

Tratamiento de la artritis de inicio reciente

J. Vázquez-Mellado y J. Rojas-Serrano

Servicio de Reumatología. Hospital General de México. México DF. México.

Introducción

Con el término *artritis de inicio reciente* nos referimos a lo que hace poco, en un editorial, Paget denominó “La tierra de nadie de la poliartritis inflamatoria indiferenciada”¹. Se trata de una entidad de la que hay mucha información –alrededor de 4.600 referencias en los últimos 10 años en la Biblioteca Nacional de Medicina (PubMed)–, pero que está poco definida y las publicaciones son heterogéneas.

A partir de los artículos más importantes publicados en los últimos años, esta revisión pretende describir y analizar la importancia de esta entidad, los múltiples nombres que ha recibido, las características clínicas de los pacientes y lo que se ha propuesto para su diagnóstico y tratamiento.

Denominación

Al comentar los diversos nombres es necesario aclarar que nos referimos a los pacientes con artritis que aún no puede clasificarse como artritis reumatoide (AR), según los criterios de 1987 del American College of Rheumatology (ACR)², o como alguna otra enfermedad crónica que se acompañe de artritis.

Las características clínicas, el diagnóstico y el tratamiento de la AR de poco tiempo de evolución se han estudiado ampliamente, y se han publicado varias revisiones al respecto³⁻⁶.

La artritis de inicio reciente se ha llamado también artritis temprana, artritis indiferenciada, artritis temprana inflamatoria indiferenciada, poliartritis indiferenciada, síndrome de poliartritis indiferenciada y, cuando tiene muy poco tiempo de evolución (menos de 12 semanas), se ha llamado artritis de inicio muy reciente o artritis muy temprana⁷. Desde nuestro punto de vista, el término *artritis de inicio reciente* es el más adecuado en español y debe limitarse a los pacientes con menos de un

TABLA 1. Diagnóstico diferencial de un cuadro de poliartritis aguda

Artritis inflamatoria
Artritis reumatoide
Artritis posvirales
Artritis psoriásica
Artritis reactiva
Espondilitis anquilosante
Artritis enteropática
Gota poliarticular
Enfermedad por cristales de pirofosfato de calcio
Enfermedades del tejido conjuntivo
Lupus eritematoso sistémico
Esclerodermia
Enfermedad de Behçet
Poliarteritis nudosa
Enfermedades articulares no inflamatorias
Artrosis generalizada
Reumatismo de tejidos blandos/fibromialgia
Otros diagnósticos diferenciales
Artritis séptica
Polimialgia reumática
Síndromes paraneoplásicos
Endocarditis bacteriana subaguda

año de evolución a partir del primer cuadro de inflamación articular (artritis); si el paciente tiene menos de 12 semanas de evolución desde el inicio de la artritis, podemos hablar de artritis de inicio muy reciente.

En el caso de que un paciente no cumpla los criterios de clasificación de la AR o de alguna otra enfermedad articular inflamatoria bien definida, el ACR recomienda usar la denominación de *artritis indiferenciada*, término con el que se pretende clasificar a los pacientes que anteriormente se catalogaban como probable AR². Sin embargo, este término englobaría también a pacientes en los que la artritis no es necesariamente de “inicio reciente”.

El diagnóstico diferencial de la artritis de inicio reciente es amplio³ (tabla 1). Algunos cuadros pueden ser autolimitados, mientras que otros tienen una evolución crónica con lesiones articular y visceral secundarias.

Importancia

La importancia de la detección y evaluación rápida de estos pacientes radica en distinguir entre aquellos que

Correspondencia: Dra. J. Vázquez-Mellado.
Unidad 404-B. Hospital General de México.
Dr. Balmis, 148. Colonia Doctores. 06726 México DF. México.
Correo electrónico: jvazquezmellado@prodigy.net.mx

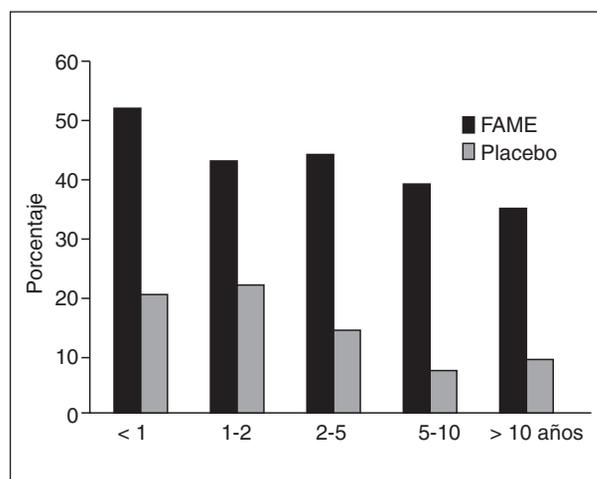


Figura 1. Mejoría (según el American College of Rheumatology) en pacientes con artritis reumatoide, de acuerdo con el momento del inicio de los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME)¹⁷.

desarrollarán AR o alguna otra enfermedad articular inflamatoria crónica y los que tendrán un cuadro autolimitado.

En los últimos años los reumatólogos hemos aprendido que la AR produce daño articular y erosiones desde los primeros meses de evolución^{8,9}, que el tratamiento con los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) disminuye la progresión del daño articular¹⁰⁻¹⁴ y que hay evidencias de que el tratamiento con metotrexato puede aumentar la esperanza de vida^{15,16}. También sabemos que, cuanto antes se inicie el tratamiento, la respuesta a ésta será mejor, ya que el 53% de los pacientes alcanzan una respuesta ACR del 20% si el tratamiento con FAME se inicia en el primer año de la enfermedad, mientras que solamente la alcanza el 38% de los pacientes si se inicia entre los 5 y los 10 años de evolución (fig. 1)¹⁷.

Además, en los últimos años se ha propuesto que el tratamiento más eficaz para la AR debe ser la combinación de varios FAME, o la utilización de agentes biológicos como los bloqueadores del factor de necrosis tumoral alfa^{10,18}. Esto implica un tratamiento agresivo, similar al de las enfermedades mieloproliferativas, con el fin de inducir rápidamente la remisión de la enfermedad y mejorar el pronóstico a largo plazo. Si bien ya hay datos de que un tratamiento agresivo en una fase inicial parece tener un efecto benéfico al disminuir la progresión del daño articular radiológico al menos a los 5 años de seguimiento¹⁹, todavía se desconoce si los efectos clínicos benéficos se mantienen en seguimientos más largos y si el tratamiento agresivo en las fases iniciales de la enfermedad disminuye la frecuencia o la gravedad de otras entidades y complicaciones asociadas con la AR, como la osteoporosis, la aterosclerosis, los linfomas y la mortalidad.

Teniendo en cuenta lo anterior podemos concluir que en la AR es necesario iniciar el tratamiento con FAME lo antes posible, con un esquema combinado, y en algunos casos evaluar el uso de agentes biológicos.

La urgencia por iniciar el tratamiento nos plantea el problema de cuál prescribir a los pacientes con artritis de inicio reciente que aún no pueden clasificarse como AR, sabiendo que, por un lado, podemos perder un tiempo muy valioso en cuanto a la progresión del daño articular, pero, por otro, podemos tratar de forma innecesaria a un porcentaje variable de pacientes cuyo cuadro podría autolimitarse.

Para reducir los riesgos de una mala evaluación en un paciente con artritis de inicio reciente es indispensable que ésta sea una entidad reconocida por los médicos de atención primaria, los cuales deberán referir a los pacientes a un especialista de forma rápida, a poder ser dentro de los primeros 3 meses desde el inicio de la artritis. Los reumatólogos tenemos la obligación de implementar la infraestructura para poder evaluarlos rápidamente, reconocer los datos clínicos y de laboratorio con una alta especificidad para el diagnóstico y la determinación del pronóstico e iniciar el tratamiento más adecuado.

Presentación y evolución de la artritis de inicio reciente

Las “clínicas de artritis temprana”

La información con la que contamos actualmente surgió de las “clínicas de artritis temprana” (*early arthritis clinics*, EAC por sus siglas en inglés). Éstas aparecieron en la década de los sesenta, pero su mayor desarrollo se presentó en Europa en las décadas de los ochenta y los noventa²⁰⁻²³. Para esta revisión incluimos los principales artículos de las EAC que se refieren a pacientes con artritis de inicio reciente y no específicamente a pacientes con AR, por las razones arriba mencionadas.

Definiciones y datos demográficos

Los principales estudios sobre las EAC incluyen a un número variable de pacientes, que va de 100 a 358. En 2 de ellos, la mayoría de los pacientes son varones, pero en los otros 4 hay un franco predominio de mujeres (hasta un 86%). Las medias de edad de los pacientes en el momento de su inclusión también son muy variables, de 35 a 55 años.

Los criterios para incluir a pacientes en las EAC, el seguimiento y el tratamiento han sido muy heterogéneos y no existe un consenso en las siguientes definiciones: a) ¿a qué se denomina artritis?; b) ¿cómo se determina el tiempo de evolución?; c) ¿qué parámetros se tienen en cuenta para definir el inicio de la enfermedad?, y d)

TABLA 2. Clínicas de artritis de inicio reciente (EAC). Características generales de los pacientes

Año	N.º de pacientes	Sexo femenino (%)	Edad media (años)	Período	Origen
1998 ²³	358	64	55	1990-...	Registro Norfolk, Reino Unido
1998 ²⁴	233	48	47	1993-1996	EAC, Leiden, Países Bajos
2002 ²⁶	111	80	55	1996-2000	Multicéntrico, Austria
2003 ²⁵	100	83	45	1996-1999	EAC, Leeds, Reino Unido
2003 ³⁴	120	86	35	2002-2003	ARRECIEN, Hospital General de México
2004 ³⁵	121	45	36	1968-...	Universidad de Filadelfia, Estados Unidos

¿qué persona determina y evalúa que un paciente tiene artritis?

Algunos han definido la artritis como la presencia de al menos 2 de los siguientes componentes: derrame articular, dolor articular o disminución de la movilidad articular. En otros estudios se denomina artritis a la presencia de dolor o derrame articular no relacionados con traumatismos y con un reactante de fase aguda elevado²⁴⁻²⁶. En algún estudio incluso se incluyó a pacientes con historia probable de artritis, no corroborada en el momento de la inclusión^{25,27}.

Es fundamental resaltar que nuestra capacidad clínica para definir que una articulación está inflamada tiene límites, como lo demostró un análisis de biopsia sinovial de rodillas en pacientes con AR, en el que se demostró sinovitis micro y macroscópica en articulaciones que nunca se habían inflamado, en las que los pacientes no referían datos clínicos y en las que el evaluador no la había notado en su exploración física, aunque estos pacientes tenían historia de inflamación en otras articulaciones²⁸.

Por otra parte, no hay una prueba diagnóstica con la suficiente sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo que resuelva por completo los dilemas diagnósticos que se pueden presentar. Incluso se han encontrado imágenes de ultrasonografía y resonancia magnética que se catalogaron como "sinovitis" en articulaciones que nunca se habían inflamado en pacientes que habían tenido inflamación "clínicamente detectable" pero en otras articulaciones. En otro estudio se describieron imágenes de radiología convencional y de resonancia magnética que se clasificaron como "sinovitis y erosiones de bajo grado" en sujetos completamente sanos y sin historia de inflamación articular²⁹.

En cuanto a la definición del tiempo de evolución, lo más frecuente es considerar un tiempo menor de un año⁷, aunque hay trabajos que incluyen a pacientes con hasta 3 años de evolución²³. Es difícil determinar cuán reciente es en realidad la artritis que se está evaluando, ya que, por un lado, los pacientes tienden a subestimar el tiempo de evolución³⁰ y, por otro, está bien demostrada la presencia de anticuerpos contra péptidos citrulinados cíclicos (anti-CCP), factor reumatoide positivo tanto

para inmunoglobulina (Ig) M como IgA y concentraciones elevadas de proteína C reactiva hasta 15 años antes del primer cuadro de inflamación articular³¹⁻³³. A pesar de ello, y sabiendo que muy probablemente la enfermedad comienza mucho antes, los diversos autores parecen coincidir en tomar como tiempo de evolución para la artritis de inicio reciente a partir del primer cuadro de inflamación articular clínicamente detectable.

Quizá el principal problema para interpretar correctamente los datos de las distintas series es la definición de artritis y quién la evalúa. En algunos trabajos los evaluadores han sido médicos de atención primaria y en otros metrólogos (personal de salud; p. ej., enfermeras entrenadas para realizar inventario del número de articulaciones dolorosas y tumefactos^{23,25}). Este método no toma en consideración el papel fundamental que el clínico experto (el reumatólogo) tiene en la evaluación de este grupo de pacientes no solamente para verificar la presencia de inflamación articular, sino también para detectar diversos datos clínicos que puedan permitirle pensar en otras enfermedades articulares inflamatorias.

En nuestro hospital, el Servicio de Reumatología atiende a los pacientes referidos por los médicos de atención primaria con historia de probable artritis de menos de 1 año de evolución dentro de la primera semana de referencia. Si un reumatólogo corrobora la presencia de artritis, no hay otros datos clínicos que orienten a otra enfermedad reumática inflamatoria y la primera posibilidad diagnóstica es artritis indiferenciada, se incorpora al paciente a nuestra clínica de artritis de inicio reciente (ARRECIEN)³⁴.

En las tablas 2³⁵ y 3 se resumen las características demográficas y los criterios de inclusión de las EAC más importantes.

Características generales de la artritis de inicio reciente

A pesar de la heterogeneidad anteriormente comentada, hay algunas coincidencias en los estudios sobre las EAC. Destaca el hecho de que entre el 30 y el 50% de

TABLA 3. Clínicas de artritis de inicio reciente. (EAC). Criterios de inclusión

	Tiempo de evolución	N.º de articulaciones inflamadas y otros criterios de inclusión
1996, Norfolk, Reino Unido	< 1 mes y hasta 3 años	≥ 2
1998, Leiden, Países Bajos	< 2 años	≥ 1 confirmada por reumatólogo (no artropatía por cristales ni séptica)
2002, Austria	< 3 meses	≥ 1 o dolor + laboratorio (sin traumatismo)
2003, Leeds, Reino Unido	< 12 meses	≥ 1 de manos (historia), exclusión de otras
2003, Hospital General de México	< 12 meses	≥ 1 confirmada por reumatólogo, exclusión de otras artropatías
2004, Filadelfia, Estados Unidos	< 12 meses	≥ 1 + líquido sinovial o biopsia (no artropatía por cristales ni séptica)

los casos evaluados por primera vez en estas clínicas corresponden a artritis indiferenciadas^{24,27,34}. Otro punto constante es el hecho de que los criterios del ACR de 1987 para la clasificación de la AR tienen una baja sensibilidad y especificidad para el diagnóstico y pronóstico de estos pacientes, sobre todo en el grupo de artritis de inicio muy reciente^{23,26}.

Pese a las deficiencias de los criterios del ACR, alrededor de un 70-80% de los pacientes con AR tienen diagnóstico clínico en las primeras 2 semanas de evaluación cuando son evaluados por un reumatólogo, y este diagnóstico rara vez cambia con el seguimiento^{24,26,27,34}. El mismo porcentaje de certeza en el diagnóstico clínico se alcanzó en otras enfermedades reumáticas con menos de 3 meses de evolución cuando fue el reumatólogo quien las evaluó²⁶. Por este motivo es de importancia capital referir lo antes posible a los pacientes a los centros de reumatología para una evaluación especializada.

Evolución

En cuanto al pronóstico de la enfermedad, Wolfe et al²⁷ informan de que el 54% de las artritis indiferenciadas tienen remisión completa de los síntomas y que el 30% de los pacientes con artritis indiferenciada evolucionan hacia una artritis persistente, ya sea AR definida con los criterios del ACR o bien poliartritis indiferenciada persistente. De tal manera que, una vez descartados otros diagnósticos, el problema clínico es predecir qué pacientes con artritis indiferenciada tendrá una artritis persistente y, por ende, será candidato a recibir tratamiento con FAME³⁶ aunque no cumpla los criterios de clasificación del ACR (tabla 4).

Como apuntaron Symmons et al³⁷, si esperamos a que un paciente cumpla con los criterios de clasificación de AR, para entonces ya se habrá acumulado un daño articular importante y, por lo tanto, habremos perdido tiempo para iniciar el tratamiento médico. Por este motivo, es más importante predecir la persistencia de la artritis que determinar quién cumplirá alguna vez los criterios del ACR para AR.

Predictores de actividad persistente

Existen varios elementos que pueden ayudar al clínico a evaluar una artritis de inicio reciente y decidir qué pacientes presentan un riesgo elevado de tener artritis persistente o desarrollar AR. El primero es la duración de la misma artritis. Quinn et al²⁵ describieron que el mejor predictor de artritis persistente un año después, en una cohorte de pacientes con artritis indiferenciada de las manos de menos de un año de evolución, es la persistencia de la inflamación a las 12 semanas de seguimiento. Dentro de los estudios de laboratorio, la determinación de anti-CCP tiene una especificidad del 96% para el diagnóstico de AR en el marco de una clínica de artritis de inicio reciente³⁸; sin embargo, la sensibilidad de la prueba, que es del 48%, da lugar a un número elevado de falsos negativos. En el mismo estudio, el factor reumatoide IgM, determinado por enzimoimmunoanálisis, usando un valor de corte alto (5 unidades), demostró una especificidad del 91% y una sensibilidad del 54%; cuando ambas pruebas eran positivas, la especificidad subió hasta el 98%, aunque la sensibilidad era sólo del 39%.

Schellekenes et al³⁸ desarrollaron un modelo clínico para predecir en la primera visita 3 formas de evolución de la artritis en pacientes con menos de 2 años de evolución. En este modelo se confirmó la utilidad de los anti-CCP y el valor de la artritis durante más de 12 semanas para la predicción de artritis persistente. El resto de las variables incluidas en el modelo fueron: rigidez articular de 1 h o más, artritis en 3 o más articulaciones, dolor bilateral a la compresión de las articulaciones metatarsofalángicas, factor reumatoide positivo y presencia de erosiones articulares en las manos y los pies. La crítica a este modelo estriba en que un reumatólogo no debe dudar en diagnosticar AR cuando atiende a un paciente con artritis de más de 12 semanas de evolución, factor reumatoide positivo, rigidez articular de más de 1 h y erosiones en las radiografías de las manos y los pies; en otras palabras, el modelo, a nuestro juicio, aporta poco a la probabilidad preprueba del reumatólogo. Sin embargo, tras lo anteriormente

TABLA 4. Clínicas de artritis de inicio reciente. (EAC). Diagnósticos finales durante el seguimiento

Diagnósticos	Leiden, Países Bajos	Austria	Leeds, Reino Unido	Hospital General de México, México	Filadelfia, Estados Unidos
Artritis reumatoide	22	61	27	79	17
Artritis indiferenciada	32	15	–	15	31
Artritis reactiva	7	13	2	–	3
Artrosis	–	1	31	1	–
Espondiloartropatías	–	–	8	–	15
Otras	39	10	34	5	17

Los números representan porcentajes.

expuesto, se puede concluir que si un paciente con artritis indiferenciada de más de 12 semanas de evolución tiene anti-CCP positivos, con o sin factor reumatoide IgM positivo, la probabilidad de remisión de la artritis es mínima.

Tratamiento

El primer paso de un tratamiento adecuado en un paciente con artritis indiferenciada de menos de un año de evolución es la evaluación clínica del reumatólogo. El hecho de que entre el 70 y el 80% de los diagnósticos sean correctos en las 2 primeras evaluaciones cuando es el especialista quien realiza la evaluación no debe menospreciarse; por el contrario, ésta es la verdadera prueba diagnóstica para clasificar a un paciente como una artritis indiferenciada.

La discusión ahora se centra en qué tratamiento se debe prescribir a los pacientes que, después de una evaluación por un especialista, no reúnen criterios para ser catalogados como enfermos de alguna enfermedad reumática definida y el diagnóstico es artritis indiferenciada de inicio reciente.

De acuerdo con lo publicado, los trabajos relacionados con el tratamiento de esta entidad se dividen en al menos 4 tipos: *a)* los que emiten recomendaciones generales basadas en el juicio y la experiencia del autor; *b)* los análisis de la experiencia, en los que se incluyen las valoraciones detalladas del tratamiento de los pacientes de las EAC, pero que recibieron el tratamiento de acuerdo con el criterio del médico tratante sin ningún plan específico; *c)* los análisis de tratamiento preestructurado, que corresponden a los estudios en los cuales, por un acuerdo previo, se decidieron ciertas pautas de tratamiento de forma abierta y, posteriormente, se evaluó la respuesta, y *d)* los planes de ensayos clínicos controlados, que se refieren a los ensayos en pacientes con artritis de inicio reciente que están en marcha o que se están planeando aún.

Recomendaciones generales

Paget¹ propone que en los pacientes con inflamación durante menos de 3 meses, factor reumatoide y anti-CCP negativos, sin erosiones radiográficas y sin limitación funcional, el tratamiento recomendado son los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y/o glucocorticoides orales o intramusculares a dosis bajas. Sin embargo, en cuanto aparece alguno de los factores mencionados, es decir, mayor duración de la inflamación articular o factor reumatoide y/o anti-CCP positivos, presencia de erosiones o deterioro importante de la capacidad funcional, debe iniciarse el tratamiento con FAME.

Por supuesto, con estas recomendaciones existe el riesgo de infratratamiento y de sobretatamiento. En el primer caso, los autores argumentan que, si no se trata adecuadamente, la inflamación articular que dura más de 3 meses puede “escapar al control” y tener repercusiones serias; por lo tanto, no es suficiente con tratar a estos pacientes, es necesario darles un buen tratamiento. En cuanto al riesgo de sobretatamiento, los autores aceptan que este riesgo es real, pero recomiendan que se haga la evaluación de manera opuesta, es decir, considerar cuántos pacientes podrían beneficiarse y cuántos podrían verse afectados si tratamos adecuadamente a todos los pacientes en quienes se tiene el diagnóstico de artritis de inicio reciente. En todo caso, mencionan que si se hace un seguimiento adecuado, el tratamiento podrá disminuirse o incluso retirarse si la evolución es benigna.

Análisis de la experiencia

En el estudio de Machold et al²⁶ se incluyó a 108 pacientes con inflamación articular en al menos una articulación y de menos de 12 semanas de duración, o sea, los pacientes con artritis de inicio muy reciente. Al año de seguimiento, el 61% de los pacientes tenía diagnóstico de AR, el cual se sospechó en la primera visita en el

65% de los casos. El 100% de los pacientes recibió AINE, el 70% glucocorticoides a dosis equivalentes a menos de 10 mg/día de prednisona y el 87%, FAME. El tipo de FAME que recibían los pacientes un año después del inicio era: metotrexato el 37%, sulfasalacina el 24%, metotrexato más cloroquina el 4%, otros FAME el 4% y, curiosamente, el 30% de los pacientes no tomaba ninguno. Los médicos que atendían a estos pacientes iniciaron el tratamiento con FAME 19 ± 10 semanas después, a pesar de haber sospechado el diagnóstico antes en un porcentaje alto de pacientes.

En otro estudio³⁹ se incluyó a 335 pacientes con artritis en 2 o más articulaciones y al menos un mes de evolución. Los autores los evaluaron al ingresar en el estudio y posteriormente cada año durante los 5 años siguientes. A los 5 años, el 93% tenía diagnóstico de AR, el cual se sospechó en la primera visita en el 47% de los casos. Durante el seguimiento todos los pacientes recibieron AINE, un 27% glucocorticoides y un 71% FAME. A los 5 años, el 57% tomaba sulfasalacina, el 6% hidroxiclороquina, el 5% metotrexato, otro 5% sales de oro parenterales y un 1% otros medicamentos. Llama la atención que solamente el 71% de los pacientes recibió FAME y que en ellos se encontró mayor progresión radiológica en el seguimiento. Los autores consideran que los médicos tratantes prescribieron FAME a los pacientes que tenían mayor actividad de la enfermedad y, en consecuencia, tuvieron una evolución radiológica acorde.

Análisis de tratamiento preestructurado

En el estudio de Quinn et al²⁵ se incluyó a 100 pacientes con artritis que afectaba las articulaciones de las manos y al menos un año de evolución y se excluyó a los pacientes con otros diagnósticos. Se les evaluó al inicio del estudio y a los 3, 6 y 12 meses. Un año después del inicio, el 27% tenía diagnóstico de AR. El esquema de tratamiento siguió los pasos que los autores habían acordado previamente: al principio todos los pacientes recibían AINE, y aquellos que a criterio del médico no respondían a dicho tratamiento o en los que dichos fármacos estaban contraindicados pasaban a la siguiente etapa, que consistió en la administración de glucocorticoides intramusculares o intraarticulares en dosis única. La decisión a este respecto dependió del número de articulaciones inflamadas; si eran 5 o más, se administraban 120 mg por vía intramuscular de metilprednisolona, pero si eran menos de 5 se aplicaba metilprednisolona intraarticular con una dosis total máxima de 140 mg.

A los 3 meses de seguimiento el cuadro se había resuelto en el 37% de los pacientes y no hubo recurrencias. El 30% presentaba sinovitis persistente un año después; de ellos, solamente el 83% recibió FAME (sulfasalacina el

66% e hidroxiclороquina el 10%). El retraso en el inicio de los FAME fue de 7,6 meses y los pacientes con diagnóstico final de AR recibieron dichos medicamentos 8,4 meses después²⁵.

En la clínica ARRECIEN³⁴ de nuestro hospital, incluimos a 120 pacientes con artritis indiferenciada o posible AR de menos de un año de evolución, y se excluyeron otras enfermedades reumáticas. Al principio se les evaluó mensualmente, luego de manera bimestral durante 6 meses y por último de manera trimestral. Nuestros pacientes habían recibido antes de llegar a nuestro servicio AINE (86%) y glucocorticoides (44%) en al menos una ocasión. A todos los pacientes se les prescribió inicialmente la combinación de metotrexato en dosis crecientes hasta llegar a 15 mg/semana (alcanzaban esa dosis a las 4 semanas), sulfasalacina a dosis crecientes (hasta llegar a 2 g/día), ácido fólico y diclofenaco u otro AINE. Sólo prescribimos glucocorticoides a los que ya los recibían y se les indicó disminución paulatina de la dosis. En todos los pacientes la respuesta fue muy adecuada, con mejoría en todos los parámetros evaluados.

En esta clínica, además se está realizando el seguimiento de un subgrupo de pacientes con menos de 12 semanas de evolución. Durante casi un año hemos reclutado a más de 50 pacientes, que han sido evaluados –siempre por un reumatólogo– mensualmente en los primeros 3 meses y luego según requiera el cuadro del paciente (cada 2 o 3 meses). La decisión de tratamiento se toma de acuerdo con lo anteriormente expuesto.

Ensayos clínicos

Actualmente se está llevando a cabo un ensayo clínico multicéntrico en el que participan un centro de España y 2 de México. Este ensayo clínico, llamado SAVE (Stop Arthritis Very Early), está dirigido y coordinado por el Departamento de Reumatología de la Universidad de Viena, con la asesoría de investigadores de las Universidades de Leiden, Leeds y Maastricht. En este estudio se incluye a pacientes con artritis indiferenciada en al menos una articulación, corroborada por el médico y de menos de 12 semanas de evolución. Los pacientes se someten a sorteo para recibir o una dosis de glucocorticoides parenterales o placebo; a todos se les prescribe un AINE. Las evaluaciones se realizan a las 2, 12 y 52 semanas y, como medidas de desenlace, se consideran el diagnóstico de AR u otra enfermedad y la necesidad de iniciar tratamiento con glucocorticoides o FAME.

A corto plazo se planea iniciar el estudio llamado DINORA (Definitive Intervention in New-Onset Rheumatoid Arthritis), que también será un ensayo clínico controlado. Al parecer tendrá 7 grupos de tratamiento, entre los que se incluyen placebo, metotrexato y medicamentos antifactor de necrosis tumoral. Según los

planes originales, se incluirá a pacientes con artritis de 2 a 6 semanas de evolución y se efectuará un seguimiento de 5 años. La medida de desenlace será la remisión absoluta de la enfermedad, ya sea a los 12 o a los 24 meses.

Conclusiones

El término artritis de inicio reciente se refiere a la inflamación articular corroborada de menos de un año de evolución. Es una entidad heterogénea, con criterios de clasificación poco claros. Los pacientes han sido evaluados, diagnosticados y tratados de manera muy variable y forman un grupo que es importante identificar y reconocer, porque del 17 al 80% de ellos pueden tener artritis persistente y posteriormente diagnóstico de AR.

La artritis de inicio reciente y sobre todo los pacientes con menos de 12 semanas de evolución deben ser valorados por un reumatólogo. En el 70 al 80% de los casos este especialista da un diagnóstico adecuado dentro de las primeras 2 semanas de evaluación y los pacientes deben recibir el tratamiento apropiado para la enfermedad en cuestión. Dentro del grupo de pacientes con artritis de inicio reciente existe un grupo de pacientes en quienes no se puede establecer un diagnóstico claro y se les clasifica como artritis indiferenciada. Dentro de los parámetros que pueden predecir la persistencia del cuadro articular y, por ende, indicar la necesidad de iniciar tratamiento con FAME figuran los siguientes: duración de la artritis durante más de 12 semanas, presencia de anti-CCP y factor reumatoide IgM a títulos altos determinado por enzoinmunoanálisis. En los pacientes que no presentan los datos mencionados, los factores que predicen artritis persistente son: mujer joven, artritis en las articulaciones de las manos, simétrica, en 2 o más articulaciones y confirmada y evaluada por un reumatólogo. Estos pacientes requieren evaluación frecuente.

Bibliografía

1. Paget SA. The no man's land of undifferentiated inflammatory polyarthritis [editorial]. *J Rheumatol*. 2004;31:1673-9.
2. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31:315-24.
3. Quinn MA, Green MJ, Conaghan P, Emery P. How do you diagnose rheumatoid arthritis early? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2000;15:49-66.
4. Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:290-7.
5. Boers M. Rheumatoid arthritis. Treatment of early disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2001;27:405-16.
6. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2001;358:903-11.
7. Berthelot JM, Saraux A, Maugars Y, Prost A, Le Goff P. The nosology-taxonomy of recent-onset arthritis: the experience of early arthritis clinics. *Semin Arthritis Rheum*. 2001;30:354-65.
8. Van der Heijde DMFM. Joint erosions and patients with early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1995;34 Suppl 2:74-8.
9. McQueen FM, Stewart N, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, Tan PLJ, et al. L. Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals a high prevalence of erosions at four months after symptom onset. *Ann Rheum Dis*. 1998;57:350-6.
10. Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, Van de Laar MA, Westhovens R, Van Denderen JC, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1997;350:309-18.
11. Möttönen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, Nissilä M, Kautiainen H, Korpela M, et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Lancet*. 1999;353:1568-73.
12. Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2002;137:726-33.
13. Abu-Shakra M, Tokar R, Flusser D, Flusser G, Friger M, Sukenik S, et al. Clinical and radiographic outcomes of rheumatoid arthritis patients not treated with disease modifying drugs. *Arthritis Rheum*. 1998;41:1190-5.
14. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomized controlled trial. *Lancet*. 2004;364:263-9.
15. Choi HK, Hernán MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet*. 2002;359:1173-7.
16. Krause D, Schleusser B, Herborn G, Rau R. Response to methotrexate treatment is associated with reduced mortality in patients with severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000;43:14-21.
17. Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, Felson DT. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis. The importance of disease duration. *Arthritis Rheum*. 2000;43:22-9.
18. Klareskog L, Van der Heijde D, De Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomized controlled trial. *Lancet*. 2004;363:675-81.
19. Landewé RBM, Boers M, Verhoeven AC, Westhovens R, Van de Laar MAFJ, Markusse HM, et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis. Long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum*. 2002;46:347-56.
20. Symmons DPM, Silman AJ. The Norfolk Arthritis register (NOAR). *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21:S94-S9.
21. Van Aken J, Van Bilsen JHM, Allaart CF, Huizinga TWJ, Breedveld FC. The Leiden early arthritis clinic. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21:S100-S5.
22. Machold KP, Nell VPK, Stamm TA, Eberl G, Steiner G, Smolen JS. The Austrian early arthritis register. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21:S113-S7.
23. Harrison BJ, Symmons DPM, Barret EM, Silman AJ. The performance of the 1987 ARA classification criteria for rheumatoid arthritis in a population based cohort of patients with early inflammatory polyarthritis. *J Rheumatol*. 1998;25:2324-30.
24. Van der Horst Bruinsma IE, Speyer I, Visser H, Breedveld FC, Hazes JMW. Diagnosis and course of early-onset arthritis: results of a special arthritis clinic compared to routine patient care. *Br J Rheumatol*. 1998;37:1084-8.
25. Quinn MA, Green MJ, Marzo-Ortega H, Proudman S, Karim Z, Wakefield R, et al. Prognostic factors in a large cohort of patients with early undifferentiated inflammatory arthritis after application of a structured management protocol. *Arthritis Rheum*. 2003;48:3039-45.
26. Machold KP, Stamm TA, Eberl GJM, Nell VKP, Dunky A, Uffman MU, et al. Very recent onset arthritis- clinical, laboratory, and radiological findings during the first year of disease. *J Rheumatol*. 2002;29:2278-87.
27. Wolfe F, Ross K, Hawley DJ, Roberts FK, Cathey MA. The prognosis of rheumatoid arthritis and undifferentiated polyarthritis syndrome in the clinic: A study of 1141 patients. *J Rheumatol*. 1993;20:2005-9.
28. Soden M, Rooney M, Cullen A, Whelan A, Feighery C, Brensnihan B. Immunohistological features in the synovium obtained from clinically uninvolved knee Joints of patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1989;28:287-92.
29. Ejberg B, Narvestad E, Rostrup E, Szkudlarek M, Jacobsen S. Magnetic resonance imaging of wrist and finger joints in healthy subjects occasionally shows changes resembling erosions and synovitis as seen in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1097-106.
30. Amjadi-Begvand S, Khanna D, Park GS, Bulpitt KJ, Wong WK, Paulus HE. Dating the "window of therapeutic opportunity" in early rheumatoid arthritis: accuracy of patient recall of arthritis symptom onset. *J Rheumatol*. 2004;31:1686-92.

31. Nielen MMJ, Van Schaardenburg D, Reesink HW, Van de Stadt RJ, Van der Horst-Bruinsma IE, De Koning MHMT, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis. A study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum.* 2004;50:380-6.
32. Rantapää-Dahlqvist S, De Jong BAW, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H. et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48:2741-9.
33. Nielen MMJ, Van Schaardenburg D, Reesink HW, Twisk JWR, Van de Stadt RJ, Van der Horst-Bruinsma IE, et al. Increased levels of C reactive protein in serum from blood donors before the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;38:2423-7.
34. Vázquez Mellado J, García-García C, Moctezuma JF, Lino Pérez L, Álvarez E, González M, et al. The effect of a combination of DMRD in patients with recent onset arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63 Suppl 1: 530.
35. Schumacher HR, Habre W, Miador R, Hsia EC. Predictive factors in early arthritis: long-term follow-up. *Semin Arthritis Rheum.* 2004;33: 264-72.
36. Huizinga TWJ, Machold KP, Breedveld FC, Lipsky PE, Smolen JS. Criteria for early rheumatoid arthritis. From Bayes' law revisited to new thoughts on pathogenesis. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1155-9.
37. Symmons DPM, Hazes JMW, Silman AJ. Cases of early inflammatory polyarthritis should not be classified as having rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2003;30:902-4.
38. Schellekens GA, Visser H, De Jong B, Van den Hoogen FHJ, Hazes JMW, Breedveld FC, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinate peptide. *Arthritis Rheum.* 2000;43:155-63.
39. Bukhari MA, Wiles NJ, Lunt M, Harrison BJ, Scott DG, Symmons DP, et al. Influence of disease-modifying therapy on radiographic outcome in inflammatory polyarthritis at five years: results from a large observational inception study. *Arthritis Rheum.* 2003;48:46-53.