

Artritis reumatoide

Autores

Mercedes Freire González ¹
Jenaro Graña Gil ¹
Fausto Galdo Fernández ¹
Antonio Atanes Sandoval ¹
Francisco Javier Blanco García ¹
Luis Fernández Sueiro ¹
José A. Pinto Tasende ¹
J. Carlos Fernández López ¹
Alberto Miranda Filloy ¹
Natividad Orebro Villar ¹
Alejandro San Martín Álvarez ¹
Manuel Acasuso Díaz ²
Fe Maria Rodríguez Nuñez ³

Especialistas en Reumatología

1. Servicio de Reumatología del Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo SERGAS- A Coruña

2. Centro de Salud San José SERGAS- A Coruña

3. USP Hospital Santa Teresa- A Coruña

Guías Clínicas 2004; 4(39)

Puntos clave

- La Artritis Reumatoide es una poliartritis crónica simétrica y erosiva que debe sospecharse en pacientes mayores de 16 años que presenten inflamación articular o derrame articular durante más de 6 semanas, de 3 ó más articulaciones, preferentemente de pies y manos.
- El diagnóstico es clínico. En el momento actual, los únicos criterios diagnósticos de AR aceptados y utilizados universalmente son los propuestos por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) en 1987 para la clasificación de la enfermedad
- La evaluación de la actividad de la AR se apoya en la valoración de un conjunto de parámetros que incluyen: dolor e inflamación articular, dolor global evaluado por el paciente, afectación global de la enfermedad efectuada por el médico y el paciente, capacidad funcional física, reactantes de fase aguda y evaluación del daño radiológico.
- Los síntomas deben de controlarse con analgésicos, AINE y/o corticoides (mínima dosis eficaz).
- El tratamiento de la AR debe dirigirse a disminuir la actividad inflamatoria, evitar la progresión de la lesión articular y sus consecuencias. El objetivo ideal del tratamiento de la AR es conseguir la remisión de la enfermedad u obtener el mejor control posible de la actividad. Se debe prestar especial atención a los enfermos con un diagnóstico reciente de AR, para instaurar un tratamiento con fármacos modificadores de la evolución de la enfermedad (FAME) lo antes posible con el fin de evitar su progresión.
- Los FAME más relevantes atendiendo a su rapidez de acción, eficacia clínica, influencia sobre la evolución de las lesiones radiográficas y tolerancia son el Metotrexato, la sulfasalazina y la Leflunomida.

¿De qué hablamos?

La Artritis Reumatoide (AR) es una poliartritis crónica simétrica y erosiva que debe sospecharse en pacientes mayores de 16 años que presenten inflamación articular o derrame articular durante más de 6 semanas, de 3 ó más articulaciones, preferentemente de pies y manos. Incluso con tratamiento correcto puede presentar manifestaciones extraarticulares ("sistémicas") que consisten principalmente en: amiloidosis, anemia, complicaciones cardiológicas (pericarditis, miocarditis), osteoporosis, complicaciones neumológicas (afectación pleural, nódulos reumatoides, fibrosis intersticial, bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa), síndrome de Felty (esplenomegalia, leucopenia < 3500/mm³ y neutropenia < 2000/mm³), síndrome de Sjögren secundario y vasculitis (hemorragias en astilla periungueales, púrpura palpable, poliarteritis nodosa)

Los nuevos tratamientos de la AR y el mejor conocimiento de su etiopatogenia permiten considerarla una enfermedad sistémica grave que tiene un tratamiento potencialmente muy eficiente.

¿Cómo se diagnostica?

El diagnóstico es clínico y se debe sospechar en pacientes mayores de 16 años que presenten tumefacción articular durante más de 6 semanas de

Elaborada por médicos sin revisión posterior.

Conflicto de intereses: Ninguno declarado.

Aviso a pacientes o familiares:
La información de este sitio está dirigido a profesionales de atención primaria. Su contenido no debe usarse para diagnosticar o tratar problema alguno. Si tiene o sospecha la existencia de un problema de salud, imprima este documento y consulte a su médico de cabecera.

3 ó más articulaciones de las manos y los pies. En el momento actual, los únicos criterios diagnósticos de AR aceptados y utilizados universalmente son los propuestos por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) en 1987 para la clasificación de la enfermedad

Según estos criterios, el diagnóstico de AR requiere la constatación de al menos cuatro de las siguientes manifestaciones:

- Rigidez matutina de más de una hora de duración, antes de la mejoría máxima, durante al menos 6 semanas consecutivas
- Tumefacción articular o derrame articular durante al menos 6 semanas consecutivas, comprobado por un médico, de tres o más de las siguientes áreas articulares del lado derecho o izquierdo: interfalángicas proximales (IFP), metacarpofalángicas (MCF), muñeca, codo, rodilla, tobillo y metatarsofalángicas (MTF). Por ejemplo, la afectación de ambos tobillos se contabiliza como la afectación de dos áreas articulares
- Tumefacción articular o derrame articular en muñeca, MCF o IFP durante al menos 6 semanas consecutivas, comprobado por un médico
- Tumefacción articular o derrame articular simétricos (lado derecho e izquierdo) de las articulaciones referidas en el punto 2, durante al menos 6 semanas consecutivas, comprobado por un médico
- Nódulos subcutáneos en zonas de prominencia ósea, superficies extensoras o regiones yuxtaarticulares, comprobado por un médico
- Presencia de factor reumatoide (FR) en suero, detectado por un método que sea positivo en menos del 5% de la población control
- Evidencia radiográfica en las manos o en las muñecas de erosiones articulares u osteopenia en, o alrededor de, las articulaciones afectadas.

Clasificación de la Artritis reumatoide

1. Artritis Reumatoide de inicio (ARI)
No hay consenso sobre el tiempo de evolución que define la AR "de inicio", "temprana", "precoz", etc. Podemos considerar "AR de inicio" aquella que se encuentra dentro de los 2 primeros años de evolución.
2. Artritis Reumatoide Grave/Leve
Las dos características que más influyen en la categorización inicial entre enfermedad grave y enfermedad leve, y por tanto en la decisión terapéutica, son la presencia o no de erosiones y el número de articulaciones tumefactas. Esta clasificación puede aumentar su precisión si se tienen en cuenta otros factores como los reactantes de fase aguda (RFA), autocuestionario de salud para AR (HAQ) y Factor Reumatoide (FR).
3. Artritis Reumatoide "quemada" o en estadio final
Se entiende por AR "quemada" o en estadio final aquella AR que no tiene actividad inflamatoria y presenta una destrucción completa o prácticamente completa de las articulaciones del paciente. Clínicamente se caracteriza por dolor articular ante mínimos esfuerzos o en reposo, deformidades articulares, atrofia muscular importante, gran incapacidad funcional y demostración radiográfica de importante destrucción articular (erosiones, subluxaciones y anquilosis)
4. Artritis Reumatoide Pseudopolimiálgica
Se entiende por AR pseudopolimiálgica a la enfermedad que aparece en pacientes mayores de 60 años y que se caracteriza por el comienzo brusco de los síntomas, que afectan fundamentalmen-

te a articulaciones proximales (hombros y caderas), así como a rodillas y carpos. Se acompaña de importante rigidez matinal, FR negativo y un aumento marcado de los reactantes de fase aguda. No suele desarrollar erosiones y en general el pronóstico es bueno, pudiendo remitir espontáneamente en 6-24 meses.

Evaluación inicial

Debe incluir una historia clínica y una exploración física.

En la historia clínica se recogerán antecedentes familiares y personales, datos socio-demográficos y situación socio-laboral, comorbilidad, así como historia de la enfermedad, tratamientos previos y concomitantes, y manifestaciones extrarticulares

Se hará una exploración física sistemática habitual (tensión arterial, peso y talla) y la articular, en la que se evaluará el número de articulaciones dolorosas e inflamadas, el dolor global evaluado por el paciente con una escala visual analógica de 10 cm (EVA) y la afectación global de la enfermedad según el médico y el paciente también evaluados con la EVA. Se realizará además un test de capacidad funcional (el más utilizado es el HAQ) y otro de calidad de vida, como el SF36

Estudios complementarios

Se realizará una analítica de rutina con hemograma, bioquímica hepática y función renal y un sedimento de orina. Para valorar la actividad se determinará la VSG y la PCR y como pruebas inmunológicas el FR, los anticuerpos anti-peptidos citrulinados y los ANA.

Se solicitará serología de Hepatitis y la determinación de HLA DR1 y DR4.

Estas determinaciones son útiles en el seguimiento de la enfermedad, la detección precoz de complicaciones y los efectos secundarios del tratamiento.

La determinación de otras pruebas de laboratorio queda a criterio del médico que debe valorar en cada caso según antecedentes o comorbilidad asociada. En nuestro medio se recomienda la realización de la prueba de la tuberculina (Mantoux), con dos unidades de PPD, en caso de negatividad se repetirá en dos semanas (Booster), con dos unidades de PPD. En caso de tuberculosis latente (Mantoux positivo) se realizará tratamiento con isoniácida durante 9 meses (tratamientos biológicos) ó 6 meses (otros FAME o corticoides).

El estudio radiológico debe incluir Rx Tórax, manos y pies en la evaluación inicial y se deben repetir anualmente las de las manos y pies durante al menos los 3 primeros años de la enfermedad.

Se debe realizar, si es posible, el análisis del líquido articular con recuento celular así como el estudio de cristales al microscopio óptico de luz polarizada y cultivo en el caso de una monoartritis

Cuantificación de la actividad

La evaluación de la actividad de la AR se apoya en la valoración de un conjunto de parámetros que incluyen: dolor e inflamación articular, dolor global evaluado por el paciente, afectación global de la enfermedad efectuada por el médico y el paciente, capacidad funcional física, reactantes de fase aguda y evaluación del daño radiológico.

Evaluación del número de articulaciones dolorosas y tumefactas. Se realiza con métodos validados, se re-

comienda el índice completo basado en la exploración de 68 articulaciones para el dolor y 66 para la tumefacción (excluye caderas). Otros índices como el de 28 articulaciones excluyen las articulaciones de los pies y los tobillos, que se afectan en más del 50% de los pacientes

Dolor global evaluado por el paciente. Se hará utilizando la EVA, dividida en segmentos iguales de 1 cm., donde 0 es nada de dolor y 10 es el máximo dolor.

Evaluación global de la enfermedad desde el punto de vista del médico y el paciente. Utiliza la EVA Su evaluación puede diferir bastante, ya que es muy sensible a los cambios clínicos

Para medir la capacidad funcional física basada en la movilidad articular o en la capacidad para realizar determinadas actividades, se utilizan cuestionarios validados como el HAQ, que evalúa la discapacidad para realizar diversas actividades agrupadas en 8 áreas: vestirse y asearse, levantarse, comer, caminar y pasear, higiene personal, alcanzar, prensión y otras. Se puntúa de 0 a 3 (0 sin dificultad, 1 con alguna dificultad, 2 con mucha dificultad y 3 incapacidad para hacerlo). Hay que hallar la media de los 8 valores correspondientes a las 8 áreas. La puntuación directa puede oscilar entre 0 (no incapacidad) y 3 (máxima incapacidad).

Como pruebas de laboratorio para valorar la actividad contamos con los reactantes de fase aguda como la VSG y la PCR. Sus niveles están asociados a la intensidad de la inflamación subyacente. Niveles elevados sobre todo de la PCR mantenidos a lo largo del tiempo se relacionaron con peor pronóstico de la enfermedad.

La utilización de índices que incluyen varios parámetros es un instrumento útil para la evaluación de la actividad de la AR. El DAS (Disease Activity Score) es el más utilizado en la práctica clínica e incluye el número de articulaciones dolorosas sobre 44 (Índice de Ritchie), número de articulaciones tumefactas, velocidad de sedimentación globular y evaluación de la actividad global de la enfermedad por el paciente, en una escala analógica visual (EVA) de 10 cm en donde "0" muy bien y "10" muy mal. El cálculo del DAS se realiza según la fórmula siguiente:

$$\text{DAS} = 0,54(\text{vIR}) + 0,065 (\text{NAT } 44) + 0,33 (\text{In VSG}) + 0,0072 (\text{EVA})$$

Existe un DAS modificado basado en el recuento de 28 articulaciones:

$$\text{DAS } 28 = 0,56(\text{vNAD}28) + 0,28 (\text{vNAT}28) + 0,70 (\text{In VSG}) + 0,014 (\text{EVA})$$

IR= Índice de Ritchie

NAT= Número de articulaciones tumefactas

Marcadores de mal pronóstico

El pronóstico de la AR es muy variable, por lo que la evaluación inicial y posterior de estos enfermos debe incluir una estimación del pronóstico, con el fin de decidir sobre la utilización de tratamientos agresivos de forma precoz. Los factores predictivos de enfermedad grave son:

- Factores sociodemográficos
 - Sexo femenino ligado a otros factores pronósticos.
 - Edad de inicio de la enfermedad, es un factor controvertido.

- Bajo nivel de estudios se asocia a un aumento de mortalidad.
 - Marcadores genéticos, se restringe su uso a ensayos clínicos.
- Factores dependientes de la enfermedad
 - FR positivo se asocia a desarrollo de erosiones.
 - Número elevado de articulaciones tumefactas, más de 20 al inicio de la enfermedad se asocia a la persistencia de alta actividad y aumento de la mortalidad; y la inflamación acumulativa se asocia a progresión de daño radiológico.
 - Elevación de reactantes de fase aguda: un valor de PCR dos veces por encima de lo normal se asocia al desarrollo de erosiones y una VSG mayor de 60 de forma continua se asocia a incapacidad a los 18 años.
 - HAQ elevado en la visita inicial (1 sobre 3) se asocia a incapacidad a 4 años. Por cada unidad de HAQ por encima de 0 en la visita inicial, la Odds Ratio (OR) para incapacidad aumenta entre 1,60 y 2,94. En pacientes con un HAQ basal de al menos 2,5, el riesgo relativo de desarrollar incapacidad es de 2.15.
 - Afectación precoz de grandes articulaciones (=2) se asocia a la presencia de erosiones a 1 año
 - Rapidez de aparición de erosiones se asocia a peor pronóstico
 - Manifestaciones extrarticulares (nódulos, vasculitis...) se asocia a aumento de mortalidad
 - Factores dependientes del tratamiento
 - Mayor tiempo de tratamiento con fármacos inductores de remisión y el inicio de estos precozmente se asocia a un mejor pronóstico funcional.

¿Cómo se trata?

Los síntomas deben de controlarse con analgésicos, LAINE y/o corticoides (mínima dosis eficaz).

El tratamiento de la AR debe dirigirse a disminuir la actividad inflamatoria, evitar la progresión de la lesión articular y sus consecuencias. El objetivo ideal del tratamiento de la AR es conseguir la remisión de la enfermedad u obtener el mejor control posible de la actividad. Se debe prestar especial atención a los enfermos con un diagnóstico reciente de AR, para instaurar un tratamiento con fármacos modificadores de la evolución de la enfermedad (FAME) lo antes posible con el fin de evitar su progresión.

La confirmación diagnóstica y el inicio del tratamiento debe realizarlo un reumatólogo. El médico de familia podría tener un papel relevante en la continuación y vigilancia de la seguridad del tratamiento.

Los FAME más relevantes atendiendo a su rapidez de acción, eficacia clínica, influencia sobre la evolución de las lesiones radiográficas y tolerancia son el **Metotrexato** (MTX), la sulfasalazina (SSZ) y la **Leflunomida** (LFN)

Se recomiendan las siguientes pautas para conseguir el objetivo terapéutico

- Metotrexato en escalada rápida desde 10 mg/semana durante el 1er mes. Si al mes persiste actividad se aumentará a 15 mg semanales el 2º mes y a 20 mg/ semanales el 3er mes. Si no se ha obtenido el objetivo terapéutico es indicación de cambio de tratamiento.
- Sulfasalazina 3 gr. al día durante 3 meses.
- Leflunomida 20 mgr/día durante 3 meses. No es necesaria la dosis inicial de carga de 100 mg/ día durante 3 días. En caso de intolerancia o efectos adversos se puede disminuir a 10 mgr/día

Si estos fármacos resultan efectivos debe continuarse el tratamiento durante años, aunque ajustando las

dosis. Si con estos fármacos en monoterapia no se consigue el objetivo terapéutico el siguiente paso es utilizar una combinación de ellos.

Finalmente, si persiste la actividad se iniciaría una terapia biológica.

Antes de considerar fracasado un agente se pueden ensayar varias asociaciones que han demostrado eficacia en ensayos clínicos: MTX/HCO, MTX/Leflunomida, MTX/HCO/SSZ. La elección de una u otra asociación dependerá de la experiencia del reumatólogo y la respuesta individual de cada paciente.

Los agentes biológicos (αTNF: Infliximab, Etanercept y Adalimumab; αIL1: AnakinRa) se utilizarán en la AR refractoria a 2 de 3 FAME (MTX, SSZ, LFN) solos o combinados. Uno de ellos debe ser el MTX.

En todos los casos debe hacerse una valoración de la respuesta terapéutica a los 3-4 meses. El objetivo Terapéutico es conseguir la remisión o el control de la actividad de la enfermedad:

DAS 28 < 3,2 o máximo 5 articulaciones tumefactas o dolorosas

Si no se alcanza el objetivo terapéutico se harán cambios en el tratamiento:

- Si TNF en monoterapia añadir MTX
- Si estaba con Etanercept pasar a otro
- En caso de Infliximab aumentar la dosis a 5 mg/Kg o acortar el intervalo a 6 semanas
- En caso de Adalimumab acortar el intervalo a 1 dosis semanal

Medicamentos Utilizados

Cloroquina e Hidroxicloroquina

Indicadas tanto en la AR como en el Lupus Eritematoso Sistémico y Discoide. Su mecanismo de acción es desconocido. Se acumulan en los lisosomas y aparato de Golgi celulares, pudiendo inhibir la acción de ciertas enzimas, implicadas en la quimiotaxis y fagocitosis.

En España está disponible la hidroxicloroquina sulfato (Dolquine® 200 mg.) y la cloroquina difosfato (Resochin® 250 mg), ambos en comprimidos por vía oral. La dosis usual es de un comprimido de Resochin® al día y dos si se utiliza hidroxicloroquina.

El fármaco se absorbe rápidamente por el tracto gastrointestinal y se acumula en algunos tejidos (riñón, bazo, hígado y pulmón), uniéndose fuertemente a las células que contienen melanina (ojos y piel). Se metaboliza por el hígado y se elimina por la orina. También se excreta por la leche materna.

Pueden presentar interacciones con fenilbutazona, fármacos hepatotóxicos, aminoglucósidos, digoxina y fármacos que puedan provocar lesión ocular.

Actualmente se tiende a utilizar hidroxicloroquina, por la menor frecuencia de aparición de efectos secundarios oculares.

Entre los efectos secundarios más frecuentes encontramos los digestivos (dolor epigástrico, diarrea, y dolor abdominal...), dermatológicos (erupciones, alopecia, alteraciones de la pigmentación...), neuromusculares (debilidad muscular, cefalea, polineuropatía, insomnio...), hematológicos (leucopenia, anemia...), y los más importantes, los oftalmológicos con depósitos en córnea y más raramente la retinopatía.

Su acción terapéutica se manifiesta al cabo de 3 a 6 meses de iniciar el tratamiento.

Constituyen uno de los fármacos más empleados en tratamientos combinados. Sólo la llamada triple terapia (Metotrexato más hidroxicloroquina más salazopirina) ha demostrado una superioridad manifiesta a la monoterapia o a la combinación de hidroxicloroquina más salazopirina.

Instrucciones de monitorización:

- Analítica inicial y anual, incluyendo hemograma,

función hepática y renal, sistemático de orina.

- Control oftalmológico inicial y cada seis meses.

Oro intramuscular

Utilizado para el tratamiento de la artritis reumatoide desde 1929, las sales de oro han constituido hasta los años noventa un pilar fundamental en la terapéutica de esta enfermedad. Actualmente apenas se emplea como fármaco de primera elección, aunque aún podemos encontrarlos con pacientes que continúan utilizándolo.

En nuestro país se utiliza como aurotiomalato sódico (Miocrin®), en ampollas de 10, 25 y 50 mg. La dosis usual es la de 50 mg a la semana comenzando por 10 mg y aumentándola semanalmente. Posteriormente, si se consigue la mejoría, la dosis se irá espaciando, llegando incluso a obtener remisiones duraderas con una inyección de 50mg. mensual.

Su efecto fundamental parece ejercerse sobre los neutrófilos y monocitos en los que se produce una acumulación selectiva del fármaco. También se ha descrito que inhibe la proliferación de sinoviocitos y células endoteliales.

Se absorbe ampliamente tras su administración intramuscular y se distribuye por todo el organismo, incluyendo el líquido sinovial. Se excreta principalmente por la orina, pudiéndose encontrar oro en la orina del paciente tras un año o más de haber interrumpido el tratamiento.

Los efectos adversos son muy frecuentes (casi en un 50 % de los tratados) y se enumeran a continuación:

- Dermatológicos: dermatitis exfoliativa, úlceras en boca, pigmentación cutánea (crisisis)
- Neumonitis
- Hematológicos: leucopenia, agranulocitosis, trombopenia.
- Síndrome nefrótico.
- Diarrea, colostasis biliar.

Instrucciones de monitorización:

- Analítica completa incluyendo hemograma, función hepática y renal, y de orina con proteinuria, al inicio y cada 15-30 días en los meses posteriores. Más adelante cada 2-3 meses.
- Signos de alarma: dermatitis, estomatitis, prurito, hematuria, albuminuria.
- A realizar por el propio paciente: proteinuria ("tira reactiva"), previa a cada inyección.

Metotrexato (MTX)

Es el fármaco de 1ª elección una vez que se establece el diagnóstico de AR.

Es un antagonista del ácido fólico que inhibe la enzima dihidrofolato reductasa. En la AR, su mecanismo de acción permanece desconocido, pero se cree que tiene propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras.

Los efectos secundarios más relevantes son la toxicidad hematológica, hepática y pulmonar ("neumonitis"). Otros son: infecciones, toxicidad gastrointestinal, mucocutánea y neurológica. El uso asociado de ácido fólico puede atenuar la toxicidad hematológica y probablemente la hepática.

Las interacciones del MTX con otros fármacos son múltiples, pero carecen de significado clínico. Sólo el trimetoprim-sulfametoxazol (cotrimoxazol) no se debe coadministrar con el MTX.

La eficacia del MTX viene avalada por multitud de estudios clínicos tanto a corto plazo (controlados y no controlados) como a largo plazo o comparativos con otros fármacos.

Hay también múltiples estudios que avalan la eficacia del MTX en combinación con otros fármacos (sales de

oro, antipalúdicos, sulfasalazina, otros inmunosupresores como ciclosporina, Leflunomida y antagonistas del TNF).

No se puede tomar alcohol ni tener hijos durante su consumo. Se administra en una sola dosis semanal, oral en dosis única el mismo día de la semana (o como mucho en 2 en el mismo día) o IM (en este caso, las ampollas una vez abiertas sólo duran 2 semanas; el resto se desecha. Hay disponibles ampollas precargadas de 10, 15, 20 y 25 mg).

Se realizará hemograma, bioquímica hemática con función renal, hepática y albúmina cada 2 meses. Si leucopenia (< 4.000), trombopenia (<100.000), pancitopenia, elevación de las transaminasas 3 veces por encima del límite superior de la normalidad en una sola ocasión o repetidas elevaciones de las mismas por encima del límite superior de la normalidad, o hipoalbuminemia mantenida se recomienda reducir la dosis o valorar otra terapia alternativa

El paciente no debe tomar alcohol (hepatotoxicidad) y debe evitar el embarazo (teratógeno y abortivo).

Se recomienda mantener la contracepción hasta 6 meses después de interrumpir el tratamiento con MTX en la mujer y, al menos, 3, en el hombre.

No administrar conjuntamente con cotrimoxazol

Se recomienda suspender el MTX una semana antes y otra después de una intervención quirúrgica para disminuir riesgo de infecciones.

Contraindicaciones absolutas: embarazo, alcoholismo, hepatitis B o C y cirrosis.

Contraindicaciones relativas: insuficiencia renal, enfermedad pulmonar crónica e infección activa.

Leflunomida (Arava)

Indicado en pacientes con AR que no responden al MTX o que presentan toxicidad a éste. Puede utilizarse como primera elección.

Inhibe la enzima dihidroorotato-deshidrogenasa impidiendo la síntesis de pirimidina.

Los efectos secundarios más frecuentes son los gastrointestinales, infecciones respiratorias, erupciones cutáneas y elevación de las transaminasas. Menos frecuentes son hipertensión, pérdida de peso y alopecia.

No se conocen Interacciones

La eficacia de la Leflunomida viene avalada por

varios ensayos clínicos randomizados controlados con placebo o comparativos con otros fármacos (MTX o sulfasalazina).

También hay estudios que demuestran la eficacia de la Leflunomida en combinación con MTX.

Este fármaco se utiliza en el tratamiento de la AR a dosis de 100 mg / día durante 3 días y luego 20 mg / día de forma indefinida (La dosis inicial de "carga" no es imprescindible aunque puede adelantar la respuesta terapéutica). Se debe evitar el embarazo y realizar análisis de sangre periódicamente. Se recomienda realizar una bioquímica con función hepática y hemograma cada mes los 6 primeros meses y luego cada 2 meses. Si las transaminasas se elevan 2 veces por encima de su valor normal se recomienda reducir la dosis de Leflunomida a 10 mg/día, pero si persisten elevadas consultar con Reumatología.

Contraindicaciones: embarazo y lactancia, infecciones graves, hepatopatía crónica e insuficiencia renal moderada o severa.

Ciclosporina

Es un inmunosupresor no citotóxico, que se utiliza en AR a dosis de inicio de 2,5 mg / kg /día, divididas en 2 tomas, con incrementos cada 4-8 semanas de 0,5 mg /kg hasta un máximo de 5 mg /kg /día. Se recomienda ajustar la dosis en función de las concentraciones plasmáticas. Se ha de 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 (se recomienda nifedipino). Otros efectos secundarios son: náuseas, vómitos, diarrea, cefalea, parestesias, temblor, hipertrofia e hiperplasia gingival.

Su eficacia suele comenzar a las 8-12 semanas.

Azatioprina

Es un inmunosupresor análogo de las purinas.

La dosis de inicio es de 1 mg /kg /día, que se incrementa a razón de 0,5 mg /kg cada mes según respuesta, hasta un máximo de 2,5 mg /kg. Hay que vigilar el hemograma (especialmente importante en el primer mes de tratamiento) y la función renal cada 2 semanas durante 3 meses y cuando hay cambio de dosis, posteriormente cada 3 meses. Se ha de te-

Tabla resumen de los medicamentos disponibles

Medicamento	Monitorización seguridad	Cuidados
Cloroquina e Hidroxicloroquina	<ul style="list-style-type: none"> Análítica inicial y anual, incluyendo hemograma, función hepática y renal, sistemático de orina. Control oftalmológico inicial y cada seis meses. 	Actuaciones especiales según resultado de las pruebas
Sales de Oro	Analítica con hemograma, función hepato-renal y orina con proteinuria. Inicialmente cada 15-30 días, después cada 2-3 meses	Control previo de proteinuria por parte del paciente
Metotrexato	Monitorización de hemograma y función hepato-renal mensual al inicio y posteriormente bimensual	Evitar consumo alcohólico Evitar el embarazo Se asociará Ac Fólico en caso de macrocitosis
Leflunomida	Monitorización de hemograma y función hepato-renal mensual los 6 primeros meses y posteriormente bimensual	Control de TA Contraindicación de embarazo y lactancia
Ciclosporina	Monitorización de hemograma y función renal mensual al inicio y posteriormente bimensual	Control de TA Monitorización de niveles plasmáticos
Citotóxicos (Clorambucil, Azatioprina y Ciclofosfamida)	Monitorización de hemograma y función hepato-renal mensual al inicio y posteriormente bimensual	Contraindicación absoluta del embarazo y lactancia Líquidos orales abundantes (2 litros diarios)

ner en cuenta sobre todo el recuento leucocitario y la posible hepatotoxicidad. Se pueden producir mayor incidencia de infecciones virales y reacciones de hipersensibilidad. El alopurinol aumenta su toxicidad.

Clorambucil

Es un inmunosupresor citotóxico (agente alquilante), de escaso uso en AR por su toxicidad. Su dosis habitual varía entre 0,1-0,3 mg /kg /día. Produce mielosupresión, con riesgo de neutropenia y trombopenia, por lo que se recomienda realizar un hemograma cada 2 semanas al inicio y luego cada 3 meses. Puede provocar náuseas, vómitos, dermatitis, infertilidad, amenorrea, infecciones y trastornos mieloproliferativos. Sus efectos adversos pueden ser acumulativos y retardados.

Ciclofosfamida

Es un inmunosupresor citotóxico (agente alquilante), en general se usa para el tratamiento de la vasculitis reumatoide en ciclos IV de 0,4-1 gr/m² o bien oral a dosis 1,5-2 mg /kg /día. Se ha de realizar un hemograma cada 2 semanas y con los cambios de dosis, luego cada 3 meses, así como un sedimento cada 6 meses por el riesgo de neutropenia y cistitis hemorrágica, respectivamente. Puede producir náuseas, vómitos, alopecia reversible, amenorrea, infertilidad transitoria y trastornos linfoproliferativos.

Agentes biológicos:

- Los antagonistas del TNF (Infliximab, Etanercept, Adalimumab) son la primera opción de terapias biológicas en la AR refractaria. Algunos principios sobre su uso:
 - No ha sido demostrada superioridad de uno sobre otro
 - Pacientes que no responden a uno pueden hacerlo a otro
 - Todos son más eficaces si se asocian a MTX
 - Infliximab se administra por vía intravenosa, asociado a un FAME
 - Etanercept y Adalimumab se administran por vía subcutánea, solos o asociados a un FAME
 - La ausencia de respuesta a uno de ellos no implica la falta de respuesta a los otros
- Los antagonistas de IL 1 (Anakinra) pueden estar indicados en pacientes refractarios al tratamiento con antagonistas del TNF, en los que existe contraindicación al tratamiento con aTNF y en pacientes con Insuficiencia Cardíaca Congestiva y Enfermedades Desmielinizantes

Criterios de respuesta al tratamiento

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

Existen 2 propuestas sobre CRITERIOS DE REMISIÓN clínica. No hay consenso definitivo para elimi-

nar una de las opciones. Es más cómodo el sistema EULAR con el DAS reducido, pero el sistema ACR da más información, a veces crucial, como la afectación de los pies.

- Criterios ACR
 - Rigidez matutina ausente o no mayor de 15 minutos
 - Ausencia de cansancio
 - Ausencia de dolor articular
 - Ausencia de dolor articular a la exploración
 - Ausencia de tumefacción sinovial o tenosinovitis
 - VSG normal

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

- Criterios EULAR Utiliza el DAS, y un DAS por debajo de 1,6 se considera remisión de la enfermedad. Los CRITERIOS DE RESPUESTA deben tener en cuenta el cambio en la actividad de la enfermedad así como su grado de actividad actual. Hablaremos de respuesta satisfactoria cuando se obtenga una remisión completa de la enfermedad o una respuesta suficiente. Y respuesta insatisfactoria cuando haya ausencia completa de mejoría.

Describiremos 2 sistemas de criterios de respuesta:

- Criterios de respuesta ACR
 - Mejoría igual o superior al 20% (ACR 20) en cada uno de los parámetros que hemos considerado el punto de corte clínicamente relevante y que son: en el recuento de articulaciones dolorosas e inflamadas y en al menos 3 de los siguientes: PCR, VSG, EVA de la actividad por el médico, EVA de la actividad por el paciente, EVA del dolor y test de capacidad física
 - ACR 50 ó ACR 70 elevan el requisito anterior al 50% ó al 70%
- Criterios de respuesta EULAR
 - Utiliza el DAS y tiene en cuenta el grado de mejoría así como la situación actual del paciente. Una disminución en el DAS >1,2 y un DAS actual de <2,4 (si DAS de 44 articulaciones) o <3,2 si DAS 28, se considera respuesta satisfactoria. Y una disminución del DAS de 0,6-1,2 ó < 0,6 así como un DAS actual de 2,4 a 3,7 o > de 3,7 si DAS de 44 articulaciones ó un DAS 28 actual de 3,2 a 5,1 o > 5,1 se considera respuesta insatisfactoria.

Bibliografía

American College of Rheumatology Ad Hoc. Committee on Clinical Guideline. Guideline for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39 (5):723-31.

American College of Rheumatology. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis 2002 Update. *Arthritis Rheum*. 2002; 46:328-346.

Guipcar. Guía de práctica clínica para el manejo de la Artritis Reumatoide en España. Sociedad Española de Reumatología. Madrid, 2001