

Guías de manejo de la artritis reumatoide

Concenso 2010

Asociación Costarricense de Reumatología

Se nombró un grupo de seis reumatólogos para trabajar en el desarrollo de las guías de manejo de la Artritis Reumatoide. El trabajo se dividió en tres fases. La primera fase consistió en la revisión bibliográfica de las estrategias terapéuticas disponibles en nuestro país. La revisión se orientó a los estudios clínicos controlados de las diferentes estrategias terapéuticas que tuvieran como objetivo del estudio la remisión clínica o la respuesta ACR 70. En la segunda fase se elaboraron las guías en el manejo de la Artritis Reumatoide. La redacción de las guías se basó en la revisión bibliográfica, en el conocimiento de la realidad de la reumatología costarricense y en la experiencia del manejo de artritis reumatoide. Por último, en la tercera en asamblea general de la Asociación Costarricense de Reumatología con una asistencia del 66%, se votaron dos principios básicos del manejo de la AR y veinte aseeraciones. Se acordó que las pautas que tuvieran un 80% de consenso constituirían las guías del manejo de la AR. (Cuadro 1)

Resultados

Guías del manejo de la Artritis Reumatoide

El manejo de la Artritis Reumatoide 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 solo domine los principios farmacológicos de las drogas modificadoras de la artritis reumatoide sino también la evaluación clínica del paciente. El manejo de la artritis reumatoide debe ser llevado a cabo preferiblemente por un reumatólogo.

1. El mecanismo fisiopatológico básico de la AR es la inflamación autoinmune sinovial mantenida en el tiempo que resulta en la erosión articular. Existe, un período desde el momento en que se inician los síntomas y se produce el daño articular. El lograr abolir la inflamación durante este período, evitaría el daño articular y las complicaciones asociadas. Este período 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. Sin embargo, en los estadios tempranos, la enfermedad no es fácil de diagnosticar, ya que no existen criterios diagnósticos y porque los pacientes con una artritis temprana tienen una evolución variable; desde procesos autolimitados que se resuelven en forma espontánea hasta formas severas de artritis crónicas erosivas. Ante un paciente con una artritis temprana se establece la interrogante de tratar un padecimiento eventualmente autolimitado con medicamentos potencialmente dañinos o no tratar una artritis reumatoide en forma oportuna y perder la oportunidad de la ventana terapéutica. 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. Se han desarrollado diferentes reglas clínicas para predecir el riesgo de progresar a una artritis reumatoide en un paciente individual con una artritis temprana indiferenciada. La mejor regla de predicción validada, es la desarrollada por la clínica de artritis temprana de Leyden, Holanda (Cuadro 2).
3. La remisión es un término tomado de hemato-oncología para establecer un estado libre de enfermedad temporal; en la AR el término no está definido de una manera clara y se puede entender como: un estado durante el cual la actividad inflamatoria articular se encuentra abolida o es tan poca, que no conlleva 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. De los diferentes métodos disponibles para la evaluación de la actividad inflamatoria, los índices combinados establecen un valor continuo que permite estratificar el nivel de actividad de la enfermedad en forma puntual durante toda la evolución del paciente. Además se puede categorizar la actividad en: Alta, moderada, baja y remisión.

Cuadro 1. Consenso de la guías del manejo de la artritis reumatoide

		Consenso			Consenso
A	Artritis Reumatoide es una enfermedad grave. Produce un importante deterioro en la calidad de vida, con una significativa morbilidad y mortalidad.	100			
B	El manejo debe estar a cargo de un médico reumatólogo	100	11	La remisión clínica se define en pacientes con artritis temprana o artritis reumatoide con cualquier terapia y dosis que haya alcanzado un $DAS_{28} \leq 2.6$ o $SDAI \leq 3.3$ o un $CDAI \leq 2.8$ y que no mantenga algún grado de incapacidad funcional por inflamación articular. La remisión continua se define en los pacientes que mantienen la remisión clínica en dos valoraciones consecutivas en un intervalo de 3 meses.	92
1	El tratamiento con drogas modificadoras de la artritis reumatoide se debe de instaurar lo más temprano posible.	100	12	Se considera falla terapéutica si no se logra la remisión clínica (según el método clinimétrico elegido) o por mantener un grado de incapacidad funcional ($HAQ > 0.5$) debido a inflamación articular.	92
2	Utilizar la regla de predicción de la Artritis Temprana de Leyden, Holanda para determinar ante un paciente con un artritis temprana, el riesgo de que desarrolle una artritis persistente.	91	13	La artritis refractaria se define en aquellos pacientes con falla terapéutica al menos a dos combinaciones de DMAR aprobadas o aquellos pacientes que no han podido completar el esquema señalado debido a efectos adversos a los medicamentos.	89
3	La meta terapéutica es lograr la remisión de la actividad de la enfermedad es la meta terapéutica.	100	14	La terapia con agentes biológicos esta indicada en todo paciente con Artritis Refractaria que a criterio del médico reumatólogo tratante pueda beneficiarse de su uso.	100
4	La evaluación de la actividad inflamatoria de la enfermedad se realizará en forma sistemática y constante con un índice combinado.	100	15	Recomendar cualquiera de los agentes biológicos disponibles ante un paciente con una Artritis refractaria	100
5	Las variables clinimétricas se recolectaran según los lineamientos establecidos, de tal manera que permitan determinar al menos un índice combinado. El mismo será utilizado en las valoraciones subsecuentes.	100	16	En el momento de escoger el agente biológico se debe considerar la Cuadro de predicción de remisión elaborada por Hyrich para algunos anti-TNF y el hecho de que no existe evidencia sobre la conducta a seguir en caso de falla a los anticuerpos anti CD 20 e IL-6.	86
6	El nivel de actividad inflamatoria y el estado de incapacidad funcional se documentarán en cada valoración. Ambas valoraciones determinan el tratamiento antiinflamatorio y la periodicidad del seguimiento.	92	17	La terapia con agentes biológicos es una terapia aditiva. El agente biológico se asocia al ultimo esquema que recibía el paciente.	100
7	El esquema terapéutico en pacientes con artritis temprana se establecerá según su riesgo de progresión a una artritis progresiva.	92	18	La eficacia definitiva a un agente biológico no se hará hasta los 6 meses de tratamiento.	92
8	El esquema terapéutico en pacientes con artritis reumatoide establecida es la terapia combinada.	100	19	Los esquemas terapéuticos con agentes biológicos, que no logran la meta terapéutica, no se deben modificar.	92
9	Mantener un estricto control de la actividad inflamatoria.	92	20	Recomendar cualquiera de los agentes biológicos disponibles ante un paciente con falla a un agente anti-TNF.	92
10	La respuesta definitiva del esquema terapéutico se establecerá al tener certeza del cumplimiento estricto del tratamiento (80% de adherencia) y no antes de tres meses de estar con la dosis máxima o máxima tolerable de los medicamentos.	92			

5. Para poder determinar los diferentes índices combinados se debe recolectar la valoración global del paciente de su enfermedad, el número de articulaciones dolorosas e inflamadas a la palpación de un total de 28 articulaciones exploradas, los valores de los reactantes de fase aguda y la valoración del médico acerca de la actividad de la enfermedad. La recolección se debe hacer en forma sistematizada y homogénea que permita una valoración objetiva y establecer comparaciones en el tiempo (Cuadro 3).

Con las variables clinimétricas consignadas se pueden configurar los diferentes índices combinados (Cuadro 4).

6. Una vez recolectada la información se establecerá el grado de actividad de la enfermedad según el valor obtenido. (Cuadro 5).

Cuadro 2. Regla de predicción de desarrollar una artritis persistente en pacientes con Artritis Temprana	
Variables	Puntuación
¿Cuál es la edad en años?	X 0.02
¿Cuál es el sexo?	
En caso de ser mujer	1
¿Cual es la distribución de las articulaciones comprometidas?	
Compromete articulaciones pequeñas de manos y pies	0.5
Compromiso simétrico	0.5
Compromete Extremidades superiores e inferiores	1.5
¿Cúanta Rigidez Matutina Presenta según EVA de 0 a 100 mm?	
En caso de ser 26 a 90 mm	1
En caso de ser > 90 mm	2
¿Cuál es el número de articulaciones dolorosas?	
En caso de 4 a 10	0.5
En caso de 11 o más	1
¿Cuál es el número de articulaciones inflamadas?	
En caso de 4 a 10	0.5
En caso de 11 o más	1
¿Cuál es el valor de la PCR?	
En caso de ser de 5 a 50 mg/L	0.5
En caso de ser \geq 51 mg/L	1.5
¿Cómo es el resultado del Factor Reumatoide ?	
En caso Positivo	1
¿Cuál es el resultado de los Anti CCP?	
En caso Positivo	2
Puntaje total	
Puntaje	\leq 5 6 a 8 \geq 9
Riesgo	3% 46% 84%

Cuadro 3. Directrices para la recolección de las variables clinimétricas

Valoración global del paciente de su enfermedad. (VGP)

Se le preguntará la paciente: ¿Cómo se siente desde hace una semana de su enfermedad?

Las posibles respuestas se enunciarán en una escala de Likert de 5 puntos: (Muy bien = 0, Bien = 2.5, Aceptable = 5, Mal = 7.5, Muy mal = 10)

Número de articulaciones dolorosas a la exploración de un total de 28 articulaciones establecidas (NAD).

Se consideraran articulaciones dolorosas cuando:

El paciente refiera dolor en forma espontánea durante la exploración articular habitual o a la pregunta directa del explorador si le duele y la respuesta sea afirmativa. Cuando el paciente refiere que le muy poco o casi no le duele se consideraran negativas. Se consignaran como dolorosas o no las siguientes articulaciones: Hombros, Codos, Muñecas, Metacarpofalángicas (MCFs), Interfalangicas Proximales (IFPs) y Rodillas.

Número de articulaciones inflamadas a la exploración de un total de 28 articulaciones establecidas (NAI)

Durante la exploración articular habitual, se consideraron inflamadas aquellas que el reumatólogo por su experiencia así considere. Aquellas articulaciones en que el explorador tenga duda se consideraran no inflamadas. Se consignaran como inflamadas o no las siguientes articulaciones: Hombros, Codos, Muñecas, MCFs, IFPs y Rodillas.

Valores de reactantes de fase aguda

Se consignará tanto el valor de la Velocidad de Eritro Sedimentación (VES) como el valor de la Proteína C Reactiva (PCR).

Valoración del médico acerca de la actividad de la enfermedad (VMAE)

El médico valorará la actividad de la enfermedad considerando los siguientes aspectos: La valoración global del paciente de su enfermedad, el número total de articulaciones inflamadas, cuales son las articulaciones inflamadas, el grado de inflamación, el compromiso sistémico de la enfermedad, el grado de compromiso funcional, el compromiso anímico y el deterioro de la calidad de vida. La valoración se hará en una escala visual análoga (EVA) de 0 a 10.

Cuadro 4. Índices combinados

$$DAS_{28} - 4 \text{ (variables)} = 0.56*\sqrt{(NAD 28)} + 0.28*\sqrt{(NAI 28)} + 0.70*\ln(VES) + 0.014* (VGP)$$

$$DAS_{28} - 3 \text{ (variables)} = [0.56*\sqrt{(NAD 28)} + 0.28*\sqrt{(NAI 28)} + 0.70*\ln(VES)] 1.08 + 0.16$$

$$SDAI = NAD28 + NAI28 + VGP + VMAE + PCR$$

$$CDAI = NAD28 + NAI28 + VGP + VMAE$$

DAS₂₈ (Disease Activity Score 28) de 3 o 4 variables, el SDAI (Simple Disease Activity Index) y el CDAI (Clinical Disease Activity Index). NAD (Número de Articulaciones Dolorosas), NAI (Número de Articulaciones Inflamadas, VES (Velocidad de Eritrosedimentación, VGP (Valoración Global del Paciente), VMAE (Valoración del Médico sobre la Actividad de la Enfermedad), PCR (Proteína C Reactiva)

Cuadro 5. Grado de actividad según los diferentes Índices Combinados

Índice	Categoría	Rango
DAS ₂₈	Actividad Alta	> 5.1
	Actividad Mediana	3.2 < DAS ₂₈ < 5.1
	Actividad Baja	< 3.2
	Remisión	< 2.6
SDAI	Actividad Alta	> 26
	Actividad Mediana	11 < SDAI ≤ 26
	Actividad Baja	3.3 < SDAI ≤ 11
	Remisión	≤ 3.3
CDAI	Actividad Alta	> 22
	Actividad Mediana	10 < CDAI ≤ 22
	Actividad Baja	2.8 < CDAI ≤ 10
	Remisión	≤ 2.8

Cuadro 6. Esquemas terapéuticos de acuerdo al riesgo estratificado de progresión de la Artritis Temprana

Puntaje	≤ 5	6 - 8	≥ 9
Riesgo	Bajo Riesgo (3%)	Moderado Riesgo (46%)	Alto Riesgo (84%)
Esquema terapéutica	Observación o Monoterapia	Monoterapia o Terapia Combinada ¹	Terapia Combinada
Uso de antiinflamatorios de acuerdo a actividad de la enfermedad e incapacidad funcional			
¹ La terapia combinada en pacientes con moderado riesgo de progresión no se considera el empleo de Ciclosporina			

El estado funcional es el método pronóstico más significativo a largo plazo de la artritis reumatoide en cuanto a la misma incapacidad funcional, a la incapacidad laboral y a la mortalidad. Además, la mejoría tanto de la actividad inflamatoria como de la capacidad funcional en los pacientes con AR temprana se asocia con un mejor pronóstico a largo plazo. El grado de actividad y el estado de incapacidad funcional determinan la periodicidad del seguimiento y lo agresivo del tratamiento antiinflamatorio. Se decide el uso esteroides, su dosis y vía de administración.

- Se establecen diferentes esquemas terapéuticos de acuerdo al riesgo estratificado de progresión de la artritis temprana. (Cuadro 6)
- 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. (Cuadro 7).

- 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. Aquellos pacientes en que las valoraciones siguientes mantienen actividad se puede ajustar la terapia antiinflamatoria, con corticoesteroides ya sea en forma de pulsos por periodos de tres días, infiltraciones o incremento de la dosis usual a una dosis no mayor a la equivalente a 10 mg de prednisona diario. Tanto en los esquemas de monoterapia como en la terapia combinada, la dosis de Metotrexate y Sulfasalazina a utilizar al inicio, queda a juicio del reumatólogo tratante. En cada valoración se determinará la adherencia y tolerancia a la terapia instaurada, el nivel de actividad y el grado de incapacidad funcional. Se establece si se logró o no la meta terapéutica y se ajustara la terapia según la respuesta obtenida. En caso de que no se logre la remisión con la dosis inicial del Metotrexate, se recomienda aumentar paulatinamente la dosis hasta alcanzar la meta terapéutica o la dosis máxima de 25 mg x semana o la dosis máxima tolerable, en un periodo no mayor a los tres meses de haberse iniciado la terapia. La misma conducta sería aplicable para la Sulfasalazina.

Cuadro 7. Esquema terapéutico	
Monoterapia	Combinado
Metotrexate	Mtx + SSZ + HCQ
Leflunomida	Mtx + HCQ
Sulfasalazina	Mtx + SSZ
Hidroxicloroquina	Mtx + Leflunomida
	Mtx + Ciclosporina ¹
Metotrexate = Mtx, Sulfasalazina = SSZ, Hidroxicloroquina = HCQ	
¹ La terapia combinada en pacientes con moderado riesgo de progresión no se considera el empleo de Ciclosporina	

- 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. El periodo para la evaluación definitiva del segundo esquema no debe ser mayor de tres meses.
- Se consideran en remisión aquellos pacientes con artritis temprana o artritis reumatoide con cualquier terapia y dosis que haya alcanzado la remisión clínica por el índice combinado 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.
- 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 por el índice combinado o mantiene un grado de incapacidad funcional por inflamación articular. b.- Artritis temprana de moderado, alto riesgo y artritis reumatoide establecida con 3 meses con terapia combinada a dosis máxima o máxima tolerada que no ha logrado la remisión clínica por el índice combinado o si mantiene un grado de incapacidad funcional por inflamación articular.
- Se define como artritis refractaria aquellos pacientes con falla terapéutica al menos a dos combinaciones de DMAR aprobadas o aquellos pacientes que no han podido completar el esquema señalado debido a efectos adversos a los medicamentos. No se excluye el uso de otras DMAR (aurotionmalato y azatioprina) y otras posibles combinaciones. Sin embargo, no se requiere para definir una artritis refractaria que el paciente falle a dichos medicamentos o a otras combinaciones.

Cuadro 8. Agentes biológicos disponibles en Costa Rica para el tratamiento de la Artritis Reumatoides	
Tipo Agente Biológico	Nombre
	Infliximab
Anti TNF α	Etanercept
	Adalimumab
Anti CD20	Rituximab
Anti IL-6	Tocilizumab

Cuadro 9. Fórmula de predicción de remisión para los agentes anti – TNF	
Sexo Masculino	1
AINEs (uso concomitante)	1
Mtx (uso concomitante)	1
HAQ > 2	0
HAQ > 1 o \leq 2	1
HAQ \leq 1	2
DAS ₂₈ > 7.2	0
DAS ₂₈ > 6.2 o \leq 7.2	1
DAS ₂₈ \leq 6.2	2
# DMARs previos > 5	0
# DMARs previos 4 o 5	1
# DMARs previos 3 o menos	2
Puntos Total	
PUNTAJE	Porcentaje de Remisión
0 - 2	2.5 – 3.9
3 - 4	3.3 – 6.7
5 - 6	13.6 – 20.1
> 6	33.3 – 35.8

- 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. En la actualidad, en Costa Rica se cuentan con diferentes agentes biológicos (Cuadro 8).
- En los estudios clínicos aleatorizados, doble ciego controlados de pacientes con AR sin respuesta a los DMARs tradicionales, el porcentaje de pacientes que alcanza remisión con algún agente biológico varió entre el 15 al 30%. No existen estudios comparativos entre los diferentes agentes biológicos. No es posible comparar los resultados de los estudios de los diferentes medicamentos entre si, ya que las características demográficas de las poblaciones estudiadas, los instrumentos de valoración y los métodos de análisis son diferentes. Por el momento no existe evidencia de superioridad en cuanto a eficacia o seguridad en ninguno de ellos. Ante un paciente con artritis refractaria se puede recomendar cualquier agente biológico.

16. En el momento de elegir el agente biológico se pueden tomar varias consideraciones. Los reportes de las cohortes de pacientes con agentes anti TNF – α , indican que el porcentaje de remisión varía entre el 9 al 40%. El análisis de estos resultados ha permitido identificar factores predictores de remisión para los agentes anti – TNF. Hyrich y colaboradores basados en el estudio analítico del Registro Británico generaron una fórmula de predicción de remisión para los agentes Infliximab y Etanercept (Cuadro 9).

La aplicación de esta fórmula en un paciente con artritis refractaria nos puede orientar a decidir si se inicia un agente anti – TNF. Sin embargo, no existe evidencia de que aquellos pacientes con un posible bajo porcentaje de remisión a estos agentes anti – TNF, vayan a tener una mejor respuesta con otros agentes biológicos. Se debe considerar que no existe evidencia clínica sobre la conducta a seguir ante la falla a Rituximab y Tocilizumab.

17. 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 DMARs.

18. La eficacia definitiva al agente biológico no se hará hasta los 6 meses de tratamiento.

19. No existe evidencia que el modificar el tratamiento de DMAR tenga algún beneficio. El aumentar la dosis de

los agente biológicos tampoco demostró mejorar la eficacia. Durante el periodo de 6 meses de espera, en caso de haber logrado la remisión, se recomienda el uso de esteroides. Si después de estos 6 meses el paciente continua con actividad de la enfermedad se plantea falla terapéutica al agente biológico. Se consideran también falla terapéutica aquellos casos que el agente biológico luego de haber logrado el objetivo terapéutico pierde su eficacia y aquellos casos que se debe suspender el agente biológico por algún efecto adverso.

20. Tienen evidencia de eficacia a la falla de un agente anti – TNF el uso de otro agente anti – TNF, Rituximab y Tocilizumab. La evidencia de la eficacia del uso de algún agente anti – TNF en falla a un agente anti – TNF previo es de estudios observacionales. El porcentaje de respuesta a un segundo anti – TNF es inferior con respecto al primero. La respuesta ACR70 oscila entre el 7 al 14%. Se ha descrito en estos estudios abiertos, que aquellos pacientes con falla por intolerancia o por pérdida de respuesta tienen un mayor porcentaje de respuesta que los pacientes con falla por ineficacia al pasar a un segundo agente anti – TNF. La evidencia de Rituximab y Tocilizumab es de estudios aleatorizados, controlados a 24 semanas. La respuesta ACR 70 en estos casos fue del 12%. No existen estudios comparativos entre los diferentes agentes biológicos en pacientes con falla a los agentes anti – TNF. No existe evidencia que los pacientes con falla al primer anti – TNF por ineficacia tengan una mejor respuesta con Rituximab o con Tocilizumab con respecto a otro anti- TNF.