



HABLANDO DE artritis reumatoide

Dolor no inflamatorio en la artritis reumatoide: ¿una paradoja?

Dr. Jesús Tornero Molina

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de Guadalajara.
Departamento de Medicina y Especialidades Médicas. Universidad de Alcalá. Madrid.

@jtorneromolina@ser.es

Doctor en Medicina por la Universidad de Alcalá (Alcalá de Henares, Madrid). Presidente de Honor de la Sociedad Española de Reumatología. Presidente de la Sociedad Española de Reumatología (SER) (2004-2006). Editor del *Manual de enfermedades reumáticas de la SER*. Director editorial del *Tratado Iberoamericano de Reumatología*. Máster en Ética y Deontología Públicas por la Universidad Nacional de Educación a Distancia (UNED) (2015). Programa IESE de Alta Dirección de Instituciones Sanitarias (2016). Director del *Tratado de Enfermedades Reumáticas de la SER*.



INTRODUCCIÓN

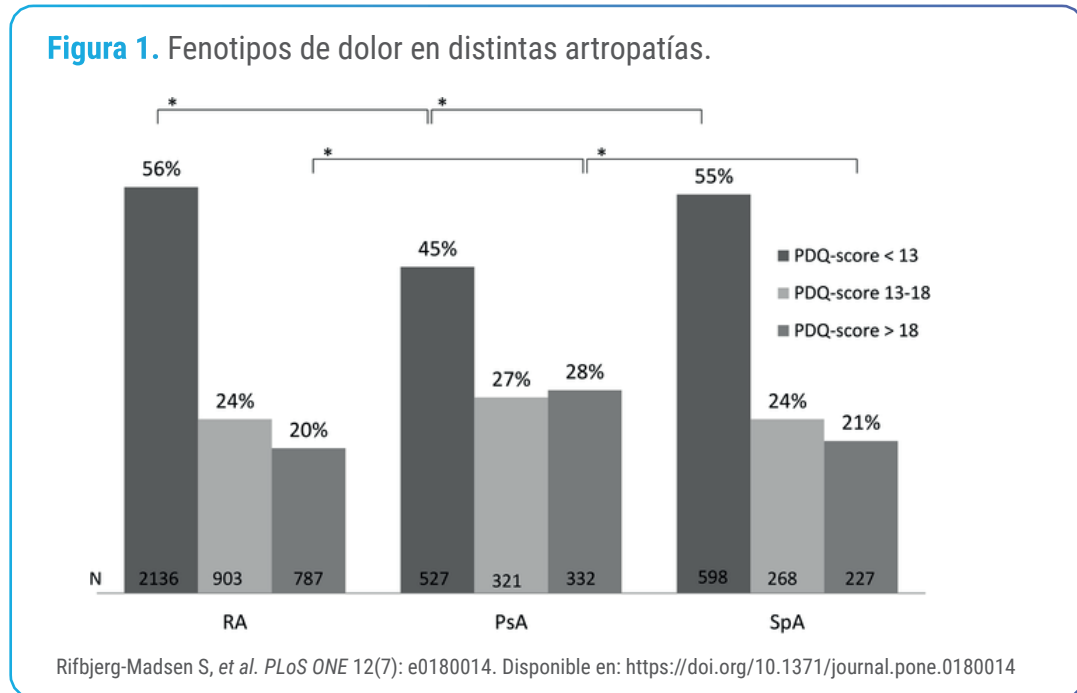
Los pacientes con artritis reumatoide (AR) pueden padecer dolor persistente en ausencia de signos objetivos de inflamación e incluso con índices bajos de actividad de su enfermedad. Por ello, se ha sugerido la posible existencia en estos individuos de otros mecanismos procesadores del dolor, incluyendo la sensibilización periférica y central, con un curso paralelo, aunque en cierto modo independiente, de la inflamación articular.

PALABRAS CLAVE:

Artritis reumatoide
Dolor no inflamatorio articular.

En el *Brigham RA Sequential Study*, se detectó dolor clínicamente significativo en el 11,9% de los pacientes que presentaban remisión de su proceso por el índice de actividad de la enfermedad con recuento de 28 articulaciones (DAS28, *Disease Activity Score 28*)¹.

El *PainDETECT questionnaire* (PD-Q) es capaz de identificar el dolor no nociceptivo en la AR. En el registro DANBIO (**Figura 1**), se detectó dolor no nociceptivo en el 20% de los individuos con AR².



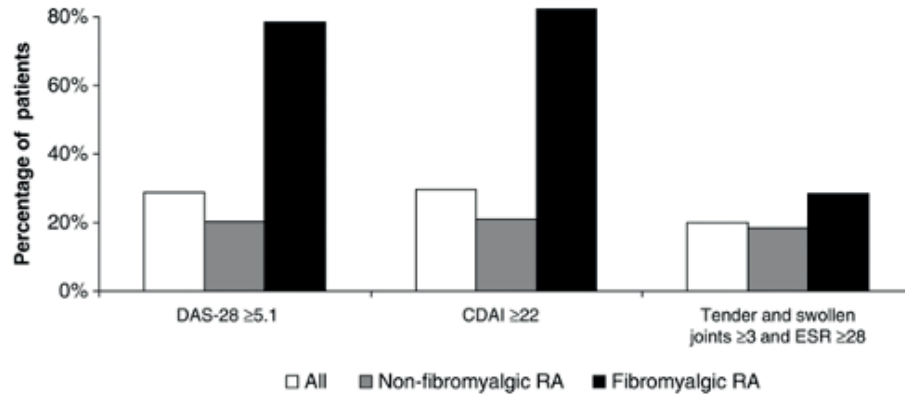
Un estudio longitudinal aplicado sobre 180 pacientes del registro DREAM-RA (*Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring*) ha investigado la relación de los fenotipos de dolor con la actividad de la AR³. El fenotipo de dolor no nociceptivo en la AR se asocia a: mayor actividad de la enfermedad, menor tasa de remisión, puntuación más alta de intensidad del dolor, mayor discapacidad y peor calidad de vida física y mental.

Los pacientes con AR + fibromialgia presentan altos niveles de intensidad del dolor articular y de discapacidad. En estos sujetos, una puntuación alta en DAS no siempre se correlaciona con la verdadera actividad inflamatoria de la enfermedad. Se ha establecido un umbral para definir dolor articular no inflamatorio (DNI) en aquellos casos de discrepancia entre el recuento del número de articulaciones tumefactas (NAT) y el número de articulaciones dolorosas (NAD)⁴.

Este punto de corte para el DNI es: $NAD - NAT \geq 7$ (83% de sensibilidad y 80% de especificidad en la cohorte inicial, y 72 y 98% en la replicada) y el área característica operativa del receptor bajo la curva de 0,80 en la inicial y 0,94 en la replicada. Los pacientes con AR y DNI pueden mostrar más intensidad de su dolor, más puntuación DAS28, más fatiga y más discapacidad. Tienen peores índices funcionales, aunque subyace en ellos una sobrepuntuación sobre la realidad inflamatoria del proceso.

La respuesta al tratamiento medida por índices tradicionales, ¿es peor en pacientes con AR y DNI? Un estudio realizado en la cohorte ESPOIR incluyó a 697 pacientes con AR divididos en dos subgrupos, con y sin DNI, y comparó entre los mismos la respuesta a la terapia (**Figura 2**)⁵: se detectó un peor comportamiento, estadísticamente significativo, del DAS28, el índice clínico de actividad de la enfermedad y el índice simplificado de actividad de la enfermedad, en los sujetos con AR y DNI.

Figura 2. Dolor articular no inflamatorio: impacto sobre los índices compuestos en la artritis reumatoide.



Pollard LC *et al. Rheumatology* 2010;49:924-928.

El último interrogante que nos deberíamos plantear es si la presencia de DNI en los individuos con AR podría dirigir y orientar el tipo de terapia a aplicar a estos sujetos, buscando una mayor probabilidad de eficacia. Choy *et al.* han realizado un análisis secundario de los ensayos clínicos pivotaes MOBILITY, TARGET y MONARCH estudiando el efecto de sarilumab sobre el DNI en sujetos con AR⁶.

Se incluyeron 2.112 pacientes; el 23 por ciento de estos presentaban DNI en situación basal. Los autores concluyen que sarilumab en monoterapia mejora más el dolor en pacientes con AR que la monoterapia con adalimumab (Figura 3); sugieren que otros mecanismos distintos del efecto directo de la inflamación pueden estar implicados en el dolor de la AR (¿interleucina 6?).

Figura 3. Respuesta del DNI a diferentes terapias en la artritis reumatoide.

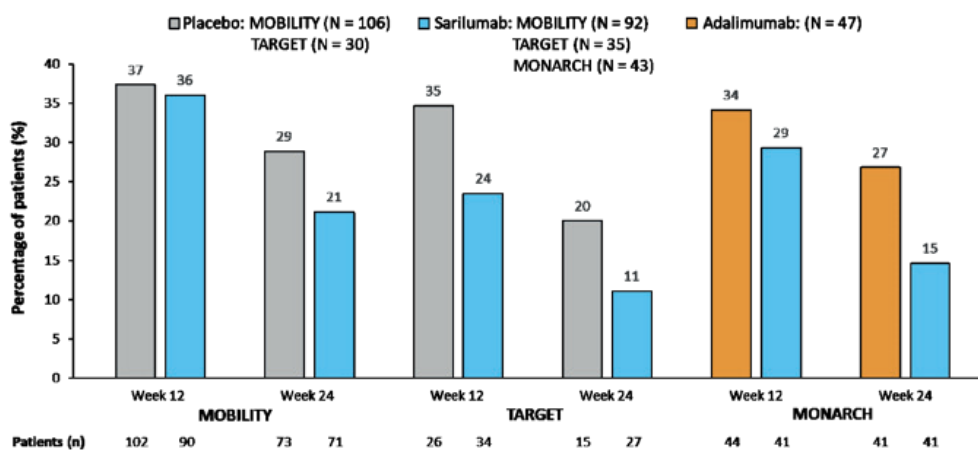


Figure 1 Percentages of patients with baseline noninflammatory pain who had noninflammatory pain at Weeks 12 and 24*

*For MOBILITY and TARGET, data are shown only for patients who received sarilumab 200 mg

Choy E *et al. Arthritis Rheumatol.* 2020; 72 (suppl 10). Disponible en: <https://acrabstracts.org/abstract/noninflammatory-pain-is-a-frequent-phenomenon-in-rheumatoid-arthritis-and-responds-well-to-treatment-with-sarilumab/>. Consultado 7 de junio de 2023.

CONCLUSIÓN

Hay pacientes con AR que pueden presentar un “componente no inflamatorio” en su dolor derivado de trastornos mecánicos, neuropáticos, fibromialgia, efectos secundarios del tratamiento, así como de secuelas psicosociales de la enfermedad, incluyendo la depresión, la ansiedad, los trastornos del sueño, la disfunción sexual y la discapacidad.

En esta situación, la evaluación clínica y la estimación de los índices compuestos deberían ser interpretadas con cautela, por el riesgo de sobreestimación de la actividad. Es necesario siempre establecer la presencia o ausencia de inflamación articular para guiar cualquier intervención o modificación terapéutica⁷.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lee C, Cui J, Lu B, Frits ML, Iannaccone CK, Shadick NA, *et al.* Pain persists in DAS28 rheumatoid arthritis remission but not in ACR/EULAR remission: a longitudinal observational study. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(3):R83.
2. Rifbjerg-Madsen S, Christensen AW, Christensen R, Hetland ML, Bliddal H, Kristensen LE, *et al.* Pain and pain mechanisms in patients with inflammatory arthritis: A Danish nationwide cross-sectional DANBIO registry survey. *PLoS One.* 2017;12(7):e0180014.
3. Ten Klooster PM, De Graaf N, Vonkeman HE. Association between pain phenotype and disease activity in rheumatoid arthritis patients: a non-interventional, longitudinal cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):257-67.
4. Pollard LC, Kingsley GH, ChoyEH, Scott D. Fibromyalgic rheumatoid arthritis and disease assessment. *Rheumatology.* 2010;49(5):924-8.
5. Duran J, Combe B, Niu J, Rincheval N, Gaujoux-Viala C, Felson DT. The effect on treatment response of fibromyalgic symptoms in early rheumatoid arthritis patients: results from the ESPOIR cohort. *Rheumatology.* 2015;54(12):2166-70.
6. Choy E, Bykerk V, Lee Y, St John G, van Hoogstraten H, Ford K, Praestgaard A, Sebba A. Noninflammatory Pain Is a Frequent Phenomenon in Rheumatoid Arthritis and Responds Well to Treatment with Sarilumab. [Abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(Supl 10). [Fecha de acceso 7 Jun 2023]. Disponible en: <https://acrabstracts.org/abstract/noninflammatory-pain-is-a-frequent-phenomenon-in-rheumatoid-arthritis-and-responds-well-to-treatment-with-sarilumab/>
7. Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PMJ, Kedves M, Hamar A, Van der Goes MT, *et al.* EULAR points to consider for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(1):20-33.

