

## **Título: ARTRITIS REUMATOIDE**

### **Codificación CIE 10**

M05.9 artritis reumatoide con compromiso de otros órganos o sistemas

M06.9 artritis reumatoide, no especificada

### **INTRODUCCION**

**La Artritis Reumatoide (AR)** Enfermedad inflamatoria crónica multisistémica, dolorosa, discapacitante e invalidante, potencialmente mortal de etiología desconocida; de curso fluctuante o sostenido (rara vez autolimitante) y muchas veces progresivo que afecta en forma primaria las articulaciones periféricas (artritis), columna cervical y los tejidos periarticulares vecinos (tendinitis, capsulitis, atrapamiento de nervios) y tejidos extraarticulares como nódulos subcutáneos, ojos, nervios, pulmón siendo estos factores de mal pronóstico).—La inflamación del tejido sinovial (pannus) regulado entre otros mediadores de inflamación (TNF, CD20,etc) y otras interleucinas (IL6, IL1, etc) destruyen el hueso subcondral (erosiones), el cartílago y luego el colapso articular llevando finalmente a la anquilosis ósea y articular. La historia natural de ésta enfermedad puede ser alterada favorablemente si se actúa farmacológicamente antes de la aparición de erosiones.

Las lesiones estructurales (erosiones) de la Artritis Reumatoide constituyen una secuela, y, en ausencia de un tratamiento efectivo, casi siempre son progresivas, provocando tempranamente incapacidad funcional, interfiriendo con sus actividades personales y laborales. Así, numerosos estudios han demostrado que la incapacidad laboral afecta a casi el 50% de los pacientes con AR y sin tratamiento.

### **Artritis Reumatoide Juvenil**

La Artritis Idiopática Juvenil por definición es:

- Artritis de causa desconocida
- Evolución de al menos seis semanas
- Presentación de sintomatología antes de los 16 años de edad.

Categorías de Artritis Idiopática Juvenil:

- Artritis Sistémica
- Oligoartritis
- Poliartritis FR negativo
- Poliartritis FR positivo
- Artritis Psoriática
- Artritis Indiferenciadas

Del 60-85% de los niños afectados logran una remisión completa o parcial pero un 37% desarrollan una enfermedad poli articular agresiva y destructiva. 2/3 de la mortalidad en la Artritis Juvenil está asociada a la Artritis Idiopática Juvenil.

Factores de mal pronóstico:

- Menos de 6 años al momento del diagnóstico
- Duración de la enfermedad mayor de 5 años
- Sintomatología sistémica persistente (fiebre sostenida o terapia esferoidal prolongada)
- Trombocitosis (> 600.000 plaquetas/ml) en los primeros 6 meses de evolución de la enfermedad.
- Alteraciones radiográficas: erosiones articulares precoces.

### **OBJETIVOS TERAPEUTICOS:**

1. Aliviar o suprimir la inflamación y el dolor
2. Preservar la capacidad funcional de las articulaciones afectadas

3. Controlar el curso de la enfermedad y de las manifestaciones sistémicas
4. Rehabilitar y mejorar la calidad de vida y la sobrevida

#### NIVEL I:

##### TRATAMIENTO NO FARMACOLOGICO:

En casos de actividad de la enfermedad (sinovitis) el paciente requiere Reposo articular. El calor (fisioterapia) sobre la articulación puede aumentar la inflamación por lo que debe evitarse. Los ejercicios terapéuticos para la conservación del rango de movilidad articular deben iniciarse cuando el dolor haya disminuido y se pueda trabajar con el paciente. En casos de dolor mecánico, no inflamatorios, es decir por secuelas de la inflamación pueden beneficiarse con fisioterapia. El uso de férulas son útiles para el alivio del dolor debido al reposo articular que brindan y las ortesis pueden ayudar a la corrección de postura y marcha. La cirugía, especialmente el reemplazo articular total está reservado cuando una articulación ha colapsado y el dolor ya no es por inflamación sino por trastorno mecánico irreversible. La asistencia psicológica y educación al paciente es fundamental en su recuperación.

##### TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

Debido a que los pacientes con AR generalmente requieren muchos fármacos se recomiendan para el inicio del tratamiento del dolor con AINES o corticosteroides que se utilicen 1 a 2 veces al día.

Los AINES mayormente estudiados para el control del dolor en AR son diclofenaco, naproxeno, meloxicam, celecoxib y etoricoxib. A largo plazo la eficacia es similar, la cuestión es la seguridad. Los inhibidores COX 2 tienen un perfil de seguridad gastrointestinal superior, pero los riesgos cardiovasculares y renales parecen ser similares con los AINES tradicionales. Por ello no es recomendable su uso a largo plazo.

No es correcto establecer eficacia, seguridad y conveniencia entre los diferentes principios de los AINES por cuanto eso dependerá de los factores de mal pronóstico de la enfermedad, enfermedades concomitantes como hipertensión o trastornos gastrointestinales, hipersensibilidad del producto, variabilidad individual de la respuesta del paciente. Lo que si debe quedar bien claro que los AINES y Corticoides serán usados en los niveles 1-2 y 3 de Salud. Si persiste la sinovitis a pesar de recibir AINES, por más de 10 días o presentara un nuevo episodio de artritis, el paciente será derivado al nivel 2 de salud.

#### NIVEL II Y NIVEL III:

##### GRUPO ETAREO 0 A 9 AÑOS:

Si en el nivel II, existiera un médico Reumatólogo la aproximación siempre se hará buscando la remisión de la enfermedad, cuidando básicamente la funcionalidad y preservando la visión.

##### Tratamiento no farmacológico

El tratamiento no farmacológico comprende tres aspectos:

1. Información a la familia y al paciente..
2. Atención al desarrollo somático y psicológico del niño.
3. Fisioterapia

##### Tratamiento Farmacológico: AINES

Principio Activo	Dosis (mg/K/día)	Dosis máxima diaria
Acido acetilsalicilico	80-100	3-4 g
Indometacina	1.5-3	200 mg
Ibuprofeno	30-40	2400 mg
Naproxeno	10-20	1 g
Diclofenaco	2-3	200 mg

#### **GRUPO ETÁREO 10 A 19 AÑOS**

Se seguirán las mismas consideraciones del grupo etáreo anterior introduciendo los controles oftalmológicos, en aquellos pacientes en los que se considere inicio de actividad sexual se deberá incorporar un método anticonceptivo adecuado.

#### **GRUPO ETÁREO 19 A 64 AÑOS**

Si en el nivel II de salud no existiera un médico Reumatólogo, el manejo del paciente con AR seguirá los mismos criterios que en el nivel I.

Los pacientes que presentan síntomas recientes o tempranos no cumplen criterios de diagnóstico de la enfermedad. A estos pacientes se los puede encasillar como Artritis tempranas y deben ser derivados al nivel III, para su seguimiento y diagnóstico, si durante >4 semanas presentan algunos de los siguientes síntomas:

1. Tumefacción en tres o más articulaciones
2. Afectación de articulaciones metacarpofalángicas o metatarsofalángicas objetivable, mediante la compresión lateral de metacarpofalángicas o metatarsofalángicas.
3. Rigidez matutina de más de 30 minutos de duración
4. Biometría y química sanguínea, mas: PCR (cuantitativa)-FR (cuantitativo) ERS y anti CCP
5. Radiografías de manos y pies, por lo menos una posición.

Si en el nivel II del Sistema de Salud, existe un médico Reumatólogo el diagnóstico y consecuente tratamiento deberá enfocarse en alcanzar la Remisión de la Artritis Reumatoide, mediante un esquema de tratamiento enfocado en detener la progresión de la enfermedad.

#### **OBJETIVOS TERAPEUTICOS:**

1. Aliviar o suprimir la inflamación y el dolor
2. Preservar la capacidad funcional de las articulaciones afectadas
3. Controlar el curso de la enfermedad y de las manifestaciones sistémicas
4. Rehabilitar y mejorar la calidad de vida y la sobrevida .
5. Detener la progresión radiológica de la enfermedad.

#### **FACTORES DE MAL PRONOSTICO:**

Se deben considerar los siguientes factores, como indicadores de mal pronóstico:

1. Sexo femenino
2. Títulos elevados de FR
3. Reactantes de fase aguda persistentemente elevados
4. Presencia de anti CCP
5. Genotipo HLA-DRB1
6. Bajo nivel socioeconómico
7. Compromiso igual o mayor de dos grandes articulaciones
8. Detección precoz de erosiones radiológicas
9. Grados elevados de discapacidad
10. Presencia de manifestaciones extraarticulares (Síndrome Sjoren, Fatiga, Anemia, Vasculitis, Psoriasis)
11. Tiempo de evolución de la artritis al inicio del tratamiento >- a 3 meses

#### **TRATAMIENTO FARMACOLOGICO ENFOQUE GENERAL:**

1. Antiinflamatorios y/o analgésicos
2. Corticosteroides

3. Fármacos modificadores de la enfermedad (DMARDs o FARME)
4. Agentes inmunomoduladores (Terapia biológica)

Los AINEs tradicionales (antiinflamatorios no esteroides), los inhibidores de la COX2 (antiinflamatorios que inhiben la ciclooxigenasa 2) y los corticosteroides son los fármacos utilizados para el alivio del dolor. Los analgésicos pueden ser utilizados cuando el dolor no es por actividad de la enfermedad sino más bien por dolor mecánico de leve a moderado.

Los DMARDs o por su sigla en español FARME (Fármacos modificadores de la enfermedad) son drogas de primera línea utilizadas para el control de los síntomas y signos de la AR, lo que permite en algunos casos reducir o eliminar el uso de los AINEs y corticoides. No siempre es posible inducir la remisión de la enfermedad, y ante la falla de ellos se recomienda el uso de Inmunomoduladores o Terapia Biológica.

De acuerdo al perfil de seguridad gastrointestinal, cardiovascular y renal, se decide el uso de AINES tradicionales, inhibidores COX2 o corticosteroides. El objetivo de este tratamiento sólo es el alivio del dolor. Solo en casos esporádicos de artritis indiferenciada del tejido conectivo el corticoide intramuscular (i.m) en dosis única puede ser utilizado para inducir la remisión, pero sería posible solo si se usara antes de las 12 semanas de iniciado los signos y síntomas. Pero en general cuando la enfermedad es mayor de ese tiempo no se recomienda el uso i.m del mismo en forma prolongada. El drenaje e infiltración articular está indicado en caso de sinovitis persistente en 1 o máximo 2 articulaciones periféricas.

Salvo en casos de AR autolimitante, es recomendable iniciar tratamiento con DMARDs o FARMES. Estos pueden iniciarse como monoterapia, terapia dual o triple. Si en 3 meses no hay control de la enfermedad y se la define como resistente y se recomienda el inicio de terapia biológica.

Actualmente en el país encontramos drogas anti TNF (Factor de Necrosis Tumoral alfa) anti IL 6 (Interleucina o Interleukina 6) y anti CD 20.

#### ENFOQUE PARTICULAR

Debido a que los pacientes con AR generalmente requieren muchos fármacos se recomiendan para el inicio del tratamiento del dolor con AINES o corticosteroides que se utilicen 1 a 2 veces al día.

Los AINEs mayormente estudiados para el control del dolor en AR son diclofenaco, naproxeno, meloxicam, celecoxib y etoricoxib. A largo plazo la eficacia es similar, la cuestión es la seguridad. Los inhibidores COX 2 tienen un perfil de seguridad gastrointestinal superior, pero los riesgos cardiovasculares y renales parecen ser similares con los AINEs tradicionales. Por ello no es recomendable su uso a largo plazo.

No es correcto establecer eficacia, seguridad y conveniencia de los 4 principios activos abajo indicados por cuanto eso dependerá de los factores de mal pronóstico de la enfermedad, enfermedades concomitantes, hipersensibilidad del producto, variabilidad individual de la respuesta del paciente y comparar especialmente los 3 primeros con el Metotrexato ya que el objetivo del tratamiento es distinto. Lo que sí debe quedar bien claro que los AINEs (en este caso 1 y 2) y corticoides (3 y equivalentes) deberán ser usados en los niveles 1-2-3, que el Metotrexato por el Nivel 2-3 y Terapia Biológica solo por Nivel 3, con excepción que en los niveles 1 y 2 haya algún reumatólogo.

#### AINEs

En AR la dosis de los AINEs son: Diclofenaco 150 mg (dosis única o repartida en 2 o 3 tomas), Naproxeno 1g (1 o 2 dosis), Ibuprofeno 2400 mg (3 tomas), Meloxicam 15 mg, Celecoxib 400 mg,

Etoricoxib 90 mg. En cuanto sea posible se recomienda discontinuarlo por los eventos adversos. El mayor riesgo es el sangrado digestivo. Solo 1/3 de los pacientes tienen síntomas previos al sangrado y es causa de mortalidad. El sangrado puede ocurrir por gastritis, úlcera o perforación. Los AINEs en general tienen advertencias cardiovasculares por su potencial efecto protrombótico especialmente los más estudiados han sido los inhibidores COX 2. También pueden presentar elevación de las transaminasas y colitis. Pacientes ancianos o que padezcan insuficiencia cardíaca congestiva hay que tener especial precaución.

### CORTICOSTEROIDES

En AR la dosis de Prednisona es de 5 a 10 mg día, pudiendo repartirse en 1 o 2 tomas. Deflazacort 6 a 12 mg, Metilprednisolona 4 a 8 mg. Puede empezarse con la dosis más alta hasta conseguir el alivio del dolor y luego reducirla paulatinamente hasta que el DMARD o FARME alcance su objetivo. En casos muy severos puede utilizarse pulsos con Metilprednisolona, pero esto queda reservado para el manejo del reumatólogo.

Es preferible usarlo por corto tiempo por sus eventos adversos: cushing, cataratas, osteoporosis, fragilidad cutánea, efectos diabéticos e hiperlipemiantes.

#### Selección del medicamento de elección:

	<i>Principios activos</i>	Eficacia	Seguridad	Conveniencia	Niveles
1	AINEs	+++	+++	+++	1-2-3
2	Corticoides	+++	++	++	1-2-3
3	Fármacos modificadores de la Enfermedad	+++	++	++	2-3
4	Biológicos	+++	++	++	2-3*

\*Si existe médico especialista en el nivel II de Salud.

#### FARMACOS QUE MODIFICAN EL CURSO DE LA ENFERMEDAD:

Metotrexato, Leflunomide y Sulfasalazina son convenientes en monoterapia, independiente de la actividad de la enfermedad y su pronóstico.

La Hidroxicloroquina puede ser usada como monoterapia en pacientes sin mal pronóstico.

Se recomienda Metotrexato + Hidroxicloroquina como terapia dual en pacientes con actividad de la enfermedad moderada a alta

Se recomienda Metotrexato + Leflunomide como terapia dual en pacientes con enfermedad alta de más de 6 meses

Cuando se utiliza Metotrexato o Leflunomide debe monitorearse las series rojas, blancas y plaquetas por su posible efecto deletéreo en médula ósea. Se la contraindica si los leucocitos están por debajo de los 3.000 mm<sup>3</sup> mientras que la sulfasalazina se la contraindica si las plaquetas están por debajo de los 50.000 mm<sup>3</sup>. Con los 3 fármacos hay que controlar transaminasas. Hay que descartar previamente hepatitis B y C e infecciones activas como tuberculosis y micosis. La Hidroxicloroquina y Cloroquina requieren control oftalmológico de campo visual por su potencial efecto sobre retina.

Metotrexato: tabletas 2,5 mg y frasco ampolla 50 mg/2ml (diluído). Dosis recomendada de 7.5 mg hasta 25 mg. En dosis mayores de 15 mg se prefiere la vía subcutánea o intramuscular ya que la absorción es mejor. La administración es semanal.

Leflunomide: tabletas 100 y 20 mg. 100 mg es dosis de inicio durante 3 días consecutivos.

Sulfasalazina tabletas de 500 mg, dosis es 2 a 3 g

Hidroxicloroquina: tabletas 200 a 400 mg.

Si existiese intolerancia a un DMARD se puede utilizar un inhibidor de la IL6 como monoterapia. De existir falta de respuesta ante la terapia con al menos dos DMARD por más de 3 meses se sugiere utilizar Terapia Biológica.

#### TERAPIA BIOLÓGICA

Debido al que un importante grupo de pacientes con AR continúa con actividad de la enfermedad se han desarrollado medicamentos basados en la fisiopatología del proceso inflamatorio.

Anti TNF: INFLIXIMAB / ETANERCEPT / ADALIMUMAB

ANTI IL 6: TOCILIZUMAB

ANTI CD 20: RITUXIMAB

Mecanismo de Acción	Principio Activo	Inicio de Acción	Tiempo para evaluar actividad	Dosis recomendada
ANTI TNF	ADALIMUMAB	2semanas	3 meses	40 mg SC cada 2 semanas
	ETANERCEPT	2 semanas	3 meses	25 mg SC 2 veces por semana
	INFLIXIMAB	2 semanas	3 meses	3mg/K cada 0,6 semanas (inducción) luego cada 8 semanas
ANTI IL6	TOCILIZUMAB	2 semanas	6 meses	8 mg/K IV cada 4 semanas
ANTI CD20	RITUXIMAB	16 semanas	6 meses	2 infusiones IV de 1000 mg ( día 0, día 15) seguida por un retratamiento 6 meses después

Los estudios han demostrado la eficacia de la Terapia Biológica en alcanzar la Remisión de manera superior al Metotrexato y su eficacia es aún mayor en asociación con éste. Se ha observado que enlentece o detiene el daño estructural de las articulaciones, controlando la progresión radiológica de la AR.

#### Indicaciones para el uso de terapia biológica:

Los tratamientos biológicos están indicados en pacientes con AR activa, que no han respondido al uso de al menos dos FARMes, incluyendo MTX o leflunomida por un período de 12 semanas, o que hayan presentado toxicidad o intolerancia a los mismos.

Antes de iniciar esta terapia es necesario:

- Exploración física
- Descartar tuberculosis Prueba PPD.
- Radiografía de torax
- Serología para hepatitis B, C y HIV
- Descartar infecciones activas
- Descartar malignidad

- Insuficiencia cardíaca severa
- Enfermedad desmielinizante.

Tuberculosis y tratamiento biológico:

Los pacientes con AR y tratados con terapia biológica pueden presentar enfermedad subclínica o como una entidad atípica tuberculosis. Dada la alta incidencia en nuestro país y ante la amenaza cada vez más creciente de tuberculosis multidrogoresistente es necesario tomar medidas de precaución.

Si la prueba PPD es negativa y no existe otro hallazgo, se puede iniciar terapia biológica con cualquiera de los agentes antes mencionados.

Los resultados de los estudios sugieren que existe un mayor riesgo de activación de tuberculosis con los agentes biológicos anti TNF que con los otros mecanismos de acción existentes al momento.

Si la prueba PPD es positiva (induración mayor de 5mm) con radiografías negativas y no vacunados con BCG, pero tratados con FARMES y esteroides se recomienda utilizar como terapia biológica un anti IL6 o un anti CD20.

Si la prueba PPD es positiva, con cambios radiográficos que sugieran tuberculosis con o sin evidencia clínica, se debe priorizar como terapia biológica un anti IL6 o un anti CD20. Otra opción podría ser iniciar un tratamiento profiláctico con Isoniacida por 9 meses, e iniciar terapia biológica.

#### **Contraindicaciones para el uso de Terapia Biológica.**

- Hepatitis B y C
- Enfermedades Hematológicas y Oncológicas
- Falla cardíaca severa clase funcional III y IV
- Esclerosis múltiple
- Desordenes desmielinizantes
- Embarazo y lactancia

#### **Cambio de agente de Terapia Biológica.**

Una vez iniciada terapia biológica con un mecanismo de acción se sugiere evaluar mensualmente al paciente utilizando herramientas clinimétricas a fin de garantizar que el objetivo de Remisión se haya cumplido.

Si el objetivo de remisión no se ha cumplido se sugiere cambiar la terapia biológica a otro mecanismo de acción.

**Comentado [TMLC1]:** Se recomienda incluir tratamiento para Adulto Mayor