



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

Grado en Medicina

Curso Académico 2016-2017

**Monitorización de la actividad de la
artritis reumatoide en la práctica
clínica**

Presentado por:

Sergio Sánchez López

Tutelado por:

José Manuel Martín Santos

RESUMEN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica, que se caracteriza por una poliartritis, con tendencia a la cronicidad y evolución hacia la deformación y destrucción articular.

Las estrategias actuales de manejo farmacológico de la enfermedad persiguen el control sostenido de la actividad inflamatoria. Requieren mediciones de esta actividad con arreglo a unos índices y que el tratamiento esté dirigido a un objetivo predefinido. Este objetivo habitualmente es la remisión clínica para pacientes con enfermedad de reciente comienzo o sin fármacos modificadores previos y la baja actividad para pacientes con enfermedad evolucionada o con respuesta inadecuada a estos fármacos.

El objetivo de este Trabajo Fin de Grado es determinar el grado de acuerdo entre los índices de actividad clásicos (DAS28-VSG y DAS28-PCR) con los índices más actuales (SDAI, CDAI) para considerar que la enfermedad está en remisión o en un estado de baja actividad.

Es un estudio transversal descriptivo. La población objeto de estudio fueron los pacientes diagnosticados de AR que acudieron a las consultas externas de reumatología del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid el año 2016.

Se realizó un estudio estadístico, en el que se valoró la actividad inflamatoria mediante los índices compuestos DAS28-VSG, DAS28-PCR, SDAI y CDAI y se determinó el grado de acuerdo entre las diferentes categorías de actividad proporcionadas por los índices según el estadístico kappa de Cohen. Se describen las características demográficas y clínicas, los tratamientos actuales y los parámetros de actividad inflamatoria de todos los pacientes.

Conclusión: En los pacientes con AR evolucionada el grado de acuerdo entre los índices clásicos (DAS28-VSG y DAS28-PCR) y los modernos (SDAI y CDAI) para clasificar este estado es elevado. En casos menos evolucionados no son válidos los índices clásicos porque su correlación con SDAI y CDAI es pobre.

Palabras clave: Artritis reumatoide, índices de actividad inflamatoria, remisión, actividad inflamatoria.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	4
1.1. Prevalencia	4
1.2. Diagnóstico.....	4
1.3. Evolución y pronóstico.....	5
1.4. Tratamiento	6
2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	7
3. PERSONAS Y MÉTODOS.....	9
4. RESULTADOS.....	10
5. DISCUSIÓN.....	16
6. CONCLUSIONES.....	20
REFERENCIAS.....	21
ANEXO I: HAQ (Cuestionario de evaluación del estado de salud).....	22

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla I: Criterios de clasificación ACR/EULAR 2010	5
Tabla II: Fórmulas para el cálculo de los índices de actividad	7
Tabla III: Puntos de corte de los índices para definir las categorías de actividad .	10
Tabla IV: Características demográficas y clínicas de los pacientes	11
Tabla V: Tratamiento actual de los pacientes.....	12
Tabla VI: Variables de actividad inflamatoria e índices de actividad	12
Tabla VII: Coeficiente de correlación Kappa entre los diferentes índices	15
Tabla VIII: Interpretación de los resultados del coeficiente Kappa.....	16
Figura 1: Distribución de los pacientes en diferentes índices	13
Figura 2: Distribución de los pacientes según su actividad inflamatoria, con arreglo a los diferentes índices.....	14
Figura 3: Distribución de los pacientes en remisión y baja actividad inflamatoria	14

1. INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica de etiología desconocida caracterizada en su forma más típica por una sinovitis simétrica de las articulaciones de las extremidades y que conduce a destrucción articular, con distintos grados de deformidad y discapacidad. Se trata de una enfermedad multiorgánica que puede afectar también a otros órganos o sistemas.

1.1. Prevalencia

La distribución de la AR es universal. Tiene una prevalencia en un rango entre el 0,2 y el 1,0%. Es mayor en las mujeres que en los varones, en una proporción de 3 a 1. En España, la prevalencia de la enfermedad estimada en el estudio EPISER fue del 0,5% siendo en las mujeres del 0,6% y en los varones del 0,2%¹.

1.2. Diagnóstico

El diagnóstico de la AR es clínico. Las alteraciones de laboratorio y la detección de cambios erosivos radiográficos son datos adicionales que confirman el diagnóstico. Formalmente puede establecerse por los criterios de consenso del *American College of Rheumatology* y la *European League against rheumatism* (ACR-EULAR) publicados en 2010² (Tabla I).



Evolución deformante de una paciente con artritis reumatoide no controlada entre 2003 y 2007. Pueden observarse nódulos subcutáneos.

Tabla I. Criterios de clasificación ACR/EULAR 2010

NÚMERO DE ARTICULACIONES AFECTAS	SEROLOGÍA	DURACIÓN	REACTANTES DE FASE AGUDA
1 art. grande: <i>0 puntos</i>	FR y CCP negativos: <i>0 puntos</i>	< 6 semanas: <i>0 puntos</i>	VSG alta o PCR alta: <i>1 punto</i>
2-10 art. grandes: <i>1 punto</i>	Títulos bajos de FR o anti-PCC: <i>2 puntos</i>	≥ 6 semanas: <i>1 punto</i>	
1-3 art. pequeñas: <i>2 puntos</i>	Títulos altos de FR o anti-PCC: <i>3 puntos</i>		
4-10 art. pequeñas: <i>3 puntos</i>			
> 10 art. (al menos 1 pequeña): <i>5 puntos</i>			
Artritis reumatoide definida ≥ 6 puntos			

1.3. Evolución y pronóstico

La enfermedad es importante por la discapacidad y costes económicos a que puede dar lugar. El pronóstico ha mejorado enormemente con las estrategias de tratamiento temprano y seguimiento. En Holanda, un país con un desarrollo importante de la asistencia reumatológica, el 94% de los pacientes seguían siendo independientes para sus actividades de la vida diaria al cabo de 10 años y la tasa de empleo solo era levemente inferior a la de la población general después de hacer los ajustes de edad, sexo y nivel de educación^{3,4}. La evolución es muy variable y difícil de predecir en el paciente individual, ya que la mayoría de los pacientes mantienen una actividad de carácter fluctuante y desarrollan deformidad de grado variable. Se consideran factores de mal pronóstico⁵:

- Reactantes de fase aguda elevados.
- Elevado número de articulaciones inflamadas.
- Presencia de factor reumatoide (FR) o de anticuerpos antiproteínas citrulinadas (AAPC), especialmente a títulos altos.
- Presencia de erosiones radiográficas tempranas.

- Actividad moderada o intensa tras tratamiento con fármacos modificadores de enfermedad (FAME).
- Fracaso de dos o más FAME.

1.4. Tratamiento

En la actualidad no disponemos de ningún tratamiento curativo para la AR. El control rápido y sostenido de la actividad inflamatoria es fundamental para evitar la destrucción articular y toda la discapacidad que conlleva esta enfermedad. No solo es necesario el tratamiento temprano para alcanzar el objetivo terapéutico lo antes posible, sino también un seguimiento regular que asegure que el control de la enfermedad se mantiene en el tiempo.

El tratamiento de la AR incluye fármacos modificadores de la enfermedad (FAME), que pueden ser sintéticos convencionales o biológicos, así como también antiinflamatorios, analgésicos, corticoides y medidas físicas no farmacológicas, pero lo más importante son los FAME, que deberán comenzarse tan pronto como se diagnostica la enfermedad para aprovechar una posible ventana de oportunidad terapéutica. Habitualmente se emplea metotrexato. Cuando no es eficaz o el paciente no lo tolera se pueden usar otros como leflunomida, sulfasalacina o hidroxicloroquina, en monoterapia o en asociación y si no hay respuesta se asocia un biológico. Los biológicos más frecuentemente usados en primera línea son los anti-TNF (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab), pero también pueden usarse fármacos dirigidos contra otras dianas: anti-moléculas coestimuladoras (abatacept), contra el receptor de la IL-6 (tocilizumab), anti-CD20 (rituximab) o anti-IL-1 (anakinra). Próximamente dispondremos también de FAME sintéticos dirigidos a diana como baricitinib y otros inhibidores de las Janus kinasas, que son moléculas pequeñas. En general los fármacos biológicos se emplean asociados a metotrexato porque su eficacia es mayor y porque en muchos casos se reduce su riesgo de pérdida de respuesta secundaria por inmunogenicidad y desarrollo de anticuerpos antifármaco neutralizantes.

Los FAME mejoran la actividad inflamatoria, el dolor y la capacidad funcional, pero lo que es más importante, retrasan el daño radiográfico estructural y

previenen la discapacidad a largo plazo. Para ello es necesario un control de la actividad inflamatoria, que será tanto más estricto cuanto menor sea la evolución de la enfermedad.

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

El tratamiento de la AR requiere un seguimiento protocolizado y un ajuste dinámico de los fármacos para controlar la actividad inflamatoria en cada momento. Es lo que se conoce como tratamiento por objetivo (“treat to target”)⁶. No hay ningún parámetro (velocidad de sedimentación globular, dolor, factor reumatoide, etc...) que por sí solo valore adecuadamente la actividad inflamatoria de la enfermedad. Para monitorizar la evolución de la AR se han descrito varios índices de actividad compuestos y que indican su estado en un momento determinado (Tabla II).

Tabla II. Fórmulas para el cálculo de los índices de actividad

$$\text{DAS28-VSG} = 0,56\sqrt{NAD} + 0,28\sqrt{NAT} + 0,70 \ln VSG + 0,014 VGP$$

$$\text{DAS28-PCR} = 0,56\sqrt{NAD} + 0,28\sqrt{NAT} + 0,36 \ln(\text{PCR} + 1) + 0,014 VGP + 0,96$$

$$\text{SDAI} = NAD + NAI + \frac{VGP}{10} + \frac{VGM}{10} + \frac{PCR}{10}$$

$$\text{CDAI} = NAD + NAI + \frac{VGP}{10} + \frac{VGM}{10}$$

En 1993 el *American College of Rheumatology* (ACR) publicó el “core set” de 7 parámetros a valorar para los ensayos clínicos: valoración global del paciente (VGP), valoración global del médico (VGM), dolor, número de articulaciones dolorosas (NAD), número de articulaciones inflamadas o tumefactas (NAT), función física (*Health Assessment Questionnaire* HAQ) y un reactante de inflamación, que podía ser la velocidad de sedimentación globular (VSG) o la proteína C reactiva (PCR)⁷. Dependiendo del porcentaje en el que mejoraban cada uno de estos ítems se hablaba de respuesta a los tratamientos ACR20,

ACR50 o ACR70, términos que siguen siendo el estándar para medir la eficacia de los fármacos en los ensayos clínicos.

En 1990 se presentó en Europa el DAS (*Disease Activity Score*) basado en 4 variables y en 1995 el DAS28, este último sobre un número reducido de 28 articulaciones, para uso tanto en los ensayos clínicos como en la asistencia ordinaria^{8,9}. Se definieron 2 modalidades: la original, basada en la VSG y la modificada basada en la PCR¹⁰. La ventaja del DAS28 era que nos daba un número que cuantificaba la actividad y a partir del cual se podían establecer puntos de corte. De allí surgieron las categorías de enfermedad en remisión, o con actividades baja, moderada o intensa.

En el año 2003 se presentó el SDAI (*Simplified Disease Activity Index*), otro índice compuesto extrapolado a partir del DAS, más fácil de calcular porque no requiere calculadora y que además incluía la valoración del médico¹¹. Y para facilitar aún más las cosas en 2005 apareció el CDAI, que no incluye la PCR¹².

Desde su publicación hasta esta época reciente los ensayos clínicos se han regido principalmente por los criterios de respuesta del ACR y la asistencia ordinaria por los valores de los índices compuestos, sobre todo del DAS28. Estos índices compuestos han sido más populares en Europa que en EEUU. Los partidarios del DAS (y del DAS28) se basaban en su diseño original a partir de pacientes reales y no en extrapolaciones de índices previos. Por el contrario, los defensores del SDAI y del CDAI se basaban en su mayor facilidad de cálculo.

El objetivo de este estudio es determinar el grado de acuerdo entre los índices de actividad clásicos (DAS28-VSG y DAS28-PCR) con los índices más actuales (SDAI, CDAI) para considerar que la enfermedad está en remisión o en un estado de baja actividad.

3. PERSONAS Y MÉTODOS

El presente Trabajo Fin de Grado es un estudio transversal descriptivo. La población objeto de estudio fueron los pacientes diagnosticados de artritis reumatoide que acudieron a las consultas externas de reumatología del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid en el año 2016 y que fueron asistidos por un solo médico.

Los datos clínicos de los pacientes, debidamente anonimizados y depurados, fueron exportados desde la base de datos de la Sección de Reumatología (Reumaval, aplicación de Microsoft Access) a una hoja Excel y posteriormente al programa SPSS versión 22 para su análisis descriptivo y estudio estadístico. Cuando un paciente había sido asistido en diferentes fechas del mismo año se tomaron los datos de la última consulta.

Los datos analizados fueron: sexo, edad, años de evolución de la enfermedad, factor reumatoide, anticuerpos antiproteínas citrulinadas, fecha de la consulta, VGP, VGM, NAD (0-28), NAT (0-28), VSG, PCR, tratamiento con glucocorticoides, FAME que recibía en el momento de la consulta, AINE recibidos en la semana previa, existencia de erosiones radiográficas en manos y/o antepiés, hemoglobina, LDL-colesterol, hipertensión arterial, diabetes mellitus, fracturas osteoporóticas, tabaco, hipolipemiantes, número de FAME acumulados hasta la fecha y número de biológicos acumulados hasta la fecha.

Los índices de actividad DAS28-VSG, DAS28-PCR, SDAI y CDAI fueron calculados a partir de los datos tabulados de los pacientes, según las fórmulas recogidas en la [Tabla II](#).

Los puntos de corte para enfermedad en remisión, actividad baja, actividad moderada y actividad alta son los definidos cuando se publicaron los índices ([Tabla III](#)).

Tabla III. Puntos de corte de los índices para definir las categorías de actividad

	Remisión	Baja	Moderada	Alta
DAS28-VSG	<2,6	<3,2	<5,1	≥5,1
DAS28-PCR	<2,6	<3,2	<5,1	≥5,1
SDAI	<3,3	<11	<26	≥26
CDAI	<2,8	<10	<22	≥22

El análisis estadístico consistió en:

1. Estudio descriptivo demográfico y de las manifestaciones clínicas de la enfermedad en la última visita de cada paciente en el año. Valoración de la actividad inflamatoria mediante índices compuestos DAS28-VSG, DAS28-PCR, SDAI y CDAI, que como se ha dicho incluyen número de articulaciones inflamadas, número de articulaciones dolorosas, estado subjetivo, valoración por médico, VSG y PCR.
2. Investigación del grado de acuerdo para clasificar la actividad según el estadístico kappa de Cohen cuando se consideran las 4 categorías: remisión, actividad baja, moderada e intensa y cuando se agrupan en una sola las categorías de remisión y de baja actividad.

4. RESULTADOS

Fueron incluidos en el estudio 272 pacientes. En la [Tabla IV](#) se exponen sus características demográficas y clínicas, en general similares a las de otras series de pacientes publicadas y, en particular, en lo que afecta a la distribución por sexos favorable a las mujeres (2,2/1), la aparición de la enfermedad en edades medias de la vida y los porcentajes de positividad del FR y de los AAPC, en ambos casos mayores del 80%. La existencia de erosiones radiográficas en manos y/o antepiés en dos tercios de los pacientes es concordante con que en la mayoría de los casos la enfermedad está establecida y ha tenido una evolución prolongada (12 años en promedio).

Tabla IV. Características demográficas y clínicas de los pacientes (N=272)

Características de los pacientes	
Edad (años)	61 (27-95)
Sexo (mujeres/hombres)	189/83
Evol AR (años)	12 (0-63)
FR + (%)	83,1
ACPA + (%)	89
Erosiones Rx (%)	67,6
HTA (%)	32
Diabetes (%)	6,3
Tabaco (%)	15,1
Fracturas OP (%)	12,5
AINE semana previa (%)	47,1
Hb (g/dL)	13,7 (9,9-17,1)
LDL (mg/dL)	127 (40-223)
Nº FAMES acumulados	1,8 (0-7)
Nº Biológicos	0,4 (0-6)

En el momento del corte 236 pacientes (87%) recibían tratamiento con al menos un FAME, 66 (24,4%) recibían glucocorticoides a dosis bajas y un porcentaje importante tomaban también antiinflamatorios a temporadas como tratamiento sintomático (Tabla V). Metotrexato fue el FAME convencional más empleado (83,8% de los tratados). De los 42 pacientes con FAME biológicos 14 estaban solo con biológicos y 28 recibían también un FAME convencional. Los biológicos más comúnmente empleados fueron los del grupo anti-TNF (83%): Infliximab, adalimumab, golimumab y etanercept. Otros biológicos que se usaron fueron rituximab y tocilizumab.

Tabla V. Tratamiento actual de los pacientes

FAME convencional	222
MTX	186
Leflunomida	34
Sulfasalacina	6
Hidroxicloroquina	2
FAME biológico	42
AntiTNF α	35
Otros	7
Ningún FAME	36
Corticoides a dosis bajas 24,3% de los pacientes	

En la Tabla VI están representados los parámetros de actividad inflamatoria. Esta tabla incluye las variables valoradas por el paciente (VGP) y las definidas por el médico (VGM, NAD, NAT), ambas con cierto grado de subjetividad, los parámetros de laboratorio (VSG, PCR) y los índices compuestos calculados. Llama la atención que la valoración por el paciente del estado de su enfermedad es más alta (peor estado) que la valoración que hace el médico.

Tabla VI. Variables de la actividad inflamatoria e índices compuestos de actividad

Variables e índices de actividad	
VGP	35 (0-100)
VGM	23,4 (0-90)
NAD	1,5 (0-17)
NAT	1,6 (0-17)
VSG	16,1
PCR	9,4
HAQ	0,9 (0-3)
DAS28-VSG	2,7 (0,48-7,3)
DAS28-PCR	2,7 (1,2-6,9)
SDAI	9,9 (0,1-50,7)
CDAI	8,9 (0-45)

La Figura 1 muestra el gráfico con los porcentajes de los 272 pacientes que se asignan a cada uno de los estados de actividad según los índices DAS28-VSG, DAS28-PCR, SDAI y CDAI. A simple vista puede verse que mientras los porcentajes se muestran relativamente uniformes para los estados de actividad alta, la discordancia es grande cuando se trata de estados de remisión o actividad baja. Así, por ejemplo, de los 3 índices que incluyen un reactante de laboratorio, en nuestra serie resulta más estricto el SDAI, de forma que el número de pacientes en remisión se duplica si usamos el DAS28-VSG y se triplica si se usa el DAS28-PCR.

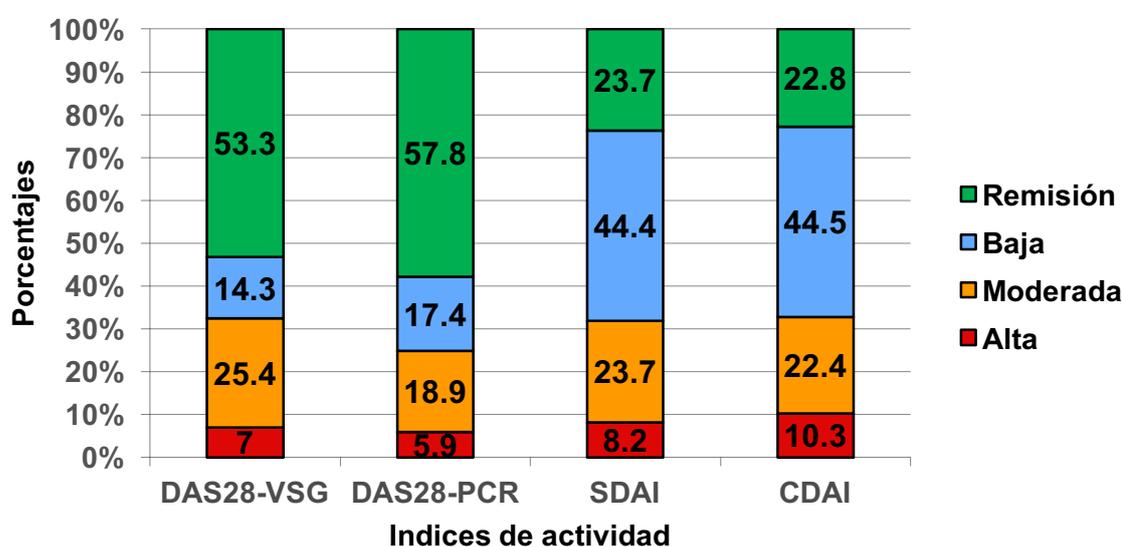


Figura 1. Distribución de los pacientes en los diferentes índices

En la asistencia clínica ordinaria el objetivo terapéutico de la AR debe definirse antes de empezar cada tratamiento y una vez conseguido debe mantenerse en el tiempo. En general, en los pacientes *naïve* para FAME el objetivo es la remisión clínica de la enfermedad. Para los pacientes que han tenido respuesta inadecuada a FAME previos, la baja actividad como objetivo puede ser suficiente. El gráfico de la Figura 2 considera 3 categorías de actividad: remisión/baja, moderada y alta, al agrupar en una sola categoría los estados de baja actividad y los de remisión. Resulta evidente que la distribución por actividades es muy similar para los 4 índices empleados, salvo por la valoración levemente más optimista que hace el índice DAS28-PCR en los

niveles de actividad baja y levemente más pesimista que hace el índice CDAI en los estados de mayor actividad.

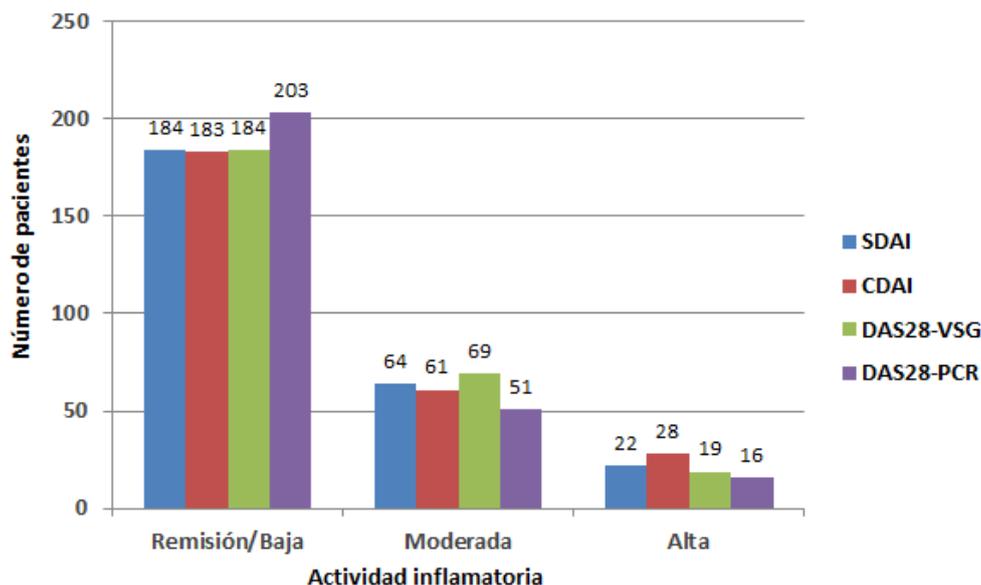


Figura 2. Distribución de los pacientes según su actividad inflamatoria, con arreglo a los diferentes índices. Se incluyen en la misma categoría los que están en remisión y con actividad baja.

Cuando se consideran las categorías de remisión y de actividad baja por separado, observamos una gran discrepancia entre los resultados que proporcionan los 4 índices (Figura 3). Se observa un paralelismo entre los resultados que proporcionan SDAI y CDAI por una parte y entre los resultados de DAS28-VSG y DAS28-PCR por otra, siendo SDAI y CDAI mucho más estrictos que los otros índices para identificar los estados de remisión.

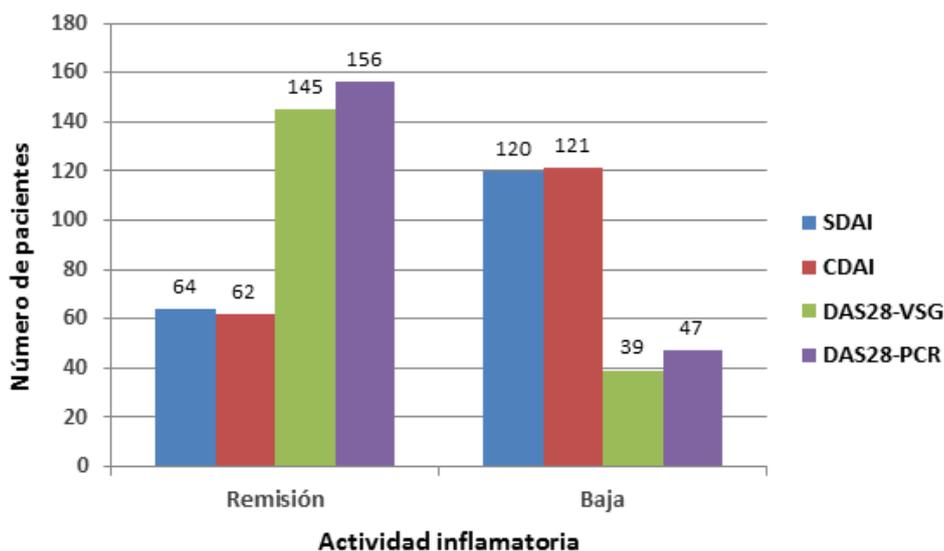


Figura 3. Distribución de los pacientes en remisión y con baja actividad inflamatoria

Otra forma de analizar las diferencias en la clasificación del estado de actividad que proporciona cada índice es el estadístico kappa de Cohen. El coeficiente kappa nos permite ver el grado de concordancia entre las clasificaciones. La [Tabla VII](#) muestra los resultados de kappa para 3 y para 4 categorías y la [Tabla VIII](#) explica la interpretación del coeficiente.

En nuestro estudio el grado de acuerdo entre las categorías proporcionadas por el índice SDAI y por los índices DAS28-VSG y DAS28-PCR es considerable ($\kappa > 0,6$) cuando se agrupan las categorías de remisión y baja actividad y casi perfecto entre SDAI y CDAI ($\kappa > 0,8$). Por el contrario, si se definen las 4 categorías de actividad, algo obligado en la artritis de comienzo y en la artritis *naïve a FAME*, el grado de acuerdo solo es aceptable ($\kappa > 0,2$) o moderado ($\kappa > 0,4$) para SDAI con los dos tipos de DAS, aunque como cabría esperar sigue siendo casi perfecto cuando se compara con CDAI, algo lógico si tenemos en cuenta que los 2 índices comparten 4 de las 5 variables para su cálculo. La conclusión es que DAS28-VSG y DAS28-PCR no diferencian bien los estados de remisión y los de baja actividad y por tanto no son válidos para definir el objetivo terapéutico en la AR de reciente comienzo, aunque sí podrían serlo en las formas evolucionadas o que hayan recibido más de un FAME.

Tabla VII. Coeficientes de Correlación Kappa entre los diferentes índices

	Kappa para 4 categorías	Kappa para 3 categorías
SDAI – CDAI	0,88	0,85
SDAI – DAS28(VSG)	0,43	0,69
SDAI – DAS28 (PCR)	0,39	0,74
CDAI – DAS28(VSG)	0,38	0,65
CDAI – DAS28/PCR)	0,33	0,63
DAS28(VSG) – DAS28(PCR)	0,60	0,71

Tabla VIII. Interpretación de los resultados del coeficiente kappa

Coeficiente kappa	Interpretación
0,01 – 0,20	Leve
0,21 – 0,40	Aceptable
0,41 – 0,60	Moderado
0,61 – 0,80	Considerable
0,81 – 1,00	Casi perfecto

5. DISCUSIÓN

La Artritis Reumatoide es una enfermedad muy prevalente a nivel mundial y que tiene graves repercusiones físicas, sociales y económicas. No está claro que disponga de una ventana de oportunidad terapéutica, una hipótesis según la cual un tratamiento enérgico en fases muy iniciales podría cambiar el curso de la enfermedad, cuando no curarla. Pero esta necesidad del tratamiento temprano ha sido mundialmente reconocida y los últimos criterios de clasificación ACR-EULAR para la AR se han diseñado para permitir un diagnóstico más temprano de la enfermedad².

Los ensayos clínicos con fármacos han demostrado que si se controla la actividad inflamatoria se retrasa el daño radiográfico estructural y se impide la discapacidad a largo plazo. Este comportamiento de la AR es el que ha justificado las estrategias de tratamiento por objetivo desarrolladas en los últimos años⁶. En general, el tratamiento debe estar dirigido a alcanzar remisión en todos los pacientes, en particular en las formas de comienzo, pero la baja actividad de la enfermedad puede ser un objetivo en casos de respuesta inadecuada a FAME previos. Los estados de actividad moderada o alta son inaceptables y obligan a considerar un cambio de fármacos. Es muy importante la comunicación con el paciente, aclararle que la artritis no tiene curación y acordar con él el objetivo y los medios para alcanzarlo, porque esto

mejora la adherencia de los pacientes al tratamiento. Se considera que hay que conseguir el objetivo terapéutico lo más pronto posible y en la práctica clínica si un paciente no ha mejorado nada en los 3 meses que siguen a su comienzo o no se ha alcanzado el objetivo en 6 meses debe cambiarse de fármacos porque es muy improbable que se alcance el objetivo después.

Por otra parte, con mucha frecuencia, un fármaco que ha sido eficaz en un momento determinado puede dejar de serlo en el futuro, unas veces por causas explicables, por ejemplo por desarrollo de anticuerpos anti-fármaco en el caso de los biológicos, y otras sin un motivo que lo justifique¹³. Por ello, los pacientes con AR deben ser vigilados de forma regular y la actividad inflamatoria de la enfermedad monitorizada para detectar tempranamente las desviaciones del objetivo y la necesidad de cambios de la medicación. Sin embargo, debe tenerse presente que los índices de actividad son herramientas de ayuda para el clínico y que en ningún caso pueden sustituir el criterio del médico que escucha y explora al paciente, ni a las exploraciones complementarias para descartar toxicidad de los fármacos en los análisis y el daño estructural en los estudios de imagen.

La muestra de 272 personas seleccionada en nuestro estudio es suficientemente grande para reproducir las características habituales de la AR en otras series publicadas, como son una presentación en edad media de la vida, el predominio por el sexo femenino y la positividad del factor reumatoide y de los anticuerpos antiproteínas citrulinadas en más del 80% de los casos. En nuestra serie la mayoría de los pacientes tenían una enfermedad evolucionada, con un promedio de 12 años. Esto explica el elevado porcentaje de casos con erosiones radiográficas en manos y/o en antepiés, que fueron detectadas en dos tercios de los pacientes y también la existencia de un cierto grado de discapacidad. La dimensión física de la evaluación del estado de salud (HAQ) fue de 0,85 en promedio, de leve a moderada, y un 60% tenía un valor inferior a 1. Este índice HAQ se calcula mediante un cuestionario que el paciente completa mientras espera antes de la consulta y proporciona unos valores entre 0 y 3, siendo 0 la mejor situación y 3 la peor¹⁴.

Llama la atención que la valoración general del estado de la enfermedad por parte de los pacientes es ligeramente superior a la valoración realizada por el médico, es decir, el paciente considera que está peor que lo que dice su médico. Se trata de una observación constatada en otros estudios y que posiblemente esté relacionada con la percepción que tiene el paciente de su enfermedad, en la que entran no solo los aspectos “objetivos” que el médico puede valorar y que son los que se recogen en los índices, sino también otros muy importantes para el paciente como la fatiga o la dependencia y que son difícilmente cuantificables¹⁵.

La VSG y la PCR elevadas son también características de la AR activa y que estaban elevadas en un porcentaje significativo de nuestros pacientes. Son parámetros que participan en el cálculo de los índices de inflamación y que al no ser específicos de la AR pueden afectar el resultado de la valoración. La interpretación del índice debe tener presente situaciones como infecciones intercurrentes o los casos de fármacos que como el tocilizumab y otros antagonistas de la interleucina-6 tienen una especial acción reductora de estos reactantes de laboratorio. Para estos casos puede ser más útil usar CDAI como índice de actividad, pues es el único que es clínico puro.

En el momento de la visita del corte de datos el 87% de los pacientes recibían tratamiento con algún FAME. El 13% restante no tratados incluye pacientes en estudio pendientes de introducción de fármaco y pacientes con tratamiento temporalmente suspendido por toxicidad o comorbilidad. Tiene interés comparar estas cifras con el uso mucho más restringido de FAME que se hacía en el pasado, con porcentajes del 30% en 1981 y del 43% en 1995¹⁶. El empleo de metotrexato en 68% de nuestros pacientes es acorde con las recomendaciones internacionales actuales de tratamiento, que lo consideran el FAME de elección siempre que sea posible⁴. El fármaco en monoterapia consigue respuestas ACR70 en 20-30% de los pacientes *naïve* a FAME. Además es muy barato y no se ha demostrado que los anti-TNF en monoterapia sean superiores a metotrexato también en monoterapia en pacientes con estas características.

También existe acuerdo en que los pacientes con biológicos deben recibir también un FAME asociado siempre que sea posible y preferiblemente metotrexato porque se potencia la eficacia y se previene la inmunogenicidad⁴. De los 42 pacientes con FAME biológicos 28 recibían también un FAME convencional y 14 recibían solo biológicos, en general por problemas de intolerancia o toxicidad al FAME.

El 24,3% de los pacientes de nuestra serie tomaban corticoides a dosis bajas. Son fármacos que consiguen un importante alivio sintomático y retrasan la aparición de erosiones⁴. Su empleo debe considerarse un tratamiento temporal de puente hasta que la enfermedad consiga el control con los FAME y en general se restringe a formas de comienzo y agudizaciones de la enfermedad, a la dosis más baja y por el menor tiempo posible para evitar sus efectos adversos, en particular osteoporosis e infecciones.

En nuestra serie 2 de cada 3 pacientes se encontraban dentro del objetivo terapéutico de remisión o de actividad baja en la última consulta en la que fueron asistidos en 2016. Este objetivo, en general válido para los casos de AR evolucionada, habría sido reconocido por cualquiera de los índices en la mayoría de nuestros pacientes, pues como se ha dicho predominan los de larga evolución. Sin embargo, la baja actividad no es un objetivo suficiente para los casos de artritis de comienzo, donde debe buscarse la remisión. Y aquí es donde tiene importancia nuestra observación del bajo grado de acuerdo para la remisión que existe entre SDAI y CDAI por una parte y las dos modalidades del DAS por la otra. Esta mayor exigencia de los índices más actuales SDAI y CDAI para identificar la remisión y su mejor correlación con la actividad inflamatoria sinovial valorada en ecografía con power doppler ha sido publicada^{17,18} y ha justificado que las últimas recomendaciones internacionales para el tratamiento de la AR consideren que SDAI y CDAI sean los únicos índices compuestos válidos para definir la remisión clínica de la enfermedad⁴.

6. CONCLUSIONES

En los pacientes con AR evolucionada el objetivo del tratamiento es una baja actividad de la enfermedad y el grado de acuerdo entre los índices clásicos (DAS28-VSG y DAS28-PCR) y los modernos (SDAI y CDAI) para clasificar este estado es elevado.

En casos menos evolucionados el objetivo es la remisión clínica y en estos casos no son válidos los índices clásicos porque su correlación con SDAI y CDAI es pobre.

REFERENCIAS

1. Carmona L, Gabriel R, Ballina J, Laffón A. Rev Esp Reumatol 2001; 28:18-25.
2. Aletaha D, Neogi T, Funovits J, et al. Ann Rheum Dis 2010; 69:1580-88.
3. Lindqvist E, Saxne T, Geborek P, et al. Ann Rheum Dis 2002; 61:1055.
4. Chorus AM, Miedema HS, Wevers CJ, et al. Ann Rheum Dis 2000; 59:549.
5. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. Ann Rheum Dis 2017. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715.
6. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma J, et al. Ann Rheum Dis 2010; 69:631-7.
7. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al. Arthritis Rheum 1993; 36:729-740.
8. Van der Heijde DMFM, van 't Hof MA, van Riel PLCM, et al. Ann Rheum Dis 1990; 49:916-20.
9. Prevoo MLL, van't Hof MA, Kuper HH, et al. Arthritis Rheum 1995; 38:44-8.
10. Fransen J, Welsing PM, de Keijzer RM, et al. Ann Rheum Dis 2004; 62 (suppl 1):151.
11. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, et al. Rheumatology (Oxford) 2003; 42:244-57.
12. Aletaha D, Nell VP, Stamm T, et al. Arthritis Res Ther 2005; 7:R796-R806.
13. Pascual Salcedo D, Plasencia C, Ramiro S, et al. Rheumatology (Oxford) 2011; 50:1445-52.
14. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, et al. Arthritis Rheum 1989; 23:137-45.
15. Van Tuyl LHD, Sadlonova M, Hewlett S, et al. Ann Rheum Dis 2017; 76:855
16. Ward MM. J Rheumatol 1999; 26:546-50.
17. Balsa A, de Miguel E, Castillo E, et al. Rheumatology (Oxford) 2010; 49:683-690.
18. Balsa A. Reumatología Clínica 2011; 6 Supl 3:12-15.

Paciente _____

Num. Historia _____

Fecha _____

HAQ (Cuestionario de evaluación del estado de salud)

Conteste una sola opción de cada una de las preguntas siguientes:

Durante la última semana, ¿Ha sido usted capaz de...	<i>Sin dificultad</i>	<i>Alguna dificultad</i>	<i>Mucha dificultad</i>	<i>Incapaz de hacerlo</i>
1. Vestirse solo, incluyendo abrocharse los botones y atarse los cordones de los zapatos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Enjabonarse la cabeza?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Levantarse de una silla sin brazos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Acostarse y levantarse de la cama?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Cortar un filete de carne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Abrir un cartón de leche nuevo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Servirse una bebida	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Caminar fuera de casa por un terreno llano?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Subir cinco escalones?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Lavarse y secarse todo el cuerpo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Sentarse y levantarse del retrete?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Ducharse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Coger un paquete de azúcar de 1 kg de una estantería colocada por encima de su cabeza?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Agacharse y recoger ropa del suelo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Abrir la puerta de un coche?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Abrir tarros cerrados que ya antes habían sido abiertos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Abrir y cerrar los grifos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Hacer los recados y las compras?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Entrar y salir de un coche?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Hacer tareas de casa como barrer o lavar los platos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Señale para qué actividades necesita la ayuda de otra persona:

Vestirse, asearse ... Levantarse.... Comer... Caminar, pasear...
Higiene personal ... Alcanzar Abrir y cerrar cosas ... Recados y tareas de casa

Señale si utiliza alguno de estos utensilios habitualmente:

Bastón, muletas, andador o silla de ruedas Cubiertos de mango ancho
Asiento o barra especial para el baño Asiento alto para el retrete
Abridor para tarros previamente abiertos

1. ¿Cuánto dolor ha notado durante la última semana?

0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100
Ningún dolor Máximo dolor

2. En general, ¿cómo se ha encontrado su artritis durante la última semana?

0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100
Muy bien Muy mal

3. Toma de antiinflamatorios en la última semana

¿Cuántos días de la última semana ha tomado antiinflamatorios?

En el caso de que no los haya tomado diariamente, indique la respuesta que más se ajusta a sus motivos

<input type="checkbox"/> Ningún día
<input type="checkbox"/> 1 a 3 días
<input type="checkbox"/> 4 a 6 días
<input type="checkbox"/> Los 7 días

<input type="checkbox"/> No los he necesitado
<input type="checkbox"/> No noto mejoría con ellos
<input type="checkbox"/> Los tolero mal
<input type="checkbox"/> Precaución por sus posibles riesgos
<input type="checkbox"/> No tenía o no me los habían indicado
<input type="checkbox"/> Otro motivo

4. Toma de antiinflamatorios en el último mes

<input type="checkbox"/> Parecido a la última semana	<input type="checkbox"/> Menos	<input type="checkbox"/> Más
--	--------------------------------	------------------------------

MONITORIZACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA ARTRITIS REUMATOIDE EN LA PRÁCTICA CLÍNICA. ESTUDIO TRANSVERSAL EN 272 PACIENTES.



Sergio Sánchez López 6º Medicina. Universidad de Valladolid.

Tutor: JM Martín Santos. Hospital Universitario del Río Hortega. Sección de Reumatología.



1. INTRODUCCIÓN

El control de la actividad inflamatoria de la artritis reumatoide previene el daño estructural y la discapacidad a largo plazo. En la artritis reumatoide evolucionada el objetivo terapéutico suele ser una actividad inflamatoria baja, en tanto que en la artritis reumatoide de comienzo el objetivo debe ser la remisión.¹ Se han propuesto diferentes índices compuestos de actividad para su uso tanto en los ensayos clínicos como en práctica clínica.

2. OBJETIVOS

Determinar el grado de acuerdo entre los índices de actividad clásicos (DAS28-VSG y DAS28-PCR) con los índices más actuales (SDAI, CDAI) para considerar que la enfermedad está en remisión o en un estado de baja actividad.

3. PACIENTES Y MÉTODOS

Análisis estadístico de los pacientes con artritis reumatoide de la base de datos del Servicio de Reumatología del HURH asistidos en el año 2015 por un facultativo. Programa SPSS ver. 24. Estudio descriptivo demográfico y de las manifestaciones clínicas de la enfermedad en la última visita que efectuaron en el año. Valoración de la actividad inflamatoria mediante índices compuestos que incluyen número de articulaciones inflamadas, número de articulaciones dolorosas, estado subjetivo, valoración por médico, VSG y PCR. Investigación del grado de acuerdo para clasificar la actividad según el estadístico kappa de Cohen cuando se consideran las 4 categorías: remisión, actividad baja, moderada e intensa y cuando se agrupan en una sola las categorías de remisión y baja actividad.

ESTADOS DE ACTIVIDAD SEGÚN ÍNDICES

	Remisión	Baja	Moderada	Alta
DAS28-VSG	<2'6	<3'2	<5'1	≥5'1
DAS28-PCR	<2'6	<3'2	<5'1	≥5'1
SDAI	<3'3	<11	<26	≥26
CDAI	<2'8	<10	<22	≥22

4. RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

Edad (años)	61 (27-95)	Erosiones Rx (%)	67,6%
Sexo (mujeres/hombres)	189/83	HTA (%)	32%
Evolución AR (años)	12 (0-63)	Diabetes (%)	6,3%
Factor reumatoide + (%)	83,1%	Tabaco (%)	15,1%
Anticuerpos antiproteínas citrulinadas + (%)	89%	Fracturas osteoporóticas (%)	12,5%

BIBLIOGRAFÍA

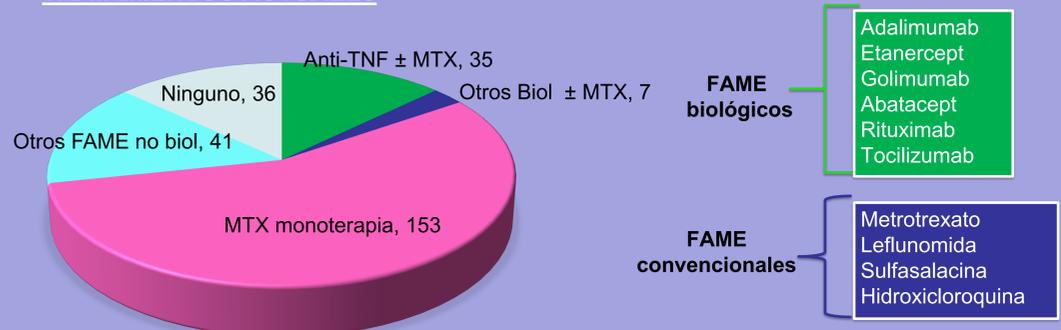
1. Recomendaciones EULAR 2016. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, et al. Ann Rheum Dis 2017;0:1-18. doi:10.1136/annrheumdis-2016-21071

VARIABLES DE ACTIVIDAD INFLAMATORIA Y FUNCIÓN FÍSICA

VGP	34,96 (0-100)	HAQ	0,85 (0-3)
VGM	23,36 (0-90)	DAS28-VSG	2,7 (0,48-7,3)
NAD	1,46 (0-17)	DAS28-PCR	2,71 (1,2-6,9)
NAT	1,59 (0-17)	SDAI	9,86 (0,1-50,7)
VSG	16,11	CDAI	8,88 (0-45)
PCR	9,42		

VGP: Valoración global del paciente; VGM: Valoración global del médico; NAD: nº articulaciones dolorosas; NAT: nº articulaciones tumefactas; HAQ: Health Assessment Questionnaire;

TRATAMIENTOS ACTUALES



DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN LOS DIFERENTES ÍNDICES

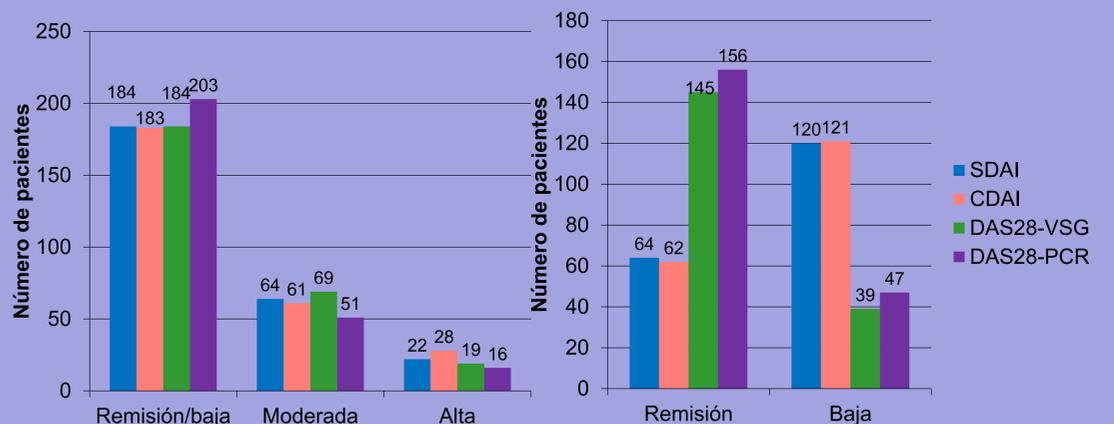


Gráfico 1 y 2: Valoración conjunta y diferenciada de la remisión y baja actividad

	Kappa para 4 categorías	Kappa para 3 categorías
SDAI-CDAI	0'88	0'85
SDAI-DAS28(VSG)	0'43	0'69
SDAI-DAS28(PCR)	0'39	0'74
CDAI-DAS28(VSG)	0'38	0'65
CDAI-DAS28(PCR)	0'33	0'63
DAS28(VSG)-DAS28(PCR)	0'60	0'71

Coefficiente kappa 0'01-0'20: acuerdo leve; 0'21-0'40: aceptable; 0'41-0'60: moderado; 0'61-0'80: considerable; 0'81-1'00: casi perfecto.

5. CONCLUSIONES

- En los pacientes con AR evolucionada el objetivo del tratamiento es una baja actividad de la enfermedad y el grado de acuerdo entre los índices clásicos (DAS28-VSG y DAS28-PCR) y los modernos (SDAI y CDAI) para clasificar este estado es elevado.
- En casos menos evolucionados el objetivo es la remisión clínica y en estos casos no son válidos los índices clásicos porque su correlación con SDAI y CDAI es pobre.

