



## HABLANDO DE artritis reumatoide

# Resistencia terapéutica en las artropatías inflamatorias: ¿qué lo causa?

**Dr. Miguel Ángel Abad Hernández**

Coordinador de Reumatología. Hospital Virgen del Puerto Plasencia. Cáceres.

✉ [Miguelangel.abad@salud-juntae.ex](mailto:Miguelangel.abad@salud-juntae.ex)

in [linkedin.com/in/miguel-angel-abad-hernandez-90ab1473](https://www.linkedin.com/in/miguel-angel-abad-hernandez-90ab1473)

🐦 [@miguelabad67](https://twitter.com/miguelabad67)

Coordinador de Reumatología en el Hospital Virgen del Puerto Plasencia (Cáceres). Especialista en Reumatología vía MIR (Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid, 1994-1997). Facultativo Especialista de Área del Hospital Virgen del Puerto Plasencia. Ha colaborado en la elaboración de *GUIPCAR*, *EspoGuía*, *GuipClinGot*, y en múltiples revisiones sistemáticas para la elaboración de distintas guías de práctica clínica y recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología (SER). Ha publicado más de 50 artículos en revistas nacionales e internacionales y es coautor de diez capítulos de libros.



## INTRODUCCIÓN

La terapia biológica revolucionó el tratamiento en la artritis reumatoide (AR). Pero hasta un 40% de los pacientes no responden al tratamiento. ¿Podemos predecir la respuesta a los distintos tratamientos? Actualmente no, pero hay estudios en marcha basados en patotipos sinoviales con resultados esperanzadores, que pueden ayudar a definir subgrupos de pacientes que respondan a terapias concretas.

## PALABRAS CLAVE:

Resistencia  
Difícil de tratar  
Patotipos sinoviales  
Biomarcadores  
Respuesta terapéutica

## ¿QUÉ ES LA RESISTENCIA TERAPÉUTICA?

El desarrollo de tratamientos dirigidos en la AR ha mejorado las opciones terapéuticas para muchos pacientes. No obstante, un porcentaje importante todavía no responde a los tratamientos y es resistente a los fármacos disponibles.

La Liga Europea contra las Enfermedades Reumáticas (EULAR) ha definido la AR difícil de tratar, ya que no existía una definición universalmente aceptada de AR grave, refractaria y/o resistente<sup>1-3</sup>.

Se basa en tres criterios: el tratamiento según las guías EULAR y el fracaso  $\geq 2$  fármacos anti-reumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) biológicos/ts (con diferentes mecanismos de acción), tras fracasar el tratamiento con FAME convencionales sintéticos; signos sugestivos de enfermedad activa/progresiva; y percepción problemática por el médico y/o del manejo de la enfermedad<sup>4</sup>.

A pesar del avance en el conocimiento de la AR, no podemos predecir la respuesta al tratamiento. Varios artículos recientes resumen los conocimientos para predecir la respuesta a fármacos biológicos, incluyendo datos clínicos y demográficos e inmunológicos<sup>1,3,5</sup>.

El proyecto MATURA (acrónimo inglés de Maximizar la Utilidad Terapéutica en la Artritis Reumatoide) se diseñó para encontrar y desarrollar pruebas que permitieran seleccionar adecuadamente los tratamientos<sup>6</sup>.

Inicialmente, a través de biopsia mínimamente invasiva guiada por ecografía, propone estratificar a través del análisis del tejido sinovial. Han identificado subgrupos transcripcionales en la sinovial vinculados a tres patotipos distintos: fibroblástico paucimune, difuso-mieloide rico en macrófagos y linfomieloide con infiltración de linfocitos y células mieloides. Esto sugiere la existencia de vías patogénicas divergentes. Las firmas genéticas sinoviales inflamatorias pro mieloides se correlacionaron con respuesta clínica al tratamiento farmacológico inicial, mientras que los genes de células plasmáticas identificaron un subgrupo de mal pronóstico y daño estructural progresivo<sup>7</sup>.

Posteriormente se analizó una cohorte de artritis precoz (200 pacientes) con caracterización celular y molecular sinovial que identificó marcadores patobiológicos sinoviales asociados al patotipo linfomieloide y a la necesidad de terapia biológica a los 12 meses, en pacientes con enfermedad agresiva y peores resultados radiográficos. Estos patotipos distinguen fenotipos clínicos independientemente de la duración de la enfermedad, que permitirían una estratificación temprana de las terapias biológicas según los subtipos de mal pronóstico al inicio de la enfermedad, apoyando la idea de que las terapias biológicas deben iniciarse precozmente en los pacientes con mal pronóstico<sup>8</sup>.

Una fase posterior es el ensayo R4RA, ensayo controlado aleatorizado de fase IV, abierto, multicéntrico, dirigido por biopsia, de 48 semanas de duración (rituximab frente a tocilizumab) en pacientes con AR con respuesta inadecuada al antifactor de necrosis tumoral. El objetivo fue evaluar si los pacientes con bajo número de células B en biopsia sinovial respondían de manera distinta. Este estudio estratifica a los pacientes según un clasificador molecular vinculado a la respuesta terapéutica y representa el primer paso para una mejor comprensión de por qué algunos fármacos funcionan y otros no<sup>9</sup>.

Un paso más, sin datos aún publicados, es el estudio STRAP, un ensayo aleatorizado abierto en fase III, estratificado según las biopsias en pacientes con AR que no responden adecuadamente a los FAME y aleatorizando a etanercept, tocilizumab o rituximab<sup>10,11</sup>.

Todavía es pronto para saber qué fármaco utilizar en un paciente concreto. A la espera de resultados del estudio STRAP, los datos del R4-RA han allanado el camino para nuevos estudios como el 3TR (fase de reclutamiento), que intenta averiguar si los biomarcadores del tejido articular pueden predecir la respuesta a los tratamientos<sup>12</sup>.

Los avances en la comprensión de la patología molecular del tejido enfermo podrían impulsar el desarrollo de terapias dirigidas a subtipos moleculares diferenciados de la enfermedad. Por lo que el desarrollo de ensayos clínicos innovadores centrados en la patología molecular del paciente podría optimizar la asignación de las terapias dirigidas existentes y aumentar las tasas de respuesta por encima del actual patrón "60-40-20", y así facilitar el desarrollo de nuevos fármacos y transformar la vía de aprobación clínica y regulatoria<sup>13</sup>.

---

## BIBLIOGRAFÍA

1. Roodenrijs NMT, De Hair MJH, Van der Goes MC, Jacobs JWG, Welsing PMJ, Van der Heijde D, *et al*. Characteristics of difficult-to-treat rheumatoid arthritis: results of an international survey. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(12):1705-9.
2. Buch MH. Defining refractory rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(7):966-9.
3. Chaplin H, Carpenter L, Raz A, Nikiphorou E, Lempp H, Norton S. Summarizing current refractory disease definitions in rheumatoid arthritis and polyarticular juvenile idiopathic arthritis: systematic review. *Rheumatology*. 2021;60(8):3540-52.
4. Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PM, Kedves M, Hamar A, Van der Goes MC, *et al*. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(1):31-5.
5. Mulhearn B, Barton A, Viatte S. Using the Immunophenotype to Predict Response to Biologic Drugs in Rheumatoid Arthritis. *J Pers Med*. 2019;9(4):46.
6. MATURA. Maximising Therapeutic Utility in Rheumatoid Arthritis. [Internet]. MATURA Consortium. [Fecha de acceso 30 Jun 2023]. Disponible en: <http://www.matura.whri.qmul.ac.uk>
7. Lewis MJ, Barnes MR, Blighe K, Goldmann K, Rana S, Hackney JA, *et al*. Molecular Portraits of Early Rheumatoid Arthritis Identify Clinical and Treatment Response Phenotypes. *Cell Rep*. 2019;28(9):2455-70.e5.
8. Lliso-Ribera G, Humby F, Lewis M, Nerviani A, Mauro D, Rivellese F, *et al*. Synovial tissue signatures enhance clinical classification and prognostic/treatment response algorithms in early inflammatory arthritis and predict requirement for subsequent biological therapy: results from the pathobiology of early arthritis cohort (PEAC). *Ann Rheum Dis*. 2019;78(12):1642-52.
9. Humby F, Durez P, Buch MH, Lewis MJ, Rizvi H, Rivellese F, *et al*. Rituximab versus tocilizumab in anti-TNF inadequate responder patients with rheumatoid arthritis (R4RA): 16-week outcomes of a stratified, biopsy-driven, multicentre, open-label, phase 4 randomised controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10271):305-17.
10. Stratification of Biologic Therapies for RA by Pathobiology. Joint Research & Development Office (QMUL). EudraCT number: 2017-004079-30. En: EU Clinical Trials Register. European Medicines Agency. Disponible en: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-004079-30](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004079-30)

11. Stratification of Biologic Therapies for RA by Pathobiology (STRAP): A randomised, open-labelled biopsy-driven stratification trial in DMARD inadequate responder patients randomised to Etanercept, Tocilizumab or Rituximab. EudraCT number 2014-003529-16, v. 1 EU-CTR. En: EU Clinical Trials Register. European Medicines Agency. Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003529-16/results>.
12. Welcome to 3TR. Pathobiology-Driven Precision Therapy in RA (3TR PreciS-The-RA) study. [Internet]. 3TR Consortium. [Fecha de acceso 30 Jun 2023]. Disponible en: <https://3tr-ra.whri.qmul.ac.uk/>
13. Pitzalis C, Choy EHS, Buch MH. Transforming clinical trials in rheumatology: towards patient-centric precision medicine. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(10):590-9.

