

REUMATOLOGÍA: DE OCA A OCA

PROF. FERRÁN J. GARCÍA FRUCTUOSO*

Director Científico

Servicio de Reumatología y Unidad de Ensayos Clínicos de Reumatología

Hospital Sanitas CIMA

Barcelona, España

Recibido: 01-03-2020

Aprobado para su publicación: 01-06-2020

Los tratados de reumatología de los años 60 y 70, dedican más del 80% de su extensión a tratar temas como la balneoterapia o la fisioterapia. Los fármacos que los reumatólogos podíamos utilizar eran muy limitados. Las Sales de Oro, dominaban la escena a pesar de sus importantísimos efectos secundarios y nuestro acervo terapéutico disponía de poco más de tres antiinflamatorios y corticosteroides, de los que no sabíamos muy bien sus efectos secundarios.

Recuerdo que uno de mis primeros pacientes fue un músico militar, clarinetista, que afectado por una Artritis Reumatoide agresiva, no conseguí controlar y el paciente, que en ocasiones tocaba en el Liceo de Barcelona, tuvo que dejar de tocar. Me sentí mal. Lamentablemente eso ocurrió en bastantes más ocasiones. Que ocurriese varias veces, no hizo que me sintiese mejor.

En la actualidad, son muy pocos los casos en los que no conseguimos inducir una remisión o, como mínimo, reducir el potencial de afectación funcional de las enfermedades reumatológicas inflamatorias. Probablemente llevo ya tres o cuatro años sin tener ningún caso similar. Tal vez sea por eso que en 2012 (en pleno auge de los conocidos como “fármacos biológicos”) James R. O’Dell publicó en la revista *The Reumatologist* un interesante y reflexivo artículo que se titulaba “La especialidad más feliz: Reumatología”.

Si esto es así, por qué no atraemos a las mentes más brillantes. La explicación es sencilla, la nuestra es una es-

pecialidad de interacción médico-paciente, exploración y estudio de analíticas. No disponemos de llamativas pruebas complementarias y por eso, ganamos diez veces menos que un Gastroenterólogo o un Neumólogo.

¿Y si ganamos tan poco, porqué somos felices los reumatólogos ? pues O’Dell hizo una encuesta a sus colegas reumatólogos y las principales razones fueron: seguimos a nuestros pacientes durante mucho tiempo y establecemos con ellos una relación muy gratificante, hacemos grandes diagnósticos, recibimos muchos abrazos (físicos y virtuales), practicamos la medicina como una ciencia y como un arte, vemos pacientes de todas las edades, nuestra especialidad no es de solo un órgano y, por último, al ganar menos, pagamos menos impuestos (no olvidar el contexto Norteamericano de la encuesta)

En efecto, el campo de la reumatología ha sido testigo de asombrosos progresos en la comprensión y el manejo de las enfermedades reumáticas desde la segunda mitad del siglo XX.

El descubrimiento y la introducción de glucocorticoides y antirreumáticos sintéticos convencionales modificadores del curso de la enfermedad (csDMARDs) en el armamento terapéutico de los reumatólogos permitió, por primera vez, cambiar efectivamente el pronóstico de la enfermedad y mejorar la mayoría de los resultados clínicos. Comenzamos a influir, de forma efectiva, en la situación clínica y perspectivas del paciente.

El nuevo milenio impulsó la revolución a un nivel

* ferran.garcia@institutferran.net

exponencial con el advenimiento de sofisticadas drogas de ingeniería biológica, conocidos como fármacos biológicos bDMARD. No se trata de un yogurt, sino de complejas moléculas que se dirigen a dianas específicas en vías patógenas clave y nos permiten modificar dramáticamente el pronóstico de la mayoría de los pacientes con enfermedades reumáticas de tipo autoinmune.

Este progreso, que fue impulsado por enormes esfuerzos de investigación para comprender mejor los mecanismos complejos que subyacen detrás de cada enfermedad, ha sido particularmente notable en la inflamación. Han sido especialmente beneficiadas enfermedades como la Artritis Reumatoide (AR) y las Espondilo artritis (incluyendo la Espondilitis Anquilosante, Espondilitis y Artritis Psoriásica).

Hemos tardado un poco más en el área de las enfermedades del tejido conectivo (por ejemplo, Lupus Eritematoso Sistémico, Síndrome de Sjögren y diversas formas de vasculitis. De hecho, desde de marzo de 2019 hasta hoy, un año después, 17 bDMARDs originales con 8 mecanismos de acción diferentes han sido aprobados en Europa para el tratamiento de la AR, 10 para la Artritis Psoriásica (5 mecanismos de acción), 6 para la Espondilitis Anquilosante (2 mecanismos de acción), 3 lo han sido para el Lupus Eritematoso Sistémico y la vasculitis de vasos pequeños y ninguno para el Síndrome de Sjögren.

Sin embargo, a pesar de estos avances tan significativos, las principales necesidades no satisfechas perduran y son nuestro reto actual. El caso de la AR es paradigmático entre los retos que enfrentan a los reumatólogos y los pacientes por igual en la clínica diaria. Mientras que, aparentemente, la AR parece ser el pariente afortunado de la familia de la reumatología con una variedad de innovadores bDMARDs disponibles para tratar y modificar la enfermedad y mejorar la vida y los resultados de los pacientes, en la práctica la realidad es bastante más compleja.

Las drogas “me-too” y el enfoque por ensayo y error

En primer lugar, después de los grandes avances que se han producido en el cambio de milenio con los bDMARDs aprobados para AR (infliximab y etanercept) en comparación con los fármacos inductores de remisión estándar disponibles en ese momento (csDMARDs), la década siguiente asistió a una oleada de fármacos que demostraron un efecto comparable en poblaciones similares de pacientes, es decir, que ya no

aportaban un cambio sustancial respecto a las primeras en aparecer, por supuesto, dicho esto con honrosas excepciones (por ejemplo, el tocilizumab y el sarilumab han demostrado superioridad sobre metotrexato en monoterapia). Las nuevas terapias generaron un efecto psicológico “me-too” en el profesional que no se percató hasta que pasó un tiempo y se demostró que no generaban un impacto tan contundente como el de sus predecesores.

En segundo lugar, la amplia diversidad de bDMARDs y modos de acción contrasta con la profunda falta de fiabilidad y reproducibilidad marcadores clínicos y biológicos para informar la selección del tratamiento.

De hecho, a pesar de todos los notables progresos vistos hasta ahora, somos incapaces de, más allá de la estadística, saber que biológico será mejor para un paciente concreto. Podemos equivocarnos y tratar, durante 12 a 16 semanas a un paciente activo de su enfermedad, con un fármaco muy costoso que, además, no le será útil. Y esta secuencia se puede tener que repetir con varios fármacos. Es la gran asignatura pendiente de nuestra especialidad.

Tomando el ejemplo específico de la AR, debe reconocerse que hay unos pocos bien establecidos indicadores de pronóstico que se asocian a nivel de grupo con enfermedad resistente al tratamiento, incluyendo el sexo femenino, la edad avanzada, enfermedad de larga duración, el fracaso de los biológicos anteriores, el tabaquismo, y alta discapacidad de base. Pero estas características parecen estar genéricamente asociadas con peores resultados de tratamiento en conjunto, en lugar de constituir predictores específicos de la respuesta a un fármaco concreto.

Existen un par de excepciones, como el papel de la seropositividad al Factor Reumatoide o los Anticuerpos Anti-citrulina para determinar una mejor respuesta al rituximab y al abatacept, pero también en series amplias, parece un efecto de grupo y sabemos que hay pacientes seronegativos que responden muy bien a estos dos biológicos, mientras que otros pacientes seropositivos no experimentarán ningún beneficio.

Otras variables, como las comorbilidades relevantes (por ejemplo, el linfoma o la gammapatía monoclonal) o el riesgo de infecciones parece aumentar en un bDMARD respecto a otro y esto parece que puede contribuir a la decisión de indicación, pero de nuevo recibimos otro jarro de agua fría, porque tampoco responde a un factor medible individual.

Este panorama actual ha llevado inevitablemente al llamado enfoque de ensayo y error que es el sello distintivo de las actuales estrategias de tratamiento en la AR y otras enfermedades inflamatorias de las articulaciones y que tiene importantes implicaciones en términos de costo, riesgo y, en última instancia, resultado. Nos cuesta reconocerlo, pero es así.

Limitaciones del tratamiento actual

Modalidades

Es innegable que, junto con los grandes beneficios que aportan estas terapias, han surgido algunos defectos. Estas son impulsadas por el paradigma de tratamiento no preciso antes mencionado, con implicaciones tanto a nivel del paciente como de la sociedad. El primer factor está relacionado con los importantes costos directos asociados a estos fármacos, lo que ha ejercido una presión financiera adicional en los sistemas de salud, sobre todo occidentales (solamente el 23% de los países cubren el gasto de fármacos biológicos de sus pacientes).

Sin embargo, de forma sorprendente, se ha demostrado que el coste global asociado a la gestión de la AR no ha aumentado significativamente en las últimas décadas, debido a una importante caída de los costos indirectos y las pérdidas de productividad que compensaron los gastos más elevados relacionados con estos nuevos fármacos. Es decir, ahora, nuestros clarinetistas, pueden seguir tocando, aunque consuman un fármaco mucho más caro.

De hecho, la principal preocupación es que ante la falta de un algoritmo sólido y contrastado para una indicación personalizada, los pacientes pueden ser tratados con costosos bDMARDs durante un periodo de tiempo prolongado sin experimentar ningún beneficio pero estando expuesto a sus riesgos y posibles efectos adversos. Es de notar que, en tal caso, la relación riesgo-beneficio está claramente inclinada en la dirección equivocada, y, sin embargo, las autoridades sanitarias, médicos y pacientes, todos ellos, parecen ignorar o aceptar este hecho como inevitable.

Actualmente, los bDMARDs tienen un perfil de seguridad bien establecido, que debe equilibrarse con la consecución de los beneficios que proporciona el propio tratamiento. Una serie de graves efectos adversos, como la reactivación de tuberculosis latentes y otras infecciones graves o la toxicidad hepática y medular, por nombrar sólo algunos, se asocian con las bDMARD y se deberían aceptar sólo a cambio de eficacia y mejora sustancial de la eficacia a corto y largo plazo.

El tiempo que podemos permitirnos antes de alcanzar una medicina personalizada en la prescripción de fármacos biológicos es limitado, esencialmente por dominios éticos y financieros. Y opino que asistiremos a una reducción en las nuevas pautas de biológicos si no lo conseguimos.

Probablemente no necesitamos, por ahora, más biológicos, sino una medicina personalizada.

Otro aspecto que debe ser considerado cuando se analiza la cuestión de indicación del fármaco sin discernimiento es que podemos estar retrasando la aplicación de un tratamiento efectivo. Los enfoques de tratamiento dirigido al objetivo han demostrado que, en términos de pronóstico, más importante que la droga administrada es el objetivo terapéutico definido y la rapidez para alcanzar la efectividad.

Someter a los pacientes, involuntariamente, está claro, a tratamientos que no serán eficaces durante largos períodos, al menos de 3 a 6 meses según las recomendaciones actuales, costará un tiempo precioso durante el cual la actividad de la enfermedad será alta y el daño estructural podrá progresar.

Esto lleva a resultados mediocres a largo plazo y es otra razón más por la que una estrategia generalizada de la misma droga para todos es incorrecta. El descubrimiento de biomarcadores precisos de respuesta para precisar la selección podría ahorrar este tiempo perdido y, por lo tanto, de forma sinérgica reforzar la estrategia de tratar al objetivo (T2T "Treat To Target").

Es importante que no olvidemos otros factores que contribuyen a las limitaciones del tratamiento. A pesar de las importantes mejoras en el área de diagnóstico precoz, sabemos que en la práctica clínica diaria la realidad está todavía lejos de ser óptima. Ha habido un continuo esfuerzo mundial para el desarrollo y la actualización de los criterios de clasificación de las enfermedades reumáticas, pero estos están dirigidos, esencialmente a los pacientes que serán reclutados para ensayos clínicos, en un intento de homogeneizar la muestra. La aplicación clínica de estos criterios tiene siempre un rendimiento deficiente.

El retraso de la medicina personalizada en reumatología

Se pueden presentar varias razones para explicar por qué la medicina personalizada está tardando mucho en materializarse en la reumatología.

En primer lugar, la naturaleza heterogénea y multifactorial de las enfermedades reumáticas inmunes, con

patologías complejas, hace improbable que un solo marcador de un camino dado permita discriminar la respuesta de varios DMARDs diferentes con mecanismos de acción completamente distintos.

En segundo lugar, la mayor parte del esfuerzo investigador se orienta hacia la identificación de biomarcadores en la sangre, que está lejos de donde ocurren los principales eventos inmunopatológicos de estas enfermedades: la sinovial.

En tercer lugar, un aspecto que no se cita tan comúnmente se refiere a la naturaleza subjetiva de una parte importante de los instrumentos utilizados para evaluar la respuesta al tratamiento, estado de remisión o discapacidad. Esto se aplica tanto al paciente (por ejemplo, escala analógica visual) y el médico (por ejemplo, recuento de articulaciones) y está, por definición, influenciado por muchos otros factores, como la personalidad, la experiencia previa con un determinado fármaco, expectativas, relación médico-paciente, contexto cultural, comorbilidades, etc.

De hecho, esta escasez real de resultados reproducibles, contrasta con lo visto, por ejemplo, en el área de la oncología (por ejemplo, muerte, supervivencia sin tumores), donde el tratamiento personalizado ha sido una realidad desde hace mucho tiempo.

Las medidas subjetivas en reumatología son probablemente el factor que juega un papel más importante en la confusión de los resultados de los estudios y su difícil reproductibilidad en la práctica clínica.

Conclusiones y futuro, perspectivas

En resumen, el momento actual en la reumatología es emocionante. Hemos vivido dos décadas de rápido crecimiento que han transformado el pronóstico de nuestros pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias y nos han llevado a una situación impensable hace escasos años. Mi trabajo hoy como reumatólogo tiene poco que ver con el que desarrollaba cuando acabé mi carrera.

Este cambio se ha debido, principalmente, a una gran expansión de las terapias efectivas disponibles que ha venido de la mano de nuevos retos que, tras este inicial entusiasmo, deben ser abordados sin más demora.

Este es el momento para hacerlo. Los esfuerzos de investigación deben dirigirse a establecer modelos de tratamiento sólidos, basados en biomarcadores que permitan una atención individualizada, predominantemente en el ámbito de la indicación de fármaco y dosificación.

Si tenemos éxito, es muy probable que resultado se traduzca en beneficios más sustanciales, en comparación con la búsqueda de otros nuevos fármacos, a menudo ya con mecanismos de acción similares, que ya tenemos cubierto con las opciones disponibles.

El Tejido sinovial debería estar en el centro de estas investigaciones, ya que no hay nada más lógico que dirigirnos al núcleo donde se genera la lesión de la enfermedad.

Sin duda no es un camino fácil, pero nuestra especialidad está viviendo su mejor época y si somos capaces de sumar, a la fuerza de nuestro actual arsenal terapéutico, una verdadera medicina personalizada, daremos otro salto de gigante en la atención de nuestros pacientes, que es lo que nos mueve desde que les indicábamos largos tratamientos balneoterápicos. Ayer queríamos lo mejor para ellos y hoy, también.

Sin embargo, no olvidemos que a pesar de toda la ciencia de vanguardia detrás de estas innovaciones y las millonarias inversiones que requieren, la experiencia clínica de los reumatólogos, una de las especialidades peor pagadas, será de crucial importancia estratégica para guiar el proceso a lo largo del camino.

Dejamos para otro día, con el permiso del lector, la puesta al día en otras enfermedades que implican al reumatólogo y que están claramente diferenciadas de las patologías autoinmunes e inflamatorias que hoy hemos abordado, como son la Osteoporosis y la Artrosis. Se trata de patologías fundamentales en la calidad de vida de los pacientes y sobre las que también los reumatólogos, hemos ganado terrenos en lugares donde no pensábamos que fuese posible. Es cierto que, al abrir una puerta, como en el Hobbit, nos damos cuenta de que había muchas más ocultas tras esa primera, pero no me negarán que la pulsión por ver que se oculta tras cada una de ellas forma parte de nuestra esencia como seres humanos, como médicos y como científicos.