Board Certified Pediatric Rheumatology and Pediatrics  
HIMA San Pablo Caguas y Bayamón  
787-620-4307/ 787-653-2224



La artritis idiopática juvenil (AIJ) es una enfermedad sistémica, crónica, que produce inflamación articular y también puede causar fiebres, erupciones cutáneas e inflamación de los ojos. Los niños y adolescentes con AIJ necesitan un apoyo médico especializado para tratar sus síntomas, controlar la inflamación y prevenir el daño del órgano o de la articulación.

A cerca de dos décadas de haberse introducido los medicamentos biológicos TNFi (inhibidores del factor de necrosis tumoral) en pacientes con artritis idiopática juvenil, finalmente se ha logrado obtener más evidencia sobre la incidencia de malignidades en estos pacientes. Los TNFi son altamente efectivos y han mejorado notablemente los resultados de la AIJ en la mayoría de pacientes. Sin embargo, desde sus inicios el tratamiento con TNFi en otras condiciones se ha relacionado con un posible aumento de riesgo de malignidad, asociación incierta pero que ha creado preocupación, también en AIJ. Por eso los resultados de nuevos estudios e investigaciones nos brindan mayor seguridad ya que indican que los TNFi no están asociados a un riesgo significativamente mayor de cáncer.

## Estudio de investigación


Por esta razón, investigadores de la Universidad de Alabama en Birmingham estudiaron las tasas de cáncer en pacientes de AIJ que fueron tratados con TNFi en comparación con los niños con AIJ tratados de manera diferente. Los investigadores utilizaron códigos de diagnóstico médico y prescripciones de medicamentos solicitados a Medicaid en los Estados Unidos entre 2000 y 2010 y a US MarketScan entre 2010 y 2014 para identificar a los pacientes con AIJ. También se examinaron los niños con trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) para chequear la capacidad para identificar con precisión los casos de cáncer en los datos de reclamaciones. Se excluyeron niños que habían sido diagnosticados con alguna malignidad previa al trata-

miento. El uso de fármacos para AIJ se clasificó como metotrexato, TNFi y otros. Tumores malignos fueron identificados a través de códigos de diagnóstico y tratamiento. Se calcularon tasas de cáncer esperadas utilizando los datos de vigilancia de cáncer SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results Programs*) según edad, sexo y raza de los pacientes y la incidencia estandarizada (*Standardized Incidence Ratios / SIR*) para los resultados observados en comparación con lo esperado.

Los investigadores identificaron a 27 621 niños con AIJ. Entre todos ellos se hallaron 20 malignidades incidentales con un SIR de 2,4 [1,5-3,7]. Entre los niños que no recibieron tratamiento con metotrexato, TNFi u otros medicamentos, el SIR fue de 2,4 [1,1-4,5]. Los investigadores identificaron 7 malignidades incidentales en 15 220 años-persona de observación después de cualquier uso de TNFi; su SIR fue de 2,9 [1,2-6,0]. Reportaron que el acercamiento a la identificación de tumores malignos era exacto, porque el SIR para niños con TDAH fue de 1,03 [0,96-1,11]. También concluyeron que el uso de TNFi no se asoció con un riesgo significativo mayor de malignidad incidente en niños con AIJ.

## Comentario

Estos resultados sugieren que no hay un aumento significativo del riesgo de malignidad en niños con AIJ utilizando TNFi. Resultados similares se han divulgado en varios estudios de adultos con artritis reumatoide.

Debido a que una malignidad en niños es rara, es difícil lograr una respuesta final y definitiva sobre la asociación entre incidencia de malignidad y el uso de TNFi en pacientes de AIJ. Sin embargo, con los resultados de los nuevos estudios, la preocupación sobre la relación entre TNFi y malignidad ha sido suficientemente disminuida. 

## Referencia

- Benkelman T et al. *Arthritis & Rheum* 64: 4,2012; p. 1263-1271.