



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

REVISIÓN Y ENFOQUE PRÁCTICO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

REVIEW AND PRACTICAL APPROACH OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Autor

Miguel Navasal Cortés

Director

Carlos Bruscas Izu

Universidad de Zaragoza, Facultad de Medicina
Departamento de Medicina Psiquiatría y Dermatología

2016

ÍNDICE

Resumen	2
Material y métodos	4
Introducción	4
Epidemiología	6
Etiología	6
Patogenia	7
Anatomía patológica	9
Formas de comienzo	10
Curso de la enfermedad	11
Manifestaciones clínicas	11
Manifestaciones articulares individuales	12
Manifestaciones extraarticulares	16
Comorbilidades	20
Exploraciones complementarias	20
Exámenes de laboratorio.....	20
Pruebas de imagen	21
Diagnóstico	22
Algoritmo diagnóstico	25
Valoración del paciente	25
Pronóstico	26
Tratamiento	27
Tratamiento sintomático	28
Fármacos modificadores de la enfermedad (FAME).....	29
Agentes biológicos	34
Tofacitinib	39
Recomendaciones terapéuticas generales	39
Terapia física.....	40
Tratamiento quirúrgico.....	40
Manejo del paciente	41
Conclusión	44
Bibliografía	45

RESUMEN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica y sistémica que afecta a las articulaciones principalmente. Está mediada por mecanismos autoinmunes. Predomina en mujeres (3 a 1) y suele aparecer en la cuarta década de la vida. Su prevalencia en la población es aproximadamente el 1%.

La manifestación clínica típica es la inflamación simétrica de las articulaciones: las intercarpofalángicas proximales y metacarpofalángicas son articulaciones que se afectan de forma típica. Otro hallazgo frecuente es la rigidez matutina. Hay que tener en cuenta que puede presentarse con manifestaciones extraarticulares, situación que empeora el pronóstico.

El diagnóstico de la enfermedad es clínico, y actualmente, se usan los criterios elaborados conjuntamente por la EULAR y la ACR en 2010.

En cuanto al tratamiento, debemos pautar desde el principio un fármaco modificador de la enfermedad (FAME). Para conseguir un control de los síntomas se administrarán antiinflamatorios de forma puntual, pero deberán ser retirados, cuando el FAME haga efecto. FAME que tiende a usarse de primera elección es el metotrexato. Ante el fracaso del tratamiento, se debe cambiar a otro fármaco que impida la aparición de complicaciones y progreso de la enfermedad. En los últimos años, la aparición de la terapia biológica como tratamiento alternativo, ha conseguido un aumento de las tasas de remisión de la enfermedad. Su administración se hace conjuntamente con el metotrexato. El tratamiento modificador de la enfermedad deberá mantenerse a lo largo de toda la vida del paciente, pero si la AR permanece controlada ($DAS\ 28 < 2,6$) la dosis de estos fármacos podrá ser reducida.

Palabras clave: Artritis reumatoide, Fármacos modificadores de la enfermedad, Terapias biológicas, anti-TNF, tofacitinib y fisiopatología.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic, chronic, disease which primarily affects the joints and is mediated by the autoimmune system. RA mostly affects women (3 times more than men) and usually appears from the age of forty. RA affects 1% of the population. The most common symptoms are symmetric inflammation of the distal joints (proximal interphalangeal and metacarpals are affected in almost all cases) and stiffness (on getting up) in the mornings. RA can also manifest itself in other parts of the body apart from the joints. This makes the prognosis worse. The diagnosis of this disease is clinical. Nowadays, the criteria used for diagnosis are those developed in 2010 by the European League

Against Rheumatism (EULAR) and the American College of Rheumatology (ACR). As far as treatment is concerned we must prescribe a disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) from the start. To control the symptoms anti-inflammatories will be administered when necessary but should not be prescribed continually. The most usual, first choice, DMARD is Methotrexate. If this does not work we should change to another drug which impedes the appearance of complications and the progress of the disease. In recent years the illness remission rates have been increased by using biological therapy as an alternative treatment. This is administered together with Methotrexate. The DMARD must be maintained throughout the patient's life, but doses can be reduced if the RA stays under control (DAS 28 < 2,6).

Key words: Rheumatoid arthritis, disease -modifying antirheumatic drug, biological therapies, anti-TNF, tofacitinib, pathophysiology.

MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos realizado un estudio de revisión de la artritis reumatoide. Para ello se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica de información actual sobre esta enfermedad. La información se ha estructurado en los siguientes apartados: introducción, epidemiología, etiología, patogenia, anatomía patológica, formas de comienzo, curso de la enfermedad, manifestaciones clínicas, exploraciones complementarias, diagnóstico, pronóstico, tratamiento y manejo del paciente.

La búsqueda bibliográfica se ha centrado esencialmente en los tratamientos biológicos, ya que es un aspecto más novedoso y que está en constante evolución en estos últimos años.

Para realizarlo, se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica mediante el gestor de citas EndNote, utilizando la base de datos PubMed y el buscador Google Académico. En ambos casos se usó como palabras clave: rheumatoid arthritis, biological treatment, anti-TNF, tofacitinib y pathophysiology. Con la búsqueda independiente de cada término, las citas que generó la búsqueda sobrepasó las seis mil.

Para acotar la búsqueda se seleccionaron los siguientes parámetros: idioma inglés o español, trabajos de los últimos 10 años y estudios que estuvieran basados en humanos. A esta bibliografía se fueron añadiendo artículos sugeridos o citados en las publicaciones utilizadas para la revisión.

Además de la búsqueda en estas bases de datos se consultaron libros de medicina general y tratados relacionados con las enfermedades reumatológicas. Otra parte muy importante para la realización del trabajo ha sido la utilización de guías de tratamiento de la enfermedad o del diagnóstico, basándonos sobre todo en la Guía Europea del manejo de la Artritis Reumatoide de la EULAR.

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad articular inflamatoria crónica, de etiología desconocida y mediada por mecanismos autoinmunes. Generalmente, afecta de forma simétrica a las articulaciones sinoviales, aunque también pueden verse afectados otros órganos, lo que la convierte en una enfermedad sistémica.

La inflamación sinovial persistente destruye el cartílago articular y provoca erosiones óseas. En fases avanzadas deforma las articulaciones, causando impotencia funcional y provocando el deterioro de la calidad de vida del paciente. La afectación de órganos extraarticulares puede reducir la esperanza de vida del paciente.(1)

A pesar de su capacidad lesiva articular, la evolución de la enfermedad es variable y su espectro clínico muy amplio.

Algunos autores coinciden en que esta enfermedad pudo ser ya descrita en la antigüedad griega, aunque parecen descripciones más compatibles con la gota. Sin embargo, para la gran mayoría de investigadores, fue Augustin Jacob Landré-Beauvais quien en el año 1.800 hizo una primera descripción de la enfermedad. La distinguió, porque a diferencia de la gota, afectaba a gente pobre y mayoritariamente mujeres. De acuerdo con su definición (gota asténica primaria), la enfermedad producía inflamación permanente de las articulaciones y deformidades.

En 1.819 Benjamin C Brodie puso énfasis en la lenta progresión de la enfermedad y acuñó que también afectaba a bolsas y vainas de los tendones.

En 1.859 Alfred Baring Garrod distinguió la gota de otras enfermedades artríticas por la determinación de ácido úrico en sangre y usó el término de artritis reumatoide como una enfermedad de naturaleza distinta.

Más tarde, en 1.940 el test del factor reumatoide (FR) desarrollado por Eric Waaler y Rose, posibilitó otra herramienta diagnóstica para la identificación de esta patología.

En la segunda mitad del siglo XX, fue cuando se empezaron a usar los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME), que evitan su evolución.

En la primera década del siglo XXI fueron diseñadas las terapias biológicas. Estos nuevos fármacos se encargan de prevenir o reducir la inflamación provocada por la enfermedad y supusieron un gran avance.

A lo largo de los últimos años, se han usado distintos criterios diagnósticos para la clasificación de la artritis reumatoide. En 2010, se publicaron los nuevos criterios de esta enfermedad.

En resumen, el concepto y nombre de artritis reumatoide es relativamente nuevo y ha cambiado mucho en su corta existencia.

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad tiene una distribución universal. La prevalencia oscila entre el 0,3% y el 1,2% a nivel mundial. En algunas poblaciones indígenas americanas la prevalencia alcanza el 5%, mientras que es más baja en poblaciones asiáticas. En España la prevalencia es del 0,5% (estudio EPISER del año 2000), similar a la de otros países europeos.

La incidencia que se acepta es de 20-300 casos por cada 100.000 habitantes / año (2) . Tanto la prevalencia como la incidencia aumentan con la edad hasta los 70 años.

Por sexos, predomina en mujeres sobre varones (3:1) con una prevalencia estimada del 0.8% en mujeres y del 0,2% en varones. Esta diferencia tiende a ser menor cuando se estudian poblaciones mayores o formas seropositivas y erosivas de la enfermedad.

El inicio de la enfermedad es más frecuente entre la cuarta y la sexta década, pero puede desarrollarse a cualquier edad.

ETIOLOGÍA

Aunque la etiología es desconocida, se acepta que los factores genéticos y medioambientales tienen un papel clave en el desarrollo de la AR. Se postula que sobre la base genética (se estima en un 60% el riesgo de padecerla si se tiene esa base), (3) actúan varios antígenos ambientales desencadenantes que conllevan una reacción inflamatoria, que se mantiene en el tiempo por mecanismos autoinmunes.

La contribución de una base genética, se basa en la agregación familiar de la enfermedad, siendo la concordancia entre gemelos monocigotos del 12-15%, así como en una prevalencia mayor de ciertos antígenos de histocompatibilidad como el HLA DR1 y HLA DR4 en un 50% de los pacientes enfermos. Estos subtipos contienen en su tercera región hipervariable de la cadena β una secuencia de 40 a 70 aminoácidos idéntica para todos ellos. Este epítipo compartido podría contribuir a la susceptibilidad del huésped para padecer la enfermedad.

En cuanto a los factores medioambientales, los agentes que han sido señalados como principales factores involucrados en el desencadenamiento de la enfermedad han sido los virus y las bacterias. Sin embargo, aunque se ha

conseguido desarrollar la enfermedad en animales de manera experimental, no se ha llegado a una conclusión concreta. En relación a esta hipótesis, puesto que es una enfermedad a nivel mundial, se ha establecido la posible participación de agentes infecciosos como *mycoplasma pneumoniae*, virus de *Epstein-Barr*, *citomegalovirus*, *virus de la rubeola* y *parvovirus*. Otro estímulo ambiental bien relacionado con la patogenia de la AR es el tabaco que al interactuar con los genes aumenta la susceptibilidad entre 20 y 40 veces. Se ha demostrado la relación entre el tabaco con formas de AR positivas para anticuerpos antipeptídicos cíclicos citrulinados (anti-PCC) y varios alelos HLA-DRB1. (4)

La historia familiar, la edad, la obesidad y el sexo femenino son otros factores asociados con el desarrollo de la enfermedad. En cuanto a influencias epigenéticas que pueden incrementar la expresión de genes proinflamatorios destacan la hipometilación de ADN o expresión de micro ARN.

PATOGENIA (ilustración 1)

Es posible que el proceso patogénico de la enfermedad ocurra mucho antes de la etapa sintomática. Esto podría ser respaldado por la positividad de los anti-PCC) y factor reumatoide años antes de la aparición de los primeros síntomas.

La patogenia de la AR refleja la complejidad de la respuesta inflamatoria, que se manifiesta por un desajuste de las funciones fisiológicas entre las distintas células implicadas en la respuesta inmune innata y adquirida. En su patogenia participan células que están presentes en la membrana sinovial como los sinoviocitos B de estirpe fibroblástica o los macrófagos de la íntima y células inflamatorias provenientes de la sangre como los linfocitos B, los linfocitos T y los monocitos. Todas ellas tienen su papel en la transformación de los sinoviocitos B y en el desarrollo de un infiltrado osteoclástico en la membrana sinovial, cuyo resultado final es la destrucción de la articulación con la degradación del cartílago y destrucción del hueso subcondral.

El infiltrado inflamatorio de la membrana sinovial está formado por linfocitos T (mayoritariamente CD4+), linfocitos B, fibroblastos, mastocitos y células del estroma mesenquimoso.

Los linfocitos T CD4+ interactúan con las células presentadoras de antígenos, lo que permite la activación de los macrófagos y sinovitos tipo fibroblástico que producen una cascada de citoquinas proinflamatorias.

Las células B participan en el desarrollo y activación de estructuras pseudolinfoides, regulan la función de las células dendríticas y producen citoquinas y autoanticuerpos (factor reumatoide).

El papel de las citoquinas en la patogenia de la AR se ha desvelado en los últimos años. Las dos citoquinas que tienen una mayor participación son el factor de necrosis (TNF- α) y la interleucina-1 (IL-1). El TNF se relaciona con el inicio y la perpetuación de la enfermedad y la IL-1 con la propagación de la enfermedad y el daño articular. Ambas estimulan la producción de metaloproteasas, sobre todo colágenas, estromelisina y gelatinasa. También estimulan la reabsorción ósea mediante la inducción de RANKL e ICAM1 en los osteoclastos.

Además de estas, hay otras citoquinas que participan en la modulación y patogenia de la AR como la IL-6, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18, IL-22 o IL-23.

Otros mecanismos adicionales implicados en la respuesta inflamatoria son: las prostaglandinas, la formación de radicales libres, la liberación de enzimas lisosómicas, la fagocitosis de complejos inmunes y la disfunción del complemento.

Como esquema general, se puede concluir que a partir de un estímulo inflamatorio inicial inespecífico el proceso se amplifica por la activación de célula T que conduce a una fase de inflamación crónica con lesiones.

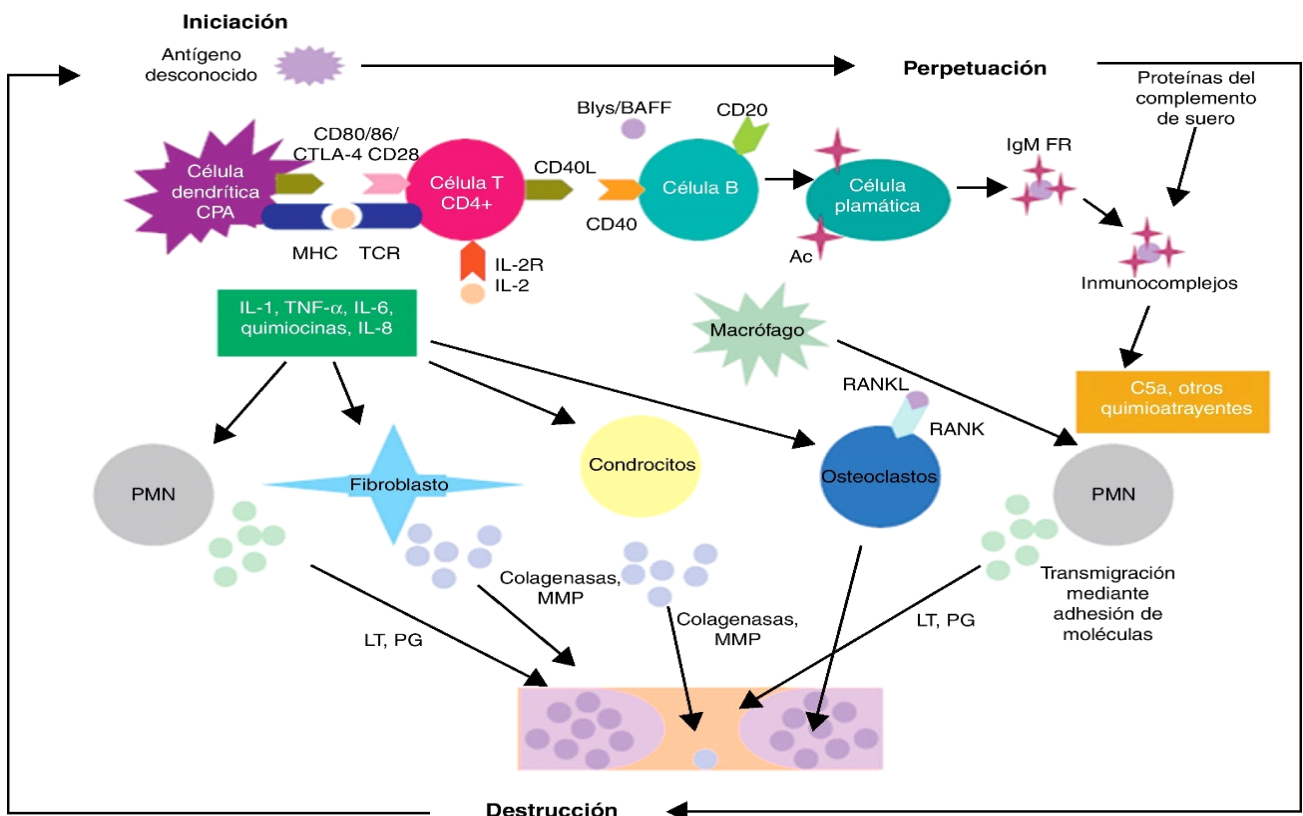


Ilustración 1. Castañeda S, Martínez Calatrava MJ, Herrero-Beaumont G. Disyuntivas en el tratamiento de la artritis reumatoide: razones para el uso de abatacept. Rev Clin Esp. 2012; 212(5): 244-54.

ANATOMÍA PATOLÓGICA (1, 3)

La membrana sinovial en esta enfermedad es un tejido hipertrófico o pseudotumoral que presenta al microscopio óptico neovascularización abundante, hiperplasia de la capa bordeante de sinoviocitos y un infiltrado de células mononucleares inflamatorio. Este infiltrado es de predominio perivascular, disponiéndose a modo de folículos linfoides secundarios, focos de necrosis fibrinoide, cúmulos de fibrina y depósitos de hemosiderina. Se puede distinguir dos zonas por microscopía inmunoelectrónica: áreas ricas en linfocitos (predominio de linfocitos T CD4+) y áreas transicionales (aumento proporción de linfocitos T CD8+).

Cuando la lesión está muy evolucionada, forma una masa que protruye a la cavidad de la articulación y da lugar a un *pannus* (lesión no específica que puede llegar a multiplicar el peso de la sinovial por cien). El *pannus* tiene un comportamiento pseudotumoral ya que se adhiere al cartílago articular, los ligamentos y erosiona el hueso subcondral. Las alteraciones que ocasiona la destrucción epifisaria son trastornos de la alineación, subluxación y luxación articulares. La rotura tendinosa se produce por alteraciones de las vainas sinoviales.

Una estructura que puede aparecer en la AR a nivel anatomopatológico es el nódulo reumatoideo. Se trata de un granuloma donde hay una zona central de necrosis fibrinoide, otra alrededor de histiocitos en empalizada y una más externa compuesta por células redondas, tejido fibroso y vasos sanguíneos. Estos nódulos no son patognomónicos puesto que pueden aparecer en otras patologías como fiebre reumática, lupus eritematoso o el granuloma anular. Esta formación aparece, aproximadamente, en el 30% de los pacientes con AR (suelen ser formas agresivas).

En cuanto a la afectación de los vasos en la artritis reumatoide, se han identificado tres formas de vasculitis (3) : endarteritis digital con proliferación de la íntima, arteritis necrosante (indistinguible de la PAN) y una inflamación de vénulas y arteriolas de tipo leucocitoclásico.

FORMAS DE COMIENZO

Poliarticular de inicio insidioso

Esta es la forma clásica de presentación de la AR, con afectación simétrica de las articulaciones de manos y pies y con posterior afectación de articulaciones grandes. Puede asociarse con síntomas generales como anorexia, cansancio...

Polimialgialike

Esta forma de presentación es más frecuente en el anciano. Cursa con afectación de la cintura escapular y pelviana, pudiendo tardar años en aparecer sinovitis periférica.

Reumatismo palindrómico

Es una forma episódica con un patrón de mono o poliartritis migratoria de horas o días de evolución, existiendo un intervalo libre de síntomas de duración variable (puede llegar a meses). La artritis reumatoide aparece en el 30-60% de los casos, especialmente, en los portadores de anti-PCC. En ocasiones, no evoluciona a ninguna enfermedad.

Monoartritis

Generalmente, afecta a una gran articulación (hombro, rodilla o cadera) que sigue inflamada durante meses, pero también se pueden ir añadiendo articulaciones a lo largo del tiempo (entre días y varias semanas). En el caso de afectación monoarticular habrá que plantear diagnóstico diferencial con otras patologías.

Síndrome de Felty

Es una poliartritis que se asocia con esplenomegalia y neutropenia. Suele ser positiva para el factor reumatoide y anticuerpos antinucleares. Presenta frecuentemente nódulos reumatoides. Hay que prestar especial atención a las infecciones oportunistas por la neutropenia que desarrolla el paciente.

Manifestación extrarticular

Es una forma de comienzo excepcionalmente rara. Cursa con afectación pulmonar, nódulos subcutáneos u otras, en ausencia de artritis.

CURSO DE LA ENFERMEDAD

Clásicamente se han descrito tres patrones de evolución de la enfermedad, independientemente de la forma de comienzo:

Enfermedad progresiva

Es la que afecta a la mayoría de los pacientes (65-70%). La enfermedad es progresiva e incapacitante, con afectación aditiva de las articulaciones.

Curso intermitente

Agrupada entre el 15 y el 20% de los pacientes. Se caracteriza por la remisión parcial o total, cuya duración suele ser mayor que la del periodo de actividad, pero en cada episodio aumenta el número de articulaciones afectadas.

Curso remitente

Es la evolución del 10% de los pacientes. Se caracteriza por periodos prolongados de remisión de la enfermedad. Predomina en el comienzo agudo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La artritis reumatoide, como ya se ha mencionado anteriormente, es una enfermedad crónica y sistémica, por lo que tiene una gran variedad de manifestaciones clínicas. Al inicio suelen predominar las manifestaciones articulares, pero pueden asociarse otros síntomas como la anorexia, la pérdida de peso o febrícula.

La presentación típica de la enfermedad se da en mujeres en edad fértil con afectación de las articulaciones metacarpofalángicas (MCF), interfalángicas proximales (IFP), carpianas y las metatarsfalángicas.

Aparece dolor con rigidez matutina de aproximadamente media hora de duración.

Manifestaciones articulares individuales (Tabla 1)

Manos

La afectación es casi constante y simétrica en todos los pacientes. La inflamación metacarpofalángica, carpiana e interfalángica proximal es típica de la AR. Puede existir compromiso del nervio mediano por tenosinovitis de los flexores, lo que

condicionaría la posible aparición del síndrome del túnel carpiano (incluso es una forma de presentación en el 1-5% de los pacientes). (2)

La inflamación de las metacarpofalángicas se aprecia por el borramiento de los límites entre nudillos. Si la enfermedad se mantiene en el tiempo puede producir la desviación cubital de los dedos por la sinovitis mantenida.

En las articulaciones interfalángicas se puede ver un aspecto fusiforme y, si se perpetúa en el tiempo pueden deformarse en tres patrones:

- Inestabilidad en la interfalángica proximal.
- Deformidad en ojal con hiperflexión de la IFP e hiperextensión de la interfalángica distal (IFD).
- Deformidad en cuello de cisne con hiperflexión de la IFD e hiperextensión de la IFP.

También puede presentarse la deformidad en Z del dedo pulgar, con flexión de la MCF y extensión de la interfalángica.

Las IFD nunca se afectan en la AR. Si aparecen afectadas, debemos plantear diagnóstico diferencial con artrosis y artritis psoriásica.



Ilustración 2. Inflamación de las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales



Ilustración 3. Desviación cubital

Otras manifestaciones que pueden afectar a la mano son:

- Tendinitis de De Quervain: afectación del extensor corto y del abductor largo del pulgar.
- Dedos en resorte: ocurre cuando aparecen nódulos reumatoides en los tendones flexores.
- Rotura de tendones extensores, flexores (menos frecuente) y/o cubital posterior en caso de sinovitis mantenida.

Muñeca

En la muñeca se pueden afectar todas las articulaciones (radio-cubital inferior, radiocarpiana, intercarpianas y carpo-metacarpianas), lo que podría producir limitación a la movilidad.

Inicialmente, aparece inflamación de las partes blandas cercanas a la estiloides cubital, pudiéndose afectar también la vaina de los tendones extensores de los dedos con limitación de la extensión.

Si la inflamación persiste, el ligamento triangular del carpo se destruye, desplazando la cabeza del cúbito dorsalmente. El cúbito puede reducirse fácilmente con la presión (signo de la tecla). (1)

El carpo tiende a la subluxación progresivamente por pérdida de la función del extensor.

Finalmente se afecta la región volar y cubital, produciéndose pérdida del espacio articular y paralelamente de hueso, pudiendo dar anquilosis.

Codos

Su afectación es poco frecuente. La primera manifestación es la limitación de la extensión, pudiendo producirse más tardíamente la afectación de la flexión y de la pronosupinación. Si no hay respuesta terapéutica adecuada, los codos suelen tomar una postura de flexión mantenida.

A este nivel si la inflamación perdura, también pueden aparecer neuropatías compresivas, en este caso del nervio radial y cubital. Si hay afectación no es rara la bursitis olecraniana.

Hombros

Los hombros suelen afectarse en la AR, aunque la inflamación es difícil de apreciarse por ser una articulación profunda.

A la larga, produce limitación de la movilidad (tanto activa como pasiva) con gran incapacidad funcional. También puede aparecer inflamación de la bolsa subacromial, rotura del tendón del bíceps y afectación del manguito de los rotadores.

Pies (1, 2)

En las formas graves y agresivas se suele afectar la articulación tibioperoneoastragaliana, mostrando una inflamación del maléolo. Si se afectan los ligamentos, se produce deformidad en pronación y eversión. Si persiste la actividad de la AR, se puede comprimir el nervio tarsiano (síndrome del túnel tarsiano).

En el antepié, suelen afectarse las metatarsofalángicas que provocan dolor a la deambulación. Son las articulaciones del pie donde se producen primero las erosiones.

Es frecuente la desviación externa de los dedos, siendo más marcada en el primer dedo (hallux valgus). Puede haber deformidad en garra por laxitud de los ligamentos, así como por la contracción del extensor largo de los dedos.

En fases muy avanzadas de la enfermedad se puede perder el arco anterior y la almohadilla de grasa plantar, lo que ocasiona la formación de geodas en las cabezas de los metatarsianos que pueden fistulizarse, aumentando el riesgo de infección.



Ilustración 4. Deformidad en hallux valgus

En el tarso se afectan con más frecuencia las articulaciones del retropié, produciendo dolor a la marcha. Conduce a la deformidad del pie en plano y valgo.

Cuando la AR avanza, se produce un aplanamiento del arco longitudinal del pie, lo que provoca la desviación lateral del calcáneo. Es relativamente típica la bursitis retrocalcánea o los nódulos reumatoideos en el tendón de Aquiles. Otras alteraciones también posibles son la rotura del tendón de Aquiles y fracturas por estrés.

Rodillas (1, 2)

La afectación de esta articulación por la enfermedad es fácil de demostrar a la exploración. Puede haber desde una aparición temprana (con derrame articular) hasta fases avanzadas con inestabilidad articular y deformidad en varo o valgo. Suele acompañarse de atrofia del cuádriceps.

En caso de existencia de derrame, es muy importante la palpación del hueco poplíteo para descartar el quiste de Baker. Este quiste puede producir edema y cambios típicos de insuficiencia venosa por dificultar el retorno venoso. También puede romperse y ocasionar un cuadro parecido a la tromboflebitis aguda.

Cadera (1, 2)

La afectación radiológica de la cadera aparece hasta en el 50% de los pacientes. Es muy dolorosa e invalidante, determinando una actitud en flexión. Al ser una articulación profunda, los signos de inflamación son difíciles de observar, pero existe limitación en todos los movimientos.

En fases avanzadas hay acortamiento del miembro y si la afectación es bilateral, hay aumento de la base de sustentación separando las piernas. Además, se pueden afectar las bolsas serosas que rodean la cadera (trocanterea o iliopsoas).

Columna cervical

Es el único segmento de la columna que se ve afectado en la AR. El nivel de afectación suele situarse en C1-C2 y puede producir erosiones en la apófisis odontoides.

El síntoma característico es la rigidez y el dolor que se irradia hasta el occipital, y de forma menos frecuente a la región temporal y retroorbitaria.

Hasta en un 30% de los pacientes puede haber luxación atloaxoidea en cualquiera de las cuatro direcciones (la más frecuente es la anterior). Se evidencia con una radiografía lateral de columna cervical en flexión forzada. (3)

Cuando el proceso está muy avanzado, se pueden producir tetraparesias lentamente progresivas e, incluso, muerte súbita (muy poco frecuentes). (3)

De forma muy extraña puede haber patología reumatoide en articulaciones interapofisarias cervicales a otros niveles.

Otras articulaciones

- Articulación temporo-mandibular: Afecta al 55% de los pacientes, y el 78% tienen alteraciones estructurales evidenciadas mediante técnicas de imagen. Cursa con dolor a la movilización y masticación, así como limitación a la apertura bucal.
- Articulación cricoaritenoides: Produce dolor y disfonía.
- Articulación esternoclavicular y manubrioesternal: Son poco sintomáticas por su escasa movilidad.
- Huesecillos del oído: Se detecta un aumento de flacidez en la membrana del tímpano por erosiones óseas. Pueden experimentar pérdida de audición. También por efecto secundario del tratamiento. (2)

Tabla 1. Laffón Roca, A. Artritis reumatoide. En: Blanco García FJ, editor. Manual SER de las enfermedades reumáticas. 4a ed. Madrid: Médica Panamericana; 2004. p. 169-79.

	AR de inicio (%)	AR tardía (%)
Metacarpofalángicas	52	87
Muñecas	48	82
Interfalángicas proximales	45	63
Metatarsofalángicas	43	48
Hombros	30	47
Rodillas	24	56
Caderas	18	53
Codos	14	21

Manifestaciones extraarticulares

El síndrome constitucional (astenia, pérdida de peso, anorexia) es frecuente desde las primeras fases de la enfermedad.

La fiebre está presente en casos de inicio agudo o cuando surgen complicaciones sistémicas. La pérdida de peso y la atrofia muscular conducen a la caquexia reumatoide, a la que contribuyen el TNF- α y la IL-1.

En general, las manifestaciones extraarticulares, son más frecuentes en pacientes con factor reumatoide positivo, anticuerpos anti-PCC y en homocigotos para el subtipo DWR (HLA DR4).(2)

Nódulos reumatoides

Son la manifestación extraarticular más frecuentes, y aparece en el 20-30% de los pacientes afectos de AR. (3) Suelen ser pacientes con enfermedad grave y factor reumatoide positivo.

Son nódulos subcutáneos que se suelen localizar en zonas de roce y de presión, siendo el codo el lugar más frecuente de aparición. Pueden ser únicos o múltiples y de tamaño variable.

Otras zonas de presión donde aparecen son los tendones flexores de la mano (causan dedo en resorte), dorso del pie, tendón de Aquiles, rodilla, sacro, omóplatos y occipucio en pacientes encamados.

De forma más excepcional, pueden aparecer en vísceras, siendo más frecuentes las zonas con relativa movilidad (1): la pleura, el pericardio y el parénquima pulmonar (nódulos necrobióticos). También se han descrito en la laringe, esclerótica, coroides, meninges, médula espinal, pabellones auriculares...

Suelen ser duros, indoloros, móviles o adheridos a planos profundos. Rara vez se ulceran y pueden infectarse.

Pueden desaparecer espontáneamente o con el tratamiento, aunque la introducción de un fármaco inmunomodulador puede desencadenar su aparición.

Manifestaciones pulmonares

Predominan en varones. Consiste en pleuritis, nódulos reumatoides, enfermedad pulmonar intersticial, bronquiolitis obliterante y vasculitis pulmonar.

La manifestación pulmonar más frecuentemente asociada a la AR es el derrame pleural (uni o bilateral). Puede aparecer en casos avanzados o de forma asintomática. El líquido muestra características de exudado con glucosa y complemento disminuidos y LDH, ADA y factor reumatoide elevados. Suele desaparecer con la mejoría de la enfermedad articular, pero si recidiva, requiere medidas especiales de tratamiento.

La neumonitis intersticial es la forma más frecuente de afectación intersticial. Produce disnea, tos seca y crepitantes con patrón restrictivo. Aporta mal

pronóstico, con una mortalidad a los cinco años del 50% (1). Como resultado final provoca una fibrosis pulmonar.

La bronquiolitis obliterante es una complicación aguda y grave debida a la obstrucción inflamatoria con patrón obstructivo. Es poco frecuente. La aparición de bronquiectasias es frecuente en la AR. (3)

Los nódulos reumatoides pueden ser únicos o múltiples, pero suelen localizarse en los lóbulos superiores. Si se complicasen, producen una infección o cavitación. Ante la presencia de un nódulo, siempre hay que hacer diagnóstico diferencial con una neoplasia pulmonar.

Manifestaciones cardíacas

La artritis reumatoide aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular, siendo actualmente la mayor causa de mortalidad en estos pacientes. Se calcula que el riesgo de eventos cardiovasculares es el doble que en la población sana del mismo sexo y edad. (2)

La forma más característica de afectación es la pericarditis, que puede aparecer en cualquier momento de la enfermedad. Rara vez evoluciona a taponamiento cardíaco.

También puede haber afectación de las válvulas cardíacas, siendo la aorta la más comúnmente afectada (mayor número de insuficiencia).

Pueden aparecer nódulos reumatoides o depósitos amiloideos que pueden causar una miocardiopatía restrictiva.

Vasculitis

La vasculitis que aparece en la AR es indistinguible de la vasculitis necrotizante de la PAN. Aparece en el 1% de los pacientes y suele presentarse en el contexto de: enfermedad de larga evolución, varones y en tratamiento con corticoides.

Las manifestaciones clínicas son muy variadas y dependen de los vasos que se vean afectados, pero lo más típico son úlceras cutáneas profundas, gangrena digital, mononeurosis múltiple... El riñón no suele afectarse.

Amiloidosis

Suele aparecer en pacientes con enfermedad mal controlada y prolongada.

Se produce depósito extracelular de material proteico autólogo, formado a partir de la proteína amiloide AA. Provoca lesiones por este depósito en el riñón (proteinuria y deterioro función renal), hígado, corazón o intestino.

Se calcula que en un 60% de las necropsias aparecería. (3)

El diagnóstico debe realizarse mediante la demostración de depósito en la grasa abdominal.

Manifestaciones oculares

La complicación más frecuente es la queratoconjuntivitis (15-20%). También puede aparecer síndrome de Sjögren secundario

Manifestaciones hematológicas

Es muy frecuente la aparición de anemia en la AR. En la mayoría de los casos se trata de una anemia normocítica y normocrómica, típica de procesos crónicos inflamatorios que no se corrige con la administración de hierro.

La leucemia de linfocitos grandes granulares (síndrome linfoproliferativo de curso indoloro y crónico) incide en una cuarta parte de los casos. El linfoma también tiene mayor riesgo que en la población normal. (3)

Manifestaciones nerviosas

Puede haber afectación del sistema nervioso periférico tanto por atrapamiento nervioso (síndromes canalculares) como por vasculitis reumatoidea (polineuropatía o mononeuritis múltiple).

La afectación más frecuente del sistema nervioso central es la luxación atloaxoidea. La afectación del sistema nervioso central por vasculitis es muy poco frecuente.

Manifestaciones musculoesqueléticas

Suele aparecer osteopenia tanto por la propia enfermedad como por el empleo de corticoides.

En cuanto a la afectación muscular, es habitual la aparición de debilidad y atrofia por miositis. Los corticoides también pueden influir en esta cuestión.

Comorbilidades

Al tratarse de una enfermedad crónica y sistémica, existe una asociación entre la AR y la aparición de otras enfermedades interrecurrentes.

El riesgo de infecciones está aumentado, tanto en las articulaciones, como en otras localizaciones, por la inmunodepresión producida por los fármacos. La artritis séptica por *Staphylococcus aureus* es una complicación grave y es el agente causal de la muerte del 33% de los pacientes. (3)

El 25% de los pacientes sufren también el síndrome de Sjögren. (1)

También son frecuentes procesos relacionados con los fármacos que se usan para el tratamiento de la AR, como gastropatía por AINES o miopatía por glucocorticoides o antipalúdicos.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Exámenes de laboratorio

No existe ninguna prueba de laboratorio que sea diagnóstica para esta enfermedad, pero hay algunos parámetros que nos orientan hacia él.

Factor reumatoide

El factor reumatoide (FR) es un anticuerpo (generalmente una inmunoglobulina de tipo IgM, aunque puede ser IgG e IgA) dirigido contra determinantes antigénicos de la fracción constante de la propia IgG humana. Se determina por nefelometría automatizada. Se considera positivo con título superior a 40UI/mL.

Es positivo en el 70-80% de los pacientes con AR, aunque hay que tener en cuenta que puede elevarse en otras circunstancias como neoplasias, enfermedades crónicas o edad avanzada. Entre el 1-5% de la población no enferma presenta título elevado.

No es imprescindible para el diagnóstico, ni por estar ausente se puede rechazar fulminantemente el diagnóstico de AR. La presencia o no de este anticuerpo diferencia la enfermedad en seropositiva o seronegativa.

Los pacientes seropositivos con título elevado se relacionan con enfermedad grave y peor pronóstico, por la aparición de erosiones, nódulos y afectación extraarticular.

Anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados

Los Anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados (anti-PCC) son un marcador diagnóstico y pronóstico de la enfermedad y pueden detectarse años antes del inicio de la sintomatología.

Su sensibilidad es parecida a la del factor reumatoide pero tiene mayor especificidad (95%). (2) Se usan péptidos sintéticos citrulinados como sustrato de ELISA.

Se ha postulado como una magnífica herramienta para el diagnóstico temprano y debe ser incluida en pacientes con síntomas tempranos. (5)

Anticuerpos antinucleares

Se detectan hasta en un 25% de los pacientes (suele ser positivo en enfermos seropositivos). (3)

Otros anticuerpos no tienen por qué ser positivos, y tampoco son predictores de mal pronóstico.

Reactantes de fase aguda

Se valoran la proteína C reactiva (PCR) y la velocidad de sedimentación globular (VSG) principalmente. Suelen aparecer elevados si hay proceso inflamatorio, pero no son específicos de esta enfermedad. Parece que la PCR se relaciona más con la fase aguda y la combinación de VSG más la PCR con la crónica.

Se relacionan con la evolución y la respuesta al tratamiento.

Pruebas de imagen

La prueba que se usa de forma rutinaria en la enfermedad es la radiología clásica de rayos x. Los primeros signos radiológicos son la osteoporosis periarticular y el aumento de partes blandas. Las erosiones aparecen inicialmente en zonas adyacentes al cartílago articular. El tiempo mínimo para poder detectar estos cambios, se sitúa en torno a los 6-12 meses, por lo que al inicio de la enfermedad no aporta datos muy relevantes para el diagnóstico. (3) Los primeros cambios radiológicos ocurren en las articulaciones de las manos (MCF e IFP), apareciendo hasta en el 70% de los pacientes. (3) Si el *pannus* inflamatorio invade la epífisis ósea, puede producir erosiones y geodas,

disminuyendo el grosor del espacio articular. En las articulaciones que soportan peso puede observarse ligera esclerosis y osteofitosis o anquilosis.(3) En la práctica clínica se usa para evaluar la progresión de la enfermedad y el efecto del tratamiento.

La ecografía en manos expertas y con sondas de alta resolución potenciada con doppler, es una técnica muy sensible para cambios precoces. También puede usarse en AR establecida si hay dudas razonables sobre el grado de inflamación.

La resonancia magnética es también una técnica muy sensible para sinovitis, tenosinovitis y edema óseo. Su elevado coste y accesibilidad reducida hacen que se seleccione los casos en los que aplicarla.

Estas dos últimas técnicas se encuentran en fase de validación en diferentes estudios y no se recomienda su uso en la práctica clínica rutinaria. (2)

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la AR es clínico. La presencia de artritis simétrica que afecta a pies y manos en una mujer de edad media es muy sugestiva de la enfermedad. Si el FR y los anti-PCC son positivos en el suero o hay erosiones radiológicas, la probabilidad de AR será mayor. Aun así, se tiende a usar criterios diagnósticos para el diagnóstico definitivo. (6)

Aunque el diagnóstico de certeza no es difícil cuando la enfermedad ya está establecida, la tendencia de estos últimos años es establecer el diagnóstico en fases tempranas de la enfermedad, tarea que es más complicado por la inespecificidad de la sintomatología.

El diagnóstico temprano es imprescindible para instaurar un tratamiento precoz y adecuado para conseguir los objetivos terapéuticos planteados, evitando el daño estructural que padecería el paciente de seguir el curso natural de la enfermedad. (7)

En el año 2010, la European League Against Rheumatism (EULAR) y la American College of Rheumatology (ACR), elaboraron conjuntamente nuevos criterios diagnósticos para la AR (**tabla 2**), donde se hacía hincapié en el diagnóstico temprano. (8) Estos nuevos criterios solo se aplicarán a una población diana que cumpla los siguientes requisitos:

- Presentar al menos una articulación con sinovitis clínica (al menos una articulación inflamada). Quedan excluidas las IFD y la carpometacarpiana.
- Dicha sinovitis no pueda explicarse por el padecimiento de otra enfermedad (lupus eritematoso sistémico, artritis psoriásica ...)
- Tengan una puntuación igual o superior a 6 en el sistema de puntuación y que considere la distribución de la afectación articular, serología del factor reumatoide (FR) y/o ACPA, aumento de los reactantes de fase aguda y la duración igual o superior a 6 semanas.

Estos criterios permiten hacer un diagnóstico de AR evolucionada siempre que: tengan erosiones típicas de AR, presenten una enfermedad de larga evolución cuyos datos retrospectivos permitan la clasificación en dichos criterios y en escenarios de muy reciente comienzo, en individuos que no cumplan en un momento dado los criterios, pero los cumplan con la evolución del tiempo.

No siempre las pruebas de laboratorio son necesarias, puesto que si el número de articulaciones afectas es muy elevado y la duración es mayor de 6 semanas se alcanzarían los seis puntos necesarios para el diagnóstico; pero aun así se recomienda la determinación de estos marcadores con fines estadísticos y terapéuticos. (6) Estos nuevos criterios no valoran ítems radiológicos que aparecen tardíamente.

Ante la presencia de clínica atípica habrá que plantear el diagnóstico diferencial con enfermedades como la artritis psoriásica, lupus eritematoso sistémico, el virus de la hepatitis C, parvovirus, enfermedad de Behçet, enfermedad de Whipple, vasculitis, espondiloartropatías, amiloidosis, o artrosis (especialmente en las manos).

Tabla 2. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010; 62(9): 2569-81.

Criterios de clasificación de 2010 elaborados conjuntamente por ACR y EULAR	
<p>Pacientes con artritis de inicio reciente:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Una o más articulaciones con sinovitis clínica definida. 2. Ausencia de otra enfermedad que justifique artritis. <p>Algoritmo basado en la suma de puntuación de cuatro dominios (A+B+C+D) es necesario alcanzar una puntuación mayor o igual a 6 para clasificar a un paciente como artritis reumatoide definida. Puede alcanzarse a lo largo de la evolución.</p>	
<p>A. Artritis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • De una articulación grande • De 2-10 articulaciones grandes • De 1-3 articulaciones pequeñas (con o sin afectación de las grandes) • De 4-10 articulaciones pequeñas • De más de 10 articulaciones (como mínimo una pequeña) <p>B. Serología (como mínima es necesaria una prueba)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Factor reumatoide y anticuerpos atipeptídicos citrulinados negativos. • Factor reumatoide y anticuerpos atipeptídicos citrulinados débilmente positivos (menor de tres veces el valor normal) • Factor reumatoide y anticuerpos atipeptídicos citrulinados intensamente positivos (mayor de tres veces el valor normal) <p>C. Reactantes de fase aguda (como mínimo es necesaria una prueba)</p> <ul style="list-style-type: none"> • PCR y VSG normales • PCR y VSG elevadas <p>D. Duración de los síntomas (valores de laboratorio)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Menor de 6 semanas • Igual o mayor de 6 semanas 	<p>0</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p> <p>5</p> <p>0</p> <p>2</p> <p>3</p> <p>0</p> <p>1</p> <p>0</p> <p>1</p>

Algoritmo diagnóstico

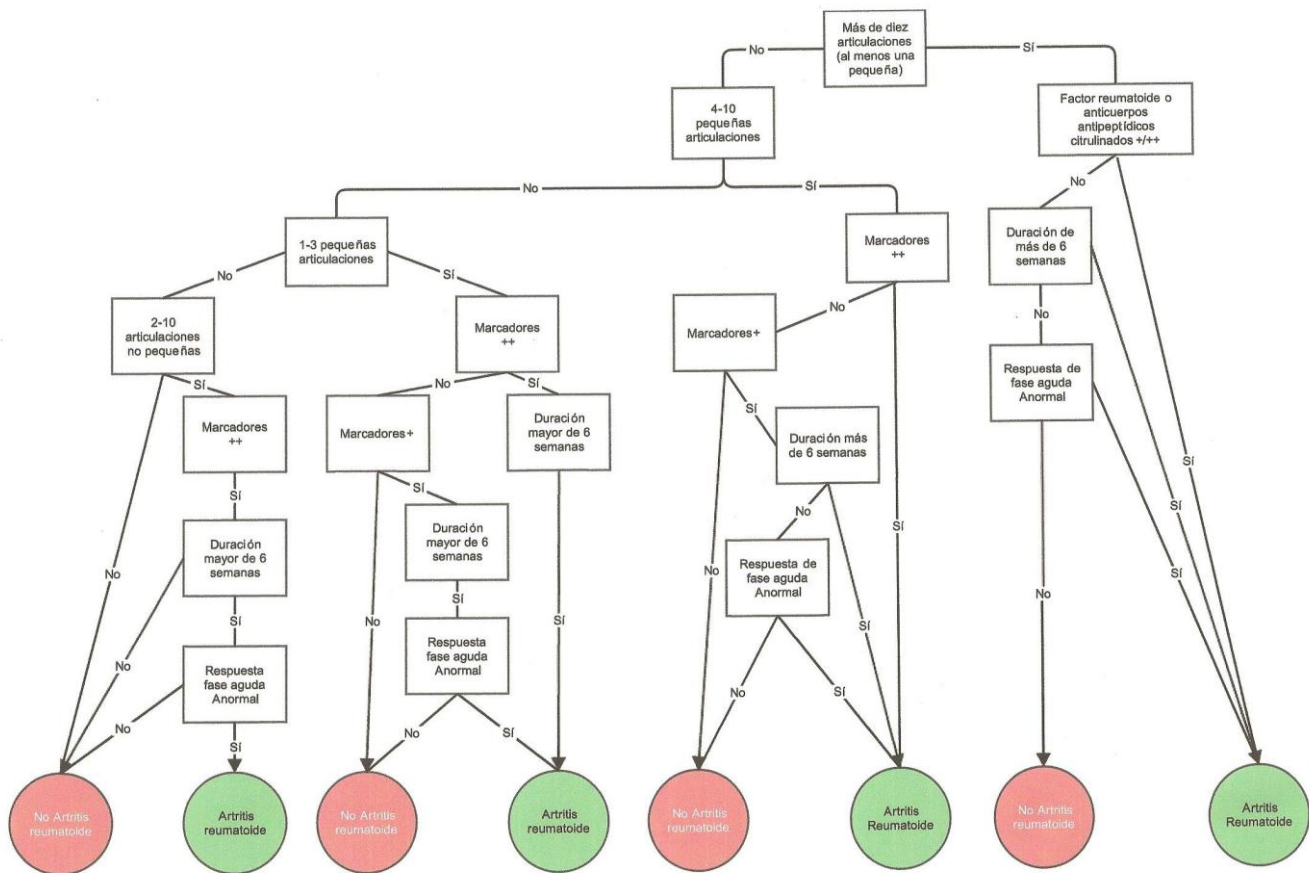


Ilustración 5. Modificado de Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010; 62(9): 2569-81.

Valoración del paciente

Tanto para la valoración inicial del paciente, como para el seguimiento de la enfermedad, se han desarrollado índices compuestos que combinan signos, síntomas y datos biológicos. El más utilizado en Europa es el DAS 28, si bien, los criterios creados por la ACR/EULAR son más estrictos y solo se encontrarían en remisión el 7-20% de los enfermos. (**Tabla 3**)

Estos criterios se combinan con un índice de actividad como el SDAI, lo que los hacen más útiles en la práctica clínica. (9)

Tabla 3. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010; 62(9): 2569-81.

Definición categórica (Cumplir todos los criterios)

1. Articulaciones dolorosas ≤ 1

2. Articulaciones inflamadas ≤ 1

3. PCR ≤ 1

4. Valoración de actividad por el paciente ≤ 1 (en escala de 0-10)

Definición basada en un índice

SDAI $\leq 3,3$

La incapacidad funcional se evalúa mediante cuestionarios específicos que valoran la dificultad para realizar actividades cotidianas.

PRONÓSTICO

Tras hacer un diagnóstico correcto de la enfermedad, es muy importante tratar de identificar a los pacientes que podrían sufrir una evolución agresiva de la AR.

Hay que tener en cuenta que la evolución de la enfermedad es muy variable, por lo que conseguir un pronóstico individual es una tarea muy complicada. En la gran mayoría de los pacientes, sigue un curso fluctuante con remisiones parciales y exacerbaciones. Por otro lado, el daño articular debido a la afectación estructural anatómica sigue un curso independiente de la actividad inflamatoria.

A los diez años de evolución de la AR, un 25% de los pacientes tiene limitaciones importantes, un 10% alto grado de incapacidad, un 10% mantiene plena capacidad y el resto desarrolla su actividad diaria y laboral con alguna dificultad. (3)

Diversos factores se relacionan con una peor evolución de la enfermedad, siendo el más importante el mal control de la enfermedad con tratamiento adecuado. Otros factores de mal pronóstico son la positividad del factor reumatoide y los anticuerpos antipéptidos citrulinados, la presencia de erosiones articulares, un número elevado de articulaciones inflamadas al inicio

de la enfermedad, manifestaciones extrarticulares y genotipo DR4. Factores que influyen y no son intrínsecos de la enfermedad son el sexo femenino, la edad y el bajo nivel de estudios. (2)

Aunque los enfermos pueden llegar a una edad avanzada, se ha estimado una tasa de mortalidad estandarizada entre 1,6 y 3, lo que se traduce en una reducción de esperanza de vida de 7 a 10 años. (3)

TRATAMIENTO

Los principales objetivos son: aliviar el dolor, disminuir la inflamación, mantener la capacidad funcional, prevenir la destrucción y controlar las complicaciones sistémicas; obteniendo la remisión de la enfermedad o el menor grado de actividad. La consecución del objetivo se debe sustentar en tres premisas: (10, 11)

- El tratamiento del paciente debe tener como objetivo el mejor cuidado y debe basarse en una decisión compartida entre él mismo y el reumatólogo.
- Los pacientes con artritis reumatoide deberían ser tratados por un especialista en reumatología.
- Esta enfermedad conlleva un gasto muy alto a nivel individual, social y médico, teniendo que ser valorado por el especialista.

El reposo puede ayudar en un momento de brote de la enfermedad, pero nunca se debe tomar como forma de vida, puesto que se ha demostrado que el ejercicio ayuda a disminuir la rigidez, preserva la movilidad y mantiene el tono muscular.

Hay cuatro grupos principales de fármacos: AINE y COXib, glucocorticoides, fármacos modificadores del curso de la enfermedad (FAME) y fármacos biológicos.

En los últimos años se ha cambiado la estrategia terapéutica de la enfermedad por la aparición de nuevos fármacos que modifican la enfermedad.

Tratamiento sintomático

Antiinflamatorios no esteroideos y COXib

Este grupo de fármacos se utiliza para conseguir un alivio inmediato de los síntomas como el dolor o la inflamación que produce la enfermedad. Hay que destacar que no modifican el curso de la artritis reumatoide. Son los fármacos más utilizados por el paciente a lo largo de su vida. (12)

Los AINEs clásicos producen el bloqueo de la actividad de la COX-1. En este grupo de fármacos no se ha encontrado ninguno que sea superior, por lo que se deben individualizar según las tolerancias o preferencias del paciente. Se deben usar a dosis plenas y un tiempo adecuado. Ejemplos de este grupo de fármacos son: ibuprofeno, naproxeno diclofenaco, aceclofenaco e indometacina. Hay que tener en cuenta que pueden presentar efectos secundarios, entre los que hay que barajar el sangrado gastroduodenal.

En los últimos años ha aparecido una nueva familia de antiinflamatorios, que inhiben la COX-2, lo que les confiere un mejor perfil de seguridad gastrointestinal (el riesgo cardiovascular y renal es el mismo que con los clásicos).

Los AINEs deben prescribirse en el inicio de la enfermedad y cuando se introduce un fármaco modificador de la enfermedad nuevo hasta que este tenga pleno efecto. Cuando la enfermedad está controlada deben usarse en mínimas dosis, y si es posible, deben suspenderse. (13)

Glucocorticoides

Los glucocorticoides son muy eficaces como tratamiento sintomático de la enfermedad, pero su uso está limitado por sus numerosos efectos secundarios. Debido a la osteoporosis secundaria que pueden producir, se administran con vitamina D y calcio. A pesar de esta controversia, se utilizan en dosis bajas (no superiores a 10 mg/día) (13) y a la mínima que sea eficaz durante el intervalo hasta conseguir el control de la enfermedad con los fármacos modificadores de la enfermedad.

De este modo, hoy se recomienda el uso de dosis bajas o medias en AR muy activas al inicio de la enfermedad como terapia puente, así como en los brotes agudos.

En caso de manifestaciones extraarticulares como pleuritis o pericarditis se usan dosis intermedias de 15-30mg. La dosis será de 1mg/kg de peso/día

asociados a ciclofosfamida en caso de vasculitis. Nunca deben sustituir al tratamiento con FAME convencionales, sino añadirse al mismo. (13)

En caso de ser utilizados en el tratamiento, deberán ser suspendidos en pauta descendente.

Otra utilidad de estos fármacos es su administración intraarticular para el manejo de articulaciones persistentemente inflamadas a pesar de buena respuesta al FAME. (13) Este tratamiento no puede repetirse antes de los tres meses. Habitualmente se utiliza acetónido de triamcinolona en dosis de 40 mg para una articulación grande, 20 mg para una mediana y 10 mg para las pequeñas. (3)

Fármacos modificadores de la enfermedad (FAME)

Se trata de un grupo de fármacos de acción lenta e inmunomoduladora. Aunque tienen distinta estructura química, distintos mecanismos de acción y un perfil de toxicidad variable, son capaces de disminuir en unas semanas la actividad inflamatoria de la enfermedad y pueden lograr una remisión aparente. Todos estos fármacos necesitan un control riguroso por posibles efectos secundarios. El fracaso en el uso de uno de ellos, no significa la imposibilidad de usar otro fármaco. La elección del más adecuado recae en el juicio del reumatólogo, si bien el más utilizado es el metotrexato.

Deben prescribirse de forma precoz en cuanto se establece el diagnóstico de la enfermedad. (10, 11, 14) Aunque su efecto no se espera hasta pasado un tiempo más o menos largo, por lo que no son de elección para el alivio instantáneo de los síntomas.

Con el tiempo pueden perder eficacia por lo que se opta por el cambio o su uso en combinación de hasta tres fármacos. (3)

Con el manejo adecuado de los FAME de síntesis se puede conseguir remisiones en torno a un 30% de pacientes. Este porcentaje podría ser mayor en pacientes con artritis de inicio. (7)

En los pacientes en que no se consigue la remisión o un estado de baja actividad al cabo de 3 meses, debemos pasar al siguiente escalón terapéutico e iniciar tratamiento con la terapia biológica.

Metotrexato

El metotrexato (agonista del ácido fólico) es el fármaco más usado de este grupo; siendo de primera opción por su perfil de toxicidad aceptable, bajo coste y comodidad. Es un antimetabolito que inhibe competitivamente la dihidrato reductasa (enzima involucrada en la síntesis de ADN y ARN). Disminuye la respuesta inmunitaria, y aunque no se conoce muy bien su mecanismo, reduce la inflamación articular autoinmunitaria a largo plazo. (15) Inicialmente fue utilizado en hematología y oncología. Fue alrededor de los años ochenta cuando se empezó a usar en esta enfermedad.

El metotrexato se recomienda iniciarlo en dosis de 7,5 a 10 mg semanales, aumentando de forma escalonada desde la cuarta semana hasta los 25 ó 30 mg semanales, dependiendo del efecto y la tolerancia.

Aunque tiene mayor biodisponibilidad al ser administrado por vía parenteral, se prefiere reservar esta vía para una mala respuesta o intolerancia digestiva. (15) Algún estudio descriptivo ha demostrado mayor inflamación y erosiones cuando se administra por esta vía. (16)

Se debe administrar ácido fólico (5mg) el día siguiente a la toma de metotrexato para minimizar sus efectos secundarios. (3, 15)

Como efectos secundarios destacan: náuseas o vómitos, úlceras orales, elevación de enzimas hepáticas (presentan mayor riesgo personas obesas, diabéticos, y pacientes con hepatopatía alcohólica o vírica) (15), citopenias o neumopatía intersticial (su presencia se relaciona más con una radiografía de tórax anormal que con pruebas de función respiratoria alteradas). (15) También hay que mencionar que se trata de un fármaco teratogénico, por lo que tanto los hombres como las mujeres deben usar métodos anticonceptivos hasta tres meses después de la finalización con este tratamiento. También se excreta en la leche, contraindicando la lactancia materna. (13)

Está contraindicado en insuficiencia hepática o renal graves, hepatopatía alcohólica, discrasias sanguíneas (leucopenia menor de $3.000/\text{mm}^3$, trombocitopenia menor de $100.000/\text{mm}^3$), síndromes de inmunodeficiencia, edad superior a 70 años (la edad siempre es una contraindicación relativa), neoplasias malignas, infecciones sistémicas agudas o crónicas y pacientes vacunados con microorganismos vivos o atenuados.

Para valorar la toxicidad del fármaco se recomienda hacer un hemograma, medir la creatinina, transaminasas y albúmina al inicio del tratamiento y al aumentar la dosis. Después, se realizará cada mes hasta que se alcance dosis de mantenimiento, pasando entonces los controles a ser cada 3 meses. Para suspender el tratamiento por toxicidad, se valora sobre todo que la AST no supere en tres veces su límite superior de normalidad (se relaciona mejor con

la hepatotoxicidad en la AR) (15). Por otro lado, si lo que aumenta es el cociente de AST/ALT se debe ajustar dosis. Si esta elevación persiste tras la retirada del fármaco, se deberán realizar pruebas para buscar el origen.

Leflunomida

La leflunomida es un agente oral sintético que es antagonista pirimidínico, por lo que inhibe la síntesis de pirimidinas e indirectamente la activación de los linfocitos T. Su metabolito activo tiene una vida media muy prolongada.

Su posología requiere una dosis de carga, que según ficha técnica es de 100mg/día durante 3 días, pero como es muy mal tolerada, se prefiere una dosis de carga de 40 mg/día durante 5 días. (13) La dosis de mantenimiento es de 10-20 mg/día en dosis única.

Tiene un perfil de toxicidad parecido al del metotrexato, pero a diferencia de este, no tiene actividad tóxica pulmonar. Uno de los efectos secundarios más importantes es la hepatotoxicidad cuya aparición es más fácil si se administra juntos a otros agentes hepatotóxicos. Otras reacciones adversas que pueden acontecer son las cutáneas, sobre todo, la estomatitis ulcerativa, las infecciones o las neumonitis. Es un fármaco teratogénico, por lo que se recomiendan medidas anticonceptivas, tanto en varones como mujeres. En caso de embarazo se administra colestiramina en dosis de 8g tres veces al día durante 11 días (lavado del fármaco). (3)

La toxicidad debe ser valorada con un hemograma, creatinina, transaminas y albuminemia mensualmente durante los primeros 6 meses, y posteriormente , cada 3 meses.

Sulfasalazina

Es un aminosalicilato derivado de la mesalazina que actúa como antiinflamatorio intestinal, inmunosupresor u antibacteriano. Su uso es más cotidiano en países anglosajones. (3)

La dosis inicial es de 500mg y se usa una pauta ascendente de 500 mg/semana hasta llegar al 1g/12 horas por vía oral. Si no hay una respuesta suficiente, se puede aumentar hasta los 4 g diarios pero la tolerancia suele ser mala. (13)

Está contraindicada en caso de hipersensibilidad a sulfonamidas y salicilatos; así como en obstrucción urinaria o intestinal, porfiria aguda intermitente y déficit de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa.

Los efectos secundarios más frecuentes son gastrointestinales (náuseas, vómitos y anorexia). También puede aparecer fiebre, mareo, cefalea, tinnitus, tos, prurito, artralgia, proteinuria y leucopenia. Suelen ser poco importantes y no necesitan la retirada del fármaco (3). La toxicidad hematológica se traduce en macrocitosis y anemia megaloblástica.

Son frecuentes sus interacciones medicamentosas, reduciendo el efecto de la digoxina, ciclosporina, ampicilina, neomicina, rifampicina y etambutol; así como el efecto de los anticoagulantes orales por lo que se recomienda su monitorización estrecha.

Puede utilizarse durante el embarazo, pero en la lactancia deberán tomarse precauciones, sobre todo en niños prematuros.

La monitorización del fármaco se realiza con función hepática y hemograma cada mes durante los tres primeros meses y, posteriormente, cada tres meses.

Antipalúdicos

Tanto la cloroquina como la hidroxicloroquina tienen acción lisosomotropa, inhibiendo el procesamiento de antígenos. Ejercen función inmunomoduladora sin producir inmunosupresión.

Ambos fármacos se administran por vía oral: la cloroquina 150 mg diarios y la hidrociloquina se inicia con 200 mg/12 horas hasta conseguir efecto terapéutico deseado.

Su principal efecto adverso es la aparición de depósitos corneales y la maculopatía pigmentaria (este efecto es menor en la hidrociloquina). Otros efectos secundarios son erupciones cutáneas, síntomas gastrointestinales y neurológicos menores. En raras ocasiones, producen citopenias, miopatía, exacerbación o precipitación de porfiria y psoriasis.

Se recomienda una valoración oftalmológica previa al tratamiento en pacientes mayores de 65 años y una revisión cada 6-12 meses, puesto que la aparición de la maculopatía está relacionada con la dosis del fármaco y se detiene con la suspensión si se diagnostica en etapas iniciales.

Debe administrarse con precaución en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa y en pacientes con trastornos neurológicos. Aunque atraviesan la barrera placentaria y se excreta en la leche materna, son seguros tanto en el embarazo como en la lactancia.

Aurotiomalato sódico

Es una sal de oro que se fija a los macrófagos impidiendo la fagocitosis y la actividad enzimática lisosomal, con lo que evita la liberación de los mediadores de la inflamación. Los primeros ensayos clínicos en la AR fueron llevados a cabo en 1927 (Laude) y 1935 (Forestier). (17) Actualmente, este fármaco ha caído en desuso en favor de los otros FAME, pero sigue siendo de utilidad en casos de contraindicación o no eficacia de estos.

La dosis inicial es de 10 mg para comprobar la tolerancia. La segunda dosis será de 25 mg y la tercera y siguiente de 50 mg semanales hasta llegar a una dosis acumulada de 1g. Su administración es semanal por vía intramuscular. Una vez alcanzado el efecto, se trata de disminuir la dosis o espaciar los intervalos.

Está contraindicado en: insuficiencia renal o hepática grave, discrasias sanguíneas, fibrosis pulmonar, enterocolitis necrotizante y dermatitis exfoliativa.

Los efectos secundarios que presenta este fármaco son uno de los principales motivos de abandono del tratamiento. Hasta el 50% de los pacientes presentan estos efectos adversos, que, si bien no son graves, son molestos para él. (17) Los más frecuentes son las reacciones cutáneas, seguidos de los gastrointestinales, los hepatobiliares y la proteinuria (puede situarse en rango nefrótico).

Las sales de oro atraviesan la placenta y se secretan por leche materna por lo que, aunque no se han demostrado malformaciones fetales, no se recomienda su uso durante estos periodos. (17)

La toxicidad del fármaco se valora con hemograma y urinoanálisis basal, cada quince días durante los tres primeros meses y, posteriormente, previo a cada administración.

Otros

Ciclosporina A, aziatoprina y ciclofosfamida son fármacos que se usan de manera anecdótica en la práctica clínica actual por sus efectos secundarios (la ciclofosfamida se usa en casos de vasculitis reumatoide). (3, 10)

Agentes biológicos

Los agentes biológicos fueron introducidos en el tratamiento de la artritis reumatoide en 1997 (2000 en España). El desarrollo de estos fármacos ha ayudado al control temprano de la inflamación y a detener el progreso del daño articular. Este nuevo grupo de medicamentos se ha convertido en la alternativa al tratamiento utilizada tanto en América como en Europa. (18)

Están indicados, solos o combinados con metotrexato, cuando ha fracasado el tratamiento estándar con uno o más inmunomoduladores del grupo anterior, utilizados a dosis plenas y durante un tiempo suficiente, o en casos de enfermedad agresiva. Hay que destacar que la falta de estudios clínicos comparando la eficacia de la terapia biológica frente a los FAME y su elevado precio, hace que su uso no sea la primera opción de tratamiento.

Hay que tener en cuenta que antes de empezar cualquier tratamiento con uno de estos fármacos, debemos llevar a cabo una serie de medidas: (3, 13)

- Descartar infección activa, cáncer, insuficiencia cardíaca, citopenia, enfermedad desmielinizante o comorbilidad relevante. El mero hecho de haber tenido una neoplasia a anterior, contraindica el tratamiento (deben pasar 5 años libres de enfermedad).
- Descartar contacto reciente con pacientes con tuberculosis.
- Realizar las siguientes pruebas complementarias:
 - Hemograma, bioquímica.
 - Serología VHB, VHC, VIH.
 - Radiografía de tórax.
 - Mantoux y Booster. Si es positiva está indicada la quimioprofilaxis con isoniacida durante 9 meses y un mes después es posible comenzar el tratamiento, siempre con una estrecha vigilancia por una posible reactivación tuberculosa. (19) Recientemente, se está implantando la utilización del quantiFERON® en España como cribado.
- Medidas preventivas:
 - Vacuna antineumocócica y antigripal.
 - Valorar vacunación contra VHB, *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus*.
 - Valorar tratamiento antiviral si VHB, siempre deberá ser controlada a enfermedad por hepatólogo y valorar con este riesgo-beneficio.
 - Evitar vacunas con gérmenes atenuados o vivos.
- Desaconsejar embarazo o lactancia. Si está en tratamiento, valorar suspensión temporal.

- Cirugía mayor electiva: Suspender temporalmente en perioperatorio (15 días antes).

Durante el tratamiento hay que hacer hemograma y bioquímica general mensual durante los tres primeros meses y posteriormente cada 3 meses.

Pueden inducir enfermedades autoinmunes, enfermedad pulmonar intersticial y pancitopenia. No existe información suficiente sobre su seguridad a largo plazo en cuanto al desarrollo de cáncer. Aproximadamente el 40% de los enfermos abandona el tratamiento en los primeros años.

Dentro de los terapias biológicas aprobadas en la actualidad para el tratamiento de la AR, disponemos de 6 grupos diferenciados: fármacos neutralizantes del factor de necrosis tumoral (TNF) o anti-TNF, rituximab, abatacept, tocilizumab y anakinra. (7) Se suelen combinar con metotrexato para evitar la formación de anticuerpos.

Anti-TNF

Son fármacos cuyo principal mecanismo de acción es neutralizar los efectos del TNF, uniéndose al TNF α soluble bloqueando su receptor.

Se utilizan en la AR activa cuando la respuesta a FAME ha sido inadecuada y suelen usarse en combinación con metotrexato.

La posología y alguna característica especial de cada fármaco aparecen a continuación:

- Infliximab: Es un anticuerpo monoclonal híbrido (murino y humano). Se administra por vía venosa durante 2 horas en dosis 3/mg/kg de peso. Después se administra a la segunda y sexta semana siguiente y finalmente cada ocho semanas. Se puede aumentar la dosis o acortar el intervalo en caso de no alcanzar la respuesta deseada.
- Etanercept: Es un dímero proteico de fusión que impide la unión del TNF a la célula. Se administra en dosis de 50 mg una vez a la semana.
Adalimumab: Es un anticuerpo monoclonal humano que se administra por vía sub cutánea en dosis de 40 mg cada quince días.
- Golimumab: Dosis de 50 mg por vía subcutánea mensual.
- Certolizumab pegilado: Vía subcutánea inicial de 400 mg cada 15 días seguidas de 200 mg cada 15 días.

No hay estudios cuyo principal objetivo sea evaluar la eficacia de cada anti-TNF para lograr la remisión, aunque en algunas bases de datos (DANBIO) se observó que pacientes tratados con adalimumab alcanzaban con mayor frecuencia la remisión frente a infliximab. (18)

En una revisión sobre la eficacia de los tres primeros aprobados, concluyen que la eficacia de cada uno de ellos en monoterapia es similar a la del metotrexato en monoterapia; mientras que la combinación de un anti-TNF con metotrexato es superior en eficacia y disminución de la progresión radiológica con respecto a metotrexato o anti-TNF en monoterapia. (20)

Hay varios estudios (Hyrich, Mancarella y Burmester) donde se ha relacionado el género masculino como un biomarcador asociado a la remisión de la enfermedad en tratamiento con estos fármacos. Otros factores epidemiológicos como el hábito tabáquico, el consumo de alcohol y el nivel de estudios no han mostrado diferencias significativas al haber iniciado tratamiento con fármacos anti-TNF.

En cuanto a los biomarcadores clínicos de remisión, solo se ha objetivado una asociación significativa con la actividad de la enfermedad determinada por el índice DAS28 en la semana basal. Cuanto menor es el valor de esta al inicio del tratamiento, mayor es la posibilidad de alcanzar la remisión a las doce semanas de seguimiento. (18)

Rituximab

Se trata de un anticuerpo híbrido que produce la destrucción de células B por diversos mecanismos, inhibiendo sus principales funciones: formación de anticuerpos, producción de citoquinas, presentación de antígenos y regulación de las funciones de las células T directamente o a través de los macrófagos. (21)

Produce citotoxicidad a tres niveles. Inicialmente, toxicidad celular dependiente de anticuerpos: en este proceso las células efectoras del sistema inmune se activan tras la unión a la región Fc del rituximab, liberando gránulos citotóxicos que destruyen las células que están recubiertas por este. Posteriormente, citotoxicidad dependiente del complemento: ocurre tras la activación del complemento sérico cuando el anticuerpo se ha unido a las células B. En este proceso participa la porción constante de la IgG. Este mecanismo es por el que se eliminan las células B periféricas, por lo que los efectos secundarios están en relación con él. Por último, produce apoptosis mediada por la propia célula. La fagocitosis de los restos apoptóticos hace que la respuesta inflamatoria no se promueva.

Está dirigido selectivamente contra los linfocitos CD20, produciendo una profunda depleción de estos. Este efecto es prolongado en sangre periférica.

Su administración suele ser conjunta con el metotrexato a la dosis de un gramo por vía intravenosa, repitiéndola a las dos semanas. Esta posología se puede repetir a los 6 o 12 meses en función de la respuesta.

Se debe realizar administración simultánea de metilprednisolona, paracetamol y dexclorfeniramina para reducir las reacciones a la infusión.

Un efecto secundario grave que se ha notificado es la encefalopatía multifocal progresiva. Su monitorización se basa en hemograma mensual los tres primeros meses y, posteriormente, cada tres.

Debemos considerar su administración en enfermedad cardíaca grave, determinar niveles de inmunoglobulinas e interrumpirlo un año antes del embarazo. (14)

Abatacept

Es una proteína de fusión moduladora que actúa inhibiendo la coestimulación de linfocitos T. Bloquea la unión específica de los receptores CD80/CD86 de las células presentadoras de antígeno al CD28 del linfocito T (señal 2 de la respuesta inmune). Esta acción inhibe la proliferación de las células T, por lo que los mediadores inflamatorios se normalizan. (7)

Debe administrarse junto a metotrexato. Está indicado en AR activa tras respuesta insuficiente a FAME y anti-TNF. (7, 10, 11)

Se administra una dosis de 500 mg a 1000 mg en función del peso por infusión intravenosa. Se repite a las dos semanas y sucesivamente cada 4. También puede administrarse por vía subcutánea tras la primera infusión venosa. En este caso la dosis es de 125 mg/semana.

Las reacciones adversas más frecuentes son las alérgicas a la infusión, cefaleas y náuseas.

La tasa de infecciones es menor que con otros biológicos (debido a su mecanismo de acción). En pacientes con AR y enfermedad pulmonar obstructiva crónica se ha visto mayor tasa de infecciones pulmonares graves, por lo que se recomienda una vigilancia estrecha en estos casos. (7)

También es una molécula antiosteoclastogénica que se une directamente a las células precursoras del osteoclasto inhibiendo su diferenciación, lo que podría suponer un efecto antiosivo en la enfermedad. De hecho los enfermos tratados con este fármaco tienen tendencia a disminución del receptor activador del factor nuclear NF.κB (RANK), así como de su ligando (RANKL) en la membrana sinovial, produciendo una mejoría radiológica por el aumento de la osteoprotegerina.

Además, suprime la migración folicular de las células T específicas de antígeno y, consecuentemente, la colaboración entre la célula T folicular y la célula B en el ganglio linfático. Por consiguiente, podría dar lugar al descenso de los anticuerpos.

Anakinra

Es un antagonista recombinante del receptor humano para la interleucina 1. Actualmente, está prácticamente en desuso por la necesidad de administrarse diariamente y por alternativas más eficaces. Se ha demostrado una menor eficacia en la AR que los otros anti-TNF.

Debe administrarse con metotrexato en una dosis de 100 mg por vía subcutánea. Está contraindicado en insuficiencia renal avanzada y si existe hipersensibilidad a alguno de sus excipientes y proteínas derivadas de *Escherichia coli*.

El efecto secundario más frecuente es la reacción en el lugar de inyección que puede obligar a suspender el tratamiento. También se asocia a un aumento del riesgo de infección y neutropenia.

Debe monitorizarse mediante hemograma mensual los 6 primeros meses y posteriormente trimestralmente; además del aclaramiento renal cada 6 meses.

Este fármaco parece tener una tasa mayor de remisión en el síndrome de Still del adulto frente a los anti-TNF (80% frente al 25%). (22)

Tocilizumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a los receptores de IL-6, tanto solubles, como a los unidos a la membrana celular, e inhibe su señalización.

Está indicado en combinación con metotrexato o en monoterapia en caso de respuesta inadecuada al tratamiento inicial.

Su administración es por vía intravenosa en dosis de 8/mg/kg de peso (mínimo de 480mg) cada cuatro semanas. También existe la posibilidad de usar vía subcutánea en una dosis de 162mg cada semana.

Los efectos adversos más frecuentes son las infecciones respiratorias de vías altas, la cefalea y la hipertensión. Otros efectos menos frecuentes son la aparición de neutropenia, trombocitopenia, elevaciones de transaminasas y alteración del perfil lipídico. Cuidado especial en pacientes con antecedentes de ulceración intestinal o diverticulitis.

La toxicidad se monitoriza con analítica básica, creatinina y transaminasas cada 4-8 semanas los seis primeros meses de tratamiento y después cada 12.

Tofacitinib

Pertenece a un nuevo grupo de fármacos para el tratamiento de la AR que actúa inhibiendo las quinasas. Estas enzimas son importantes en la señalización intracelular, sobre todo la familia Janus cinasas (JAK1, JAK 2, JAK3 y TYK2) que están en relación con ciertas citoquinas de la regulación inmunitaria. Este fármaco se utilizó inicialmente para la inmunosupresión en el trasplante.

Su administración es por vía oral, lo que lo convierte en el primer fármaco modificador de la enfermedad que se puede introducir por esta vía. Su dosis es de 5 mg cada doce horas. (23)

Ha demostrado en ensayos clínicos una eficacia muy temprana en asociación con metotrexato y en pacientes con respuesta inadecuada a los anti-TNF, así como enlentecimiento en la progresión del daño estructural. (24)

Como efectos secundarios más frecuentes destacan la hipercolesterolemia, las infecciones respiratorias superiores y las nasofaringitis. También se ha descrito un incremento en infección por el virus herpes zóster. Aunque su relación con la reactivación de la tuberculosis no está todavía clara, las medidas que se toman en el resto de fármacos biológicos, se ha extendido para el tofacitinib.

Ha sido el último fármaco aceptado para el tratamiento de la AR, por lo que su monitorización y efectos a largo plazo no están todavía muy claros. Su uso no está todavía aprobado en España.

Recomendaciones terapéuticas generales

Los pacientes con AR deben mantener una serie de medidas higiénico-dietéticas, así como evitar el estrés físico y psíquico y guardar reposo nocturno. De igual modo, conviene realizar ejercicio físico regular y mantener un peso adecuado a sus características.

Se recomienda la vacunación de la gripe y antineumocócica cada cinco años.

Terapia física

Desde el momento del diagnóstico se recomienda ejercicio físico aeróbico, inicialmente supervisado para individualizarlo y adaptarlo al grado de preparación física y a la afectación específica de cada paciente. Este ejercicio debe combinarse con fortalecimiento muscular y mejora de la flexibilidad.

La combinación de termoterapia, ejercicios activos, y la terapia pasiva pueden disminuir el dolor de forma puntual. (7)

En fases de inflamación activa se pueden emplear ortesis estáticas a tiempo parcial o todo el día en casos graves. En casos de enfermedad avanzada se puede valorar ayudas técnicas para tareas más relevantes.

La fisioterapia y la terapia ocupacional son útiles si hay limitación funcional relevante. (3)

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico es de máxima importancia en caso de lesiones articulares irreversibles, con dolor incapacitante y si aparecen complicaciones neurológicas potencialmente graves. Se debe priorizar la valoración clínico-funcional sobre la radiológica.

Antes de usar esta vía de tratamiento, se debe considerar la calidad ósea, el grado de motivación y la estimación de la modificación de la situación.

La prótesis articular es el método quirúrgico más eficaz para detener la progresiva pérdida de la capacidad funcional. La artroplasia total de rodilla y de cadera mejoran el dolor y capacidad funcional. La sinovectomía produce una mejoría a corto plazo en las articulaciones. Se usa en caso de afectación de los tendones.

La resección de las cabezas de los metatarsianos es un recurso útil cuando hay dolor persistente en esa zona.

La fijación de la columna cervical está indicada en casos de complicaciones neurológicas debidas a luxación atlantoaxoidea.

MANEJO DEL PACIENTE (ilustración 6)

Como norma general, actualmente, debemos diferenciar entre artritis de reciente comienzo (menos de dos años del diagnóstico y cuyo objetivo es la remisión completa) y la AR evolucionada (más de dos años del diagnóstico). En este último caso, aunque lo mejor siempre sería la remisión completa, se acepta un estado de baja actividad de la enfermedad. (10, 13, 14)

Inmediatamente, tras el diagnóstico de AR, el paciente debe ser tratado adecuadamente. Para ello, el reumatólogo debe prescribirle un fármaco modificador de la enfermedad. Los controles al principio serán cada uno o tres meses y cuando la enfermedad se estabilice cada tres meses.

En la Guía Clínica de la EULAR (European League Against Rheumatism) (ilustración) se recomienda el uso de metotrexato en monoterapia combinado con corticoides durante el menor tiempo posible. Si existen contraindicaciones o intolerancias a este fármaco, la pauta sería con otros FAMES sintéticos a los que se podría añadir también corticoides. Como alternativa a esta monoterapia está aceptado el uso de FAME sintéticos combinados (siempre usando el metotrexato en combinación con leflunomida, sulfasalazina e hidrocloroquina, con o sin corticoides). En este momento deberemos, hacer controles cada uno o tres meses para ver si el paciente entra en remisión. Si en tres meses no hay ningún cambio, o a los seis meses tras el inicio del tratamiento no se alcanza el objetivo, habiendo usado el fármaco a dosis plenas el tiempo correspondiente, deberemos pasar al siguiente nivel de tratamiento.

En caso de ausencia de respuesta al primer tratamiento, deberemos ver qué factores pronósticos presenta nuestro paciente:

- El paciente no presenta factores de mal pronóstico (FR positivo, anticuerpos citrulinados, erosiones...), se recomienda el uso de otro fármaco sintético distinto. Evaluaremos la respuesta a este fármaco de la misma forma que en el escalón anterior y, si esta es negativa hay que plantear el uso de un fármaco biológico (preferiblemente un anti-TNF) asociado a metotrexato. Si esta combinación tampoco consigue la remisión, deberemos cambiar a otro fármaco anti-TNF o a otro grupo de biológicos, ambos asociados a metotrexato. Como última posibilidad si no hay respuesta, se aconseja el uso de tofacitinib asociado a metotrexato (en España no autorizado).
- El paciente presenta alguno de los factores de mal pronóstico. En este caso se puede pasar directamente al uso de biológico con metotrexato (se recomienda empezar antes con un anti-TNF). Después el algoritmo terapéutico es el mismo que en el caso anterior.

Una vez conseguida la remisión del paciente (DAS 28 menor de 2,6) durante más de seis meses, se puede plantear bajar la dosis del agente biológico; si se consigue un excelente control de la AR, se podría plantear una disminución del metotrexato, pero este paso no está universalmente aceptado.

En cuanto a la ACR (American College of Rheumatology), hace un manejo del paciente muy parecido a la EULAR pero, hace una diferencia entre artritis temprana (menos de 6 meses desde el diagnóstico) y AR establecida (más de 6 meses). Una diferencia de esta guía es que ante el fracaso del metotrexato como primer fármaco, se puede pasar a un biológico o tofacitinib si se trata de un paciente con AR establecida. Otra diferencia es que, en cualquier terapia con biológicos, no se recoge el uso recomendado de metotrexato, aunque sí que se posibilita su uso.

Al alcanzar la remisión, tampoco recomienda la retirada del tratamiento, aunque sí intentar disminuir la dosis de cualquier fármaco para disminuir toxicidades.

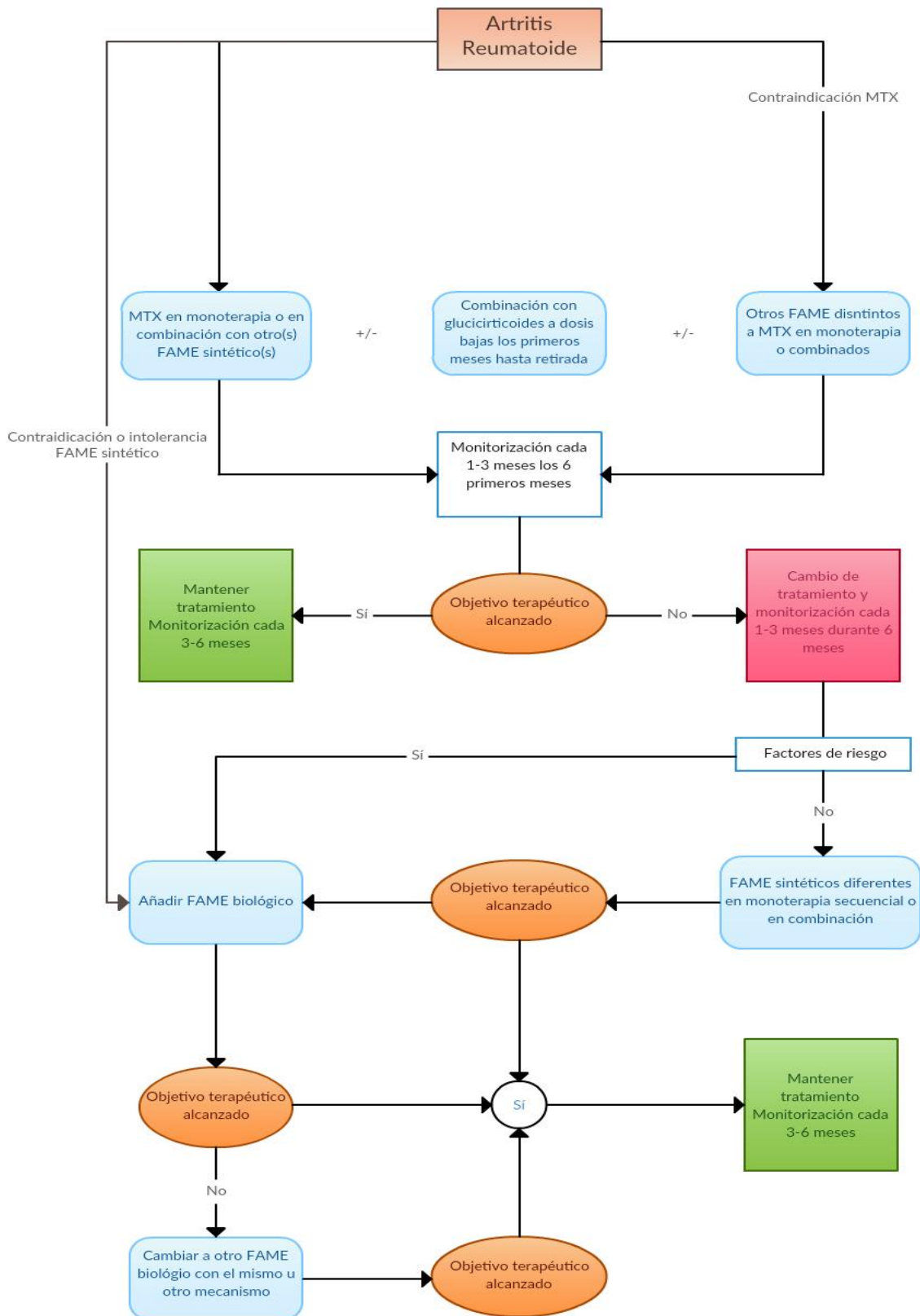


Ilustración 6. Modificado Sanmarti R, Garcia-Rodriguez S, Alvaro-Gracia JM, Andreu JL, Balsa A, Caliz R, et al. Actualización 2014 del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. Reumatol Clin. 2015; 11(5): 279-94.

CONCLUSIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica, lo que significa que el paciente debe convivir con ella toda la vida. Para conseguir que haya una evolución menos agresiva e incapacitante para el paciente es muy importante el diagnóstico y tratamiento precoz. La aplicación de los nuevos criterios diagnósticos elaborados conjuntamente entre la EULAR y la ACR (2010) ha ido encaminada en esta dirección, permitiendo la detección temprana de la AR. De igual modo, tratando la enfermedad desde el momento inicial, el paciente podrá obtener una buena calidad de vida, objetivo imprescindible en cualquier enfermedad. El tratamiento precoz se instaura con el objetivo de que no se desarrollen deformidades físicas ni erosiones que puedan condicionar la forma de vida del paciente.

Pero si hay un aspecto de la enfermedad que en estos últimos años ha supuesto una auténtica revolución, es el campo del tratamiento. La aparición de las terapias biológicas ha mejorado el pronóstico de la enfermedad. Estos fármacos han surgido como una alternativa para pacientes que, o bien desarrollaban una intolerancia a los FAME clásicos, o no conseguían la remisión de la enfermedad con estos fármacos. Por lo tanto, el tratamiento con estos nuevos agentes ha permitido que un mayor número de enfermos se encuentren asintomáticos y que la progresión de la AR se detenga.

Sin embargo, el uso de esta nueva terapia no es inocuo. Es muy importante saber qué antes de empezar cualquiera de estos tratamientos debemos investigar si el paciente tiene alguna enfermedad que pueda reactivarse con estos fármacos y, en consecuencia, contraindicar su uso. Además, al ser fármacos de tan reciente aparición, no disponemos de estudios a largo que evalúen la seguridad o la aparición de efectos adversos.

Más recientemente, se ha abierto una nueva línea de investigación al incluir en el tratamiento fármacos que inhiben la respuesta inmune de la enfermedad por otras vías aun no explotadas como son las enzimas JAK.

Por tanto, esta nueva terapéutica ha supuesto un gran avance que permite un mejor control clínico del paciente y un menor número de hospitalizaciones, bajas e incapacidades laborales. Todo esto, a largo plazo, mejora la calidad de vida del paciente y disminuye el gasto sanitario.

Por último, debemos recordar que el tratamiento de esta enfermedad siempre deberá ser individualizado para cada paciente y además de ser adecuado, el paciente tiene que estar de acuerdo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Laffón Roca, A. Artritis reumatoide. En: Blanco García FJ, editor. Manual SER de las enfermedades reumáticas. 4ª ed. Madrid: Médica Panamericana; 2004. p. 169-79.
2. Barbadillo Mateos C. Artritis reumatoide (I). Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado 2013;11(30):1841-1849.
3. Tena Marsá X, Antón López J, Olivé Marqués A. Enfermedades difusas del tejido conectivo. Artritis Reumatoide. En: Farreas P, Rozman C. Medicina Interna. 17ª ed. Barcelona: Elsevier; 2012. p. 934-41.
4. Lundström E, Källberg H, Alfredsson L, Klareskog L, Padyukov L. Gene-environment interaction between the DRB1 shared epitope and smoking in the risk of anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis: all alleles are important. Arthritis Rheum. 2009; 60(6): 1597-603.
5. Whiting PF, Smidt N, Sterne JAC, Harbord R, Burton A, Burke M, et al. Systematic Review: Accuracy of Anti-Citrullinated Peptide Antibodies for Diagnosing Rheumatoid Arthritis. Ann. Int. Med. 2010; 152(7):456-64.
6. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum. 2010; 62(9): 2569-81.
7. Castañeda S, Martínez Calatrava MJ, Herrero-Beaumont G. Disyuntivas en el tratamiento de la artritis reumatoide: razones para el uso de abatacept. Rev Clin Esp. 2012; 212(5): 244-54.
8. Gómez A. Nuevos criterios de clasificación de artritis reumatoide. Reumatol Clin. 2011; Supl 3: 33-37.
9. Balsa A. Definiendo la remisión en la artritis reumatoide: nuevos criterios de la ACR/EULAR. Reumatol Clin. 2011; 6 Supl 3: 12-5.
10. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid

- arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(3): 492-509.
11. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Jr., Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. (2016), 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology* , 68: 1–26. doi: 10.1002/art.39480
 12. Martín Mola E. Tratamiento de la artritis reumatoide. En: Blanco García FJ, editor. *Manual SER de las enfermedades reumáticas*. 4ª ed. Madrid: Médica Panamericana; 2004. p. 180-6.
 13. Méndez Perles C, Andreu Sánchez JL, García-Magallón B, Sangüesa Gómez C. Artritis reumatoide (II). *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* 2013;11(30):1850-1855.
 14. Sanmartí R, García-Rodríguez S, Alvaro-Gracia JM, Andreu JL, Balsa A, Caliz R, et al. Actualización 2014 del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2015; 11(5): 279-94.
 15. Hernández-Baldizón S. How to effectively use methotrexate in rheumatoid arthritis?. *Reumatol Clin*. 2012; 8(1): 42-5.
 16. Blanco FJ, Ballina J, Carbonell J, Martín-Mola E, Tornero J, Ramírez E, et al. Descriptive study of the use of DMARD in patients with rheumatoid arthritis or persistent arthritis who start drug treatment in Spain (FIRST). *Reumatol Clin*. 2011; 7(2): 88-93.
 17. Sociedad Española de Reumatología. Qué Es? Las sales de oro. [Folleto]; 2015.
 18. Acosta Colman I, Ávila Pedretti G, Marsal S. Biomarcadores clínicos de remisión en pacientes con artritis reumatoide tratados con anti-TNFα. *Rev. parag. reumatol*. 2015; 1(1): 30-9.
 19. Garrido López BC, Navarro Compain MV, Navarro Sarabia F. Vacunas y quimioprofilaxis en artritis reumatoide: ¿podría plantearse un calendario de vacunación?. *Reumatol Clin*. 2011; 7(6): 412-6.

20. Donahue K, Gartlehner G, Jonas D, Lux L, Thieda P, Jonas BL, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2008; 148(2): 124-34.
21. Velloso Feijoo ML. Análisis descriptivo de efectividad y seguridad de una serie de pacientes con artritis reumatoide, tratada con ciclos sucesivos de rituximab [tesis doctoral]. Sevilla: Universidad de Sevilla; 2015.
22. Narula N, Narula T, Abril A. Seizing the clinical presentation in adult onset Still's disease. An extensive literature review. *Autoimmun Rev.* 2015; 14(5):472-7.
23. Tofacitinib : drugs.com, Tofacitinib Dosage Guide with Precautions[sede Web]. Auckland: drugs.com; 2000 [actualizado el 1 de abril de 2016, acceso 19 de abril de 2016]. Disponible en: <http://www.drugs.com/dosage/tofacitinib.html>
24. Salgado E, Ramon Maneiro J. Nuevas terapias para la artritis reumatoide. *Med Clinica.* 2014;143(10):461-6.