

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Artritis reumatoide, epidemiología, fisiopatología, criterios diagnósticos y tratamiento

Rheumatoid arthritis, epidemiology, physiopathology, diagnosis criteria and treatment.

D. Gamero García^{a,*}

Recibido: 25 de julio de 2018

Aceptado: 16 de octubre de 2018

KEY WORDS:

Antibodies;
Inflammation;
Methotrexate;
Anti-CCP; IL17.

RESUMEN

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune inflamatoria sistémica crónica, que cursa con inflamación persistente de la membrana sinovial articular. Con el tiempo, pueden aparecer: erosión ósea, destrucción del cartílago articular y la pérdida completa de la integridad de la articulación. Por último, pueden afectarse diversos órganos y sistemas. La inflamación de las articulaciones de los pies, manos, rodillas y en general cualquier articulación (poliarticular), son de característica simétrica y elevado deterioro funcional. La AR se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos, como el factor reumatoide (FR) y los anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP).

Sin tratamiento, dentro de los 3 años de realizado el diagnóstico, el 20 al 30% de las personas con AR llegan a la discapacidad permanente. Pacientes con sinovitis de más de 6 semanas son más propicios a desarrollar una enfermedad progresiva y no un proceso autolimitado. Las nuevas terapias biológicas han transformado radicalmente la evolución de la enfermedad, permitiendo a los pacientes mantener su independencia funcional y mejorando su calidad de vida.

ABSTRACT

The rheumatoid arthritis (RA) is a chronic systemic inflammatory autoimmune disease, which presents with persistent sinovial joint inflammation. Over time, can appear bone erosion, joint cartilage destruction and the complete loss of joint integrity. Finally, various organs and systems can be affected.

Joint inflammation of feet, hands, knees and in general any joint (polyarticular), are symmetrical and have high feature of functional impairment. The RA is characterized by the presence of autoantibodies, rheumatoid factor (RF) and Anti- Cyclic citrullinated protein antibodies (anti-CCP). Without treatment, within those 3 years of the diagnosis has been made, 20 - 30% of people with AR come to permanent disability. Patients with synovitis of more than 6 weeks are more conducive to develop a progressive disease and not a self-limiting process. New biological therapies have radically transformed the progression of the disease, allowing patients to maintain their functional independence and improving their life quality.

PALABRAS CLAVE:

Anticuerpos;
Inflamación;
Metotrexate;
Anti-CCP; IL17.

^a Universidad Autónoma del Estado de México, México.

* Autora para correspondencia: diana_2592@hotmail.com.

INTRODUCCIÓN

La AR es una enfermedad de tipo inmunopatológico que produce dolor, deformidad y dificultad para el movimiento, además, puede afectar otras partes del organismo. Es una enfermedad crónica, aunque con un tratamiento adecuado se consigue un buen control en la mayoría de los casos. Las molestias y limitaciones que ocasiona la artritis reumatoide varían mucho de un enfermo a otro, de tal suerte que no hay dos enfermos iguales.

La AR es una de las más de 100 enfermedades reumáticas existentes, con un pronóstico y un tratamiento específicos, por lo que el diagnóstico ha de ser preciso (realizado o confirmado por un reumatólogo). La artritis reumatoide es frecuente, ya que en nuestro entorno la padece una de cada 200 personas (200.000 afectados en España). Es más frecuente en mujeres, sin embargo, también afecta a varones. No es una enfermedad propia de la edad avanzada y aunque puede aparecer en ancianos se presenta con mayor frecuencia entre los 45 y los 55 años. Asimismo, una forma muy similar de artritis puede afectar a los niños.

JUSTIFICACIÓN

El presente artículo se realiza por la necesidad de esclarecer los puntos más importantes sobre una enfermedad ya existente, pero de la que ha aumentado la incidencia en los últimos años.

Debido a que es una enfermedad de difícil diagnóstico oportuno y manejo en el primer nivel de atención, lo cual produce retardo en el inicio de tratamiento adecuado y por consiguiente los pacientes presentan evolución avanzada al momento del diagnóstico. Pacheco menciona que “las enfermedades reumatológicas son de gran impacto personal. En el aspecto físico pueden provocar dolor crónico, limitaciones, invalidez, disminución de las expectativas de vida, compromiso de órganos vitales y aumento de la mortalidad”.¹ Esto expresa el gran impacto en la calidad de vida de los pacientes que padecen esta enfermedad y la necesidad de un diagnóstico y tratamiento temprano.

De acuerdo a la terapéutica de la AR nos enfocamos al uso de fármacos de primera línea, así como sus ventajas y desventajas contra fármacos de segunda línea. Se discute el uso de AINES, modificadores de la enfermedad y terapia biológica.

EPIDEMIOLOGÍA

La artritis reumatoide afecta a aproximadamente el 0.5% de la población, es más frecuente en mujeres que en hombres a razón de 7:1. Delgado menciona que “la artritis reumatoide es una enfermedad articular autoinmune, inflamatoria y crónica, que afecta principalmente a las mujeres”.² Puede ocurrir a cualquier edad con un pico de incidencia entre los 30 y 60 años, con una media a los 41.5 años. Son factores predisponentes: sexo femenino, antecedentes familiares de AR, edad avanzada, exposición a los silicatos y tabaquismo. En cambio, el consumo elevado de vitamina D, té y el uso de anticonceptivos orales se asocian una disminución del riesgo de AR. Tres de cuatro mujeres con AR mejoran su enfermedad durante el embarazo, pero con frecuencia se produce la recurrencia posterior al parto.

FISIOPATOLOGÍA

Pacheco menciona que “la fisiopatología de la AR es heterogénea y multifactorial. En ella, se combinan factores genéticos, hormonales, ambientales y autoinmunitarios”.³ Se esclarece que una enfermedad autoinmune es causada por el sistema inmunitario, que ataca las células del propio organismo. En este caso, dicho sistema se convierte en el agresor y ataca al organismo, en vez de protegerlo. Existe una respuesta inmune exagerada contra sustancias y tejidos que normalmente están presentes en el cuerpo. Están relacionadas con el reconocimiento proteico entre las superficies de las membranas celulares del sistema inmunitario. Así, cuando las glucoproteínas de reconocimiento no coinciden, el sistema inmunitario comienza a atacar al propio organismo. Por tanto, la causa tiene que ver a veces con la predisposición o mutaciones genéticas que codifican proteínas diferentes, bien en las células inmunitarias o en las orgánicas.

En la AR, aunque el trastorno es de causa desconocida, la autoinmunidad juega un papel primordial en su origen, en su cronicidad y progresión. La enfermedad se asocia con la presencia de autoanticuerpos (particularmente el factor reumatoide y los anticuerpos antipeptidos cíclicos citrulinados).

El proceso inflamatorio está mediado por mediadores solubles, en su mayoría citocinas, factores de crecimiento y quimiocinas, cuyo efecto final es la destrucción del cartílago y el hueso subyacente, así como diversas manifestaciones extraarticulares.

Las citocinas son glucoproteínas de bajo peso molecular, vida media corta, producidas principalmente por las células del sistema inmunológico, células de otros tejidos, y son mediadores de la transmisión

de señales intercelulares. En la membrana sinovial se produce una infiltración por células inflamatorias, entre las que los linfocitos Th17 secretan la citosina IL-17 que parece desempeñar un papel iniciador al interactuar con células dendríticas, macrófagos y linfocitos B. Los macrófagos secretan el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) y la IL-1, implicadas en la perpetuación de la inflamación crónica en la AR.

Los fibroblastos sinoviales son activados por el microambiente local y posteriormente adquieren un fenotipo pseudo-maligno con regulación de oncogenes, inhibición de la apoptosis y secreción de citocinas, quimiocinas, metaloproteinasas de la matriz y catepsinas, que median el proceso inflamatorio crónico y catalizan la destrucción articular.

Por último, a nivel articular se produce una activación e hiperplasia de los mastocitos. El pannus invade y destruye el cartílago articular adyacente. Los osteoclastos del hueso periarticular conducen a la resorción y forman las erosiones óseas. La angiogénesis o neovascularización a partir de vasos preexistentes es un proceso precoz y crítico que depende de la activación, migración y proliferación de células endoteliales, donde la IL-17 tiene un papel importante, ya que potencia la actividad de otras citocinas proinflamatorias, estimula la diferenciación de los osteoclastos e induce la degradación directa de los proteoglicanos del cartílago.

La AR afecta también otros órganos o sistemas, induciendo inflamación y fibrosis, arteriosclerosis precoz o manifestaciones sistémicas (astenia marcada, anemia, anorexia y osteoporosis). El TNF-alfa es un estímulo importante para las células productoras de mediadores inflamatorios (citocinas, metaloproteinasas, óxido nítrico, prostaglandina E2, etc.), mientras que la IL-1 media la destrucción de cartílago y hueso (a través de la secreción de metaloproteinasas, disminución de la síntesis de glucosaminoglicanos, etc.). Las terapias biológicas de hoy en día van dirigidas principalmente al TNF-alfa y la IL-1.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Criterios de la ARA para la clasificación de AR 1987:

1. Envaramiento matinal >1 hora.
2. Artritis en 3 o más articulaciones.
3. Tres o más de las siguientes articulaciones con derrame articular o tumefacción de tejidos blandos: muñeca, IFP*, MCF**, codo, rodilla, tobillo, MTF***.

4. Compromiso de articulaciones de la mano: muñeca, MCF** o IFP*.

5. Artritis simétrica.

6. Compromiso bilateral de 1 o más articulaciones.

7. Nódulos reumatoideos: nódulos subcutáneos alrededor de las articulaciones, superficies extensoras o prominencias óseas.

8. Factor reumatoideo positivo en el suero: valor predictivo, 95% o más.

9. Signos radiográficos: con erosiones o pérdida de la densidad adyacentes en zonas adyacentes a las articulaciones afectadas.

IFP*: interfalángica proximal; MCF**: metacarpofalángica; MTF***: metatarsfalángica.

IFP*, MCF** y MTF*** no necesariamente tienen que presentar una simetría absoluta.

Fuente: Tomada de: Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA.⁴

NUEVOS CRITERIOS DE AR (2010)

En septiembre de 2010 se publican simultáneamente en *Annals of Rheumatic Diseases* y *Arthritis and Rheumatism* los nuevos criterios de clasificación, con el fin de mejorar los utilizados hasta ese momento. Surgen con un objetivo muy claro: mejorar la clasificación de la AR de corta evolución⁵, de manera que se pueda establecer un tratamiento con FARMES lo antes posible.

1. Presentar al menos 1 articulación con sinovitis clínica (al menos una articulación inflamada) y que dicha sinovitis no pueda explicarse por el padecimiento de otra enfermedad.
2. Tener una puntuación igual o superior a 6 en el sistema de puntuación que se presenta y que considera 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.

Afectación articular:	
1 articulación grande afectada	0
2-10 articulaciones grandes afectadas	1
1-3 articulaciones pequeñas afectadas	2
4-10 articulaciones pequeñas afectadas	3
> 10 articulaciones pequeñas afectadas	5

Serología:

FR** y ACPA* negativos	0
FR** y/o ACPA* positivos bajos (< 3 VN)	2
FR** y/o ACPA* positivos alto (> 3 VN)	3

Reactantes de fase aguda:

vsg**** y PCR*** normales	0
vsg**** y/o PCR*** elevadas	1

Duración:

<6 semanas	0
≥6 semanas.	1

ACPA*: anticuerpos contra péptidos citrulinados; FR**: factor reumatoide; PCR***: proteína C reactiva; VN****: valor normal; vsg****: velocidad de sedimentación globular.

Fuente: Tomado de Grupo de estudio de Artritis Reumatoidea.⁶

PRINCIPALES DIFERENCIAS ENTRE LOS CRITERIOS 2010 RESPECTO A LOS CRITERIOS DE 1987

Existen diferencias sustanciales entre los criterios de clasificación de la AR de 1987 y los de 2010. Mientras que los primeros se pueden aplicar a cualquier individuo, los de 2010 están diseñados para ser aplicados exclusivamente a pacientes con artritis indiferenciada que no pueda ser justificada por otras causas.

Podemos ver cómo desaparece la valoración de la rigidez matutina, así como la afectación de las manos o la afectación simétrica. La localización de la afectación articular pasa a valorar tanto el número de articulaciones afectadas, entre 1 (que es el mínimo) a más de 10 como tamaño de las articulaciones afectadas, si se trata de grandes articulaciones (entre las

que se consideran los hombros, codos, caderas, rodillas y tobillos) o pequeñas articulaciones.

Los nódulos reumatoides dejan de formar parte de los criterios, ya que se consideraron como una expresión tardía de la enfermedad y estos nuevos criterios están destinados al diagnóstico precoz de ésta.

Una de las diferencias más importantes que introducen estos nuevos criterios es la valoración de los marcadores serológicos de la AR y de los reactantes de fase aguda.

GENERALIDADES DEL TRATAMIENTO

El dolor, la rigidez y la inflamación poliarticular son las principales manifestaciones clínicas de la AR. Dichas manifestaciones son a menudo tratadas tan sólo de manera sintomática aunque siempre debe pretenderse el control eficaz y consistente de los síntomas mediante fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME). El retraso en el empleo oportuno de los FARME se asocia comúnmente con la más rápida progresión del daño articular y con un desenlace poco favorable a mediano y largo plazos.

El manejo de la AR se rige por dos principios básicos. El primero es concebir la enfermedad como grave pero eventualmente modificable. El segundo un control estricto por un médico que no sólo domine los principios farmacológicos de los FARME sino también la evaluación clínica del paciente.

1. Existe un periodo desde el momento en que se inician los síntomas y se produce el daño articular. Eliminar la inflamación durante este periodo evitaría el daño articular y las complicaciones asociadas. Este periodo se conoce como la "Ventana de Oportunidad Terapéutica". La duración de la enfermedad es el factor pronóstico más importante de respuesta al tratamiento. A menor duración de los síntomas, mayor es la respuesta al tratamiento.

2. Lo ideal sería iniciar el tratamiento tan pronto aparecen los síntomas; el identificar aquellos pacientes con un mayor riesgo de desarrollar una artritis persistente y eventualmente erosiva nos permitiría individualizar la decisión terapéutica con mayor certeza.

3. La remisión en la AR se puede entender como: un estado durante el cual la actividad inflamatoria articular se encuentra abolida, o es tan poca que no lleva a daño articular. La meta terapéutica es lograr la remisión, por lo que el manejo de la AR debe incluir una evaluación cuantitativa clara de la actividad inflamatoria en forma sistemática y constante.

4. El esquema terapéutico en pacientes con artritis reumatoide establecida es la terapia combinada. Las drogas que se incluyen en el esquema terapéutico, en forma de monoterapia o en forma combinada, son aquellas que han demostrado eficacia en el objetivo primario de la terapia, lograr la remisión. En cada valoración se debe precisar si se alcanzó la meta terapéutica, ajustar la terapia según respuesta y establecer intervalo de seguimiento con el objetivo primario de mantener un estricto control de la actividad inflamatoria.

5. La respuesta definitiva al primer esquema terapéutico se determinará al tener la certeza de un cumplimiento estricto del tratamiento (80% de adherencia) y no antes de tres meses de estar con la dosis máxima o máxima tolerable.

6. Se consideran en remisión aquellos pacientes con artritis temprana o artritis reumatoide con cualquier terapia y dosis que haya alcanzado la remisión clínica y que no mantenga algún grado de incapacidad funcional por inflamación articular. En estos casos se recomienda mantener el mismo esquema terapéutico hasta una nueva valoración. En aquellos pacientes que mantienen la remisión clínica por un periodo continuo de 3 meses se considerarán en remisión continua. Se recomienda en estos casos tanto simplificar el esquema terapéutico como el ajustar el esquema a una dosis de mantenimiento.

7. La falla terapéutica se define en: A) Artritis temprana de bajo o moderado riesgo con 3 meses con monoterapia a dosis máxima o máxima tolerada que no ha logrado la remisión clínica o mantiene un grado de incapacidad funcional por inflamación articular. B) Artritis temprana de moderado, alto riesgo y artritis reumatoide establecida con 3 meses de terapia combinada a dosis máxima o máxima tolerada que no ha logrado la remisión clínica o si mantiene un grado de incapacidad funcional por inflamación articular.

8. Se define como artritis refractaria la de aquellos pacientes con falla terapéutica al menos a dos combinaciones de FARME aprobadas o aquellos pacientes que no han podido completar el esquema señalado debido a efectos adversos a los medicamentos.

9. Son candidatos para el uso de agentes biológicos todos los pacientes con artritis refractaria, que a criterio del médico reumatólogo tratante puedan beneficiarse del uso de algún agente biológico. La terapia con agentes biológicos se considera como una terapia aditiva. Se asocia al último esquema que recibía el paciente. Existe evidencia de la eficacia de los diferentes agentes biológicos asociados a diferentes FARME.

10. Un retraso de semanas o meses en el inicio de los FARME, en especial durante los dos o tres primeros años de la enfermedad, se acompaña de una menor calidad y magnitud de respuesta. En contraste, con

el uso de terapia con agentes biológicos efectivos y capaces de inducir una mayor reducción (y aun supresión) de la inflamación articular. La eficacia definitiva al agente biológico no se hará hasta los 6 meses de tratamiento.

GENERALIDADES DE FARMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD

Metotrexato: Freire refiere que “es el fármaco de primera elección una vez que se establece el diagnóstico de artritis reumatoide”.⁷ Esto expresa que es el FAME más eficaz y el de primera elección en el tratamiento de la artritis reumatoide.

Es un antagonista del ácido fólico que inhibe la enzima dihidrofolato reductasa. Tiene propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras. Se usa asociado al ácido fólico para evitar algunos de sus efectos secundarios.

Leflunomida: Indicado en pacientes que no responden a MTX. Inhibe la enzima dihidroorotato-deshidrogenasa impidiendo la síntesis de piridina. También puede ser usado como primera línea. Se utiliza a dosis de 100mg/día durante 3 días y luego 20 mg/día de forma indefinida. Se recomienda realizar una bioquímica con función hepática y hemograma cada mes los 6 primeros meses. Su eficacia es similar al metotrexato y se puede considerar como una alternativa al mismo. Sus efectos adversos son muy semejantes a los del metotrexato. Contraindicado en embarazo y lactancia, infecciones graves, hepatopatía crónica e insuficiencia renal moderada a severa.

Antipalúdicos de síntesis (cloroquina e hidroxiclороquina): Su mecanismo de acción es desconocido. Se absorbe por el tracto gastrointestinal, se une fuertemente a las células que contienen melanina (ojos y piel). Son eficaces disminuyendo los síntomas y signos de la enfermedad, pero no tienen un efecto demostrable sobre la progresión radiológica. Su acción terapéutica se manifiesta al cabo de 3 a 6 meses. Su rara toxicidad retiniana obliga a controles oftalmológicos periódicos.

Sulfasalazina: Es eficaz controlando los síntomas y signos de la enfermedad y disminuyendo la progresión radiológica. Es eficaz en asociación con otros FARME. Su acción terapéutica se manifiesta al cabo de 3 a 6 meses de iniciar tratamiento. Constituye uno de los fármacos más empleados en tratamientos combinados. Sólo la triple terapia (Metotrexato más hidroxiclороquina más salazopirina) ha demostrado una superioridad manifiesta a la monoterapia con MTX.

Ciclosporina: Es un inmunosupresor no citotóxico, que se utiliza en AR a dosis de inicio de 2,5 mg/kg/día con incrementos cada 4-8 semanas de 0,5 mg/kg. Se

debe vigilar la función renal cada 2 semanas hasta que la dosis sea estable. También la T.A., ya que si las cifras superan 140/90 en 2 determinaciones, habrá que disminuir un 25% la dosis del fármaco o añadir un antihipertensivo.

Ciclofosfamida: Es un inmunosupresor citotóxico alquilante, en general se usa para el tratamiento de la vasculitis reumatoide en ciclos IV de 0,4-1gr/m² o bien oral a dosis 1,5-2 mg/kg/día. Realizar hemograma cada 2 semanas y con los cambios de dosis, así como sedimento cada 6 meses por el riesgo de neutropenia y trombocitopenia.

Agentes biológicos: los antagonistas del TNF (Infliximab, Etanercept, Adalimumab) son la primera opción de terapias biológicas en la AR refractaria. Son más eficaces si se asocian a MTX. Pacientes que no responden a uno pueden hacerlo a otro.

Otros: sales de oro, azatioprina o doxiciclina son medicamentos en desuso en la actualidad para el tratamiento de la artritis reumatoide, debido al número importante de acontecimientos adversos que ocurren durante su administración y a su efecto terapéutico modesto.

RECOMENDACIONES PARA EL INICIO DE TRATAMIENTO CON FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD

Martín indica que “el inicio del tratamiento con FAME no debe retrasarse más de 3 meses después del diagnóstico de la enfermedad en pacientes que a pesar de un tratamiento con AINE siguen con dolor en las articulaciones, rigidez matutina, fatiga, sinovitis activa, VSG y PCR elevadas o daño radiográfico”.⁸ Esto infiere que se debe iniciar tratamiento con FAME lo antes posible, una vez establecido el diagnóstico de artritis reumatoide, en aquellos pacientes, con menos de seis meses de evolución y con daño estructural (erosiones), con más de seis meses y menos de 12 meses de evolución, sin daño estructural (erosiones) y con enfermedad activa.

Cuando se requiera el ajuste por falla terapéutica o deficiente respuesta, se podrá elegir cualquiera de las siguientes opciones:

Agregar o sustituir un FAME al esquema ya establecido, incluyendo dosis bajas de Prednisona (≤ 10 mg/día). Iniciar un agente biológico combinado con un FAME.

RECOMENDACIONES PARA EL USO DE METOTREXATO

Las características que convierten al Metotrexato (MTX) en FAME de primera elección están relacionadas

con su bajo precio, su perfil de seguridad favorable, su influencia en el enlentecimiento de la progresión radiológica, una experiencia clínica con altas tasas de respuesta y de continuidad terapéutica, y su disponibilidad y versatilidad de dosis y vías de administración.

La eficacia de MTX es dosis dependiente. En función de estas evidencias se establece una dosis no inferior a 10 mg/semana; aunque también puedan considerarse dosis inferiores según las circunstancias del paciente (comorbilidades, bajo peso, edad, función renal, hepática).

La selección de la vía de administración inicial puede ser compartida entre médico y paciente. Generalmente, el paciente suele preferir la vía oral. Distintos estudios muestran que la biodisponibilidad relativa del MTX por vía oral en comparación con la intramuscular es buena a dosis bajas, pero disminuye a dosis mayores. Por eso, a dosis de <20 mg/semana, la facilidad de manejo y el bajo coste del MTX oral lo posicionan como vía preferencial de administración; en cambio, a partir de 15 mg/semana no hay evidencias de que la vía oral sea mejor que la parenteral.

Sin embargo, hay situaciones en las que se considerará de elección la vía parenteral desde el inicio: pacientes polimedicados, con sobrepeso u obesidad (pues las dosis a administrar son más altas), con bajo cumplimiento terapéutico, por preferencia del propio paciente, para reducir determinados efectos adversos gastrointestinales o para evitar errores de medicación; por lo que de manera general se recomienda:

1. Cambio de vía oral a subcutánea: algunos estudios han sugerido que en pacientes con mal cumplimiento, eficacia insuficiente y/o efectos secundarios gastrointestinales se debe considerar el cambio a la vía parenteral, ya que se pueden obtener mejores resultados de eficacia.
2. Cambio de vía subcutánea a oral: existen razones que justifican el cambio de la vía subcutánea a la oral: intolerancia a la administración subcutánea, preferencias del paciente, reducción de dosis a menos de 7,5 mg o incumplimiento terapéutico.

Una vez establecida la dosis inicial de MTX, si no se consigue con ella la respuesta adecuada, se debe proceder a un incremento rápido de su dosis hasta alcanzar los 15-20 o, incluso, 25 mg/semana en 8 semanas aproximadamente. Antes de realizar un incremento de dosis se debe establecer un periodo de observación de 4 semanas, para determinar si ésta es o no eficaz. En caso de insuficiente respuesta clínica se recomiendan incrementos de 2,5 mg a 5 mg cada 2 a 6 semanas, según sea la gravedad clínica,

hasta completar un máximo de 25 mg semanales. En caso de no obtener respuesta tras 8 semanas con la dosis máxima de MTX se deberá interrumpir el tratamiento.

1. Dosis de ≥ 25 mg/semana: se iniciará la reducción de dosis cuando exista remisión mantenida al menos 6 meses.
2. Dosis de < 25 mg/semana: se iniciará la reducción de dosis cuando exista remisión mantenida al menos 6-12 meses.

TERAPIAS BIOLÓGICAS EN EL TRATAMIENTO DE ARTRITIS REUMATOIDE

Un elemento implicado en el mantenimiento de la inflamación en los pacientes con artritis reumatoide es una sustancia producida por células inflamatorias llamada "Factor de necrosis tumoral". En los últimos años se han desarrollado terapias biológicas capaces de bloquear a éste, tales como Etanercept, Infliximab, Adalimumab y Tocilizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado contra el receptor de la Interleucina. Las terapias biológicas no curan la artritis reumatoide, pero alivian los síntomas y pueden detener el daño de las articulaciones. Entre 40 y 70% de las personas que no obtienen ningún beneficio de otros medicamentos para esta enfermedad experimenta cierto alivio con estos fármacos.

Por su alto costo, los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa deben ser administrados de acuerdo con un protocolo de seguimiento clínico que permita demostrar su eficacia y seguridad. A las dosis y periodicidad adecuadas suele apreciarse mejoría a partir de las 12 semanas (rango de 8 a 16 semanas). Si el tratamiento es efectivo, deberá continuarse en forma indefinida, con evaluaciones periódicas cada tres meses durante los dos primeros años del tratamiento.

Entre los medicamentos biológicos está Etanercept, que se usa en dosis de 25 mg por vía subcutánea dos veces por semana o 50 mg una vez por semana. Se ha comprobado que a las dos semanas disminuye la inflamación en aproximadamente 70% de los enfermos. La FDA, la Asociación Europea de Medicamentos y la Asociación Española de Medicamentos han reconocido que constituye una opción terapéutica en la artritis reumatoide moderada o severa con falla previa a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. Además, combinado con MTX produce un efecto sinérgico sin significativos efectos adversos, los cuales son sorprendentemente modestos e incluyen reacciones autolimitadas en el sitio de la inyección y ligeras infecciones del tracto

respiratorio. Freire (2004: 6) menciona que: "Todos los agentes biológicos son más eficaces si se asocian a metotrexate".

A pesar de la eficacia demostrada de las terapias biológicas en el tratamiento de la artritis reumatoide, su utilización está controlada debido a que todavía no existen estudios relativos a su costo-efectividad, a su elevado costo y a la limitación de la información sobre sus posibles efectos secundarios a largo plazo.

RECOMENDACIONES PARA EL EMPLEO DE TERAPIA BIOLÓGICA

Inicio de tratamiento con terapia biológica en los siguientes cuatro grupos específicos de AR temprana:

1. Pacientes con AR activa con menos de tres meses de evolución si ya presentan erosiones.
2. Pacientes con AR activa sin erosiones, pero con enfermedad persistente a pesar del uso de dos o más FARME.
3. Pacientes con AR activa y manifestaciones extraarticulares graves.
4. Pacientes con AR activa que presentan contraindicaciones o intolerancia a otros FARME.

Aunque los glucocorticoides no se incluyen como FARME, los estudios recientes han demostrado su capacidad para retardar el daño óseo en AR temprana; los efectos secundarios limitan su uso por periodos prolongados como monoterapia para el control de la AR. En la literatura sobre terapia combinada con FARME se refiere al metotrexato (MTX) como la piedra angular de los esquemas terapéuticos.

INDICACIONES PARA EL EMPLEO DE INHIBIDORES DE FACTOR DE NECROSIS TUMORAL

El empleo de inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa en pacientes con AR sólo deben realizarlo médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de dichas enfermedades, así como familiarizados con los instrumentos de evaluación de la eficacia y seguridad de los mismos. Las siguientes situaciones son tributarias del empleo de inhibidores del factor de necrosis tumoral en AR:

1. Falla terapéutica con FARME.
2. Actividad importante de la AR.
3. Pacientes con AR con factores de mal pronóstico, como 8-12 articulaciones inflamadas de manera persistente, puntaje en el *Health Assessment*

Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) de 4 a 11 o >11, proteína C reactiva >20 mg/L, factor reumatoide positivo a títulos elevados y/o anticuerpos citrulinados positivos.

4. Artritis reumatoide temprana.

Cabe mencionar que el empleo inicial de inhibidores del factor de necrosis tumoral antes de haber empleado FARME no tiene otra limitación que la corta experiencia y el elevado costo.

CRITERIOS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento de la AR es conseguir la remisión de la enfermedad.

CRITERIOS DEL COLEGIO AMERICANO DE REUMATOLOGÍA:

1. Rigidez matutina ausente o no mayor de 15 minutos.
2. Ausencia de cansancio.
3. Ausencia de dolor articular.
4. Ausencia de dolor articular a la exploración.
5. Ausencia de tumefacción sinovial o tenosinovitis.
6. vsG normal.

La presencia de 5 criterios durante al menos 2 meses se considera remisión completa de la enfermedad.⁹

CONCLUSIONES

Sin tratamiento, son esperables la incapacidad progresiva y la invalidez al cabo de pocos meses a 20 años de evolución, dependiendo de la presencia de factores pronósticos.

Pacheco refiere que “el diagnóstico temprano de la enfermedad y su tratamiento precoz y agresivo son críticos en el control de la inflamación, reducción del daño y mejoría del pronóstico de la AR”.³

Muy importante es la pérdida de la capacidad laboral, en especial si se trata de trabajadores manuales. La AR es, en la época actual, la causa más común de incapacidad potencialmente tratable, siempre que el tratamiento se inicie en etapas tempranas de la enfermedad para obtener su remisión.

Los nuevos criterios de clasificación nos proporcionan una nueva herramienta que va a permitir, clasificar como AR un grupo de artritis que hasta ahora quedaban clasificadas como artritis indiferenciada y

clasificar de forma precoz a los pacientes afectados de AR, ahorrando un tiempo (invaluable) en el inicio del tratamiento.

La AR es una enfermedad compleja y difícil de acotar por unos criterios de clasificación. Su diagnóstico está en manos del clínico, quien deberá tener conocimientos suficientes y tratar a los pacientes, incluso en aquellas formas raras que no cumplan con los criterios de clasificación propuestos, para evitar la progresión y disfunción incapacitante de la enfermedad.

Conflicto de intereses:

La autora declara no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Pacheco RD. Bases para el manejo de enfermedades reumatológicas en: Reumatología para Médicos de Atención Primaria. Sección 1. Santiago de Chile: Editor REUMA. 2015. Disponible en <https://docplayer.es/33741090-Reumatologia-para-medicos-de-atencion-primaria-reuma-dr-daniel-pacheco-rodriguez-editor-sociedad-chilena-de-reumatologia.html>.
2. Delgado-Vega AM, Martín J, Granados J, Anaya JM, Epidemiología genética de la artritis reumatoide: ¿qué esperar de América Latina? Biomédica. Diciembre 2006. 26(4). Disponible en <https://www.redalyc.org/pdf/843/84342611.pdf>.
3. Pacheco RD. Bases para el manejo de enfermedades reumatológicas en: Reumatología para Médicos de Atención Primaria. Sección 1. Santiago de Chile: Editor REUMA. 2015. Disponible en <https://docplayer.es/33741090-Reumatologia-para-medicos-de-atencion-primaria-reuma-dr-daniel-pacheco-rodriguez-editor-sociedad-chilena-de-reumatologia.html>.
4. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA. The American Rheumatism Association 1987 Revised Criteria for the Classification of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheum. 1998; 31(3): 15-324.
5. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, et al. La American Rheumatism Association 1987 revisó los criterios para la clasificación de la artritis reumatoide. Arthritis reum. 1988; 31(3): 315-324. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3358796>.
6. Grupo de estudio de Artritis Reumatoidea, Sociedad Argentina de Reumatología; Actualización de las Guías de práctica clínica en el tratamiento de la artritis reumatoide. Revista Argentina de Reumatología. 2008; 9: 1-88. Modificada de: Pincus T, Callahan LJ. J Rheumatol. 1994; 21:1385-1787.
7. Freire, G. M, Graña, G.J, Galdo, F. F, Atanes, A.S, Blanco, G. F, Fernández, S.L, col. Artritis reumatoide.

- Guía Clínica. 2004; 4(39). Disponible en: <https://studylib.es/doc/4491630/artritis-reumatoide---instituto-ferran-de-reumatolog%C3%ADa>.
8. Martín AE, Canter BS, Sánchez GFJ, Gómez C. J. Nuevas perspectivas en el tratamiento de la artritis reumatoide. FARM HOSP (Madrid). 2003; 27(6): 40. Disponible en: <https://www.sefh.es/fh/2003/n6/5.pdf>.
 9. Van Tuyl LH, Vlad SC, Felson DT, et al. Defining remission in rheumatoid arthritis: results of an initial American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism consensus conference. Arthritis Rheum. 2009; 61: 704-7010. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19405006>.