

**SOCIEDAD
ARGENTINA DE
REUMATOLOGÍA**

Presidente

Dr. Alfredo S. Arturi

Vicepresidente

Dr. Horacio O. Venarotti

Presidente anterior inmediato

Dr. Julio Hofman

Secretario

Dr. Gustavo Citera

Tesorero

Dr. Osvaldo D. Messina

Vocales Titulares

Dr. Luis F. Somma

Dr. Sergio Paira

Dr. Bernardo Pons Estel

Dr. Marcelo Sánchez Freytes

Dr. Oscar L. Rillo

Dr. Eduardo J. Scheines

Vocales Suplentes

Dr. Enrique Soriano

Dr. Juan Carlos Babini

Dr. Federico Ruíz de los Llanos

Revisores de Cuentas

Dra. María E. Gallo de Sprazatto

Dr. Gustavo Casado

Directores

José Maldonado Cocco

Julio Hofman

Comité de Revisión

Daniela Battaglia

Rafael Chaparro

Susana Metta

Virginia Ortiz

Mariano Rivero

Comité de Honor

Roberto Arana

Carlos Battagliotti

María L. Sormani de Fonseca

Carlos Onetti

Simón Palatnik

Ana A. Porrini

Luis Seijo

Alberto Strusberg

Comité Científico Nacional

Alfredo Arturi

Alberto Berman

Luis J. Catoggio

Gustavo Citera

Diana Dubinsky

Ernesto Gutfraind

Juan Carlos Marcos

Silvia Martins

Osvaldo D. Messina

Sergio Paira

Adriana Pérez Dávila

Oscar Rillo

Horacio Venarotti

Diana Zoruba

Comité Científico Internacional

Graciela S. Alarcón

Mary Carmen Amigo

Roberto Arinoviche

Juan Canoso

Ricardo Cervera

Luis R. Espinoza

Emilio Martín Mola

Yehuda Shoefeld

María E. Suárez Almazor

Publicación trimestral
© **MV Comunicación & Marketing**® 2008

Reservado todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones u otro sistema de información sin la autorización por escrito del titular del copyright.

La Revista Argentina de Reumatología se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la medicina.

La Revista Argentina de Reumatología es una publicación de la Sociedad Argentina de Reumatología (SAR). Austria 2467, piso 7, of. A, (1425) Buenos Aires. ISSN 0327-4411

Editada por
MV Comunicación & Marketing®

Director: Máximo Oberländer
Carlos Pellegrini 1327 - 2º "C".
Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Tel.: (54.11) 4393-8223
E-mail:
info@mvcomunicacion.com

www.mvcomunicacion.com

[sumario]

3 Introducción

5 Actualización de las guías de práctica clínica en el tratamiento de la artritis reumatoidea

10 Realidad de la artritis reumatoidea en Argentina

12 Diagnóstico y evaluación en pacientes con artritis reumatoidea

33 Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y analgésicos

41 Corticoides

47 Tratamiento con drogas modificadoras de la artritis reumatoidea (DMAR)

61 Agentes Biológicos Anti Factor de Necrosis Tumoral Alfa (Anti-TNF α)

74 Agentes Biológicos Rituximab y Abatacept

82 Tratamientos no farmacológicos

Introducción

La artritis reumatoidea (AR) es una enfermedad reumática crónica de etiología desconocida caracterizada por inflamación poliarticular y simétrica de pequeñas y grandes articulaciones, con posible compromiso sistémico^{1,2}. Afecta del 0.2 al 2% de la población caucásica, principalmente al grupo etario con mayor capacidad laboral o productiva dentro de la sociedad³. El concepto sobre el pronóstico y el tratamiento de la AR ha cambiado notablemente en las dos últimas décadas.

La AR es una enfermedad que se diagnostica por un conjunto de criterios clínicos y no existe un marcador específico como en otras enfermedades crónicas tales como diabetes mellitus, hepatitis, etc⁴. Estos criterios, sin embargo, son de clasificación y no de diagnóstico, y nos permiten diferenciar la AR de otras enfermedades reumáticas como la osteoartritis (OA), las espondiloartropatías seronegativas (EASN) u otras enfermedades del tejido conectivo (ETC), pero no son útiles para diferenciar la AR de las poliartritis autolimitadas, como por ejemplo las de origen viral⁴. Por lo tanto, la población de pacientes que cumplen criterios clínicos de AR suele ser sumamente heterogénea y se necesitarían otros marcadores para poder diferenciar estos grupos.

Esto ha hecho que algunos autores clasificaran la AR en 3 tipos diferentes, de acuerdo a su evolución y a su respuesta al tratamiento⁵ (Tabla 1).

De esta manera, los pacientes identificados en los estudios poblacionales pertenecen al tipo I, con un buen pronóstico y donde la remisión es la regla^{6,7}. Pero el desafío es poder diferenciar los pacientes pertenecientes a los grupos II y III tempranamente, utilizando marcadores clínicos que nos permitan actuar de manera convencional o bien agresivamente en las formas severas de la enfermedad.

Estos hechos han cambiado el concepto de pronóstico en AR en la última década, considerándola en la actualidad como una enfermedad severa. Los estudios a largo plazo en pacientes con AR demuestran que la mayoría desarrolla

una enfermedad progresiva, con severo daño radiológico, deterioro de su capacidad funcional, incapacidad laboral y aumento significativo de la mortalidad⁸⁻¹⁰.

De acuerdo con la información actual, podemos decir que si bien la artritis reumatoidea no es una enfermedad “mortal”, sí debe ser considerada una enfermedad grave que compromete la calidad de vida del individuo y la vida misma. Las personas afectadas por AR se encuentran, por lo general, en la etapa más productiva de sus vidas y pareciera existir un corto período de tiempo, desde que la enfermedad comienza para poder revertir esta situación.

La AR es una enfermedad crónica, cuyos efectos “destructivos” recién se hacen evidentes para el paciente luego de un período de al menos 5 años. Sin embargo, ese proceso comienza lenta y tempranamente desde el inicio de la enfermedad, momento en el cual tendríamos alguna oportunidad de mejorar su pronóstico.

Las pautas básicas que pueden asegurar un posible éxito en el tratamiento de la artritis reumatoidea incluyen:

- Ver al paciente lo más tempranamente posible.
- Evaluar estrictamente al paciente al inicio de la enfermedad y regularmente a lo largo de la misma, utilizando elementos que nos permitan un adecuado seguimiento, como por ejemplo el recuento de articulaciones inflamadas y dolorosas, cuestionarios de autoevaluación del estado funcional, radiografías de manos y pies evaluadas por índice radiológico e indicadores bioquímicos de inflamación.
- Suprimir la inflamación tempranamente, utilizando todo el arsenal terapéutico disponible, ya sea en forma aislada o combinada, impidiendo que un paciente se deteriore progresivamente.
- Identificar tempranamente a aquellos pacientes que no responden a un tratamiento clásico y conservador y considerarlos como de “extrema gravedad”. Es en estos pacientes donde el tratamiento “agresivo” tiene su mayor indicación.

Característica	Tipo I	Tipo II	Tipo III
Tipo de poliartritis	Autolimitada	Minimamente progresiva	Progresiva
Sitio de identificación	Estudios poblacionales	Consultorio general	Consultorio reumatológico
Porcentaje de pacientes vistos por el reumatólogo	5-20%	5-20%	60-90%
Porcentaje de positividad para factor reumatoideo	<5%	60-90%	60-90%
Proporción de HLA-DR4 en relación a la población	1:1	3-5:1	3-5:1
Porcentaje de pacientes que remiten a los 3-10 años	100%	10%	10%
Respuesta al tratamiento tradicional	No requieren tratamiento a largo plazo	Bueno, pero con algo de progresión	Malo, progresión a pesar del tratamiento
Marcadores que permitan diferenciarlo de otros tipos	Factor reumatoideo HLA-DR4	Curso clínico en los primeros 30-180 días	

Tabla 1. Características de pacientes con poliartritis que cumplen criterios de clasificación para AR. Modificada de: Pincus T, Callahan LJ. J Rheumatol 1994;21:1385-1387.

Bibliografía

1. Kelley WN, Harris ED Jr, Ruddy S, et al: Textbook of Rheumatology. Philadelphia, WB Saunders, 1989.
2. McCarty DJ: Arthritis and Allied Conditions. A textbook of Rheumatology. Philadelphia, Lea & Febiger, 1985.
3. O'Sullivan JM, Cathcart ES: The prevalence of rheumatoid arthritis: Follow-up evaluation of the effect of criteria on rates in Sudbury, Massachusetts. Ann Intern Med 1972;76:573-577.
4. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al: The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988;31:315-324.
5. Pincus T, Callahan LF: How many types of patients meet classification criteria for rheumatoid arthritis? J Rheumatol 1994;21:1385-1387.
6. Masi AT, Feigenbaum SL, Kaplan SB: Articular patterns in the early course of rheumatoid arthritis. Am J Med 1983;(Suppl 6A):16-26.
7. Lichtensen MJ, Pincus T: Rheumatoid arthritis identified in population-based cross sectional studies: Low prevalence of rheumatoid factor. J Rheumatol 1991;18:989-993.
8. Pincus T, Brooks RH, Callahan LF: Prediction of long term mortality in patients with rheumatoid arthritis according to simple questionnaire and joint count measures. Ann Intern Med 1994;120:26-34.
9. Scott DL, Coulton BL, Popert AJ: Long term progression of joint damage in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1986;45:373-378.
10. Pincus T, Callahan LF, Sale WG, Brooks AL, Payne LE, Vaughn WK: Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. Arthritis Rheum 1984;27:864-872.

Actualización de las guías de práctica clínica en el tratamiento de la artritis reumatoidea

Grupo de Estudio de Artritis Reumatoidea, Sociedad Argentina de Reumatología

Las guías de práctica clínica sobre diagnóstico y/o tratamiento constituyen una estrategia para asistir al médico en la toma de decisiones, e intentan mejorar la efectividad y reducir los costos a la hora de proveer servicios de salud¹.

La mayor parte de los países desarrollados reconocieron la necesidad de utilizar guías de práctica clínica (GPC) basándose en diferentes observaciones:

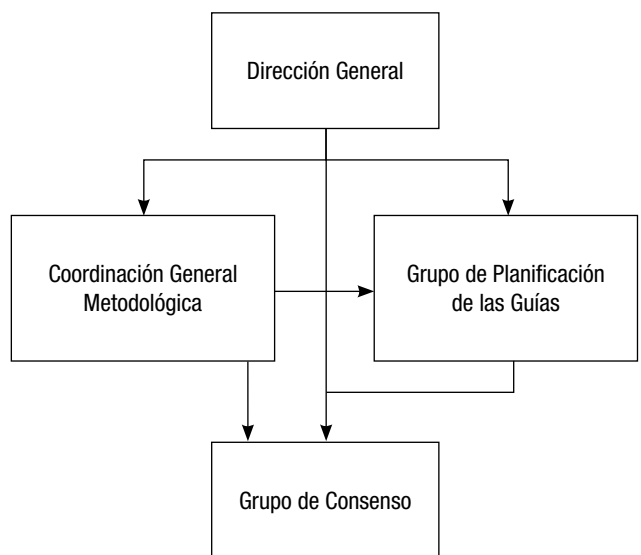
- La creciente evidencia de una sustancial e inexplicable variación de los métodos de diagnóstico y tratamiento utilizados en diferentes centros y por diferentes profesionales.
- La sospecha de que la limitación de los recursos económicos pueda reducir las posibilidades de brindar buena calidad de atención médica.
- La posibilidad de que la rapidez con que crece la evidencia científica impida que los profesionales puedan asimilar tal información para aplicarla en su práctica clínica.

Los continuos avances en el conocimiento de la patogenia, evolución y tratamiento de la artritis reumatoidea (AR) hacen necesario una actualización regular de las guías de práctica clínica (GPC). En los últimos tiempos, en particular, hemos sido testigos del arribo de una incesante información en lo que respecta al tratamiento de la AR, no sólo por la incorporación de nuevas drogas (abatacept, rituximab), sino también por la acumulación de información acerca de las clásicas terapias biológicas anti factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF α) ya instaladas en el mercado hace algunos años.

Las primeras GPC-AR de la Sociedad Argentina de Reumatología (SAR) fueron desarrolladas en el período 2003/2004 por lo cual consideramos necesario una revisión y actualización de las mismas en el 2008. Las presentes GPC intentan brindarle al médico y a los prestadores de salud herramientas para explotar al máximo sus habilidades y valorizar los resultados de su práctica.

Metodología

La metodología estructural de esta revisión siguió los siguientes lineamientos.



En la tabla 1 se detallan los objetivos específicos, población comprendida y población a la cual están dirigidas las presentes guías.

El grupo de planificación de las guías (GPG) se integró con 5 áreas temáticas:

- 1) Criterios de evaluación de la AR.
- 2) AINEs, analgésicos y corticoides.
- 3) Drogas modificadoras de la AR (DMAR).
- 4) Agentes biológicos I (agentes anti-TNF).
- 5) Agentes biológicos II (Abatacept, Rituximab).

Este grupo estuvo integrado por 10 médicos entrenados en la búsqueda bibliográfica sistemática, quienes ade-

Población comprendida:

- Personas con diagnóstico de artritis reumatoidea (ACR 1987, criterio del reumatólogo)

Objetivos generales:

- Las GPC son una estrategia para asistir al médico en la toma de decisiones e intentan mejorar la efectividad y reducir los costos a la hora de proveer servicios de salud
- Las GPC intentan brindarle al médico y a los prestadores de salud herramientas para explotar al máximo sus habilidades y valorizar los resultados de su práctica

Objetivos específicos de estas guías:

- Corrección de errores en la primera edición de las guías
- Actualización en todos los aspectos de la enfermedad (diagnóstico, pronóstico y terapéutico)

Grupos de consulta eventual a quienes están dirigidas:

- Médicos reumatólogos
 - Médicos clínicos, generalistas y ortopedistas
 - Médicos auditores de obras sociales y prepagas
 - Autoridades del Ministerio de Salud de la Nación y de las Secretarías de Salud de las diferentes Provincias del país, Autoridades de la Administración de Programas Especiales (APE)
-

Tabla 1. Metodología general.

más son reumatólogos jóvenes con activa participación en el cuidado de pacientes con AR en centros reumatológicos de reconocida trayectoria en el país. El GPG fue supervisado por 3 médicos reumatólogos con experiencia en metodología de consenso, epidemiología clínica y estadística aplicada.

Procedimientos

Se siguió, al igual que en las guías previas, la metodología de la medicina basada en la evidencia científica, de acuerdo con los niveles de evidencia propuestos por Cook DL y Sackett DL¹⁻³ (Tablas 2 y 3). El grupo de planificación de las guías realizó una búsqueda sistemática de bibliografía en al menos 3 bases (MEDLINE, PubMed, Cochrane Library, LILACS), seleccionando los estudios referentes a su área que permitieron obtener el nivel de evidencia óptimo para una recomendación adecuada en esa área. La selección de estudios respetó una práctica estructurada basada en experiencia previa (NICE-UK)⁴, donde la selección de trabajos siguió un orden preestablecido (evaluación del

Nivel de evidencia I

- Ensayo clínico controlado randomizado con n poblacional lo suficientemente importante como para ser:
 - 1) Positivo, con bajo riesgo de conclusiones falso-positivas
 - 2) Negativo, con bajo riesgo de conclusiones falso-negativas
- Metaanálisis

Nivel de evidencia II

- Ensayos clínicos controlados randomizados con n poblacional bajo que puedan mostrar:
 - 1) Tendencias positivas que no son significativas con alto riesgo de conclusiones falso-positivas
 - 2) Ninguna tendencia pero alta chance de conclusiones falso-negativas

Nivel de evidencia III

- Ensayos clínicos no randomizados pero adecuados en otros aspectos
- Estudios experimentales preferentemente de diferentes centros

Nivel de evidencia IV

- Estudios con controles históricos
- Estudios de series de casos

Nivel de evidencia V

- Opinión de autoridades reconocidas, basadas en la experiencia clínica no cuantificada, o en informes de grupos de expertos
-

Tabla 2. Niveles de evidencia científica sobre intervenciones terapéuticas. Cook DL & Sackett DL.

Grado A

Hay buena evidencia (nivel I) que apoya la inclusión de la intervención o el ensayo en el cuidado de los pacientes

Grado B

Hay evidencia regular (niveles II y III)

Grado C

Hay evidencia pobre (niveles IV y V) para emitir la recomendación

Grado D

Hay evidencia regular (niveles II y III) que recomienda NO incluir la intervención o el ensayo en el cuidado de los pacientes

Grado E

Hay evidencia buena que recomienda NO incluir la intervención o el ensayo en el cuidado de los pacientes

Tabla 3. Grados de recomendación para pruebas o intervenciones terapéuticas. Cook DL & Sackett DL.

título, abstracto, obtención de copia firme del trabajo seleccionado y evaluación del mismo con tablas de trabajo específicas). Para la clasificación de los diferentes estudios se siguió un algoritmo previamente diseñado que se detalla en la figura 1. Cada trabajo seleccionado fue evaluado específicamente en sus puntos más relevantes siguiendo el esquema PECOT⁵ que se detalla en la figura 2. Los trabajos seleccionados así evaluados fueron clasificados de acuerdo a su calidad como: (+) buena calidad, (-) mala calidad y (θ) calidad intermedia. Sólo aquellos trabajos con buena calidad podían ser considerados para un nivel de evidencia I.

Además, se establecieron específicamente los puntos en los que la evidencia no era óptima o bien que aún siéndolo pudiera no adaptarse a las características de nuestro país. Estos puntos en particular se discutieron en la reunión de consenso con un grupo de reumatólogos experimentados intentando lograr un acuerdo adecuado que permitiera formular una recomendación.

Se realizó una reunión de consenso de 2 días donde cada representante de GPC presentó los resultados de cada grupo temático con los niveles de evidencia hallados, los cuales fueron analizados por todos los participantes del consenso. Los criterios de selección de los participantes del consenso fueron definidos por la comisión directiva de la SAR e incluían:

- Estar disponible para las fechas del consenso.
- Ser socio de la SAR.
- Ser líderes de opinión en AR, demostrado por presentaciones de trabajos en congresos o publicaciones de estudios relacionados con la enfermedad, o bien ser considerado por sus pares como tal.
- Estar dispuestos a participar activamente con su opinión durante el consenso y luego del mismo hasta obtener el documento final.
- No tener conflicto de intereses para la participación en este consenso.

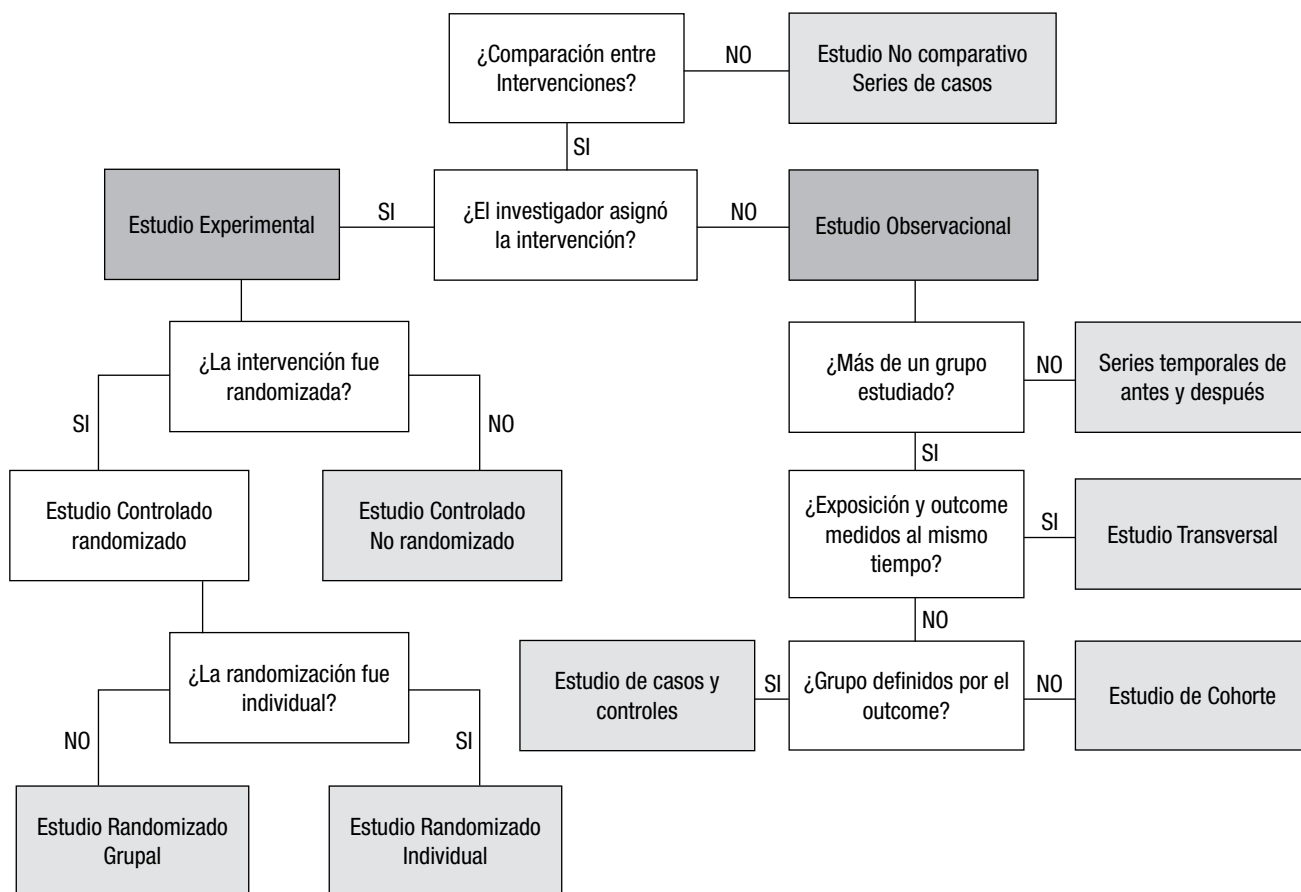


Figura 1. Algoritmo para la clasificación de los diferentes tipos de estudios.

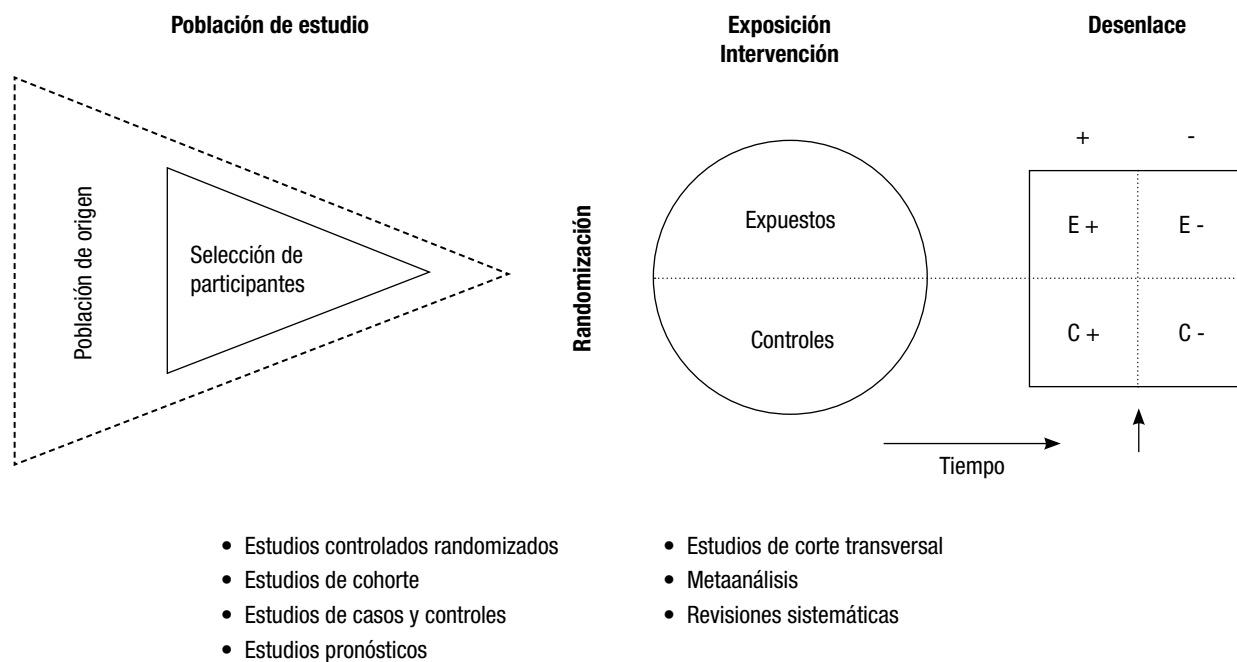


Figura 2. Diseño genérico de cualquier estudio epidemiológico. Diagrama PECOT.

La selección de los participantes estuvo a cargo de las diferentes filiales de la SAR distribuidas en todo el país. El número de participantes por filial fue proporcional a la cantidad de asociados a la SAR que tuviese cada filial, de manera tal que estuvo representado aproximadamente el 35% de cada una de las filiales.

Durante la reunión de consenso se formularon preguntas específicas, en la modalidad de opción múltiple, con aquellos datos para los cuales el nivel de evidencia no era óptimo a fin de ser respondidas por todos los participantes. El método de consenso fue “formal e híbrido” (con aspectos de técnica nominal y panel de expertos) y con votación electrónica de las preguntas específicas. Se estableció previamente que se consideraría el 100% de los votos como “unanimidad”, del 90 al 99% como “consenso” y del 66 al 89% como “acuerdo”, mientras que menos del 66% sería considerado “sin acuerdo”. Las preguntas sin acuerdo serían reformuladas al menos una vez intentando llegar a un acuerdo y en caso de no lograrse el mismo, ese punto figuraría en las presentes guías como “que no existe evidencia ni acuerdo entre los expertos”.

A continuación, se detallan los objetivos específicos de cada grupo temático, la metodología de búsqueda de evi-

dencia y luego el reporte final de cada uno. Al principio de la temática desarrollada por cada grupo se realizó un breve resumen con los datos más relevantes de cada uno para agilizar la lectura de las guías y tener una rápida conclusión del tema.

Objetivos específicos de cada grupo

GRUPO 1

Revisión de criterios de evaluación y seguimiento de la AR. Nuevas evaluaciones complementarias (anti-CCP, ecografía, resonancia, etc.).

GRUPO 2

Revisión de nuevos AINEs inhibidores de COX-2, toxicidad cardiovascular de los AINEs. Osteoporosis inducida por corticoides.

GRUPO 3

Revisión de los DMAR. Terapia agresiva con MTX. Combinaciones terapéuticas. Tratamiento intensivo y temprano, progresión radiológica a pesar de la buena respuesta clínica, etc.

GRUPO 4

Evidencias de la efectividad a largo plazo de los anti-TNF

Efectos adversos, precauciones

Mantenimiento de la terapia, reducción de dosis, cambio de agente, suspensión, etc.

GRUPO 5

Nuevos agentes biológicos, indicaciones, su utilidad ante la falla a MTX o anti-TNF, toxicidad, etc.

Bibliografía

1. Guyatt GH, Sinclair J, Cook DJ, Glasziou P: Users' guides to the medical literature. XVI how to use a treatment recommendation. JAMA 1999;281:1836-1843.
2. Cook DL, Guyatt GH, Laupacis A, et al: Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. Chest 1992;102(Suppl);305 S31.
3. Sackett DL: Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. Chest 1989;95 (Suppl);2S-4S.
4. The guidelines manual. Disponible en (www.nice.org.uk/guidelines.manual).
5. Handbook for the preparation of explicit evidence-based clinical practice guidelines. Disponible en (www.nzgg.org.nz).

Realidad de la artritis reumatoidea en Argentina

Prevalencia de AR en Argentina

En nuestro país, se han realizado dos estudios sobre prevalencia de artritis reumatoidea (AR). En uno de ellos, Spindler y col.¹ analizaron la prevalencia de la enfermedad en el municipio de San Miguel de Tucumán. Identificaron 695 casos de AR, 86% mujeres, con una edad media al diagnóstico de 45.2 ± 13.7 años. La prevalencia total fue de 1.97 por 1000 (IC95% 1.8-2), siendo de 0.6 para varones y de 3.2 para mujeres. Datos similares fueron observados por Soriano y col.² en el Hospital Italiano de Buenos Aires. En este último estudio se evaluó además la incidencia de la enfermedad, observándose que la misma fue de 2.4 por 10.000 personas/año. Siendo mayor en mujeres 3.3 por 10.000 personas/año que en varones 1.1 por 10.000 personas/año. Extrapolando los datos sobre la tasa de prevalencia de AR en la Argentina al censo del año 2001, podríamos considerar que existen 41.599 mujeres y 10.335 varones que padecen AR en nuestro país.

Estudios genéticos en pacientes con AR realizados en Argentina

En la etiopatogenia de la enfermedad existen factores genéticos que predisponen al desarrollo de la misma. Es bien conocido desde 1978 que los pacientes caucásicos con AR tienen mayor frecuencia del antígeno de histocompatibilidad HLA DR4³. El mejor conocimiento del genoma permitió observar en años posteriores que distintos subtipos del HLA DR4 (0401, 0404, 0405, 0408), del HLA DR1 (0101,0102), del DR6 (1402) y del DR10 (1001) comparten una secuencia aminoacídica particular conocida con el nombre de "epítoto compartido". Este epítoto en las poblaciones caucásicas de Europa y EE.UU. confiere no sólo susceptibilidad para padecer la enfermedad sino también mayor severidad^{3,4}.

En Argentina, se han realizado tres estudios genéticos en pacientes con AR.

En 1987, Vullo y Onetti⁵ hallaron una frecuencia del HLA DR4 del 58% en pacientes con AR versus 28% en los controles ($p < 0.05$).

Cerna y col.⁶ estudiaron antígenos HLA clase II en un grupo de aborígenes del noreste de Argentina y sur de Brasil; la frecuencia del DR4 en estas poblaciones fue del 74%.

Citera y col.⁷ estudiaron un grupo de 140 pacientes con AR en el Instituto de Rehabilitación Psicofísica (IREP) y 202 controles, y observaron que el HLA DR4 fue significativamente más frecuente en los pacientes con AR que en los controles. A la inversa, el HLA DR11 fue significativamente más frecuente en los controles, comportándose como un alelo protector para la enfermedad en nuestro país. En este estudio se analizaron también los subtipos de HLA DR4, observándose que al igual que otras poblaciones caucásicas los subtipos 0401 y 0404 son los más frecuentemente observados. También se evaluó la influencia de los alelos del epítoto compartido en la severidad de la enfermedad, y en este caso, a diferencia de otras poblaciones caucásicas estos alelos no se asociaron con mayor severidad clínico-radiológica.

Costos en pacientes que padecen AR en Argentina

Como ya fue mencionado, la AR es una importante causa de aumento de los costos directos e indirectos. En el año 2000, se evaluó la utilización de servicios y costos médicos en pacientes del Hospital Italiano de Buenos Aires y en el IREP (Comunicación personal). Los costos directos son aquellos para los cuales se realiza un pago real (costos médicos y no médicos como transporte, compra de adaptaciones, etc.) y los costos indirectos son aquellos dependientes de la pérdida de productividad por incapacidad laboral dependiente de la enfermedad.

Los costos directos totales en ambos centros fueron comparables: 8100 U\$ y 8700 U\$ por paciente/año. Si

bien estos costos directos generados por la enfermedad y su tratamiento parecen elevados, ha sido demostrado en varios estudios de diferentes países que la inversión en un tratamiento adecuado resulta en una reducción notable de los costos indirectos. Esto aumenta la posibilidad de producción por parte del individuo afectado y reduce notablemente los gastos en subsidios. Por lo tanto, los gastos en recursos para un tratamiento adecuado de la AR determinan un balance final positivo, no sólo para el individuo, sino para la sociedad.

Evaluación del médico y manejo terapéutico de la AR en Argentina

Varios estudios han demostrado la importancia de un tratamiento precoz en pacientes con AR. Una demora de tan sólo 3 meses en iniciar un tratamiento adecuado reduce la oportunidad de remisión de la enfermedad⁸.

El grupo de estudio de AR de la SAR realizó un estudio multicéntrico, donde se observó que la demora de los pacientes con AR en visitar a un médico reumatólogo fue de 12 meses y el tiempo mediano en que se inició una droga específica para la enfermedad fue de 13 meses desde el inicio de los síntomas.

Por lo antedicho, es importante tomar conciencia de la importancia de un diagnóstico precoz y certero, así como del inicio de un tratamiento adecuado en el corto plazo.

Bibliografía

1. Spindler A, Bellomio V, Berman A, et al: Prevalence of rheumatoid arthritis in Tucumán, Argentina. *J. Rheumatol* 2002;29:1166-70.
2. Soriano ER, Carrió JH, Schpilberg M, Figar S, Imamura PM, Cattogio LJ: Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in health management organization in Argentina. *Rheumatology* 2003;42 (Suppl1):130.
3. Stastny P: Association of B cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1978;291:869-71.
4. Weyand CM, Hicok KC, Conn DL, Goronzy JZ: The influence of HLADRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1992;117:801-6.
5. Vullo CM, Pessoa SA, Onetti CM, Riera CM: Rheumatoid arthritis and its association with HLA-DR antigens I. Cell mediated immune response against connective tissue antigens. *J Rheumatol* 1987;14:221-5.
6. Cerna M, Falco M, Friedman H, et al: Differences in HLA class II alleles of isolated South America Indian populations from Brazil and Argentina. *Human Immunol* 1993;37:213-20.
7. Citera G, Padulo LA, Fernández G, Lázaro MA, Rosemffet M, Maldonado Cocco JA: Influence of HLA-DR alleles on rheumatoid arthritis: Susceptibility and severity in Argentine patients. *J Rheumatol* 2001;28:1486-91.
8. O'Dell JR: Treating rheumatoid arthritis early: a window of opportunity. *Arthritis Rheum* 2002;46:283-5.

Diagnóstico y evaluación en pacientes con artritis reumatoidea

Resumen

- La artritis reumatoidea (AR) es una enfermedad heterogénea y de curso fluctuante, que requiere de la evaluación objetiva por el médico especialista (reumatólogo).
- Los principales factores de mal pronóstico son: presencia de factor reumatoideo (FR) y anticuerpos anti péptidos cíclicos citrulinados (CCP), actividad inflamatoria elevada, grados elevados de discapacidad funcional, retardo en la iniciación de un tratamiento específico, presencia de manifestaciones extraarticulares, bajo nivel socioeconómico, presencia de erosiones óseas.
- La evaluación objetiva de pacientes con AR debe incluir: recuento de articulaciones dolorosas y tumefactas, evaluación del dolor y la actividad por escalas visuales, evaluación de la rigidez matinal, evaluación de la capacidad funcional por cuestionarios validados y culturalmente adaptados (HAQ-DI), evaluación bioquímica de la actividad de la enfermedad con eritrosedimentación y/o proteína C reactiva, evaluación del daño estructural con radiografías de manos, pies y articulaciones afectadas.
- La utilización de índices compuestos de actividad de la enfermedad ayuda a un mejor control del paciente. Los índices más utilizados son DAS28, SDAI, CDAI y IAS.
- La evaluación de la calidad de vida por cuestionarios específicos es de utilidad en ensayos clínicos, pero es poco práctico en la consulta diaria.
- La utilización anual de índices simplificados (SENS) para cuantificar el daño radiológico es aconsejable para un adecuado monitoreo del tratamiento.
- La utilización de técnicas de imágenes con mayor sensibilidad y especificidad como la ecografía y la resonancia magnética pueden ser de utilidad en casos seleccionados.
- La pronta derivación al reumatólogo, el diagnóstico temprano y la iniciación de un tratamiento específico antes de los 4 meses son fundamentales para poder revertir el curso natural de la enfermedad.

Criterios de evaluación en artritis reumatoidea

Estrategia de búsqueda para la identificación de estudios sobre evaluaciones en artritis reumatoidea

Se realizaron búsquedas de **metaanálisis, guías de práctica clínica, estudios clínicos randomizados controlados, estudios de validación**, en las siguientes bases de datos: PubMed, LILACS, Cochrane.

ESCALAS VISUALES

PubMed

Palabras clave: **visual analogue scale and rheumatoid arthritis.**

Search: **visual analogue scale and rheumatoid arthritis: 1030** títulos.

Limits: published on last 5 years, Humans, French, English, Italian, Spanish, All Adult: 19+ years. Resultado: **130** títulos.

Por título: se seleccionaron **8** artículos.

Por abstract: se seleccionaron **2** artículos.

Aporte propio y revisión de bibliografía: **9** artículos.

Seleccionados: **11** artículos.

Cochrane

Resultados: **2** títulos.

Por título: se seleccionó **1** artículo.

LILACS

Resultados: **0**.

RECUENTO ARTICULAR

PubMed

Palabras clave: **articular indices, joint assessment, joint counts, rheumatoid arthritis.**

Search: **articular indices or joint assessment or joint counts and rheumatoid arthritis.**

Limits: Humans, French, English, Italian, Spanish, All Adult: 19+ years. Resultado: **95** títulos.

Por título: se seleccionaron **40** artículos.

Por abstract: se seleccionaron **12** artículos.

Aporte propio y revisión de bibliografía: **4** artículos.

Seleccionados: **16** artículos.

Cochrane

Resultados: **2** títulos.

Por título: se seleccionó **0** artículo.

LILACS

Resultados: **0**.

ERITROSEDIMENTACIÓN

PubMed

Palabras clave: **erythrocyte sedimentation rate and rheumatoid arthritis.**

Search: **erythrocyte sedimentation rate and rheumatoid arthritis.**

Resultados: **1521** títulos.

Limits: published on last 5 years, Humans, French, English, Italian, Spanish, All Adult: 19+ years. Resultados: **160** títulos.

Por título: se seleccionaron **33** artículos.

Por abstract: se seleccionaron **4** artículos.

Aporte propio y revisión de bibliografía: **15** artículos.

Seleccionados: **19** artículos.

Cochrane

Resultados: **0**.

LILACS

Resultados: **0**.

PROTEÍNA C REACTIVA

PubMed

Palabras clave: **C reactive protein and rheumatoid arthritis.**

Search: **C reactive protein and rheumatoid arthritis.**

Resultados: **2010** títulos.

Limits: published on last 10 years, Humans, French, English, Italian, Spanish, All Adult: 19+ years. Resultados: **186** títulos.

Por título: se seleccionaron **54** artículos.

Por abstract: se seleccionaron **8** artículos.

Aporte propio y revisión de bibliografía: **10** artículos.

Seleccionados: **18** artículos.

Cochrane

Resultados: **1** título.

Por título: **0** artículo.

LILACS

Resultados: **0**.

FACTOR REUMATOIDEO

PubMed

Palabras clave: **rheumatoid factor and rheumatoid arthritis.**

Search: **rheumatoid factor and rheumatoid arthritis.**

Limits: published on last 10 years. Resultados: **207** títulos.

Resultados: **80** títulos.

Por título: se seleccionaron **37** artículos.

Por abstract: se seleccionaron **11** artículos.

Aporte propio y revisión de bibliografía: **10** artículos.

Seleccionados: **21** artículos.

Cochrane

Límites: Review.

Resultados: **5** títulos.

Por título: **0** artículo.

LILACS

Resultados: **26** títulos.

Por título: **0** artículo.

ANTICUERPOS ANTI PÉPTIDOS CÍCLICOS CITRULINADOS

PubMed

Palabras clave: **anti-CCP antibodies or anti cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid arthritis.**

Search: **cyclic citrullinated peptide and rheumatoid arthritis (x Mesh).**

Limits: none. Resultados: **213** títulos.

Por título: se seleccionaron **152** artículos.

Por abstract: se seleccionaron **59** artículos.

Aporte propio y revisión de bibliografía: **5** artículos.

Seleccionados: **64** artículos.

Cochrane

Resultados: **4** títulos

Por título: **0** artículo.

LILACS

Resultados: **4** títulos.

Por título: **0** artículo.

DISEASE ACTIVITY SCORE 28 (DAS28)

PubMed

Palabras clave: **DAS28 and rheumatoid arthritis.**

Search: **DAS28 and rheumatoid arthritis.**

Resultados: **267** títulos.

Por título: se seleccionaron **56** artículos.

Por abstract: se seleccionaron **32** artículos.

Aporte propio y revisión de bibliografía: **2** artículos.

Seleccionados: **34** artículos.

Cochrane

Límites: Clinical Trials.

Resultados: **27** títulos.

Por título: se seleccionaron **3** artículos.

LILACS

Resultados: **0** artículo.

SIMPLIFIED DISEASE ACTIVITY INDEX (SDAI)

PubMed

Palabras clave: **SDAI and rheumatoid arthritis.**

Search: **SDAI and rheumatoid arthritis.**

Resultados: **19** títulos.

Por título: se seleccionaron **18** artículos.

Por abstract: se seleccionaron **7** artículos.

Aporte propio y revisión de bibliografía: **4** artículos.

Seleccionados: **11** artículos.

Cochrane

Resultados: **1** título.

Por título: se seleccionaron **0** artículo.

LILACS

Resultados: **0** artículo.

CLINICAL DISEASE ACTIVITY INDEX (CDAI)

PubMed

Palabras clave: **CDAI and rheumatoid arthritis.**

Search: **CDAI and rheumatoid arthritis.**

Resultados: **15** títulos.

Por título: se seleccionaron **7** artículos.

Por abstract: se seleccionaron **3** artículos.

Aporte propio y revisión de bibliografía: **3** artículos.

Seleccionados: **6** artículos.

Cochrane

Resultados: **1** título.

Por título: se seleccionaron **0** artículo.

LILACS

Resultados: **0** artículo.

ÍNDICE DE ACTIVIDAD SIMPLIFICADO (IAS)

Aporte propio: **4** artículos.

CRITERIOS DE REMISIÓN EULAR

PubMed

Palabras clave: **EULAR remission and rheumatoid arthritis.**

Search: **EULAR remission and rheumatoid arthritis.**

Resultados: **23** títulos.

Por título: se seleccionaron **7** artículos.

Por abstract: se seleccionaron **2** artículos.

Aporte propio y revisión de bibliografía: **19** artículos.

Seleccionados: **21** artículos.

Cochrane

Resultados: **0** artículo.

LILACS

Resultados: **0** artículo.

CRITERIOS DE REMISIÓN ACR

PubMed

Palabras clave: **ACR remission and rheumatoid arthritis.**

Search: **ACR remission and rheumatoid arthritis.**

Resultados: **1705** artículos.

Limits: published on last 5 years, Humans, French, English, Italian, Spanish, All Adult: 19+ years. Resultados: **60** títulos.

Por título: se seleccionaron **40** artículos.

Por abstract: se seleccionaron **5** artículos.

Aporte propio y revisión de bibliografía: **3** artículos.

Seleccionados: **8** artículos.

Cochrane

Resultados: 0 artículo.

LILACS

Resultados: 0 artículo.

EVALUACIÓN FUNCIONAL = HAQ

PubMed

Palabras clave: **health assessment questionnaire, rheumatoid arthritis.**

Search: **health assessment questionnaire and rheumatoid arthritis: 1253** títulos.

Limits: **Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Validation Studies, English, Spanish, MEDLINE, All Adult: 19+ years.** Resultados: **489** títulos.

Por título: se seleccionaron **37** artículos.

Por abstract: se seleccionaron **26** artículos.

Aporte propio y revisión de bibliografía: **5** artículos.

Seleccionados: **31** artículos.

Cochrane

Resultados: 0 artículo.

LILACS

Resultados: 0 artículo.

RIGIDEZ MATINAL

PubMed

Palabras clave: **morning stiffness, rheumatoid arthritis.**

Limits: **Humans, English, Spanish, published in the last 10 years: 232** títulos.

Por título: se seleccionaron **23** artículos.

Por abstract: se seleccionaron **5** artículos.

Aporte propio y revisión de bibliografía: **4** artículos.

Seleccionados: **9** artículos.

FATIGA

PubMed

Palabras clave: **fatigue, rheumatoid arthritis.**

Search: **fatigue and rheumatoid arthritis: 557** títulos.

Limits: **Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Validation Studies, English, Spanish, MEDLINE, All Adult: 19+ years: 424** títulos.

Por título: se seleccionaron **36** artículos.

Por abstract: se seleccionaron **11** artículos.

Seleccionados: **11** artículos.

EVALUACIÓN RADIOLÓGICA

PubMed

Palabras clave: **van der Heijde, score, rheumatoid arthritis.**

Search: **van der Heijde score and rheumatoid arthritis: 88** títulos.

Limits: **Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, English, Spanish: 38** títulos.

Por título: se seleccionaron **35** artículos.

Por abstract: se seleccionaron **25** artículos.

Aporte propio y revisión de bibliografía: **5** artículos.

Seleccionados: **30** artículos.

ECOGRAFÍA

PubMed

Palabras clave: **ultrasound, rheumatoid arthritis, hand, feet.**

Search: **(ultrasound) AND (rheumatoid arthritis) AND (hand) AND (feet)**

Limits: **published in the last 5 years, only items with abstracts, Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Validation Studies, English, Spanish, Core clinical journals, All Adult: 19+ years: 167** títulos.

Por título: se seleccionaron **53** artículos.

Por abstract: se seleccionaron **14** artículos.

Aporte propio y revisión de bibliografía: **5** artículos.

Seleccionados: **19** artículos.

RESONANCIA MAGNÉTICA

PubMed

Palabras clave: **magnetic resonance imaging, rheumatoid arthritis, hand, feet.**

Search: **(magnetic resonance imaging) AND (rheumatoid arthritis) AND (hand) OR (feet).**

Limits: **published in the last 5 years, only items with abstracts, Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Validation Studies, English, Spanish, All Adult: 19+ years: 1114** títulos.

Por título: se seleccionaron **28** artículos.

Por abstract: se seleccionaron **10** artículos.

Aporte propio y revisión de bibliografía: **22** artículos.

Seleccionados: **32** artículos

VENTANA DE OPORTUNIDAD

PubMed

Palabras clave: **window of opportunity or early treatment and rheumatoid arthritis.**

Search: **window of opportunity or early treatment and rheumatoid arthritis.**

Resultados: **129** títulos.

Por título: se seleccionaron **49** artículos.

Aporte propio y revisión de bibliografía: **7** artículos.

Seleccionados: **7** artículos.

Cochrane

Resultados: **0** artículo.

LILACS

Resultados: **4** títulos.

Por título: se seleccionó **0** artículo.

Criterios de clasificación de la AR

Criterios para la clasificación de la AR del "American College of Rheumatology" (ACR) 1987¹.

La presencia de al menos cuatro de las siguientes manifestaciones sugiere fuertemente el diagnóstico de AR establecida:

1. Rigidez matutina de más de una hora de duración, antes de la máxima mejoría, durante al menos 6 semanas consecutivas.
2. Tumefacción articular o derrame articular durante al menos 6 semanas consecutivas, comprobado por un médico, de tres o más de las siguientes áreas articulares del lado derecho o izquierdo: interfalángicas proximales (IFP), metacarpofalángicas (MCF), muñeca, codo, rodilla, tobillo y metatarsfalángicas (MTF).
3. Tumefacción articular o derrame articular en carpo, MCF o IFP durante al menos 6 semanas consecutivas, comprobado por un médico.
4. Tumefacción articular o derrame articular simétricos (lado derecho e izquierdo) de las articulaciones referidas en el punto 2, durante al menos 6 semanas consecutivas, comprobado por un médico.
5. Nódulos subcutáneos en zonas de prominencia ósea, superficies extensoras o regiones yuxtaarticulares, comprobado por un médico.
6. Presencia de factor reumatoideo (FR) en suero detectado por un método que sea positivo en menos del 5% de la población control.
7. Evidencia radiográfica en las manos o en los carpos de erosiones articulares u osteopenia en las articulaciones afectadas.

Es importante destacar que estos criterios son útiles para clasificar grupos de pacientes y poder diferenciar esta enfermedad de otras ETC. Sin embargo, en muchas ocasiones y sobre todo al inicio de la enfermedad, muchos pacientes pueden no cumplir con estos cuatro criterios durante mucho tiempo y el médico debe actuar de acuerdo con su impresión diagnóstica, sin demorar un tratamiento adecuado.

Factores pronósticos en AR

La AR es una enfermedad heterogénea y con un curso fluctuante. Se han realizado numerosos intentos para encontrar factores pronósticos, a fin de predecir el curso de la enfermedad o la respuesta al tratamiento²⁻⁵.

El conocimiento de estos permitiría una mejor elección del tratamiento para el paciente individual. La decisión de usar o no estrategias agresivas debe basarse en el pronóstico de cada paciente en particular.

Por todo ello, como el pronóstico depende en bastante medida de un tratamiento temprano, el **diagnóstico rápido** probablemente es el factor pronóstico más importante⁶.

Diversos estudios, como el de Houssien y col.⁷, han demostrado que la derivación de los pacientes a una **consulta reumatológica durante el primer año** desde el inicio de la sintomatología mejora su capacidad funcional.

No existe ningún parámetro que por sí solo permita estimar el pronóstico de la AR, por lo que se debe recurrir a la combinación de varios de ellos.

Los **factores de mal pronóstico** en AR temprana son:

Nivel de evidencia II,III

1. Factor Reumatoideo (FR) positivo.
2. Sexo femenino.
3. Homocigosidad para subtipos de epítope compartido (HLA DR 0401, 0404).
4. Actividad inflamatoria elevada.
5. Compromiso igual o mayor de dos grandes articulaciones.
6. Compromiso de articulaciones de las manos.
7. Tiempo de evolución de la artritis al inicio del tratamiento (≥ 3 meses).
8. Detección precoz de erosiones radiológicas.
9. Grados elevados de discapacidad.
10. Presencia de manifestaciones extraarticulares.
11. Bajo nivel socioeconómico.
12. Presencia de otros anticuerpos.

- Factor Reumatoideo:** El FR es predictor de desarrollo de AR OR:2.3 (IC95% 1.2-4.2)⁸ y de daño radiológico OR 5.5 (IC95% 1.6-18.6)⁹, y además predice la persistencia de la enfermedad¹⁰⁻¹². Nivel de evidencia II,III
La positividad del FR, especialmente en altos títulos también se asocia con mayor frecuencia de manifestaciones extraarticulares Nivel de evidencia III. El isotipo del FR más utilizado es el IgM.
- Sexo:** La mayoría de los estudios coinciden en un peor pronóstico de la AR en mujeres, mostrando una mayor incapacidad funcional a los 4 años después del comienzo de la enfermedad¹⁰.
- Genotipo HLA:** La presencia del epítoto compartido se asocia con mayor susceptibilidad para la enfermedad. La homocigosidad para el epítoto, especialmente para los alelos DR 0401 y 0404, se asoció con mayor severidad en estudios americanos y europeos¹³⁻¹⁴. Esto no pudo ser confirmado en nuestro país, donde el único alelo asociado a mayor daño radiológico fue el HLA DR 1001¹⁵.
- Actividad inflamatoria elevada:** Mayor actividad de la enfermedad medida por el número de articulaciones tumefactas (>20) o por medio de índices de actividad compuestos (Disease Activity Score, DAS), se asocian con peor pronóstico. La persistencia de valores elevados de eritrosedimentación (ERS) y proteína C reactiva (PCR) se asocia con mayor daño estructural. Un valor de PCR basal dos veces por encima de lo normal se asocia al desarrollo de erosiones en 4 años (OR:1.81)¹⁶.
- Compromiso igual o mayor de dos grandes articulaciones.**
- Compromiso de articulaciones de las manos.**
- Tiempo de evolución de la AR al inicio del tratamiento:** Existe una “ventana de oportunidad” para el tratamiento efectivo de la AR durante estadios tempranos de la enfermedad⁶. Existe asociación entre mayor tiempo de tratamiento con drogas modificadoras de AR (DMAR) y un mejor pronóstico funcional a largo plazo. Los pacientes con un retraso en el inicio de tratamiento con DMAR tienen peor pronóstico funcional comparados con los pacientes que inician el tratamiento precozmente¹⁷. Nivel de evidencia I
- Detección precoz de erosiones:** Hay evidencia de que el daño articular ocurre tempranamente en el curso de la AR¹⁸⁻¹⁹. Nivel de evidencia II. Aproximadamente el 75% de los pacientes con AR temprana tienen erosiones articulares y desarrollan las mismas dentro de los dos años primarios del comienzo de los síntomas. La rapidez de

aparición de las erosiones (<2 años) se asocia a peor pronóstico²⁰.

- Grados elevados de discapacidad funcional:** La discapacidad funcional predice discapacidad laboral, cirugía de reemplazo articular y mortalidad. Un HAQ elevado en la visita inicial (≥ 1) se asocia a incapacidad a 4 años (OR:3.02). Por cada unidad de HAQ por encima de 0 en la visita basal, el OR para incapacidad aumenta entre 1.60 y 2.94²¹.
- Presencia de manifestaciones extraarticulares:** Se relacionan en general a la positividad del FR, por lo que su valor pronóstico aislado no está claro²².
- Bajo nivel socioeconómico:** Pobre nivel de educación se ha asociado con peor pronóstico²³.
- Presencia de otros autoanticuerpos:** Los anticuerpos anti péptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP) tienen alta especificidad para AR de reciente comienzo, se han asociado al desarrollo de erosiones y progresión de las mismas y con un curso de la enfermedad más severo²⁴. Agalactosil IgA se ha relacionado con enfermedad progresiva, pero no sería un test de aplicación práctica²⁵.

Criterios de evaluación en AR

Escalas de evaluación

Las escalas visuales son útiles para medir el dolor y la evaluación global de la enfermedad, esta última es completada tanto por el paciente como por el médico. Existen 3 tipos de escalas: la numérica o graduada, la analógica y la escala verbal o de Likert. La numérica y la graduada consisten en una línea horizontal de 100 mm de longitud y van desde 0= ningún dolor o ausencia de actividad de la enfermedad hasta 100= máximo dolor o actividad de la enfermedad. La escala de Likert es ordinal y tiene 4 a 5 categorías. Las 3 han demostrado ser confiables, válidas y sensibles al cambio, siendo la verbal la más fácil de usar pero la menos sensible, y la numérica la preferida por los pacientes y la más confiable para utilizar con analfabetos²⁶⁻²⁹. Nivel de evidencia II



Escala analógica visual numérica.

Rigidez matinal

El concepto de rigidez matinal (RM) se refiere al enlentecimiento o dificultad de movimiento articular al levantarse

o luego de permanecer en una posición por largo tiempo, el cual involucra varias articulaciones a ambos lados del cuerpo y mejora con el movimiento³⁰. Es un parámetro frecuentemente referido por los pacientes, que afecta su funcionalidad. Está presente en aproximadamente el 80% de los pacientes con AR de reciente inicio y en un 50% de los casos es igual o mayor a 1 hora de duración^{31,32}.

En un estudio, la RM mostró ser una de las variables que predicen un cambio en el tratamiento junto con el recuento articular, la PCR y la evaluación global del paciente³³.

En AR temprana, el grado de RM refleja mejor la discapacidad funcional y el dolor que los marcadores tradicionales de inflamación tales como recuento articular y ERS³².

Si bien, se considera que la RM tiene escasa utilidad para discriminar entre AR y enfermedad articular no inflamatoria³⁴, una intensidad de RM medida por EVA >50 mm predice AR con un OR:2.7 (IC95% 1.3-5.6) y una intensidad >90 mm aumenta aún más la probabilidad de padecer AR con un OR:9.3 (IC95% 3-28)³⁵. También, una duración prolongada de la RM > a 60 minutos en pacientes con artritis temprana mostró ser predictor de enfermedad erosiva OR:1.96³⁶ y una duración de la RM <60 minutos se considera uno de los factores pronósticos para remisión sostenida³⁷.

La RM puede ser evaluada midiendo su duración en minutos, preguntando al paciente: ¿Cuánto tiempo dura la rigidez matinal desde que se levanta o comienza a caminar hasta que alcanza la máxima mejoría?³⁸. También, se puede medir la intensidad o severidad de la RM en forma autoadministrada, a través del uso de escalas (EVA, numérica o de Likert)³⁸⁻⁴⁰.

La medición de la intensidad de la RM tiene menos variabilidad que la medición de la duración y es más sensible al cambio⁴¹. Nivel de evidencia II

Fatiga

La fatiga es un síntoma común en AR, entre el 40 y el 80% de los pacientes presentan fatiga clínicamente relevante. Si bien forma parte de los criterios de remisión de AR⁴², sólo el 5% de los pacientes con AR en remisión carecen de la misma, lo cual sugiere que la actividad de la enfermedad es sólo uno de los factores que participan en la patogénesis de la misma. Otros factores que influyen en la sensación de fatiga son el dolor, la depresión, la percepción de la enfermedad y la baja contención social^{43,44}.

Seis escalas tuvieron una validación adecuada para evaluar fatiga, estas son: escala analógica visual (EVA), sub-

escala de vitalidad del “Short Form 36” (SF-36), escala de fatiga del “Functional Assessment of Chronic Illness Therapy” (FACIT-F), el “Profile of Mood Status” (POMS) y el “Multidimensional Assessment of Fatigue” (MAF)⁴⁵. Pero entre estas escalas, la EVA presentó mayor sensibilidad al cambio y es más fácil de utilizar en la práctica clínica⁴⁶. Nivel de evidencia II

Recuento articular

El recuento articular es la medida clínica cuantitativa más específica para evaluar y monitorear a los pacientes con AR. El mismo incluye el recuento de articulaciones dolorosas a la presión o movimiento y tumefactas, aquellas articulaciones que presentan inflamación del tejido celular subcutáneo y/o derrame articular. Cabe aclarar, que las articulaciones que fueron sometidas a tratamiento quirúrgico no se consideran para el recuento articular.

El índice articular más utilizado es el descrito por Fuchs (1989) que comprende el recuento de 28 articulaciones: hombros, codos, carpos, MCF, IFP de las manos y rodillas, eliminando la evaluación de las caderas, los tobillos y los pies. Ha sido discutida la exclusión de estas regiones ya que en los pacientes con AR los tobillos se comprometen en más del 50% de los casos, los pies pueden estar afectados en forma temprana y las caderas son un valioso marcador de mal pronóstico a largo plazo^{47,48}. Sin embargo, este índice articular reducido ha demostrado ser una herramienta simple, válida, confiable y sensible al cambio⁴⁹⁻⁵¹. Nivel de evidencia I

El Colegio Americano de Reumatología (ACR) consideró válido el conteo de 28 articulaciones en trabajos clínicos en pacientes con AR, aclarando que la exclusión de ciertas articulaciones no significa que no tengan importancia clínica en la evaluación y manejo del paciente individual con AR⁵².

Índices de actividad

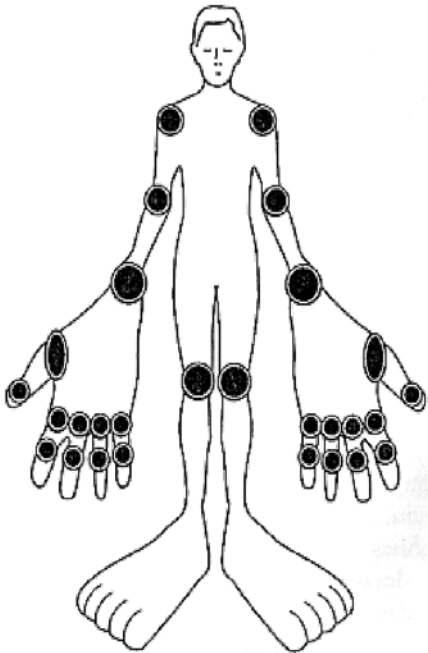
Las medidas clínicas o de laboratorio utilizadas en la práctica diaria (recuentos articulares, ERS y PCR, EVA, etc.) no han demostrado un buen desempeño individual, en la evaluación de la actividad de la AR. Sin embargo, incorporadas en índices compuestos alcanzan una mejor capacidad discriminativa. El DAS28 es el que mejor califica para evaluar y discriminar entre alta y baja actividad de la enfermedad⁵³⁻⁵⁷. Nivel de evidencia I

Además, exhibe habilidad para detectar brotes de actividad de la enfermedad^{58,59}. Nivel de evidencia II

Disease Activity Score 28 (DAS28)

Incluye:

- Número de articulaciones dolorosas (N.A.D.). Rango: 0-28.
- Número de articulaciones tumefactas (N.A.T.). Rango 0-28.
- Eritrosedimentación o Proteína C Reactiva.
- Evaluación global de la enfermedad por el paciente, por EVA.



Para el conteo articular no se consideran las articulaciones de pies, tobillos y caderas.

Cálculo del DAS28:

Puede utilizarse con o sin evaluación global y de acuerdo a ello contar con tres o cuatro ítems a volcar en dos fórmulas diferentes:

- DAS28 - 4 (4 variables) = $0.56 (\sqrt{\text{N.A.D.}-28}) + 0.28 (\sqrt{\text{N.A.T.}-28}) + 0.70 (\text{In VSG}) + 0.014 (\text{E.G.P.})$
- DAS28 - 3 (3 variables) = $0.56 (\sqrt{\text{N.A.D.}-28}) + 0.28 (\sqrt{\text{NAT}-28}) + 0.70 (\text{In VSG}) \times 1.08 + 0.16$

El rango del DAS28 va de 0 a 9.4.

Interpretación del DAS28:

- DAS28 ≤ 3.2 = baja actividad.

- DAS28 $>3.2 - \leq 5.1$ = moderada actividad.
- DAS28 >5.1 = alta actividad.

Un cambio en el DAS28 de 1.2 se considera significativo. Se recomienda realizar el DAS28 cada tres meses. Nivel de evidencia V/Grado de recomendación E. Cabe destacar, que un paciente individual puede estar activo de su enfermedad con hasta 10 articulaciones tumefactas, aún con un DAS28 en niveles de remisión.

Índices simplificados

Dado que el cálculo del DAS28 es complejo y requiere de un dispositivo electrónico, se considera que el empleo de un índice simplificado sería de utilidad en la práctica diaria, para la evaluación de los pacientes con AR.

Por este motivo, se han desarrollado los siguientes índices:

- 1) **SDAI (Simplified Disease Activity Index)**⁶⁰ formado por la sumatoria de:
 - número de articulaciones dolorosas (recuento de 28)
 - número de articulaciones tumefactas (recuento de 28)
 - evaluación global de la enfermedad por EVA realizada por el paciente (0-10 cm)
 - evaluación global de la enfermedad por EVA realizada por el médico (0-10 cm)
 - PCR (mg/dl)
- 2) **CDAI (Clinical Disease Activity Index)**⁶¹: su cálculo surge de la sumatoria de las 4 primeras variables del SDAI, pero no toma en cuenta el valor de la PCR.
- 3) **IAS (Índice de Actividad Simplificado)**⁶²: habitualmente se emplea la ERS por ser una determinación sencilla y económica que no presenta gran variación entre los diferentes laboratorios como la PCR. Además contribuye en un 15% a la composición del DAS28 y ha demostrado ser sensible al cambio y predecir daño radiológico. Es por eso que se desarrolló este índice, donde se modifica al SDAI, reemplazando a la PCR por la ERS, la cual se divide por 10 para equipararla con el resto de las variables. El IAS se calcula mediante la sumatoria de:
 - número de articulaciones dolorosas (recuento de 28)
 - número de articulaciones tumefactas (recuento de 28)

- evaluación global de la enfermedad por EVA realizada por el paciente (0-10 cm)
- evaluación global de la enfermedad por EVA realizada por el médico (0-10 cm)
- ERS (mm/1er hora)/10

Los índices simplificados discriminan diferentes niveles de actividad de la enfermedad, han demostrado tener validez interna (correlación con el DAS28) y de criterio (correlación con HAQ)⁶⁰⁻⁶². El SDAI además posee validez de construcción (correlación con progresión radiológica)⁶⁰.

Nivel de evidencia II

Estos tres índices son de fácil empleo en la práctica clínica y el CDAI sería una herramienta útil cuando no se dispone del laboratorio al momento de evaluar al paciente⁶¹.

Nivel de evidencia V

Interpretación de los índices simplificados: para cualquiera de ellos que se utilice, se recomienda lograr un bajo nivel de actividad que implica un valor de^{60,63-66}:

- SDAI <20
- CDAI <10
- IAS <10

Evaluación funcional

Health Assessment Questionnaire (HAQ)

Los cuestionarios de autoevaluación son indispensables para una adecuada evaluación del paciente con AR^{67,68}. El HAQ es un cuestionario de respuesta fácil y rápida y cálculo sencillo con buena reproducibilidad y consistencia interna⁶⁹. Este cuestionario mostró buena correlación con recuento articular, ERS, fuerza de puño y radiografías^{70,71}. Es efectivo para predecir deterioro funcional, discapacidad laboral, cirugía articular y mortalidad prematura⁷²⁻⁷⁶. Nivel de evidencia I

Consta de 20 preguntas distribuidas en 8 categorías que incluyen (vestirse y arreglarse, levantarse, comer, caminar, higienizarse, alcanzar, prensión y otras actividades)⁷⁷. El valor de cada categoría se puntualiza desde 0: realizar las tareas sin dificultad hasta 3: incapacidad para hacerlo. El componente más alto de cada categoría determina el valor de la misma. En el caso de que el paciente utilizara algún aparato, adaptación o ayuda de otra persona y el valor máximo fuera de 0 ó 1, el score ascendería a 2. Los valores de cada categoría son promediados y el resultado final tiene un rango desde 0 normal a 3 mayor grado de discapacidad. Para que el puntaje del score tenga validez, es fundamental que el número de categorías respondidas sea mayor a seis.

El HAQ ha sido traducido a más de 60 lenguas, incluyendo versiones en español. En Argentina, se ha realizado su validación en 200 pacientes pertenecientes a centros de Buenos Aires, Rosario y Tucumán⁷⁸. Con el HAQ argentino (HAQ-A) se observó una excelente correlación con y sin adaptaciones, por lo que en la práctica podría obviarse el uso de adaptaciones.

Tiempo promedio para completar el cuestionario: 5 minutos.

Tiempo promedio para determinar el índice: menos de 2 minutos.

Forma de administración: entrevista personal o por teléfono. Idealmente, el cuestionario se debería entregar cuando el paciente se registra en la consulta y completarlo mientras aguarda en la sala de espera.

Periodicidad: recomendamos realizarlo cada 3 a 6 meses.

Nivel de evidencia V

Importancia clínica: Un cambio clínicamente significativo es igual a una variación de 0.25 unidades de HAQ. Un HAQ >1.25 refleja enfermedad severa⁷⁶. Nivel de evidencia II

Un HAQ ≥0.87 se asocia a discapacidad laboral⁷⁹. Nivel de evidencia III

Calidad de vida

La calidad de vida puede ser evaluada por medio de cuestionarios que brindan una aproximación del estado de salud físico, psicológico y social autopercibido por el sujeto⁸⁰.

Sirven para:

- Objetivar los beneficios en la salud producido por los tratamientos.
- Evaluar costos de salud.
- Comprometer al paciente en el cuidado de su salud.

Para evaluar la calidad de vida en pacientes con AR, hay cuestionarios genéricos dentro de los cuales se destaca el SF-36 (Short Form 36) y específicos como el RAQoL (Rheumatoid Arthritis Quality of Life).

Short Form 36 (SF-36)

El SF-36 es un cuestionario multipropósito de 36 preguntas que se agrupan en 8 dimensiones, que incluye función física, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, rol emocional y salud mental. Tiene varias versiones, el tiempo promedio para realizarlo es de 20 minutos y requiere cálculo específico por personal entrenado y con licencia⁸¹. En pacientes con dificultades en la lectoes-

critura, puede emplearse un entrevistador. Los servicios de licencias y su costo pueden encontrarse en las siguientes páginas web:

<http://www.sf-36.com>

<http://www.qualitymetric.com>

Rheumatoid Arthritis Quality of Life (RAQoL)

El RAQoL consta de 30 preguntas sencillas por sí o por no, es fácil y rápido, se completa sólo en minutos⁸². El puntaje total es la suma del número de ítems afirmativos. Este cuestionario demostró ser sensible al cambio a los 6 meses⁸³.

Nivel de evidencia III

Si bien estos cuestionarios son muy útiles en ensayos clínicos para grupos de pacientes, en la práctica diaria no son útiles debido al tiempo que insumen para realizarlos.

Nivel de evidencia V/Grado de recomendación E

Laboratorio

El laboratorio basal de un paciente con diagnóstico de AR debe contemplar una rutina que incluya⁸⁴:

- Hemograma completo (recuento de glóbulos rojos,

hematocrito, hemoglobina, recuento y fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas).

- Reactantes de fase aguda: ERS y PCR.
- Función hepática: Enzimas hepáticas (TGO, TGP y Fosfatasa Alcalina).
- Función renal: uremia, creatinina, orina completa. Estas determinaciones deben evaluarse con una periodicidad de 3 meses. Nivel de evidencia V

Eritrosedimentación (ERS): El método recomendado para su determinación por el Consejo Internacional de Normatización en Hematología es el de Westergren con lectura a los 60 minutos. Valores elevados de la misma se asocian con enfermedad severa y se correlaciona con otros reactantes de fase aguda ($r: 0.55$)⁸⁵. Ha demostrado ser sensible al cambio⁸⁶ y niveles basales altos demostraron ser predictores de progresión radiológica a los 3 años, OR: 3.44 (IC95% 1.39-8.5)⁸⁷. Nivel de evidencia I,II

Hay que considerar que la ERS es influida por otros factores como edad, sexo y presencia de anemia, etc. Ante un estímulo inflamatorio aumenta dentro de la 24-48 horas y

Dimensión	Significado
Función física	Grado en el que la falta de salud limita las actividades físicas de la vida diaria, como el cuidado personal, caminar, subir escaleras, levantar o transportar cargas, y realizar esfuerzos moderados e intensos.
Rol físico	Grado en el que la falta de salud interfiere en el trabajo y otras actividades diarias, produciendo como consecuencia un rendimiento menor del deseado, o limitando el tipo de actividades que se pueden realizar o la dificultad en realizar las mismas.
Dolor corporal	Medida de la intensidad del dolor padecido y su efecto en el trabajo habitual y en las actividades del hogar.
Salud general	Valoración personal del estado de salud, que incluye la situación actual y las perspectivas futuras y la resistencia a enfermar.
Vitalidad	Sentimiento de energía y vitalidad, frente al cansancio y desánimo.
Función social	Grado en el que los problemas físicos o emocionales derivados de la falta de salud interfieren en la vida social habitual.
Rol emocional	Grado en el que los problemas emocionales afectan al trabajo y otras actividades diarias, considerando la reducción del tiempo dedicado, disminución del rendimiento y del esmero en el trabajo.
Salud mental	Valoración de la salud mental general, considerando la depresión, la ansiedad, el autocontrol y el bienestar general.

SF-36

puede persistir elevada durante semanas. Es un componente importante de los criterios de mejoría del ACR así como de otros índices que evalúan actividad de la enfermedad y ha sido el principal reactante de fase aguda en los trabajos clínicos y controlados efectuados en pacientes con AR.

Proteína C reactiva (PCR): Este reactante de fase aguda ha demostrado buena correlación con la actividad de la enfermedad ($r: 0.68$)^{85,88,89} y con daño radiológico a 5 años ($r: 0.50$)⁹⁰. Además, valores basales elevados predicen daño radiológico OR:2.8 (IC95% 1.7-4.6)⁹¹ y valores > 50 mg/l predicen AR con un OR:5 (IC95% 2-12)⁸, se ha descrito la presencia de niveles elevados en pacientes con AR antes del inicio de los síntomas⁹².

Es más específica que la ERS. Pero tiene ciertas desventajas, ya que su determinación es costosa, requiere de un equipo especial y además existen varios métodos para dosar sus niveles, lo cual lleva a que los profesionales no estén familiarizados con los diferentes valores de la misma. Es preferible que su determinación se realice en forma cuantitativa. Nivel de evidencia V

Se debe tener en cuenta que aproximadamente un 30% de los pacientes con AR presentan reactantes de fase aguda dentro de valores normales a pesar de encontrarse en actividad.

Factor reumatoideo (FR): El anticuerpo tradicional en AR es el Factor Reumatoideo (FR), el isotipo más utilizado es el IgM. Puede ser determinado por varios métodos: aglutinación (látex, Rose Ragan), turbidimetría, nefelometría, fijación de complemento, inmunofluorescencia, radioinmunoensayo o ELISA (estos 2 últimos tienen la ventaja de poder diferenciar y cuantificar además los isotipos IgG e IgA). Es importante que se titule.

Si el FR basal es positivo, se aconseja su repetición al año ya que la persistencia de FR positivo a títulos elevados se asocia a mal pronóstico^{11,93}. Nivel de evidencia III

Si al inicio de los síntomas el FR es negativo, debe reiterarse a los 6 a 12 meses luego del comienzo de la enfermedad. Nivel de evidencia II

Un inconveniente es que el FR no es específico y que en AR temprana es positivo sólo en el 35% de los casos⁹¹.

Anticuerpos anti péptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP): Se determinan por ELISA, originalmente de primera generación con una sensibilidad para AR del 53% y una especificidad del 96%. Con la aplicación de ELISA de segunda generación se logró aumentar la sensibilidad al 68% conservando la especificidad en 95%^{36,94,95}. Recientemente

se ha desarrollado un ELISA de tercera generación⁹⁶. La positividad de los anti-CCP es predictiva de artritis persistente, OR:25 (IC95% 18-35) y de daño radiológico OR:4.58. Estos autoanticuerpos a pesar de tener similar sensibilidad al FR, han demostrado ser más específicos y con mayor valor predictivo positivo (VPP) para AR^{36,94-96}.

Nivel de evidencia I

La presencia de anti-CCP y FR en un mismo paciente alcanza un VPP para AR del 100% (IC95% 96.2-100)^{97,98}.

Nivel de evidencia II

Se recomienda solicitar anti-CCP en todo paciente con poliartritis indiferenciada que presente FR negativo. Nivel de evidencia V

Evaluación radiológica

Se recomienda realizar radiografías (Rx) de manos, pies, articulaciones comprometidas, columna cervical perfil máxima flexión (con el objeto de observar si existe subluxación atlanto axoidea anteroposterior) y Rx tórax frente (con el fin de descartar otras patologías asociadas), en la evaluación inicial. Las radiografías de manos y pies se deben realizar cada 6 meses durante los dos primeros años y luego anualmente. Nivel de evidencia V

Se sugiere el empleo de un método de lectura para la evaluación objetiva del daño radiológico en AR.

Método de Sharp modificado por van der Heijde

El método de Sharp/van der Heijde^{99,100} incluye 16 áreas para erosiones y 15 para reducción o pinzamiento del espacio articular en cada mano (Figuras 1A y 1B).

Las áreas donde se debe evaluar erosiones comprenden: el radio y el cúbito, el escafoides, el semilunar, el trapecio y trapecoide (como una unidad: multiangular), el 1° metacarpiano, las 10 metacarpofalángicas (MCF), 8 interfalángicas proximales (IFP), 2 interfalángicas (IF) de los pulgares.

Las áreas donde se debe evaluar pinzamiento articular comprenden: articulaciones radiocarpiana, grande-escafoides-semilunar, multiangular-escafoides, 3°, 4° y 5° carpometacarpianas, en las 10 MCF y en 8 IFP.

En los pies se evalúa las mismas áreas para erosiones y pinzamientos: 10 metatarsfalángicas (MTF) y las 2 IF de los hallux (Figuras 1C y 1D).

Las erosiones en manos reciben un puntaje entre 0 y 5 puntos (Figura 2). Si el carpo está colapsado no es posible considerar erosiones en forma separada por hueso, en tal caso el área colapsada recibe un puntaje acorde a la superficie articular comprometida.

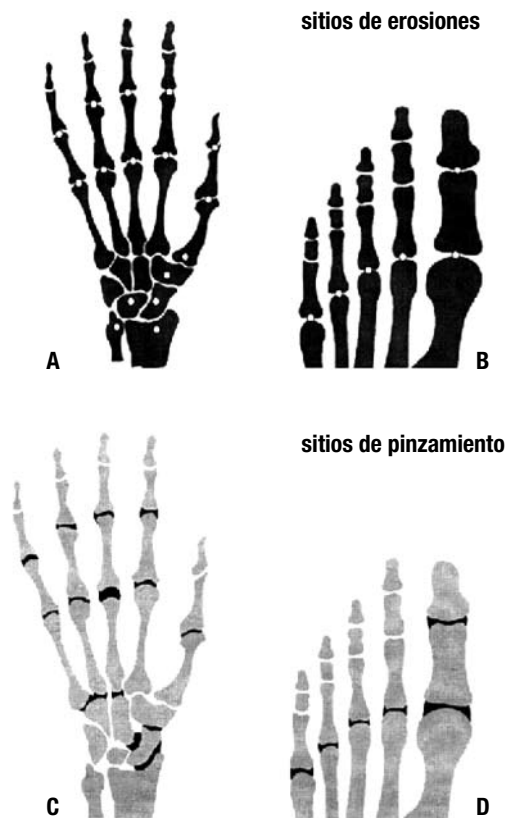


Figura 1. Sitios de evaluación para el método de Sharp/van der Heijde y SENS.

A) Sitios o áreas para evaluar erosiones en manos; B) sitios para evaluar reducción o pinzamiento del espacio articular en las manos; C) sitios o áreas para evaluar erosiones en los pies; D) sitios para evaluar reducción o pinzamiento del espacio articular en los pies.

Todas las erosiones se valoran sin tener en cuenta si son producidas por AR u osteoartritis.

El rango del puntaje para erosiones en pies es de 0 a 10, ya que se toman 12 áreas articulares por pie teniendo en cuenta la cabeza de los metatarsianos y la región proximal de las falanges. Para pinzamiento del espacio articular se consideran 6 áreas.

El pinzamiento tiene 4 grados, que van desde el 0 al 4. El puntaje total se obtiene de la suma del total de erosiones de manos y pies más el total de pinzamientos de manos y pies. *Puntaje máximo:* 448.

Las limitaciones para el empleo del método Sharp/van der Heijde son el requerimiento de lectores entrenados, tiempo y condiciones de lectura, lo cual torna difícil su

Puntaje para erosiones



Figura 2. Puntaje asignado a las erosiones.

Puntaje para pinzamiento

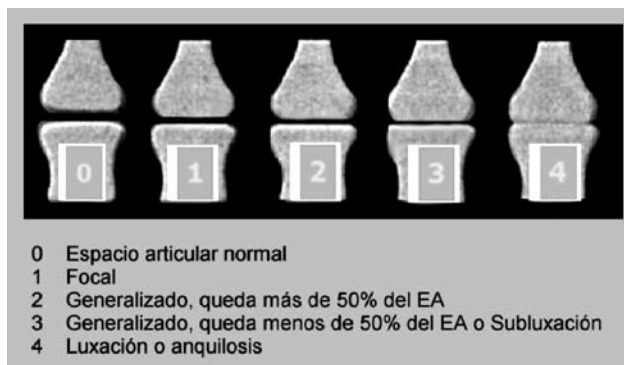


Figura 3. Puntaje asignado según pinzamiento o reducción del espacio articular.

empleo en la práctica clínica^{101,102}. Nivel de evidencia I/Grado de recomendación C

Método radiológico simple de erosión-pinzamiento (Simple Erosion Narrowing Score- SENS)

En 1999, D. van der Heijde desarrolló una simplificación del método Sharp/van der Heijde, al cual denominó Simple Erosion Narrowing Score (SENS). En un estudio clínico radiológico con seguimiento durante los 5 primeros años de la enfermedad, se demostró su utilidad y se recomienda su empleo en la práctica clínica y en estudios epidemiológicos¹⁰³. Nivel de evidencia II

El SENS evalúa las mismas áreas articulares que el Sharp/van der Heijde, pero en este método una articula-

ción erosionada con cualquier grado de erosión recibe un puntaje de 1 y una articulación con reducción del espacio articular recibe un puntaje de 1 sin importar el grado de pinzamiento; por lo tanto para cada articulación la puntuación tiene un rango de 0 a 2.

El número de articulaciones que pueden ser valoradas para erosión son 32 en las manos y 12 en los pies, y para pinzamiento de 30 en las manos y 12 en los pies; por lo tanto el *puntaje máximo* del método simplificado por paciente es de 86.

Al igual que el método Sharp/van der Heijde, el SENS es una herramienta confiable que puede discriminar progresión del daño estructural en diferentes ramas de tratamiento¹⁰⁴. Nivel de evidencia I

Este método, brinda información sobre la presencia o ausencia de erosiones o pinzamientos, es fácil de enseñar y aprender y requiere un menor tiempo de realización^{105,106}. Nivel de evidencia V y III

En resumen, el SENS sería un instrumento apropiado para evaluar el daño radiológico en pacientes con AR, durante los primeros años de evolución de la enfermedad. Se recomienda la evaluación del daño estructural mediante este método con una frecuencia de una vez por año. Nivel de evidencia V/Grado de recomendación B

Otras evaluaciones por imágenes

Otras técnicas por imagen como la resonancia magnética (MRI) o la ecografía pueden detectar precozmente erosiones óseas. Estas técnicas son operador dependiente, no están disponibles en la mayoría de los centros y el costo es más elevado. Nivel de evidencia III/Grado de recomendación C

Resonancia magnética (MRI)

La RM tiene mayor sensibilidad que la radiología convencional en la detección precoz de erosiones y además permite evaluar y cuantificar la sinovitis, el edema óseo y las alteraciones tendinosas¹⁰⁷. Nivel de evidencia II

En la práctica clínica habitual se recomienda realizar RM en la extremidad dominante¹⁰⁸ Nivel de evidencia IV, debiendo incluir la evaluación de la muñeca y segunda a quinta articulaciones MCF¹⁰⁸. Nivel de evidencia II

La RM del pie, con evaluación de articulaciones 2° a 5° MTF, puede ser empleada como un instrumento adicional de diagnóstico de sinovitis en AR temprana, particularmente en pacientes en los que la radiografía convencional no mostró erosiones y la RM de la mano fue normal¹⁰⁹. Nivel de evidencia III

Metodología de lectura y cuantificación:

Método de evaluación del daño estructural por Resonancia Magnética para Artritis Reumatoidea/Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score (RAMRIS)¹¹⁰

El comité de expertos en AR del consenso OMERACT ha propuesto recomendaciones para la realización y lectura estandarizada de las principales alteraciones detectadas por MRI en AR. Mediante la puntuación RAMRIS es posible la evaluación semicuantitativa de **erosiones, edema óseo y sinovitis** en AR.

Este es un instrumento válido que presenta un coeficiente de correlación intra e interobservador mayor al 75% y además presenta adecuada sensibilidad al cambio.

En pacientes con poliartritis temprana, un índice OMERACT de 15 puntos para erosiones en MCF tuvo una sensibilidad del 64% y especificidad del 70% (ABC* 0.75) para el diagnóstico de AR¹¹⁰. Nivel de evidencia II / *Área bajo la curva

Sin embargo, los escasos estudios que emplean la MRI para el diagnóstico diferencial de AR temprana con LES, S. Sjögren o Artritis Psoriásica, no encuentran diferencias significativas en cuanto a sinovitis, erosiones o alteraciones tendinosas^{111,112}. Nivel de evidencia II

La medición del volumen sinovial (hipertrofia) y de la sinovial que muestra un refuerzo tras la administración de gadolinio (sinovitis) se correlaciona con actividad inflamatoria histológica y clínica, por lo que podría ser un marcador de actividad de la enfermedad¹¹³. Nivel de evidencia III

La sinovitis, el edema óseo y las erosiones evaluadas por MRI son predictores de la aparición y/o progresión de las erosiones radiográficas^{114,115}. Nivel de evidencia II

El edema de médula ósea es un hallazgo frecuente en AR temprana, y se asocia con un incremento del riesgo de 6.5 más posibilidades de desarrollar enfermedad erosiva^{116,117}. Nivel de evidencia II

En recientes publicaciones se ha empleado la MRI para evaluar la eficacia del tratamiento con agentes biológicos. Estos trabajos muestran que la monitorización de la respuesta terapéutica mediante MRI ofrece ventajas respecto a la radiografía, ya que permiten una evaluación rápida y objetiva del daño estructural^{118,119}. Nivel de evidencia II,III

Ultrasonografía (US)

La ecografía es un método válido que permite evaluar distintos aspectos de la sinovitis: derrame, hipertrofia, tenosinovitis, lesiones tendinosas por escala de grises y vascularización sinovial mediante doppler color y power

	Definición	Secuencia plano	Áreas anatómicas	Puntuación total
Sinovitis	Área del compartimento sinovial que muestra hiperseñal tras gadolinio	T1 antes y después de contraste Axial	2°-5° MCF, radiocubital distal, radiocarpiana, intercarpiana	0 a 3 puntos , tercios del volumen máximo estimado de sinovial que capta contraste. Total: 0-21
Edema óseo	Lesión del hueso trabecular mal delimitada que muestra hiperseñal en T2 con supresión grasa/STIR y/o hiposeñal en T1	T2 con supresión grasa o STIR coronal	Cabezas de 2°-5° MCF, base de 1° falange, los 8 huesos del carpo, base de 1°-5° MCF, radio y cúbito distal.	0-3 puntos 0: sin edema óseo; 1: edema que ocupa un 1-33% del volumen óseo; 2: edema que ocupa un 34-66% del volumen óseo; 3: edema que ocupa un 67-100% del volumen óseo. Total: 0-69
Erosión	Lesión bien delimitada de localización yuxtaarticular que muestra una pérdida de la hiposeñal normal de la cortical y de la hiperseñal del hueso trabecular en T1 visible en 2 planos con interrupción de la cortical visible en al menos 1 plano	T1 Axial y coronal	Cabezas de 2°-5° MCF, base de 1° falange, los 8 huesos del carpo, base de 1°-5° MCF, radio y cúbito distal	0-10 puntos (porcentaje de volumen que ocupa la erosión en el hueso). 0: sin erosión; 1: erosión que ocupa el 1-10% del hueso; 2: erosión que ocupa el 11-20% del hueso. Total: 0-230

Definición, secuencias básicas, planos, áreas anatómicas y puntuación del sistema RAMRIS.

doppler¹²⁰⁻¹²⁴. La técnica doppler añade a la escala de grises la detección de la vascularización de los tejidos¹²⁵.

En diferentes estudios, la ecografía mostró una mayor sensibilidad para identificar progresión de erosiones que la radiología simple en articulaciones de muñecas, MCF, IFP de manos y MTF^{120,121}. Nivel de evidencia II

La sinovitis detectada por US tiene buena correlación con DAS28 (r: 0.69), es sensible y reproducible^{125,126}. Nivel de evidencia III

El ultrasonido doppler es un método sensible para evaluar la actividad inflamatoria articular en AR en forma complementaria a la evaluación clínica^{127,128}, es reproducible, correlaciona con actividad inflamatoria clínica (r: 0.56, con recuento articular) y de laboratorio (r: 0.6, con PCR) y permite detectar cambios luego del tratamiento^{128,129}.

De todas maneras, el US es operador dependiente y el método de medición no está aún estandarizado.

En resumen, la ecografía para la evaluación de la AR tiene diversas aplicaciones: detección de sinovitis subclínica, valoración de afección de articulaciones profundas

(hombros, caderas, tobillos y codos) que pueden ser subestimadas por la semiología, detección de daño estructural precoz (erosiones óseas y lesiones tendinosas), diagnóstico diferencial de patrones inflamatorios como artritis, tenosinovitis y bursitis, difíciles de distinguir clínicamente que pueden condicionar el tratamiento local y como complemento de la aspiración-infiltración.

Si bien, ambas técnicas (US y MRI) prometen una utilidad superior a la radiografía en el futuro, aún se encuentran en etapa de desarrollo metodológico en pacientes con AR. Por esta razón, no se recomienda el uso sistemático en estos pacientes. Sin embargo, el reumatólogo puede evaluar si es conveniente su indicación en algún caso individual de difícil diagnóstico o bien para determinar adecuadamente la persistencia de la actividad de la enfermedad.

Evaluación de respuesta al tratamiento

Los pacientes pueden clasificarse en: buenos respondedores, moderados respondedores y no respondedores (criterios de respuesta del European League Against Rheuma-

tism –EULAR–) usando el cambio entre el DAS28 basal y el nivel del mismo alcanzado luego del tratamiento¹³⁰.

	>1.2	≥1.2 y >0.6	≤0.6
Baja actividad	Buena respuesta		
Moderada actividad		Moderada respuesta	
Alta actividad			Sin respuesta

Es necesario advertir que si bien el DAS28 es una guía útil para las decisiones terapéuticas, no debe reemplazar la evaluación cuidadosa del paciente con particular atención de las articulaciones no evaluadas en el mismo (caderas, tobillos y pies).

Criterios de remisión

Existen dos criterios de remisión de AR, uno establecido por el ACR y otro por el EULAR. Creemos importante tener en cuenta a ambos, ya que el primero consiste en una evaluación global y el segundo evalúa la remisión por el DAS28.

Criterios de remisión de la AR según ACR:¹³¹

- Rigidez matinal ausente o no mayor a 15 minutos.
- Ausencia de cansancio.
- Ausencia de dolor articular en la anamnesis.
- Ausencia de dolor articular a la presión.
- Ausencia de tumefacción sinovial y tenosinovial.
- Eritrosedimentación normal.

La presencia de al menos cinco de estos criterios, durante 2 meses o más son suficientes para catalogar a un paciente en remisión completa de su enfermedad, siempre que no se encuentre alguna de las siguientes exclusiones: manifestaciones clínicas de vasculitis activa, pericarditis, pleuritis, miositis, pérdida de peso reciente sin causa o fiebre atribuida a la AR.

Las desventajas de estos criterios es que no están adecuadamente detallados, no hay consenso sobre cómo evaluar fatiga y rigidez matinal (las cuales, además, no están incluidas en las principales evaluaciones seleccionadas por el ACR para estudios clínicos) y además 3 de las 6 variables son subjetivas^{59,132,133}.

Criterios de remisión de la AR según EULAR:^{131,134}
DAS28 <2.6 se considera remisión.

Otros criterios de remisión: Se basan en valores de los diferentes índices compuestos. **DAS <1.6**, **SDAI ≤5** (para el cual últimamente se propuso también un valor menor ≤3.3) y **CDAI ≤2.8** **IAS ≤5.5**⁶⁶

Todos estos valores se encuentran en revisión debido a que no todos los pacientes con DAS28 <2.6 se encuentran en remisión. El nuevo valor de corte de remisión propuesto para el DAS28 es de <2.4, pero aún este valor permite la presencia de hasta 12 articulaciones tumefactas. De todas maneras, se aconseja tener en cuenta las articulaciones no evaluadas en el DAS28 antes de definir si un paciente se encuentra realmente en remisión¹³⁵⁻¹³⁹. En la práctica diaria, estos índices deben ser tomados como una guía y no superan la opinión del médico tratante para cada caso en particular. Nivel de evidencia V

Los pacientes en remisión de la enfermedad deben ser vistos cada 6 ó 12 meses, mientras que los pacientes de comienzo reciente, brotes frecuentes o actividad persistente deben ser vistos cada mes o a demanda en caso de necesidad. Nivel de evidencia V

Derivación de la AR al reumatólogo

El médico clínico debe sospechar y derivar al reumatólogo a todo paciente que presente cualquiera de las siguientes manifestaciones:

- ≥3 articulaciones inflamadas.
- Compromiso de articulaciones MCF/MTF. Test de Squeeze positivo (dolor a la compresión de las articulaciones MCF y MTF).
- Rigidez matinal ≥30 minutos.

Existe evidencia que los pacientes con AR tienden a tener una capacidad funcional y una calidad de vida mejor cuando su enfermedad es manejada por reumatólogos Nivel de evidencia III, debido a que el tratamiento precoz mejora la respuesta al mismo, disminuye el grado de discapacidad y el daño radiológico^{6,7}. Nivel de evidencia I

Basados en los resultados de diversos estudios de cohorte, el 40-50% de los pacientes con artritis indiferenciada de reciente comienzo evolucionarán a remisión espontánea. Mientras que un tercio desarrollará AR⁸. Nivel de evidencia III

El período denominado “ventana de oportunidad” es variable en los diferentes estudios: el inicio del tratamiento antes de los 9 meses desde el inicio de la enfermedad demostró una reducción significativa de la progresión radiológica de 33% (IC95% -50% a -16%)¹⁴⁰. Nivel de evidencia I. Si el tratamiento se inicia antes de los 3 meses se logra mayor control de la actividad de la enfermedad, menor destrucción articular y menor deterioro funcional^{141,142}. Nivel de evidencia II. En el estudio Fin-RACo, el inicio antes de los 4 meses predijo remisión de la enfermedad¹⁴³. Nivel de evidencia III

El período sugerido como “ventana de oportunidad” es de 4 meses. Nivel de evidencia V

Bibliografía

- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al: The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-324.
- Villaverde García V, Balsa Criado A: Factores pronósticos de la artritis reumatoidea. *Rev Española Reumatología* 2002;(1):10-15.
- van der Heijde D: The continuing challenge of predictive factors in rheumatoid arthritis: prediction or association? *Journal Rheumatol* 1997;24:6-8.
- Scott D: Prognostic factors in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000; 39(Suppl.1):24-29.
- Kirwan J, Quilty B: Prognostic criteria in rheumatoid arthritis: can we predict which patients will require specific anti-rheumatoid treatment? *Clin Exp Rheumatol* 1997;15 (Suppl 17):S15-S25.
- Emery P, Breedveld FC, Dougados M: Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 2002;61:290-297.
- Houssien DA, Scott DL: Early referral and outcome in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1998;27:300-302.
- van der Helm-van Mil AH, le Cessie S, van Dongen H, Breedveld FC, Toes RE, Huizinga TW: A prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: how to guide individual treatment decisions. *Arthritis Rheum* 2007;56(2):433-440.
- Vittecoq O, Pouplin S, Krzanowska K, Jouen-Beades F, Ménard JF, Gayet A, et al: Rheumatoid factor is the strongest predictor of radiological progression of rheumatoid arthritis in a three-year prospective study in community-recruited patients. *Rheumatology* 2003;42:939-946.
- van Zeben D, Hazes JM, Zwinderman AH, Cats A, van der Voort EAM and Breedveld FC: Clinical significance of rheumatoid factors in early rheumatoid arthritis: results of a follow up study. *Ann Rheum Dis* 1992;51:1029-1035.
- Möttönen T, Paimela L, Leirisalo-Repo M, Kautiainen H, Ilonen J and Hannonen P: Only high disease activity and positive rheumatoid factor indicate poor prognosis in patients with early rheumatoid arthritis treated with “saw-tooth” strategy. *Ann Rheum Dis* 1998;57:533-539.
- van Leeuwen MA, Westra J, van Riel PLCM, Limburg PC and van Rijswijk MH: IgM, IgA, and IgG rheumatoid factors in early rheumatoid arthritis predictive of radiological progression? *Scand J Rheumatol* 1995;24:146-153.
- Weyand CM, Hicok KC, Conn DL, Goronzy JZ: The influence of HLADRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1992;117:801-806.
- Salvarani C, Macchioni PL, Mantovani W, et al: HLADRB1 alleles associated with rheumatoid arthritis in northern Italy: correlation with disease severity. *Br J Rheumatol* 1998;37:165-169.
- Citera G, Padulo LA, Fernández G, Lázaro MA, Rosemffet M, Maldonado Cocco JA: Influence of HLA-DR alleles on rheumatoid arthritis: Susceptibility and severity in Argentine patients. *J Rheumatol* 2001;28:1486-1491.
- Harrison B, Symmons D, Dilman Q: 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;25:2324-2330.
- O'Dell JR: Treating rheumatoid arthritis early: a window of opportunity. *Arthritis Rheum* 2002;46:283-285.
- Guillemin F, Gérard N, Smedstad L: Prognostic factors for joint destruction in rheumatoid arthritis: a prospective longitudinal study of 318 patients. *J Rheumatol* 2003;30:12.
- Fuchs HA, Kaye JJ, Callahan LF, Nance EP, Pincus T: Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within the first two years of disease. *J Rheumatol* 1989;16:585-591.
- Brook G, Corbet M: Radiographic changes in early rheumatoid disease. *Ann Rheum Dis* 1977;36:71-73.
- Wolfe F: A reappraisal of HAQ disability in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheum* 2000;43:2751-2761.
- Zerben D, Hazes J, Zwinderman A: Factors predicting outcome of rheumatoid arthritis: results of a follow study. *J Rheumatol* 1993;20:1288-1296.
- Wolfe F, Michaud K, Geleffer O, Choi HK: Predicting mortality in patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48(6):1530-1542.
- Rantapaa-Dahlqvist S, de Jong BAW, O'Connor P, et al: Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:2741-2749.
- Zhang Z, Bridges L: Pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27:335-353.
- van Tubergen A, Debats I, Ryser L, Londoño J, Burgos-Vargas R, Cardiel MH, et al: Use of a numerical rating scale as an answer modality in ankylosing spondylitis-specific questionnaires. *Arthritis Car Res* 2002;47:242-248.
- Williamson A and Hoggart B: Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *J Clin Nursing* 2005;14:798-804.
- Santillán M, Arriola MS, Citera G y Maldonado Cocco JA: Comparación de tres escalas de evaluación de dolor y actividad en pacientes con artritis reumatoidea. [abstract]. *Rev Arg Reumatol* 2004;15(Supl 1):27.

29. Bosi Feraz M, Quaresma MR, Aquino LRL, Atra E, Tugwell P and Goldsmith CH: Reliability of pain scales in the assessment of literate and illiterate patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1990;17:1022-1024.
30. Lineker S, Badley E, Charles C, Hart L, Streiner D: Defining morning stiffness in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999;26(5):1052-1057.
31. Vliet Vlieland TPM, Zwinderman AH, Breedveld FC, Hazes JM: Measurement of morning stiffness in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(7):757-763.
32. Yazici Y, Pincus T, Kautiainen H, Sokka T: Morning stiffness in patients with early rheumatoid arthritis is associated more strongly with functional disability than with joint swelling and erythrocyte sedimentation rate. *J Rheumatol* 2004;31(9):1723-1726.
33. Soubrier M, Zerkak D, Gossec L, Ayral X, Roux C, Dougados M: Which variables best predict change in rheumatoid arthritis therapy in daily clinical practice? *J Rheumatol* 2006;33(7):1243-1246.
34. Hazes JM, Hayton R, Silman AJ: A reevaluation of the symptom of morning stiffness. *J Rheumatol* 1993;20(7):1138-1142.
35. van der Helm-van Mil AH, le Cessie S, van Dongen H, Breedveld FC, Toes RE, Huizinga TW: A prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: how to guide individual treatment decisions. *Arthritis Rheum* 2007;56(2):433-440.
36. Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JM: How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46(2):357-365.
37. Gossec L, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Sibilia J, Meyer O, et al: Prognostic factors for remission in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. *Ann Rheum Dis* 2004;63(6):675-680.
38. Hazes JM, Hayton R, Burt J, Silman AJ: Consistency of morning stiffness: an analysis of diary data. *Br J Rheumatol* 1994;33(6):562-565.
39. Fransen J, Langenegger T, Michel BA, Stucki G: Feasibility and validity of the RADAI, a self-administered rheumatoid arthritis disease activity index. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39(3):321-327.
40. Chaparro del Moral R, Curet AV, Papisidero SB, Rillo OL, et al: Correlación de diferentes métodos de valoración de rigidez matinal (RM) con índices de actividad y discapacidad en pacientes con artritis reumatoidea (AR). [abstract] *Rev Argent Reumatol* 2005;16 (Supl 1):35.
41. Vliet Vlieland TP, Zwinderman AH, Breedveld FC, Hazes JM: Measurement of morning stiffness in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Clin Epidemiol* 1997;50(7):757-763.
42. Pinals RS, Masi AT, Larsen RA and The Subcommittee for Criteria of Remission in Rheumatoid Arthritis of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee: Preliminary Criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1981;24:1308-1315.
43. Pollard LC, Choy EH, Gonzáles J, Khoshaba B, Scott DL: Fatigue in rheumatoid arthritis reflects pain, not disease activity. *Rheumatology* 2006;45:885-889.
44. Wolfe F, Michaud K: Severe rheumatoid arthritis, worse outcomes, comorbid illness, and sociodemographic disadvantage characterize RA patients with fibromyalgia [abstract]. *J Rheumatol* 2004;31:695-700.
45. Hewlett S, Hehir M, Kirwan JR: Measuring fatigue in rheumatoid arthritis: a systematic review of scales in use. *Arthritis Rheum* 2007;57(3):429-439.
46. Wolfe F: Fatigue assessments in rheumatoid arthritis: comparative performance of visual analog scales and longer fatigue questionnaires in 7760 patients. *J Rheumatol* 2004;31(10):1896-1902.
47. Thompson PW, Silman AJ, Kirwan JR and Curie HLF: Articular indices of joint inflammation in rheumatoid arthritis. Correlation with the acute-phase response. *Arthritis Rheum* 1987;30:618-623.
48. Fuchs HA, Brooks RH, Callahan LF and Pincus T: A simplified twenty-eight-joint quantitative articular index in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1989; 32:531-537.
49. Prevoe MLL, van Riel PLCM, van't Hof MA, van Rijswijk MH, van Leeuwen MA, Kuper HH, et al: Validity and reliability of joint indices. A longitudinal study in patients with recent onset rheumatoid arthritis. *Br J Rheum* 1993; 32: 589-594.
50. Fuchs HA and Pincus T: Reduced joint counts in controlled clinical trials in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:470-475.
51. Smolen JS, Breedveld FC, Eberl G, Jones I, Leeming M, Wylie GL, et al: Validity and reliability of the twenty-eight-joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Arthritis Rheum* 1995;38:38-43.
52. American College of Rheumatology committee on outcome measures in rheumatoid arthritis clinical trials: Reduced joint counts in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum* 1994; 37:463-464.
53. van der Heijde DM, van't Hof MA, van Riel PLCM, et al: Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis* 1990;49:916-920.
54. van der Heijde DM, van't Hof MA, van Riel PLCM, van de Putte LBA: Validity of single variables and indices to measure disease activity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993;20:538-541.
55. van der Heijde DM, van't Hof MA, van Riel PL, van de Putte LBA: Development of a disease activity score base on judgment in clinical practice by rheumatologists. *J Rheumatol* 1993;20:579-581.
56. Prevoe MLL, van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LBA, van Riel PLCM: Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:44-48.
57. Fransen J, Stucki G, van Riel PLCM: Rheumatoid Arthritis Measures. Disease Activity Score (DAS), Disease Activity Score 28 (DAS28), Rapid Assessment of Disease Activity in Rheumatology (RADAR), and Rheumatoid Arthritis

- Disease Activity Index (RADAI). *Arthritis Rheum* 2003;49, (5S):214-224.
58. Fransen J, Häuselmann H, Michel B, Caravatti M, Stucki G: Responsiveness of the self-assessed rheumatoid arthritis disease activity index to a flare of disease activity. *Arthritis Rheum* 2001;44:53-60.
 59. Balsa A, Carmona L, Gonzalez-Alvaro I, Belmonte MA, Sanmarti R: EMECAR Study Group Value of Disease Activity Score 28 (DAS28) and DAS28-3 compared to American College of Rheumatology-defined remission in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31(1):40-46.
 60. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, et al: A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology* 2003;42:244-257.
 61. Aletaha D, Nell VPK, Stamm T, Uffmann M, Pflugbeil S, Machold K, et al: Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R796-R806.
 62. Curet AV, Rillo OL, Chaparro del Moral RE, Papisidero SB, Citera G, Maldonado Cocco JA y col: Modificación y aplicación de un índice de actividad simplificado (IAS) en pacientes con artritis reumatoidea (AR) [abstract]. *Rev Argent Reumatol* 2005; 16 (Supl1):13.
 63. Smolen JS, Sokka T, Pincus T and Breedveld FC: A proposed treatment algorithm for rheumatoid arthritis. Aggressive therapy, methotrexate, and quantitative measures. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(Suppl 31):S209-210.
 64. Aletaha D and Smolen J: The simplified disease activity index (SDAI) and the clinical disease activity index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(Suppl 39):S100-108.
 65. Aletaha D and Smolen J: The simplified disease activity index (SDAI) and clinical disease activity index (CDAI) to monitor patients in standard clinical care. *Best Pract Clin Rheumatol* 2007;21:663-675.
 66. Casalla L, Chaparro del Moral RE, Rillo OL, Schneeberger EE, Citera G, Maldonado Cocco JA: Evaluación de puntos de corte del "Índice de Actividad Simplificado (IAS) a través de la comparación con DAS28. *Rev Argent Reumatol* 2008;19(2):23-30.
 67. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, et al: Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980;23:137-145.
 68. Meenan RF, Gertman PM, Mason JH, et al: Measuring health status in arthritis: The Arthritis Impact Measurements Scales. *Arthritis Rheum* 1980;23:146-152.
 69. Ramey DR, Raynauld JP, Fries JF: The health assessment questionnaire 1992: Status and review. *Arthritis Care Res* 1992;5:119-129.
 70. Wolfe F and Pincus T: Listening to the patient: A practical guide to self-report questionnaires in clinical care. *Arthritis Rheum* 1999;42(9):1797-1808.
 71. Pincus T, Callahan LF, Brooks RH, et al: Self report questionnaire scale in rheumatoid arthritis compared with traditional physical radiographic and laboratory measures. *Ann Intern Med* 1989;110:259-266.
 72. Pincus T, Callahan LF, Sale WG, et al: Severe functional declines, work disability and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum* 1984;27:864-872.
 73. Wolfe F, Cathey MA: The assessment and prediction of functional disability in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991;18:1298-1306.
 74. Wolfe F, Hawley DJ: The longterm outcomes of rheumatoid arthritis work disability: A prospective 18 years study of 823 patients. *J Rheumatol* 1998;25:2108-2117.
 75. Wolfe F: Which HAQ is best?. A comparison of the HAQ, MHAQ and RA-HAQ, a difficult 8 item HAQ (DHAQ) and a recorded 20 item HAQ (HAQ20). *J Rheumatol* 2001;28:982-989.
 76. Hawley DJ, Wolfe F: Sensitivity to change of the Health Assessment Questionnaire (HAQ) and other clinical and health status measures in Rheumatoid Arthritis: results of short term clinical trials and observational studies versus long term observational studies. *Arthritis Care Res* 1992;5:130-6.
 77. Pincus T, Sokka T: Quantitative measures for assessing rheumatoid arthritis in clinical trials and clinical care. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003;17:753-781.
 78. Citera G, Arriola MS, Maldonado-Cocco JA, et al: Validation and crosscultural adaptation of an Argentine spanish version of the health assessment questionnaire disability index. *J Clin Rheumatol* 2004;10:110-115.
 79. Hogrefe JF, Marengo MF, Schneeberger EE, Rosemffet M, Citera G, Maldonado Cocco JA. Valor de corte de HAQ para predecir discapacidad laboral en pacientes con artritis reumatoidea. *Rev Argent Reumatol* 2007;18 (Supl1):138.
 80. Pollard L, Choy EH, Scott DL: The consequences of rheumatoid arthritis: Quality of life measures in the individual patient. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(5 Suppl 39):S43-S52.
 81. Jenkinson C, Coulter A, Wright L: Short form 36 (SF-36) health survey questionnaire: normative data for adults of working age. *BMJ* 1993 29;306(6890):1437-1440.
 82. de Jong Z, van der Heijde D, McKenna SP, Whalley D: The reliability and construct validity of the RAQoL: a rheumatoid arthritis-specific quality of life instrument. *Br J Rheumatol* 1997;36(8):878-883.
 83. Wells G, Boers M, Shea B, Tugwell P, Westhovens R, et al: Sensitivity to change of generic quality of life instruments in patients with rheumatoid arthritis: preliminary findings in the generic health OMERACT study. OMERACT/ILAR Task Force on Generic Quality of Life. *Life Outcome Measures in Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology. J Rheumatol.* 1999 ;26(1):217-221.
 84. American College of Rheumatology: Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis. 2002 Update *Arthritis Rheum* 2002;46:328-346.
 85. Wolfe F: Comparative usefulness of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997;24: 1477-1485.
 86. Ward MM: Relative sensitivity to change of the erythrocyte sedimentation rate and serum C-reactive protein concentration in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;31:884-895.

87. Combe B, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Eliaou JF, Sibilia J, et al: Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis. A multiparameter prospective study. *Arthritis Rheum* 2001;44:1736-1743.
88. Yildirim K, Karatay S, Melikoglu MA, Gureser G, Ugur M and Senel K: Associations between acute phase reactant levels and disease activity score (DAS28) in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Clin Lab Science* 2004;34: 423-426.
89. Molenaar ET, Voskuyl AE, Familian A, van Mierlo GJ, Dijkmans BA and Hack CE: Complement activation in patients with rheumatoid arthritis mediated in part by C-reactive protein. *Arthritis Rheum* 2001;44(5):997-1002.
90. Plant MJ, Williams AL, O'Sullivan MM, Lewis PA, Coles EC and Jessop JD: Relationship between time-integrated C-reactive protein levels and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43: 1473-1477.
91. Bukhari M, Lunt M, Harrison BJ, Scott DGI, Symmons DPM and Silman AJ: Rheumatoid Factor is the major predictor of increasing severity of radiographic erosions in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:906-912.
92. 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;50:2423-2427.
93. van Leeuwen MA, Westra J, van Riel PLCM, et al: IgM, IgA, e IgG Rheumatoid Factors in Early Rheumatoid Arthritis predictive of radiological progression? *Scand J Rheumatol* 1995;24:146-53.
94. Avouac J, Gossec L and Dougados M: Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2006;65:845-851.
95. Nishimura K, Sigiyaama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, et al: Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2007;146:797-808.
96. Mittermayer S, Murray B, Kiyomitsu M, et al: A comparison of the frequency of antibodies to cyclic citrullinated peptides using a third generation anti-CCP assay (CCP3) in systemic sclerosis, primary cirrhosis and rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2008;27:77-83.
97. 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;48:2741-2749.
98. 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;50:380-386.
99. van der Heijde D: How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol* 2000;27:261-263
100. van der Heijde DM: Plain X-ray in rheumatoid arthritis: overview of scoring methods, their reliability and applicability. *Bailliere's Clin Rheumatol* 1996;10:435-453.
101. van der Heijde DM, van Riel PL, Nuver-Zwart IH, Gribnau FW, van de Putte LB: Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1989;1(8646):1036-1038.
102. Landewé R, van der Heijde D: Radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(39):S63-68.
103. van der Heijde D, Dankert T, Nieman F, Rau R, Boers M: Reliability and sensitivity to change of a simplification of the Sharp/van der Heijde radiological assessment in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 1999;38(10):941-947.
104. Dias EM, Lukas C, Landewé R, Fatenejad S, van der Heijde D: Reliability and sensitivity to change of the Simple Erosion Narrowing Score compared with the Sharp-van der Heijde method for scoring radiographs in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:375-379.
105. Soubrier M, Dougados M: How to assess early rheumatoid arthritis in daily clinical practice. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19(1):73-89.
106. Chaparro del Moral RE, Curet AV, Uña CR, Papisidero SB, Rillo OL: Comparación entre el método de Sharp/van der Heijde y su versión simplificada para la evaluación del daño radiológico en Artritis Reumatoidea. [abstract]. *Rev Argent Reumatol* 2006;17(Sup1):28.
107. Ejbjerg BJ, Vestergaard A, Jacobsen S, Thomsen HS, Østergaard M: The smallest detectable difference and sensitivity to change of magnetic resonance imaging and radiographic scoring of structural joint damage in rheumatoid arthritis finger, wrist, and toe joints: a comparison of the OMERACT rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging score applied to different joint combinations and the Sharp/van der Heijde radiographic score. *Arthritis Rheum* 2005;52(8):2300-2306.
108. Lisbona P, Maymó L, Carbonell J: Magnetic Resonance of the Hand in Rheumatoid Arthritis. Review of Methodology and its use in Diagnosis, Monitoring, and Prognosis. *Reumatol Clin* 2007; 3:126-136.
109. Ostendorf B, Scherer A, Mödder U, Schneider M: Diagnostic value of magnetic resonance imaging of the forefeet in early rheumatoid arthritis when findings on imaging of the metacarpophalangeal joints of the hands remain normal. *Arthritis Rheum* 2004;50(7):2094-2102.
110. Ostergaard M, Peterfy C, Conaghan P, Mac Queen F, Bird P, Ejbjerg B, et al: OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies. Core set of MRI acquisitions, joint pathology definitions, and the OMERACT RA-MRI scoring system. *J Rheumatol* 2003;30:1385-1386.
111. Solau-Gervais E, Legrand JL, Cortet B, Duquesnoy B, Flipo RM: Magnetic resonance imaging of the hand for the diagnosis of rheumatoid arthritis in the absence of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies: a prospective study. *J Rheumatol* 2006;33(9):1760-1765.
112. Boutry N, Hachulla E, Flipo RM, Cortet B, Cotten A: MR imaging findings in hands in early rheumatoid arthritis: comparison with those in systemic lupus erythematosus and primary Sjögren syndrome. *Radiology* 2005;236(2):593-600.
113. Cimmino MA, Parodi M, Innocenti S, Succio G, Banderali S,

- Silvestri E, et al: Dynamic magnetic resonance of the wrist in psoriatic arthritis reveals imaging patterns similar to those of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2005;7(4):725-731.
114. Cimmino MA, Innocenti S, Livrone F, Magnaguagno F, Silvestri E, Garlaschi G: Dynamic gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of the wrist in patients with rheumatoid arthritis can discriminate active from inactive disease. *Arthritis Rheum* 2003;48(5):1207-1213.
 115. McQueen FM, Benton N, Perry D, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, et al: Bone edema scored on magnetic resonance imaging scans of the dominant carpus at presentation predicts radiographic joint damage of the hands and feet six years later in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48(7):1814-1827.
 116. Huang J, Stewart N, Crabbe J, Robinson E, McLean L, Yeoman S, et al: A 1 year follow-up study of dynamic magnetic resonance imaging in early rheumatoid arthritis reveals synovitis to be increased in shared epitope-positive patients and predictive of erosions at 1 year. *Rheumatology* 2000;39(4):407-416.
 117. McQueen FM, Benton N, Perry D, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, et al: Bone edema scored on magnetic resonance imaging scans of the dominant carpus at presentation predicts radiographic joint damage of the hands and feet six years later in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48(7):1814-1827.
 118. McQueen FM, Stewart N, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, Tan PL, et al: Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals progression of erosions despite clinical improvement. *Ann Rheum Dis*. 1999;58(3):156-163.
 119. Haavardsholm EA, Ostergaard M, Schilvod A, Kvien TK: Sensitivity to change of the OMERACT RAMRIS score in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF alpha therapy. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 Suppl III:382.
 120. Backhaus M, Kamradt T, Sandrock D, Lorech D, Fritz J, Wolf J, et al: Arthritis of the finger joints. A Comprehensive Approach Comparing Conventional Radiography, Scintigraphy, Ultrasound, and Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging. *Arthritis Rheum* 1999;42:1232-1245.
 121. Szkudlarek M, Narvestad E, Klarlund M, Court-Payen M, Thomsen HS, Østergaard M: Ultrasonography of the metatarsophalangeal joints in rheumatoid arthritis: comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography, and clinical examination. *Arthritis Rheum* 2004;50:2103-2112.
 122. Hoving JL, Buchbinder R, Hall S, Lawler G, Coombs P, McNealy S, et al: A comparison of magnetic resonance imaging, sonography, and radiography of the hand in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:663-675.
 123. Scheel AK, Hermann KG, Kahler E, Pasewaldt D, Fritz J, Hamm B, et al: A novel ultrasonographic synovitis scoring system suitable for analyzing finger joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:733-743.
 124. Karim Z, Wakefield RJ, Quinn M, Conaghan PG, Brown AK, Veale DJ, et al: Validation and reproducibility of ultrasonography in the detection of synovitis in the knee: a comparison with arthroscopy and clinical examination. *Arthritis Rheum* 2004;50:387-394.
 125. Ribbens C, André B, Marcelis S, Kaye O, Mathy L, Bonnet V, et al: Rheumatoid hand joint synovitis: gray-scale and power Doppler US quantifications following anti-tumor necrosis factor-alpha treatment: pilot study. *Radiology* 2003;229:562-569.
 126. Szkudlarek M, Court-Payen M, Strandberg C, Klarlund M, Klausen T, Østergaard M: Power Doppler Ultrasonography for Assessment of Synovitis in the Metacarpophalangeal Joints of Patients With Rheumatoid Arthritis. A Comparison With Dynamic Magnetic Resonance Imaging. *Arthritis Rheum* 2001;44:2018-2023.
 127. Scheel AK, Hermann KG, Ohrndorf S, Werner C, Schirmer C, Detert J, et al: Prospective 7 year follow up imaging study comparing radiography, ultrasonography, and magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis finger joints. *Ann Rheum Dis* 2006;65:595-600.
 128. Naredo E, Bonilla G, Gamero F, Uson J, Carmona L, Laffon A: Assessment of inflammatory activity in rheumatoid arthritis: a comparative study of clinical evaluation with grey scale and power Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis* 2005;64:375-381.
 129. Filippucci E, Iagnocco A, Salaffi F, Cerioni A, Valesini G, Grassi W: Power Doppler sonography monitoring of synovial perfusion at the wrist joints in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1433-1437.
 130. van Gestel AM, Anderson JJ, van Riel PL, et al: ACR and EULAR improvement criteria have comparable validity in rheumatoid arthritis trials. *J Rheumatol* 1999;26:705-711.
 131. Pinals RS, Masi AT, Larsen RA and The Subcommittee for criteria of remission in Rheumatoid Arthritis of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee: Preliminary Criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1981;24:1308-1315.
 132. Aletaha D and Smolen JS: Remission of rheumatoid arthritis: should we care about definitions? *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(Suppl 43):S45-51.
 133. Mäkinen H, Kautiainen H, Hannonen P and Sokka T: Frequency of remissions in early rheumatoid arthritis defined by 3 sets of criteria. A 5-year follow up study. *J Rheumatol* 2005;32:796-800.
 134. Fransen J, Creemers MCW and van Riel PLCM: Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS28) with the ARA preliminary remission criteria. *Rheumatology* 2004;43:1252-1255.
 135. Aletaha D, Ward MM, Machold KP, Nell VPK, Stamm T and Smolen JS: Remission and active disease in rheumatoid arthritis. Defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum* 2005;52:2625-2636.
 136. Mäkinen H, Kautiainen H, Hannonen P and Sokka T: Is DAS28 an appropriate tool to assess remission in rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 2005;64:1410-1413.
 137. Landewé R, van der Heijde D, van der Linden S and Boers M: Twenty-eight-joint counts invalidate the DAS28 remission definition owing to the omission of the lower extremity

- joints: a comparison with the original DAS remission. *Ann Rheum Dis* 2006;65:637-641.
138. Mäkinen H, Kautiainen H, Hannonen P, Möttönen T, Korpela M, Leirisalo-Repo M, et al: Disease activity score 28 as an instrument to measure disease activity in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007;34(10):1987-1991.
139. Mierau M, Schoels M, Gonda G, Fuchs J, Aletaha D and Smolen JS: Assessing remission in clinical practice. *Rheumatology* 2007;46:975-979.
140. Finckh A, Liang MH, van herckenrode CM and de Pablo P: Long-term impact of early treatment on radiographic progression in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Arthritis Care Res* 2006;15:864-872.
141. van Aken J, Lard LR, le Cessie S, Hazes JMW, Breedveld FC and Huizinga TWJ: Radiological outcome after four years of early versus delayed treatment strategy in patients with recent onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:274-279.
142. Nell VPK, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M and Smolen JS: Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2004;43:906-914.
143. Möttönen T, Hannonen P, Korpela M, Nissilä M, Kautiainen H, Ilonen J, et al: Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination-disease-modifying antirheumatic drug early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:894-898.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y analgésicos

Resumen

- Los AINEs tienen clara indicación en el control de la inflamación y el dolor en la AR y son superiores a los analgésicos puros.
- Los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (coxibs) tienen un mejor perfil de seguridad a nivel gastrointestinal (GI) con eficacia antiinflamatoria similar al resto. Están indicados en primera instancia en pacientes con riesgo de toxicidad gastrointestinal (GI). En aquellos pacientes con antecedentes de sangrado GI o enfermedad ulcero-péptica debe realizarse profilaxis con omeprazol.
- La hepatotoxicidad es un evento adverso (EA) de los AINEs, por lo cual es de buena práctica el control de la función hepática antes de iniciar tratamiento y en el caso del uso de AINEs en forma crónica, se recomiendan controles periódicos.
- Los AINEs pueden elevar la tensión arterial (TA), por esto, se recomienda el control periódico de la TA, desde las primeras semanas de tratamiento. Si se registra HTA, la dosis de los AINEs y/o antihipertensivo debe ser modificada.
- Los AINEs en general, a excepción del naproxeno, se asocian con moderado aumento de riesgo para eventos cardiovasculares (CV), principalmente para infarto agudo de miocardio (IAM).
- Los AINEs no tienen adecuado efecto antiagregante y el naproxeno no parece ser cardioprotector.
- Los AINEs suelen afectar el filtrado glomerular (FG), especialmente en mayores de 60 años.
- En todo paciente con cualquiera de los factores de riesgo antedichos, se aconseja utilizar AINEs durante el menor tiempo posible y en la menor dosis posible.
- Los AINEs también pueden afectar la fertilidad y se aconseja interrumpirlos durante el tercer trimestre del embarazo con el fin de evitar el cierre prematuro del ductus y la consecuente hipertensión pulmonar (HTP).
- No hay evidencia que sustente el uso de paracetamol u opiáceos asociados a los AINEs, aunque en la práctica se los utilice.

Drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINEs) y analgésicos

Objetivo

Nuestro objetivo fue llevar a cabo una actualización de la revisión realizada en oportunidad de las “Primeras Guías Argentinas de Práctica Clínica en el tratamiento de la Artritis Reumatoidea”, poniendo énfasis en la toxicidad hepática y cardiovascular, en virtud de hechos recientes relacionados a las evidencias de injuria hepática y enfermedad

cardiovascular asociadas a AINEs, en forma particular con los AINEs inhibidores de COX 2 (coxibs).

Historia reciente de los COXIBs

En el año 2004 se produce el retiro voluntario del mercado de rofecoxib por riesgo aumentado para enfermedad cardiovascular; la Food & Drug Administration (FDA) anuncia que deberá advertirse en “etiqueta negra” (black box) que valdecoxib está contraindicado en el postquirúrgico de cirugía de by-pass coronario por riesgo tromboembólico

aumentado y el National Institute of Health (NIH) suspendió dos estudios con celecoxib (APC y ADAPT) por riesgo cardiovascular aumentado, el cual fue dosis dependiente en uno de ellos. Finalmente en el 2005, el valdecoxib se retira del mercado¹⁻³.

El hígado biotransforma casi todas las drogas, por lo tanto, la inducción de injuria hepática es una complicación potencial de los AINEs. Si bien este trastorno es raro, el consumo frecuente de estos medicamentos los convierte en causa importante de enfermedad hepática inducida por drogas⁴.

Los ensayos clínicos precomercialización tienen invariablemente bajo poder para detectar reacciones adversas raras, de tal modo que éstas suelen observarse en la etapa postcomercialización generando, incluso, el retiro del mercado del fármaco en cuestión. Así es que, entre 1960 y 1980, se retiran del mercado distintos AINEs y algunos de ellos jamás habían sido aprobados por la FDA^{5,6}.

En el 2002, Finlandia y España retiran de la comercialización la nimesulida; sin embargo, otros países, entre ellos Argentina, la mantienen en el mercado⁷.

En el curso del 2007, a partir de la decisión australiana de retirar el lumiracoxib, debido a hepatotoxicidad, se desencadena una cascada de acontecimientos que culmina con el retiro mundial de este AINE con fecha posterior a la realización de esta reunión de consenso.

Estrategias de búsqueda

Se consultaron 3 bases para los 2 temas: MEDLINE, Cochrane y LILACS.

1) Hepatotoxicidad y AINEs

MEDLINE

Palabras clave: **Search hepatic adverse drug reactions (ADRs), drug-induced liver injury, hepatotoxicity, hepatocellular damage, and NSAIDs or nonsteroidal anti-inflammatory drug or coxibs**⁷.

Límites: publicación 01/01/2003-18/9/2007. Humanos, ambos sexos, >19 años, inglés-español.

Resultados: **26** artículos. Selección por título: **10**. Selección por resumen: **6**.

Cochrane

Palabras clave: ídem MEDLINE.

Límites: similares MEDLINE.

Resultados: **4** artículos. Selección por título: **0**. Selección por resumen: **0**.

LILACS

Palabras clave: ídem MEDLINE.

Límites: similares MEDLINE

Resultados: **8** artículos. Selección por título: **1**. Selección por resumen: **0**.

Aporte propio: **4**.

Totalidad de artículos evaluados críticamente: **10**.

Artículos desechados: **2/10**.

Artículos seleccionados: **8/10**.

2) Toxicidad cardiovascular y AINEs

MEDLINE

Palabras clave: **Search cardiovascular* and toxicity* and NSAID or coxibs or rofecoxib or celecoxib or valdecoxib or etoricoxib or lumiracoxib**.

Límites: publicación 01/01/2003-18/9/2007. Humanos, ambos sexos, >19 años, inglés-español. Core clinical journal, clinical trial, meta-analysis, practice guidelines, randomized controlled trial, review, comparative study

Resultados: **154**. Selección por título: **20**. Selección por resumen: **7**.

Cochrane

Palabras clave: ídem MEDLINE.

Límites: similares MEDLINE.

Resultados: **53** artículos. Selección por título: **4**. Selección por resumen: **3**.

Coincidencia con hallazgos en MEDLINE: **2**.

Selección final por resumen: **1**.

LILACS

Palabras clave: ídem MEDLINE.

Límites: similares MEDLINE.

Resultados: **2**. Selección por título: **0**. Selección por resumen: **0**.

Aporte propio: **4** artículos.

Revisión de bibliografía: **17** artículos.

Total de artículos evaluados críticamente: **29**.

Artículos seleccionados: **16/29**.

Artículos desechados: **13/29**.

Drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINEs) y analgésicos

AINEs

Indicaciones

Los AINEs tienen clara indicación para el control de la inflamación y el dolor en la AR y son superiores a los analgésicos puros como por ejemplo el paracetamol^{8,9}. Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A

En los últimos años se han identificado dos isoenzimas de la ciclooxigenasa (COX), la 1 y la 2. Los AINEs que

Diferentes tipos de AINEs y dosis recomendadas en pacientes con AR

No selectivos		COX 2 selectivos		COX 2 específicos	
AINE	Dosis diaria	AINE	Dosis diaria	AINE	Dosis diaria
Diclofenac	75 a 150 mg	Meloxicam	7.5 a 15 mg	Celecoxib	200 a 400 mg
Ibuprofeno	1200 a 2400 mg	Nimesulida	100 a 200 mg	Etoricoxib	90 a 120 mg
Indometacina	75 a 150 mg				
Ketoprofeno	150 a 300 mg				
Naproxeno	500 a 1000 mg				
Piroxicam	10 a 20 mg				

inhiben específicamente la COX 2 (coxibs) tienen un mejor perfil de seguridad a nivel gastrointestinal y la eficacia antiinflamatoria es comparable^{10,11}. Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A

Grupos de riesgo para toxicidad gastrointestinal (GI) por AINEs

- Antecedentes de sangrado digestivo o enfermedad ulcero-péptica.
- Mayores de 60 años.
- Altas dosis de AINEs.
- Uso de dos o más AINEs.
- Uso concomitante de corticosteroides.
- Uso concomitante de anticoagulantes.
- Documentación de *Helicobacter pylori*.

Nuevos coxibs y seguridad gastrointestinal

Con etoricoxib se observó:

- Un número significativamente menor de eventos adversos a nivel del tubo digestivo alto no complicados en comparación con diclofenac.
- Sin embargo, no se evidenciaron diferencias significativas con respecto a las complicaciones de úlcera GI (perforación, obstrucción y sangrado: POS) entre etoricoxib y diclofenac.
- La reducción en el número de eventos GI sin complicaciones se mantuvo con el uso regular de ibuprofeno y aspirina (AAS) a bajas dosis^{12,13}. Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A
 - El *lumiracoxib*, recientemente retirado de comercialización por toxicidad hepática, presentaba un

interesante perfil de seguridad digestiva ya que se observó un índice reducido de úlceras sintomáticas y de complicaciones de úlcera (POS) en comparación con ibuprofeno y naproxeno¹⁴.

Profilaxis para el daño GI

En los grupos de riesgo para toxicidad GI, están indicados en primera instancia los coxibs específicos¹¹⁻¹⁶. Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A

Alternativamente, se pueden utilizar los AINEs no selectivos o cox-2 selectivos con profilaxis para el daño GI, aunque los estudios de costo efectividad muestran que esta alternativa es menos ventajosa¹¹⁻¹⁶. Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A

Inhibidores de la bomba de protones:

- Omeprazol 20 mg por día¹⁷⁻²³. Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A
- No hay evidencia con los otros inhibidores de la bomba de protones, pero podría esperarse que los efectos fuesen similares. En estos casos, la dosis a utilizar no está definida.

Prostaglandinas:

- Misoprostol 200 ug cada 6 horas.
- *En el país no existe* como monodroga, se vende en forma asociada con otros medicamentos.
- Es potencialmente abortivo, por lo cual debe tenerse extrema precaución en mujeres fértiles.
- Provoca diarrea frecuentemente.

Bloqueantes H2:

Ranitidina:

- Se desaconseja su uso ya que la evidencia muestra que si bien alivia los síntomas GI, no disminuye el riesgo de daño GI por AINEs²⁰⁻²². Nivel de evidencia I, Grado de recomendación E

*Si bien los coxibs específicos son menos gastrolesivos, en aquellos pacientes con antecedentes de sangrado o enfermedad ulcero-péptica, la profilaxis con omeprazol también está indicada en estos casos*¹⁰⁻²³. Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A

Hepatotoxicidad y AINEs

Dado que el hígado biotransforma casi todas las drogas, la inducción de injuria hepática es una complicación potencial. Si bien este trastorno es raro, el consumo frecuente de estos medicamentos los convierte en causa frecuente de enfermedad hepática inducida por drogas⁴.

El riesgo para daño hepático clínicamente aparente es bajo, pero puede revestir formas graves e incluso letales. La frecuencia de enfermedad hepática, atribuible a AINEs, se estima en 5 x 100.000 personas por año (1 a 8 casos por 100.000 paciente años para consumidores de AINEs)⁴⁻²⁴.

Este riesgo no es uniforme para todos los AINEs y parecería que los más hepatotóxicos son los derivados de los ácidos propiónico y fenilacético⁴.

*Factores de riesgo para hepatotoxicidad:*⁵

- Mujeres y ancianos.
- Presencia de comorbilidades como hepatitis C crónica y enfermedades autoinmunes.
- Consumo de alcohol.
- Uso concomitante de otras drogas.

*Espectro clínico para hepatotoxicidad:*⁴

- Hepatitis autolimitada.
- Colestasis.
- Colestasis crónica con ductopenia.
- Hepatitis colestásica.
- Hepatitis granulomatosa con fallo hepático agudo.
- Hepatitis crónica.

Diagnóstico de compromiso hepático

No existe consenso respecto al manejo de la hepatotoxicidad por drogas, ya que aún existe gran controversia. Constituye un desafío clínico particularmente cuando

varias drogas pueden estar involucradas o existen enfermedades asociadas. Por lo tanto, los expertos suelen sugerir que se sigan los siguientes pasos para un correcto diagnóstico²⁴.

Paso 1

Exclusión de otras causas de injuria hepática en relación al escenario clínico:

- Alcoholismo, diabetes, obesidad, etc.
- Hepatitis viral o autoinmune.
- Otras.

Paso 2

Identificación de patente clínica:

Cada droga puede exhibir una particular expresión clínica en relación a

- Patente enzimática.
- Tiempo de latencia para comienzo de síntomas.
- Presencia o ausencia de hipersensibilidad inmune.
- Curso evolutivo postsuspensión de la droga en cuestión.

Evidencias para hepatotoxicidad inducida por los distintos AINEs

En una Revisión sistemática de Ensayos Clínicos Controlados Aleatorizados con reportes de hepatotoxicidad publicada en el 2005:

Diclofenac y rofecoxib exhibieron altas tasas de elevación enzimática > a 3 veces el límite superior normal, respecto a placebo y los otros AINEs estudiados.

No se observó tasa aumentada de eventos adversos serios (EAS) (hospitalizaciones o muerte) con alguno de los AINEs²⁵. Nivel de evidencia I

En una Revisión sistemática de estudios observacionales publicada en el 2004:

Los hallazgos sugieren la posibilidad de un pequeño aumento de riesgo para hepatotoxicidad con AINEs particularmente con diclofenac y nimesulida²⁶. Nivel de evidencia III

Profilaxis de daño hepático:

- 1) En lo posible, control de enzimas hepáticas antes de iniciar tratamiento con drogas antiinflamatorias.
- 2) En aquellos pacientes en tratamiento crónico con AINEs, monitorear periódicamente la función hepática.
- 3) En pacientes con factores de riesgo para hepatotoxicidad, utilizar los AINEs en el menor tiempo posible y en la menor dosis posible. Nivel de evidencia III, Grado de recomendación D

Hipertensión arterial y AINEs

Tanto metaanálisis de ensayos clínicos como estudios observacionales mostraron que los AINEs en general pueden elevar la tensión arterial (TA) en normotensos e hipertensos previos^{27,28}.

Se observó que los AINEs, aunque sean usados por un período corto de tiempo, pueden tener efectos variables sobre la presión arterial media.

La indometacina y el naproxeno fueron relacionados con el mayor aumento de la TA. Los cambios observados con piroxicam, aspirina, ibuprofeno y sulindac no fueron significativos²⁷. Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A

En la tercera conferencia de consenso canadiense sobre prescripción de AINEs basada en la evidencia científica, se recomienda:

- Medir periódicamente la tensión arterial (TA) en pacientes medicados con drogas antihipertensivas, durante las primeras semanas de iniciada la terapia con AINEs y coxibs²⁹. Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A
- Modificar la dosis del AINE o del coxib y/o antihipertensivo si la introducción de la droga antiinflamatoria se asocia con aumento de la TA²⁹. Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A

Coxibs y toxicidad cardiovascular

Con *celecoxib* se observaron:

Resultados contradictorios entre estudios con buena validez interna.^{30,31}

- *En metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados:*
 - No se demostró aumento del riesgo CV con celecoxib en relación al placebo.
 - La tasa de eventos CV fue semejante para tratamiento con celecoxib y con AINEs no selectivos.
 - El uso de AAS a bajas dosis o la presencia de factores de riesgo cardiovascular no modificaron los resultados³⁰. Nivel de evidencia I
- *En análisis combinado de 2 ensayos de diseño similar doble ciego multicéntricos para recurrencia de adenomas colorrectales (APC y PReSAP):*
 - El celecoxib a 200 mg o 400 mg 2 veces por día o 400 mg 1 vez al día, aumentó casi 2 veces el riesgo cardiovascular en relación con el placebo.
 - La TA aumentó con cualquiera de las 2 dosis dadas 2 veces al día, no así con la dosis única de 400 mg³¹. Nivel de evidencia I

Con *etoricoxib* se determinó que:

- Las tasas de eventos CV trombóticos en pacientes con osteoartritis (OA) y AR tratados con etoricoxib o diclofenac a largo plazo (18 meses) fueron semejantes. Nivel de evidencia I
- La incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y la suspensión del tratamiento por edemas fue mayor con etoricoxib 90 mg/día que con diclofenac 150 mg/día^{12,13}.

Estudios comparativos entre COXIBs y AINEs no selectivos:

En un metaanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA) se observó que:

- Los COXIBs se asocian con moderado aumento de riesgo para eventos CV, atribuible principalmente a riesgo aumentado para IAM.
- Regímenes con altas dosis de AINEs, como diclofenac e ibuprofeno se asocian con similar exceso de riesgo.
- Las dosis altas de naproxeno no muestran un efecto similar. Nivel de evidencia I. Pero la información resultó insuficiente para determinar un rol cardioprotector, el cual había sido planteado previamente por otros autores³².

En un metaanálisis de estudios observacionales se confirman estos hallazgos:

- El rofecoxib presenta riesgo cardiovascular aumentado.
- El celecoxib en las dosis de uso habitual no incrementó dicho riesgo.
- El naproxeno no presenta riesgo cardiovascular aumentado pero parece no tener efecto cardioprotector.
- El diclofenac, AINE de uso habitual, tiene riesgo cardiovascular aumentado³³. Nivel de evidencia III
 - Cabe consignar que el lumiracoxib, fuera de mercado por otras razones ya comentadas, en comparación con placebo, naproxeno y AINEs no naproxeno no evidenció un incremento del riesgo cardiovascular^{34,35}.

Respuestas regulatorias internacionales a las evidencias:

En reuniones de expertos, la FDA, Health Canadá y la European Medicine Agency (EMA) llegan a conclusiones semejantes en el curso del año 2005, con algunas variantes de forma pero no de fondo:

- Los coxibs están contraindicados en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica y/o cerebrovascular y deben ser evitados en aquellos con factores de riesgo CV.
- Se aconseja usar la menor dosis posible por el menor tiempo posible para el control de síntomas.

- Se considera que aún no está claro si los hallazgos para coxibs son transferibles a los AINEs no selectivos.
- Se concluye que existe un efecto de clase para incrementar el riesgo CV para todos los AINEs hasta que se demuestre lo contrario³⁶⁻³⁹. Nivel de evidencia III, Grado de recomendación D

Filtrado glomerular y AINEs

Todos los AINEs afectan el filtrado glomerular (FG). Este riesgo se incrementa en pacientes mayores de 60 años, ya que el FG es dependiente de las prostaglandinas (PG)⁴⁰⁻⁴².

Grupos de riesgo para toxicidad renal y vascular con AINEs

- Bajo FG (edad >60 años, uso de diuréticos, HTA, enfermedad renal, insuficiencia cardíaca, cirrosis, hipoalbuminemia, etc.)
- Uso de drogas nefrotóxicas (ciclosporina, anfotericina, etc.)
- Uso de drogas que retienen potasio (amilorida, espironolactona, etc.)

Profilaxis del daño renal y vascular

- Evitar el uso de AINEs en pacientes de riesgo.
- Usar dosis bajas de esteroides en lugar de AINEs.
- Si hay necesidad y no se pueden reemplazar por otras drogas, usar la menor dosis posible.
- Cambiar aquellas drogas que puedan contribuir con la toxicidad (por ej., diuréticos en hipertensos, etc.). Nivel de evidencia I, Grado de recomendación D

Indicaciones en pacientes con riesgo cardiovascular y cerebrovascular

Los coxibs específicos no tienen adecuado efecto antiagregante plaquetario y varios de los agentes no selectivos tampoco. No hay consenso sobre el efecto de ambos grupos de AINEs sobre la circulación coronaria o cerebral.

Profilaxis del daño cardiovascular

Utilizar AAS en dosis bajas, en pacientes con indicación de antiagregación plaquetaria, independientemente del AINE que estén tomando. Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A

Concepción, embarazo, lactancia y AINEs

Efectos sobre la fertilidad:

Los AINEs pueden afectar la fertilidad e idealmente deberían ser suspendidos en el momento de la concepción, aunque esto no siempre se logra en la práctica⁴³.

Uso en el embarazo:

Durante los *dos primeros trimestres* del embarazo, los AINEs y la AAS pueden ser usados con tranquilidad a excepción del último trimestre.

El uso de AINEs cerca del parto puede disminuir la agregación plaquetaria, aumentando el riesgo de hemorragia intracraneal del feto.

Durante el *tercer trimestre*, los AINEs deben ser interrumpidos para evitar el cierre prematuro del ductus y la consecuente hipertensión pulmonar (HTP).

También, se han reportado insuficiencia renal neonatal y oligohidramnios.

Pueden prolongar el trabajo de parto y las hemorragias postparto^{43,44}.

En animales de experimentación, altas dosis de AAS o AINEs han resultado ser teratogénicos. Sin embargo, en humanos, tanto la AAS como los AINEs fueron evaluados en un gran número de enfermos y no demostraron teratogenicidad^{45,46}. Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A

Uso en la lactancia:

El uso de AINEs por parte de la madre durante la lactancia es seguro a excepción de la indometacina.

Es conveniente usar AINEs de vida media corta (ibuprofeno).

Se aconseja tomar la medicación al comenzar a amamantar, ya que de esta forma hay menor exposición del lactante a la droga^{43,44}. Nivel de evidencia II, Grado de recomendación B

ANALGÉSICOS

Paracetamol

No hay evidencia que sustente la asociación de paracetamol a los AINEs, pero el uso clínico generalizado hace que se recomiende cuando las dosis plenas de AINEs no alcanzan para calmar el dolor^{8,9}. Nivel de evidencia V, Grado de recomendación C

Se recomienda *no superar la dosis diaria de 3 g* de paracetamol, repartido en 3 ó 4 tomas.

Opiáceos

Existe escasa evidencia para su uso. Hay limitada experiencia clínica, a diferencia del paracetamol^{8,9}. Nivel de evidencia IV, Grado de recomendación C

Bibliografía

1. Caporali R and Montecucco C: Cardiovascular effects of coxibs. *Lupus* 2005;14:785-788.
2. Ardoin S and Sundry J: Update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:221-226.
3. Antman E, Bennett JS, Daugherty A, Furberg C, Roberts H, Taubert TA : Use of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. An Update for Clinicians. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2007;115:1634-1642.
4. O'Connor N, Dargan P I, Jones AL: Hepatocellular damage from non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Q J Med* 2003;96:787-791.
5. Aithal G, Day C: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs-induced hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2007;11:563-575.
6. Goldkind L, Laine L: A systematic review of NSAIDs withdrawn from the market due to hepatotoxicity: lessons learned from the bromfenac experience. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15:213-220.
7. Traversa G, Bianchi C, Da Cas R, et al: Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2003;327:18-22.
8. Katz WA: Use of nonopioid analgesics and adjunctive agents in the management of pain in rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:63-71.
9. Hochberg MC: New directions in symptomatic therapy for patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2002;32:4.
10. Wolfe F, Zhao S, Lane N: Preference for nonsteroidal anti-inflammatory drugs over acetaminophen by rheumatic disease patients. *Arthritis Rheum* 2000;43:378-385.
11. Matsumoto A, Melian A, Mandel D, et al: A randomised controlled trial of etoricoxib in the treatment of RA. *J Rheumatol* 2002;32:1623-1628.
12. Cannon CP, Curtis SP, Bolognese JA, Laine L. Clinical Trial Design and Patient Demographics of the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis long-term (MEDAL) study program: Cardiovascular outcomes with Etoricoxib vs. Diclofenac in Patients with osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis. *Am Heart J* 2006;152:237-245.
13. Cannon CP, Curtis SP, Fitzgerald GA, et al: Cardiovascular outcomes with Etoricoxib and Diclofenac in patients with Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis long-term (MEDAL) programme: A randomised comparison. *Lancet* 2006;368:1771-1781.
14. Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, et al: Target study Group. Comparison of Lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET) reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364: 665-667.
15. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al: Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal antiinflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomised controlled trial. *JAMA* 2000;284:1247-1255.
16. Emery P, Zedler H, Kvien KT, et al: Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double blind comparison. *Lancet* 1999;354:2106-2111.
17. Loren L, Bombardier C, Hawkey C, et al: Stratifying the risk of upper gastrointestinal events: results of a double blind outcomes study in patients with rheumatoid arthritis. *Gastroenterology* 2002;123:1006-1012.
18. Hansen J, Hanas J, Lauritsen J, et al: Nonsteroidal antiinflammatory drugs and complications: a risk factor analysis for decision making. *Scan J Gastroenterol* 1996;31:753-758.
19. Freeman H: Therapy for ulcers and erosions associated with nonsteroidal anti inflammatory drugs. *Can J Gastroenterol* 1998;12:537-539.
20. Yeomans N, Tulassay Z, Juharz L, et al: A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Acid suppression trial: Ranitidine versus omeprazole for NSAID associated ulcer treatment (Astronaut) study group. *N Engl J Med* 1998;338:719-726.
21. Hawkey C: Progress in prophylaxis against nonsteroidal antiinflammatory drug associated ulcers and erosions. Omeprazole NSAID steering Committee. *Am J Med* 1998;104:67S-74S.
22. Agrawal NM, Campbell DR, Safdi MA, Lukasik NL, Huang B, Haber MM: Superiority of lansoprazole versus ranitidine in healing non steroidal antiinflammatory drug associated gastric ulcers: results of a double blind randomised multicenter trial. NSAID-associated gastric ulcer study group. *Arch In Med* 2000;160:1455-1461.
23. Hawkey C, Karrasch J, Szczepanski L, et al: Omeprazol compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. OMNIUM study group. *N Engl J Med* 1998;338:727-734.
24. Nathawani R, Kaplowitz N: Drug Hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2006;10: 207-217.
25. Rostom A, Goldkind L, Laine L: Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Hepatic Toxicity: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials in Arthritis Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:489-498.
26. Rubinsten J, Laine I: Systematic review: the hepatotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:373-380.
27. Pope JE, Anderson JJ, Felson DT: A metaanalysis of the effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 1993;153: 477-784.
28. Morgan T, Anderson A: The effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs on blood pressure in patients treated with different antihypertensive drugs. *J Clin Hypertens* 2003;5:53-57.
29. Tannenbaum H, Bombardier C, Davis P, Russel A: An Evidence-Based Approach to prescribing Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. Third Canadian Consensus Conference. *J Rheumatol* 2006;33:140-157
30. Scott D, Solomon, et al: Effect of Celecoxib on Cardiovascular Events and Blood Pressure in two trials for the Prevention of Colorectal Adenomas. *Circulation* 2006;114:1028-1035.
31. White W, West CR, Bores JS, et al :Risk of cardiovascular Events in Patients Receiving Celecoxib: A meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Am J Cardiol* 2007;99:91-98.

32. Kearney P, Baigent C, Godwin J, et al: Do selective cyclooxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials *BMJ* 2006;362:1302-1308.
33. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular Risk and inhibition of cyclooxygenase. A systematic review of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA* 2006;296:1633-1644.
34. Matchaba P, et al: Cardiovascular Safety of Lumiracoxib: A meta-analysis of All Randomized Controlled Trials \geq 1 Week And up to 1 year in Duration of Patients with Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis. *Clin Ther* 2005; 27:1196-1214.
35. Novartis Pharmaceutical Corporation. Lumiracoxib (cox 189) Background Document for Novartis Presentation to FDA Advisory Committee (February 16-18,2005). http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4090B2_02_Novartis-Lumiracoxib.pdf
36. FDA: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cder05.html>
37. Health Canada: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/activit/sci-consult/cox2/sap_rapport_cox2_e.html
38. EMEA: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/20776605en.pdf>.
39. EMEA: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/29896405en.pdf>.
40. Whelton A, Schulman G, Wallemark C, et al: Effect of celecoxib and naproxen on renal function in the elderly. *Arch Intern Med* 2000;160:1645-1670.
41. Catella-Lawson F, Mac Adams B, Morrison BW, et al: Effect of specific inhibition of cyclooxygenase 2 on sodium balance hemodynamics and vascular eicosanoids. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;289:735-741.
42. Swen SK, Rudy DW, Lasseter KC, et al: Effect of cyclooxygenase 2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low salt diet. A randomised , controlled trial. *Ann Int Med* 2000;133:1-9.
43. Ison D, Siskind V, Heinonen OP, et al: Aspirin and congenital malformations. *Lancet* 1976;1:1373-1375.
44. Schoenfeld A, Bar Y, Merlob P, et al: NSAID's Maternal and fetal considerations. *Am J Reprod Immunol* 1992;28:141-147.

Corticoides

Resumen

- Los corticoides (CS) son utilizados en bajas dosis (≤ 10 mg prednisona o equivalente) en aproximadamente el 80% de los pacientes con AR.
- Además de su gran poder antiinflamatorio, existen evidencias de que los CS pueden alterar el curso de la enfermedad y reducir el número de erosiones óseas.
- Se recomienda una dosis única diaria a primera hora de la mañana respetando el ritmo circadiano, aunque algunos pacientes pueden requerir una dosis por la tarde.
- La dosis de corticoide debe ser la mínima posible y dado que existen drogas específicas para el tratamiento de la AR, se recomienda intentar reducir la dosis hasta suprimirlos una vez que se consigue mejorar la actividad clínica de la AR.
- La administración intraarticular de CS es una práctica útil y ampliamente difundida, para utilizar en un número limitado de articulaciones, ayudando a controlar completamente la actividad de la enfermedad.
- El CS más recomendado para uso intraarticular es la hexacetonida de triamcinolona.
- Los pacientes en tratamiento crónico con CS deben recibir suplementación de CS endovenosos o intramusculares ante situaciones de estrés (p. ej., cirugía).
- Los pacientes que reciban CS por más de 3 meses deben realizar densitometría ósea, laboratorio con metabolismo fosfocálcico y deben recibir indicaciones para prevenir la pérdida acelerada de masa ósea a saber: realizar actividad física, evitar el alcohol y el tabaco, disminuir la ingesta de sodio, asegurar un adecuado aporte de calcio (1000 a 1500 mg/día) y vitamina D (400 a 800 UI/día), agregar bifosfonatos en dosis habituales cuando la densidad mineral ósea esté disminuida (T-score < -1 en algún segmento) o independiente del T-score si hay antecedentes de fracturas por fragilidad ósea.
- Los CS no afectan la fertilidad y pueden ser usados en mujeres embarazadas o durante la lactancia. La prednisona y meprednisona no atraviesan la membrana placentaria, por lo cual pueden ser utilizadas sin riesgo sobre el feto.

Introducción

Los corticoides (CS) son utilizados en bajas dosis en casi el 80% de las series de pacientes publicadas con AR. Además de su gran poder antiinflamatorio, en la actualidad existen evidencias de que los CS pueden alterar el curso de la enfermedad, reduciendo el número de erosiones óseas. Ciertas modalidades terapéuticas utilizan CS en altas dosis al inicio del tratamiento para suprimir la inflamación y de esta manera aprovechar la “ventana de oportunidad” cuando aún no existe daño estructural^{1,2}. El objetivo de este grupo temático fue establecer el lugar de los esteroides tanto en bajas dosis como en dosis mayores en el tratamiento de la AR, su uso crónico, su forma de descenso y/o mantenimiento.

Estrategias de búsqueda

Esta revisión se llevó a cabo mediante una actualización de la realizada en oportunidad de las Primeras Guías Argentinas de Práctica Clínica en el tratamiento de la Artritis Reumatoidea, para la cual se había efectuado una búsqueda en tres bases de datos.

MEDLINE

Palabras clave: **Search steroids or glucocorticoids or cortisone or prednisone or prednisolone or corticosteroid or corticosteroids and rheumatoid arthritis or osteoporosis.**

Límites: publicación 01/01/2003-18/9/2007. Humanos,

ambos sexos, >19 años, inglés-español. Core clinical journal, clinical trial, meta-analysis, practice guidelines, randomized controlled trial, review, comparative study.

Resultados: **9439** artículos. Selección por título: **120**. Selección por resumen: **23**.

Cochrane

Palabras clave: ídem MEDLINE.

Límites: similares al MEDLINE.

Resultados: **146** artículos. Selección por título: **6**. Selección por resumen: **5**. Coincidencia de los 5 con hallazgos MEDLINE.

LILACS

Palabras clave: ídem MEDLINE.

Límites: similares MEDLINE.

Resultados: **23** artículos. Selección por título: **2**. Selección por resumen: **0**.

Aporte propio: **5**.

Revisión de bibliografía: **8**.

Totalidad de artículos evaluados: **36**.

Artículos desechados: **13/36**.

Artículos seleccionados: **23/36**.

Indicaciones, dosis y vías de administración

Indicaciones de los corticoides orales:

a) En *dosis bajas* (5-10 mg de prednisona o equivalente) y junto con alguna otra droga modificadora de la AR (DMAR).

- Son útiles para calmar la inflamación y, secundariamente, el dolor, y para disminuir la rigidez, en espera a que comience el efecto de las DMAR, siendo superiores al placebo y similares o mejores que los AINEs o la cloroquina³⁻⁵.
- Retardan la progresión de erosiones radiológicas en los dos primeros años de su utilización⁶⁻¹⁴, y parecería que también entre el tercer y cuarto año¹⁴.
- Pueden reemplazar a los AINEs en pacientes con riesgo vascular y renal¹⁵. Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A
- Están particularmente indicados en los 2 primeros años de la enfermedad, preferentemente en dosis de 5 mg diarios de prednisona o equivalente¹⁰⁻¹⁴. Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A

b) En *dosis altas* (>20 mg prednisona)

- Manifestaciones extraarticulares severas y vasculitis necrotizante. Nivel de evidencia V, Grado de recomendación C

No existe evidencia de que un corticoide sea más eficaz que otro, utilizándolo en dosis equivalentes. Se recomienda una dosis única diaria a primera hora de la mañana, respetando el ritmo circadiano¹⁶, aunque en algunos pacientes pueden requerir una dosis por la tarde. La dosis en días alternos, si bien provoca menos eventos adversos, no permite controlar bien las manifestaciones articulares de la enfermedad, pero puede utilizarse como paso previo a interrumpir el tratamiento corticoideo.

La dosis de corticoides debe ser la mínima posible y se recomienda intentar disminuirla en caso de remisión o baja actividad de la enfermedad, revisando regularmente las razones para continuar el tratamiento, debido a los posibles eventos adversos. Nivel de evidencia V

Corticoides en pulsos:

No hay evidencia que sugiera que sean superiores a las formas orales¹⁷⁻²¹. Sin embargo, se usan para situaciones graves como manifestaciones viscerales (serositis severa, vasculitis reumatoidea grave). Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C

Corticoides intraarticulares:

No hay evidencia de la superioridad del uso intraarticular comparado con otras modalidades. Sin embargo, su uso en un número limitado de articulaciones, cuando el resto de la enfermedad se encuentra bajo cierto control, es aceptado porque la experiencia es exitosa y la dosis administrada es mucho menor y más localizada que la que se utilizaría en forma oral²²⁻²⁵. Evidencia nivel II, Grado de recomendación B

“Si bien existe cierto grado de dificultad metodológica para demostrar la eficacia de los corticoides intraarticulares, el uso rutinario con varios años de experiencia motiva la fuerte recomendación de esta práctica por parte de los expertos, cuando se cumplen las condiciones clínicas antedichas”.

El corticoide más efectivo para uso intraarticular, por su persistencia local y menor depresión del eje hipofisario-suprarrenal, es la “hexacetonida de triamcinolona”^{26,27}. Nivel de evidencia II, Grado de recomendación B

Tras la administración del corticoide, se recomienda el reposo de la articulación por 24 horas, existiendo evidencia de este requerimiento para la rodilla y siendo recomendación de expertos su uso en otras articulaciones^{25,28-30}. Nivel de evidencia V, Grado de recomendación C

Equivalencia entre diferentes corticoides

5 mg de prednisona equivalen a:	20 mg hidrocortisona
	4 mg metilprednisona
	4 mg triamcinolona
	0.75 mg betametasona
	0.75 mg dexametasona
	6 mg deflazacort

Complementación de dosis de corticoides

Situaciones de estrés:

Si bien la evidencia no es contundente, los pacientes que reciben corticoides exógenos pueden tener inhibición del eje hipofisario-suprarrenal³¹. Por lo tanto, ante situaciones de estrés (p. ej., cirugías), podrían verse expuestos a cuadros de hipotensión arterial severa por insuficiencia suprarrenal aguda.

En estos casos se sugiere realizar un plan complementario de corticoides utilizando hidrocortisona parenteral.

Dosis, vías e intervalo de dosis recomendados: Hidrocortisona 50-100 mg IM o IV cada 8 horas mientras dure la situación (cirugía, internación sin posibilidad de ingesta por vía oral, etc.). Nivel de evidencia V, Grado de recomendación C

“Si bien el nivel de evidencia es V, dada la baja prevalencia de efectos adversos con esta indicación y el potencial riesgo de supresión aguda de los corticoides, consideramos que todo paciente con AR que esté expuesto a las condiciones antedichas debe recibir esta dosis complementaria”.

Metabolismo óseo

Es bien conocido el efecto deletéreo de los CS en el metabolismo óseo. En personas con AR, sin embargo, continúa siendo debatido si el efecto beneficioso de los mismos sobre la inflamación articular y, consecuentemente, sobre la movilidad podría superar el efecto negativo sobre el hueso. No obstante, hay evidencia del efecto tóxico sobre el hueso con 2.5 mg o más de prednisona por día o su equivalente administrados por más de 3 meses³²⁻³⁸.

Recomendaciones en pacientes con corticoterapia prolongada:

- Realizar Densitometría Ósea* de inicio por método DXA en columna lumbar y cuello de fémur, radiografías de columna dorsal (foco en D7) y columna lumbar (foco en L3) y laboratorio básico de metabolismo fos-

focálico (con controles periódicos).**

- Indicar actividad física adecuada.
- Evitar alcohol y tabaco.
- Disminuir la ingesta de sodio.
- Evitar caídas preservando la agilidad y la estabilidad.
- Asegurar un aporte adecuado de calcio (1000 a 1500 mg/día) y suplementos de vitamina D (400 a 800 UI/día) o alfacalcidol (0.25 a 1 microgramos/día) o calcitriol (0.5 a 1 microgramos/día).

* La densitometría debe evaluarse nuevamente a los 12 meses. En el caso de pacientes con dosis elevadas o en pulsos debe repetirse a los 6 meses. Puede ser de utilidad la medición en radio y en cuerpo entero con valores de composición corporal para valorar la relación masa grasa/magra.

** Sugerimos que el control del metabolismo fosfocálico incluya control de excreción de calcio en orina durante las 24 hs, ya que los pacientes con corticoterapia pueden presentar hipercalcemia y además calcemia, calcio iónico, fosfatemia, fosfatúria, 25(OH) vitamina D, al menos un marcador de formación y uno de resorción ósea. Puede ser necesaria la determinación de parathormona sérica (PTH), y hormonas foliculoestimulante (FSH) y estradiol en mujeres premenopáusicas y testosterona en varones ante la posibilidad de hipogonadismo.

Recomendaciones en pacientes con antecedentes de fracturas por fragilidad y/o aquellos con DMO con valores disminuidos (T-score < -1 desvío estándar en uno o ambos segmentos o > -1 pero con fractura):

- Agregar bifosfonatos en dosis habituales: alendronato (70 mg/semana) o risedronato (35 mg/semana).

Recomendaciones en pacientes con hipercalcemia:

- Indicar hidroclorotiazida (25-50 mg/día).

Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A

Si existiera contraindicación para el uso de bifosfonatos, considerar el uso de calcitonina o PTH (aún no aprobadas para la Osteoporosis Inducida por Corticoides - OIC). Si existe deficiencia hormonal, considerar su reemplazo evaluando sus riesgos y beneficios.

No hay evidencia acerca de cuánto tiempo debe permanecer el tratamiento para la OIC, aunque se recomienda mantenerlo tanto tiempo como dure la terapia corticoidea, siempre revisando los exámenes complementarios comentados anteriormente. Nivel de evidencia V, Grado de recomendación C

El deflazacort es un CS de nueva generación con aparente menor efecto adverso sobre el metabolismo óseo. En la Argentina, ha tenido limitada aceptación en el uso cotidiano en la AR y se plantea la duda si realmente los

efectos adversos son menores cuando se usan dosis iguales o menores a 5 mg de prednisona por día. Sin embargo, con dosis más altas, está demostrada tanto su equivalencia en potencia como su efectividad, en estudios con bajo número de pacientes^{39,40}. Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C

Uso de corticoides durante la concepción, el embarazo y la lactancia

Efectos sobre la fertilidad: No afecta la fertilidad. No existe evidencia que la prednisona o metilprednisona sean teratógenicas⁴¹. Nivel de evidencia IV

Uso en el embarazo: Los eventos adversos no difieren a los de las mujeres no embarazadas. Se han asociado a ruptura prematura de membranas, diabetes gestacional, osteoporosis e hipertensión. En cuanto a los efectos sobre el feto, se ha reportado riesgo de supresión adrenal e infección, y en altas dosis bajo peso al nacer en humanos y paladar hendido en animales. La prednisona y la metilprednisona no atraviesan la barrera placentaria por lo cual pueden utilizarse con seguridad para el feto⁴¹.

Uso en la lactancia: Los corticoides son seguros y compatibles con la lactancia⁴². La exposición en el lactante se puede minimizar si se evita amamantar hasta pasadas las 4 horas de la ingesta del corticoide, ya que existe un equilibrio entre la concentración del corticoide sérico y la obtenida en la leche materna.⁴³

Toxicidad y monitoreo

Toxicidad

Los efectos adversos deben ser balanceados con los beneficios de su uso y discutidos con el paciente antes de iniciar la terapia.

Hipertensión arterial, osteoporosis (dosis y tiempo de tratamiento dependiente), osteonecrosis, diabetes mellitus tipo II en sujetos susceptibles y empeoramiento del control de la glucemia en pacientes diabéticos conocidos, cataratas, glaucoma, úlcera péptica (mayor riesgo si el corticoide está asociado a AINEs), aumento del riesgo de infección, miopatía esteroidea, atrofia cutánea, equimosis, retraso en la cicatrización de heridas, acné, hirsutismo, alopecia, psicosis, cambios en el humor, pancreatitis, dislipemia, aterosclerosis, disturbios hidroelectrolíticos, insuficiencia cardíaca, insuficiencia adrenal ante suspensión brusca (con dosis superiores a 10 mg de prednisona o su equivalente)

y síndrome de Cushing (con dosis superiores a 20 mg de prednisona o su equivalente)^{44,45}.

Con el uso de deflazacort, existe evidencia de menor pérdida ósea debido a menor pérdida de calcio a nivel renal, menor trastorno de absorción intestinal de calcio y menores manifestaciones de síndrome de Cushing. Nivel de evidencia III

Monitoreo

- Previamente a su indicación y luego cada 3 meses⁴²⁻⁴⁶ se sugiere realizar:
 - Control del peso.
 - Evaluación cardiovascular (tensión arterial, edema periférico, insuficiencia cardíaca, lípidos séricos).
 - Glucemia y análisis de orina.
 - Examen oftalmológico con tonometría.
 - Estudio del metabolismo fosfocálcico (calcemia, fosfatemia, fosfatasa alcalina, 25(OH) vitamina D₃, calciuria y fosfaturia en 24 hs).
- Cada 12 meses:
 - Radiografías de columna dorsal y lumbo-sacra (incidencia perfil) con el fin de evaluar la altura de los cuerpos vertebrales.
 - Densitometría ósea tipo DXA de cuello femoral y columna lumbar³²⁻³⁸.

Bibliografía

1. Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, et al: Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997;350:309-318.
2. Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Allart CF, et al: Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt Study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3381-3390.
3. Landewe RB, Boers M, Verhoeven A, et al: COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: Long term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum* 2002;46:347-356.
4. Gotzsche PC, Johansen HK: Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 2007; Issue 2. Oxford: Update Software.
5. Criswell LA, Saag KG, Sems KM, et al: Moderate-term, low dose corticosteroids for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Review*, 1998; Issue 3, Art N°:CD001158.
6. Svensson B, Boonen A, Albertsson K, et al: Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis

- reduces joint destruction and increases the remission rate: a two years randomized trial. *Arthritis Rheum* 2005;25(11):3360-3370.
7. Wassenberg S, Rau R, Steinfeld P, et al: Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52 (11):3371-3380.
 8. Jacobs JWG, Van Everdingen AA, Verstappen SMM, et al: Follow-up radiographic data on patients with rheumatoid arthritis who participated in a two-year trial of prednisone therapy or placebo. *Arthritis Rheum* 2006;54(5):1422-1428.
 9. Sanmarti R, Gomez-Centeno A, Ercilla G, et al: Prognostic factors of radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a two year prospective study after a structured therapeutic strategy using DMARDs and very low doses of glucocorticoids. *Clin Rheumatol* 2007;26:1111-1118.
 10. Gotzche PC, Johansen HK: Meta-analysis of short term low dose prednisolone versus placebo and non-steroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *BMJ* 1998;36:811-818.
 11. Kirwan JR: The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995;333:142-146.
 12. van Everdingen AA, Jacobs JW, Siewertsz van Reesema DR, Bijlsma JW: Low dose prednisone therapy for patients with early active Rheumatoid Arthritis: Clinical efficacy, disease-modifying properties and side effects. *Ann Intern Med* 2002;136:1-26.
 13. Kirwan JR, Shea B, Boers M: Glucocorticoids for slowing radiological progression in rheumatoid arthritis (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005; Issue 1. Art N°:CD005116.
 14. Kirwan JR, Bijlsma JWJ, Boers M, et al: Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 2007; Issue 2. Oxford:Update Software.
 15. Pope JE, Anderson JJ, Felson DT: A meta-analysis of the effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 1993; 153:477-484.
 16. Straub RH, Cutolo M. Circadian rhythms in rheumatoid arthritis: implications for pathophysiology and therapeutic management. *Arthritis Rheum* 2007; 56:399-408.
 17. Weiss MM. Corticosteroids in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1989;19:9-21.
 18. Smith M, Ahern M, Roberts Thompson P: Pulse methylprednisolone therapy in rheumatoid arthritis: Unproved therapy, unjustified therapy or effective adjunctive treatment. *Ann Rheum Dis* 1990;49:265-267.
 19. Hansen TM, Krygert P, Elling H, et al: Double blind placebo controlled trial of pulse treatment with methylprednisolone combined with disease modifying drugs in RA. *BMJ* 1990;301:268-270.
 20. Inglehart IW, Sutton JD, Bender JC, et al: Intravenous pulsed steroids in RA. A comparative dose study. *J Rheumatol* 1990;17:159-162.
 21. Radia M, Furst DE: Comparison of three pulse methylprednisolone regimen in the treatment of RA. *J Rheumatol* 1988;15:242-246.
 22. van Vliet-Daskalopoulou E, Jentjens T, Scheffer RT: Intra-articular rimexolone in the rheumatoid knee: a placebo-controlled, double-blind, multicentre trial of three doses. *Br J Rheumatol* 1987;26:450-453.
 23. Furtado RNV, Oliveira LM, Natour J: Polyarticular corticosteroid injection versus systemic administration in treatment of rheumatoid arthritis patients: a randomized controlled study. *J Rheumatol* 2005;32(9):1691-1698.
 24. Hetland ML, Stengaard-Pedersen K, Junker P, et al: Combination treatment with methotrexate, cyclosporine, and intraarticular betamethasone compared with methotrexate and intraarticular betamethasone in early active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54(5):1401-1409.
 25. Wallen M, Gillies D: Intra-articular steroids and splints/rest for children with juvenile idiopathic arthritis and adults with rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006; Issue 1. Art N°:CD002824.
 26. Blyth T, Hunter JA, Stirling A: Pain relief in the rheumatoid knee after steroid injection: A single-blind comparison of hydrocortisone succinate and triamcinolone acetonide or hexacetonide. *Br J Rheumatol* 1994;33:461-463.
 27. Zulian F, Martín G, Gobber D, et al: Comparison of intraarticular triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetonide in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2003;42:1254-1259.
 28. Chakravarty K, Pharoah PDP, Scott DGI: A randomized controlled study of postinjection rest following intra-articular steroid therapy for knee synovitis. *Br J Rheumatol* 1994;33:464-468.
 29. Neustadt DH: Synovitis of the knee. Effects of postinjection rest. *Clin Rheumatol Pract* 1985;3:65-68.
 30. Weitoft T, Rönnblom L: Glucocorticoid resorption and influence on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis after intra-articular treatment of the knee in resting and mobile patients. *Ann Rheum Dis* 2006;65:955-957.
 31. Kirwan JR, Hickey SH, Hällgren R, et al: The effect of therapeutic glucocorticoids on the adrenal response in a randomized controlled trial in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54(5):1415-1421.
 32. American College of Rheumatology ad hoc committee on glucocorticoid induced osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid induced osteoporosis 2001 updated. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1496-1503.
 33. Messina OD, Castelli GE, Lancioni G, et al: Guías argentinas para diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por corticoides. www.osteoporosis.org.ar. Pág 1 a 18.
 34. Guidelines Working Group for the Bone and Tooth Society, National Osteoporosis Society and Royal College of Physicians 2002: Glucocorticoid-induced osteoporosis: guidelines for prevention and treatment. London: Royal College of Physicians;2002.
 35. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, et al: Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000;15:993-1000.
 36. Curtis JR, Saag KG: Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Osteoporosis Rep* 2007;5:14-21.

37. Woolf AD: An update on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:370-375.
38. Compston JE: Emerging consensus on prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Rheumatol Rep* 2007;9:78-84.
39. Scudeletti M, Puppo F, Lanza L, et al: Comparison of two glucocorticoids preparations (deflazacort and prednisone) in the treatment of immune-mediated diseases. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;45 Suppl 1:S29-34.
40. Messina OD, Barreira JC, Zanchetta JR, et al: Effect of low doses of deflazacort vs prednisone on bone mineral content in premenopausal rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1992;19:1520-1526.
41. Bermas BL: *Drugs and pregnancy in Rheumatology*. Third Edition, Hochberg MC, Silman A, Smolen J, Weinblatt M, Weisman M, Mosby, London, 2003 pp: 497-504.
42. Hoes JN, Jacobs JWG, Boers M, et al: EULAR evidence based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *ARD online first*, July 27, 2007. www.annrheumdis.com
43. Bijlsma JWJ: Glucocorticoids in the treatment of early and late RA. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1069:275-288.
44. Da Silva JAP, Jacobs JWG, Kirwan JR, et al: Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. *Ann Rheum Dis* 2006;65:285-293.
45. American College of Rheumatology ad hoc committee on clinical guidelines. Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:723-731.
46. American College of Rheumatology ad hoc committee on clinical guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:713-22.

Tratamiento con drogas modificadoras de la artritis reumatoidea (DMAR)

Resumen

- Las DMAR mejoran significativamente los signos clínicos y la capacidad funcional de los pacientes con artritis reumatoidea (AR), comparado con AINEs solos.
- El tratamiento temprano con DMAR es significativamente mejor que el tratamiento tardío.
- El tratamiento temprano con DMAR reduce la mortalidad de los pacientes con AR.
- El tratamiento a largo plazo con DMAR reduce la progresión radiológica y consecuentemente el daño estructural de los pacientes con AR.
- Todo paciente con AR establecida debe ser tratado tempranamente con DMAR.
- El metotrexato es considerado la DMAR de elección para iniciar el tratamiento de los pacientes con AR. La dosis semanal debe ser rápidamente incrementada hasta alcanzar la eficacia terapéutica o bien la dosis máxima de 25 a 30 mg por semana. La adición de ácido fólico reduce los efectos adversos más frecuentes de MTX.
- En caso de contraindicación o efectos adversos a MTX, sulfasalazina o leflunomida son las DMAR de elección para su reemplazo.
- Ciclofosfamida y Clorambucilo NO deben ser utilizados como DMAR en pacientes con AR, debido a su elevada toxicidad.
- Las sales de oro, ciclosporina y azatioprina no son recomendadas debido a mayor toxicidad y/o mayor costo.
- La hidroxiquina tiene menor eficacia que otras DMAR y su uso se recomienda para artritis indiferenciadas o bien a la combinación con otras DMAR.
- Una vez logrado el objetivo del tratamiento con DMAR (remisión) se recomienda mantener la mínima dosis o el mayor intervalo, pero no suspender el tratamiento por el mayor riesgo de rebrote de la enfermedad.
- Los tratamientos combinados con DMAR son de utilidad cuando la monoterapia no logra controlar la actividad de la enfermedad.
- En pacientes con AR severa, el tratamiento inicial puede comenzar con combinaciones terapéuticas.
- El tratamiento específico de la AR con DMAR debe iniciarse tempranamente (antes de los 4 meses) y debe ser controlado estrictamente por el médico especialista.

Introducción

El efecto más importante de las DMAR es alterar el curso natural de la enfermedad. Si bien los mecanismos de acción de éstas no han sido claramente identificados, es sabido que actúan a diferentes niveles en la fisiopatología de la artritis reumatoidea (AR)^{1,2}, siendo capaces, entre otros, de inhibir la actividad de las metaloproteasas involucradas en la destrucción articular³.

El uso temprano de estas drogas es imprescindible en el tratamiento de esta patología, llegando al punto que en

la actualidad no es aceptada su no inclusión dentro del plan terapéutico, debido a que éstas modifican drásticamente el pronóstico de los pacientes^{4,5}

La mejoría clínica con el tratamiento con DMAR típicamente se pone en evidencia después de algunas semanas de iniciado el mismo, variando según la droga utilizada. La persistencia de la actividad de la enfermedad luego de 4 a 6 semanas de iniciado el tratamiento indica la necesidad de un reajuste del mismo. Teniendo en cuenta que el *objetivo primario es la supresión de la inflamación, evitan-*

do así el consecuente daño radiológico, discapacidad funcional y laboral del paciente, y por último la mortalidad prematura^{1,5-7}.

La mayoría de los pacientes muestran una sustancial reducción del dolor, la sinovitis y mejoría en la capacidad funcional, pero sólo unos pocos alcanzan la remisión completa. Incluso, una vez alcanzada la misma, se ha observado que al suspender las DMAR, la mayoría de los pacientes reactivan su AR, independientemente de la duración del tratamiento. Por lo que la tendencia actual es mantener el

mismo, utilizando la menor dosis que permita sostener la remisión clínica^{8,9}.

Estrategia de búsqueda para la identificación de estudios sobre DMAR en AR

La búsqueda bibliográfica se realizó utilizando las siguientes bases de datos: Cochrane Database System, MEDLINE, PubMed, LILACS (Tabla 1).

Base de datos	Tipos de artículos	Términos	Artículos	Artículos seleccionados
Cochrane (1966-2007)	Metaanálisis	Rheumatoid arthritis AND treatment	187	11
		Rheumatoid arthritis AND disease modifying antirheumatic drugs	18	
Cochrane (1966-2007)	Ensayos clínicos	Rheumatoid arthritis AND treatment	877	Título: 51 Abstract: 37
		Rheumatoid arthritis AND disease modifying antirheumatic drugs	67	
MEDLINE (1966-2007)	Ensayos clínicos	Rheumatoid arthritis AND treatment	8261	Título: 9 Abstract: 43
		Rheumatoid arthritis AND disease modifying antirheumatic drugs	562	
PubMed	Ensayos clínicos	Arthritis rheumatoid AND antirheumatic agents	1861	Título: 289 Abstract: 210
		Arthritis rheumatoid and therapeutics	1656	
PubMed	Metaanálisis Ensayos clínicos Guías prácticas Estudios controlados randomizados	AR + HXQ + MTX	39	Título: 21/Abstract: 15
		AR + MTX + SFZ	73	Título: 34/Abstract: 10
		AR + MTX + LFN	34	Título: 20 /Abstract: 6
		AR + MTX + CSA	32	Título: 6 /Abstract: 5
		AR + MTX + AZA	27	Título: 4/Abstract: 4
		AR + MTX + ORO	21	Título: 6 /Abstract: 4
LILACS	Ensayos clínicos	AR + MTX	17	Título: 2 /Abstract: 0
		AR + HXQ	4	0
		AR + SFZ	1	0
		AR + CSA	9	Título: 1 / Abstract: 0
		AR + ORO	1	0
		AR + LFN	2	0

Tabla 1. Búsqueda electrónica.

Abreviaturas: AR: Artritis Reumatoidea, HXQ: Hidroxicloroquina, MTX: Metotrexato, SFZ: Sulfasalazina, LFN: Leflunomida, CSA: Ciclosporina, AZA: Azatioprina.

Tratamiento con DMAR

Monoterapia

Las dosis recomendadas de las DMAR más frecuentemente utilizadas se describen en el siguiente cuadro^{8,10-12} (Tabla 2).

Tipo de droga	Dosificación recomendada
Antimaláricos	
-Sulfato de Cloroquina	200 mg diarios (hasta 5 mg/kg/día)
-Sulfato de Hidroxicloroquina	400 mg diarios (hasta 6.5 mg/kg/día)
Sulfasalazina	500 mg/día, incrementando a un máximo de 3000 mg/día
Metotrexato	7.5 a 25 mg, dosis única semanal
Leflunomida	100 mg/día por 3 días (opcional dosis de carga) 20 mg/día (dosis de mantenimiento)

Tabla 2. Dosis recomendada para las principales DMAR.

Análisis de eficacia: Comparación entre DMAR

- **Metotrexato (MTX), Sulfasalazina (SFZ) y Leflunomida (LFN):** cada una de ellas demostró ser superior a placebo y fueron comparables entre sí¹³⁻¹⁹. Sin embargo *MTX continúa siendo la DMAR de primera elección* debido a que^{1,20-24}
 1. Induce mayor eficacia sostenida en el tiempo.
 2. Presenta mayor adherencia a largo plazo.
 3. Reduce la mortalidad.
 4. Posee toxicidad aceptable.
 5. Es de bajo costo.
 6. Es de fácil dosificación. Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A
- **Penicilamina, Azatioprina (AZA), Ciclosporina (CSA) y Sales de Oro IM:** demostraron eficacia comparable a las DMAR anteriores a corto plazo, pero *su uso en la actualidad no es recomendado debido a la toxicidad y/o costo*²⁵⁻³⁰. Nivel de evidencia I, Grado de recomendación E
- **Antimaláricos:** son menos potentes y en la actualidad su uso está restringido a la combinación con otras DMAR (especialmente a la Triple terapia: MTX + Hidroxicloroquina (HXQ) + SFZ. Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A

Podría ser una opción terapéutica como monoterapia en aquellas artritis indiferenciadas anti-CCP (-)^{4,16,25,31-35}. Nivel de evidencia V, Grado de recomendación C

- **Minociclina:** resultó superior a placebo y a HXQ en el control clínico de la enfermedad³⁶⁻³⁸. Nivel de evidencia I, Grado de recomendación D
- **Ciclofosfamida (CFM) y el Clorambucilo:** no son recomendadas como DMAR por su alta toxicidad³⁹. Nivel de evidencia II, Grado de recomendación E

Farmacocinética y posología

Metotrexato

La *dosis de inicio* varía entre 7.5 mg - 15 mg/semana^{13,33-35,40,41}. Nivel de evidencia I. Siendo recomendado por los reumatólogos argentinos iniciar con 10 mg/semana en AR con ≤ 1 indicadores de mal pronóstico. Grado de recomendación B y con 15 mg/semana en AR con ≥ 2 indicadores de mal pronóstico. Grado de recomendación B.

Esta dosis debe ser ajustada mensualmente, en base a la respuesta clínica del paciente, incrementando la dosis entre 5 a 7.5 mg, permitiendo un control más rápido y efectivo de la enfermedad^{40,41}.

Se consideran dosis máximas entre 25 mg y 30 mg/semana, siendo éstas bien toleradas incluso por vía oral⁴¹. Nivel de evidencia I. Grado de recomendación A

Ante la falta de respuesta óptima a MTX, algunos especialistas optan por el cambio de vía oral a parenteral, ya que estudios previos demostraron que las dosis elevadas tienen mayor biodisponibilidad por esta vía⁴²⁻⁴⁵. Nivel de evidencia IV, Grado de recomendación C

La adición de ácido fólico se asoció a una reducción significativa de los eventos adversos del MTX¹. La dosis de 1 mg/semana durante 5 días consecutivos alejados de la toma de MTX redujo la hepatotoxicidad. Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A y la dosis de 5 mg tomada semanalmente, alejada al menos 48 hs de la toma de MTX, redujo la toxicidad gastrointestinal y de mucosas⁴⁶⁻⁴⁸. Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A

Por consenso, se decidió adicionar ácido fólico al tratamiento con MTX, en cualquiera de los esquemas mencionados. Nivel de evidencia V, Grado de recomendación C

Leflunomida

La dosis de LFN para el tratamiento de la AR es de 20 mg/día⁴. Sin embargo, en caso de intolerancia gastrointestinal, ésta puede ser reducida a 10 mg/día, siendo efectiva y bien tolerada en estos pacientes. Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A

Con el objetivo de lograr concentraciones terapéuticas efectivas más rápidamente se puede realizar

una dosis de carga con 100 mg/día durante tres días consecutivos^{18,33,34,49-51}. Nivel de evidencia I. Esta es usualmente omitida en la práctica clínica diaria con el fin de mejorar la tolerancia gastrointestinal⁴. Nivel de evidencia V, Grado de recomendación C

Sulfasalazina

La dosis de inicio de SFZ es de 500 mg/día, incrementando 500 mg/semana hasta alcanzar 2 gramos por día^{4,10,14,52}. En caso de persistir el paciente activo se puede llegar a una dosis máxima de 3000⁵² a 5000⁵³ mg/día. Nivel de evidencia I. Los reumatólogos argentinos habitualmente no suelen alcanzar estas dosis. Nivel de evidencia V

Antimaláricos

Las dosis deben ser ajustadas de acuerdo con el peso. Siendo la recomendada en sulfato de cloroquina de 200 mg/día (hasta 5 mg/kg/día) y en hidroxicloroquina 400 mg diarios (hasta 6.5 mg/kg/día)^{1,4,32}.

Metotrexato es la droga de elección para el inicio del tratamiento^{4,33,35,53}.

Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A

Leflunomida y Sulfasalazina serían alternativas útiles para el inicio del tratamiento, en caso de presentar contraindicación para MTX^{4,33,35,53}.

Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A

Hidroxicloroquina: su uso quedaría restringido a la combinación con otras DMAR (especialmente a la triple terapia: MTX+HXQ+SFZ)⁵⁴

Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A
o bien en AR indiferenciada o con ≤ 1 indicador de mal pronóstico

Tratamiento combinado

Análisis de eficacia

A pesar de la evidencia sobre la eficacia de la monoterapia con DMAR, sólo un 32% de los pacientes logran alcanzar la remisión clínica al año^{40,53-56} e incluso en aquellos pacientes que la logran puede perderse a lo largo del tiempo⁹. Por tal motivo, distintos autores propusieron la combinación de diferentes DMAR para mejorar el beneficio terapéutico.

Los tratamientos combinados con DMAR pueden ser de 3 tipos^{1,57}

- *Tratamiento combinado inicial:* tratamiento con 2 ó más DMAR en forma simultánea desde el inicio “COMBOS”.
- *Tratamiento aditivo “STEP UP”:* adición de una DMAR en pacientes no respondedores a la droga inicial.
- *Terapia combinada intensiva con descenso progresivo de DMAR “STEP DOWN”:* tratamiento combinado con dos o más DMAR en forma simultánea o bien una o más DMAR asociada a esteroides en altas dosis o agentes biológicos, desde el comienzo, seguido de un descenso progresivo, hasta suspensión de algunas de las drogas.

Estas modalidades han sido ensayadas tanto en pacientes con AR temprana (<2 años de evolución) como en AR tardía.

AR Temprana: Tratamiento combinado inicial

En AR temprana existen pocos estudios randomizados que evaluaron la terapia combinada inicial versus la monoterapia con MTX (Tabla 3).

AR Establecida: Tratamiento combinado inicial

En AR establecida se han estudiado más números de combinaciones posibles, conteniendo la mayoría metotrexato (Tabla 4).

Combo	Beneficio clínico	Beneficio radiológico	Eventos adversos	Interacción farmacocinética	Nivel	Grado de recomendación
MTX + SFZ ^{17,58}	marginal	no	náuseas	sí	I	E
MTX + CSA ⁵⁹	no	controvertido	no	NE	I	E
MTX + SFZ + HXQ ^{54,55,60-63}	sí	sí	no	NE	I	A

Tabla 3. AR temprana. Tratamiento combinado simultáneo de DMAR vs. monoterapia.

	Beneficio clínico	Rx	EA	Interacción farmacocinética	Nivel	Grado de recomendación
MTX + HXQ ^{54,55,60}	no	NE	no	no	II	D
MTX + SFZ ⁵²	marginal	sí	náuseas	sí	II	D
MTX + CSA ⁶⁴⁻⁶⁶	sí	NE	no	NE	I	E
MTX + ORO ⁶⁷⁻⁶⁹	no	sí	sí	NE	I	E
MTX + AZA ⁷⁰	no	NE	no	NE	I	E
SFZ + HXQ ⁶⁰	no	NE	no	NE	II	D
MTX + SFZ + HXQ ^{54,55,60-63}	sí	sí	no	NE	I	A

Tabla 4. AR establecida. Tratamiento simultáneo de doble terapia vs. monoterapia de cada una de esas DMAR. Abreviaturas: MTX: Metotrexato, SFZ: Sulfasalazina, CSA: Ciclosporina, NE: no evidencia, Rx: radiografías.

En 1996, O'Dell publicó los primeros trabajos⁵⁴ demostrando la eficacia de la combinación con MTX + SFZ + HXQ; sin embargo, menos del 10% de los reumatólogos utilizan esta terapia en su práctica cotidiana, debido al costo y la pobre adherencia por parte del paciente.

AR Temprana: Tratamiento aditivo "STEP UP"

En pacientes con respuesta subóptima a MTX el agregado de

- Otra DMAR (STEP UP) demostró beneficio radiológico comparado con la monoterapia secuencial^{40,56,71-72}.
Nivel de evidencia II, Grado de recomendación B
- Si bien en AR temprana no hay estudios disponible de tratamiento aditivo de LFN, los reumatólogos argentinos eligen esta opción en pacientes con respuesta parcial a MTX.
Nivel de evidencia V, Grado de recomendación C

En pacientes con respuesta subóptima a SFZ el agregado de

- MTX resultó clínicamente superior al cambio a MTX como monoterapia⁷⁸.
Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A

AR Establecida: Tratamiento aditivo "STEP UP"

En pacientes con respuesta subóptima a MTX el agregado de

- Leflunomida: demostró mejoría clínica y funcional^{51,79}.
Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A
- HXQ + SFZ mostró beneficio clínico⁶⁷.
Nivel de evidencia III, Grado de recomendación B
- Agentes Biológicos fue superior a la monoterapia desde el punto de vista clínico y radiológico⁸⁰⁻⁸².
Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A

En pacientes con respuesta subóptima a SFZ el agregado de

- Etanercept no demostró mayor beneficio clínico que la monoterapia del biológico⁷⁸.
Nivel evidencia I

En pacientes con respuesta subóptima a LFN el agregado de

- SFZ, no demostró beneficio al uso de SFZ como monoterapia⁸⁴.
Nivel de evidencia I. Grado de Recomendación E.
- En este último caso los reumatólogos argentinos prefieren adicionar MTX.
Nivel de evidencia V. Grado de Recomendación C

AR Temprana: Terapia combinada intensiva con descenso progresivo de DMAR “STEP DOWN”

El tratamiento de los pacientes con AR debe cumplir con dos premisas fundamentales: ser temprano e intensivo. Esto se ve reflejado en dos grandes estudios (Tabla 5).

Ambos estudios utilizaron tratamientos combinados intensivos de inicio, permitiendo así una mejoría más rápida, con el consecuente descenso progresivo y posterior discontinuación, tanto para los esteroides como del biológico respectivamente.

Sin embargo, tanto reumatólogos como pacientes se han mostrado reticentes al uso de la estrategia COBRA. Aunque en un estudio reciente se vio una aceptación del 52% de los pacientes cuando se les planteaba su uso⁸¹.

Posibles estrategias de inicio del tratamiento

El objetivo actual en el tratamiento de la AR es lograr la remisión clínico-radiológica en forma rápida y sostenida, siendo ésta más probable cuanto más temprano se trate al paciente. A esto se lo ha denominado “*ventana de oportunidad*”, considerada actualmente de cuatro meses desde el inicio de la enfermedad⁶³. Nivel de evidencia III

En base a esto se han evaluado diferentes esquemas terapéuticos:

- Monoterapia con MTX. En caso de persistir activa la enfermedad, existe la opción de rotar a otra DMAR (**monoterapia secuencial**) o agregar otra DMAR (**tratamiento aditivo**). Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A
- **Triple Terapia inicial** (MTX + SFZ + HXQ)⁶¹⁻⁶³. Nivel de evidencia II, Grado de recomendación B
- **COBRA**^{52,80,81}. Nivel de evidencia II, Grado de recomendación B
- **MTX + Biológico**^{40,56,71,72}. Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A
- Además, dentro de las estrategias mencionadas, existe la posibilidad de complementar el tratamiento con

múltiples artrocentesis (2 a 4) en cada visita^{41,82}. Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A

Recomendándose, por consenso entre los reumatólogos argentinos, realizar hasta 2 artrocentesis por visita.

El estudio BeSt^{40,56} permitió la comparación de cuatro esquemas disponibles (1. monoterapia secuencial, 2. monoterapia aditiva, 3. combinación de MTX + SFZ + corticoides en altas dosis [COBRA], 4. combinación de MTX + anti-TNF), observándose que:

- Las cuatro estrategias resultaron clínicamente similares al final del primer año. Nivel de evidencia I
- Los pacientes asignados al COBRA y a la combinación MTX + anti-TNF mostraron menor daño radiológico. Nivel de evidencia II

En Argentina, los reumatólogos prefieren iniciar monoterapia con MTX y en caso de no alcanzar la remisión clínica, adicionar otra DMAR o agente biológico. Nivel de evidencia V, Grado de recomendación C

El inicio con un esquema, ya sea COBRA o la combinación de un biológico con MTX, no es aún de elección en nuestro país. Nivel de evidencia V, Grado de recomendación C

Control estricto de la enfermedad

El seguimiento clínico estricto es tan importante como el esquema terapéutico elegido. Existe evidencia de que la realización de controles clínicos en forma *mensual*^{40,41,56,83} ajustando la medicación en base a la actividad de la enfermedad resultó en mayor índice de remisión y mejor control de la enfermedad. Sin embargo, esto también se observó cuando el reajuste de la medicación se realizaba en base a medidas objetivas (DAS28) en forma *trimestral*⁴¹. Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A

Estudios	Combo	Beneficio clínico	Beneficio radiológico	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
COBRA ^{52,80}	MTX+SFZ+ MPD 60 mg	sí	sí	Clínico: II	A
				Rx: III	B
BeSt (4ta rama) ^{40,56,71,72}	MTX+IFX	sí	sí	I	A

Tabla 5. Abreviaturas: MTX: Metotrexato, SFZ: Sulfasalazina, MPD: Meprednisona, IFX: Infliximab, Rx: radiografías.

El seguimiento mensual del paciente con ajustes terapéuticos según la actividad es primordial para alcanzar la remisión

Duración del tratamiento con DMAR

La suspensión de las DMAR en aquellos pacientes que lograron la remisión completa, incrementa al doble el riesgo de recaída, en comparación con los que continúan con el tratamiento⁸⁴. Nivel de evidencia II, Grado de recomendación D

En la práctica habitual, los reumatólogos prefieren disminuir la dosis de las drogas hasta la mínima eficaz, en lugar de suspenderla. Nivel de evidencia V, Grado de recomendación C

Manejo perioperatorio de metotrexato

Existe controversia respecto a la discontinuación o no del MTX en el período perioperatorio. Estudios previos con un número reducido de pacientes sugieren que el uso del MTX puede causar complicaciones infecciosas postoperatorias debido a su efecto inmunosupresor. Nivel de evidencia III

Sin embargo, nuevos estudios prospectivos no demostraron incremento de la tasa de infecciones en aquellos pacientes que no discontinuaron MTX⁸⁵⁻⁹². Nivel de evidencia II

Por consenso, se ha sugerido suspender MTX entre dos y cuatro semanas previas y posteriores a la cirugía. Nivel de evidencia V, Grado de recomendación C

Toxicidad

Tratamiento combinado

El tratamiento combinado con DMAR no evidenció mayor toxicidad que la monoterapia de cada droga por separado. Inicialmente con la combinación de MTX y LFN hubo casos reportados de pancitopenia y hepatotoxicidad, pero esto no fue observado en estudios clínicos randomizados^{49,74}. Sin embargo, ya que ambas drogas tienen toxicidad semejante se aconseja monitoreo más estricto del laboratorio. Nivel de evidencia II, Grado de recomendación B

La triple terapia tampoco resultó más tóxica que la mono o doble terapia^{54,55,60}. Nivel de evidencia II, Grado de recomendación B

Monoterapia

Metotrexato

Efectos adversos

Toxicidad menor: estomatitis, náuseas, vómitos, diarreas, erupción cutánea y alopecia. También anemia megaloblástica, elevación de transaminasas hepáticas. La administración concomitante de ácido fólico reduce

significativamente algunos de los efectos adversos (estomatitis, elevación de transaminasas hepáticas, anemia) como fue mencionado en el apartado de DMAR. Se ha descrito el desarrollo de nodulosis, sobre todo en manos, durante el tratamiento con MTX.

Toxicidad severa: fibrosis hepática, cirrosis, mielosupresión, neumonitis (por reacción idiosincrásica) y fibrosis pulmonar. Ante estas situaciones es necesario suspender la medicación. En caso de mielosupresión es necesario además el rescate con ácido fólico. Se han reportado casos de infecciones oportunistas por *Pneumocystis carinii* (PCP), aspergilosis, histoplasmosis, criptococosis, herpes zoster, etc.

Puede producir oligospermia reversible en hombres.

Si bien se han reportado casos aislados de linfoma en pacientes tratados con MTX, los estudios de casos y controles que evalúan un número importante de pacientes no fueron capaces de demostrar un aumento del radio estandarizado de linfomas mayor que el observado en pacientes con AR sin tratamiento con MTX^{1,33-35}.

Contraindicaciones

Enfermedad hepática, renal o pulmonar y/o hematológica severas y no controladas, abuso de alcohol, infección activa, embarazo y lactancia.

Aconsejamos precaución en la combinación con drogas que interfieran en el metabolismo del ácido fólico (Sulfasalazina, Cotrimoxazol).

Monitoreo

Monitoreo basal: hemograma con recuento de plaquetas, evaluación de la función renal y hepática, serología de hepatitis para virus B y C y radiografía de tórax.

Monitoreo posterior: se recomienda realizar hemograma completo y evaluación de la función renal y hepática con una periodicidad mensual hasta alcanzar la dosis deseada y luego cada 2 ó 3 meses.

En caso de elevación de transaminasas hepáticas, recomendamos realizar estudios pertinentes con el fin de descartar enfermedad hepática asociada (patología hepática autoinmune, hepatopatía viral, etc.). Generalmente se recomienda suspender la DMAR si la elevación es superior a 3 veces el valor máximo de transaminasas, incluyendo punción biopsia hepática en caso de considerarse necesario³³⁻³⁵.

*Ajuste de la dosis según función renal:*⁹²

Clearance de creatinina:

- 61-80 ml/minuto: reducir la dosis a 75%.

- 51-60 ml/minuto: reducir la dosis a 70%.
- 10-50 ml/minuto: reducir la dosis entre 30% y 50%.
- <10 ml/minuto: evitar el uso.

Efecto en hemodiálisis: no dializa. El MTX está contraindicado en la hemodiálisis.

Diálisis peritoneal: no requiere dosis suplementaria.

Ajuste de la dosis según función hepática

- Bilirrubina 3.1-5 mg/dl o GPT >180 U/l: suspender e iniciar con 50% de dosis.
- Bilirrubina >5 mg/dl: no utilizar⁹².

Antimaláricos: Cloroquina e Hidroxicloroquina

Efectos adversos

Náuseas, vómitos, anorexia e irritabilidad. También se ha observado anemia hemolítica. Lo más relevante es la presencia de trastornos visuales como visión borrosa por cicloplejía y visión de halos alrededor de las luces, que son reversibles. También se ha observado en un 0.01% de los casos atrofia macular y retinopatía severa, los cuales son irreversibles.

Deben efectuarse estudios para evaluar sensibilidad macular que comprenden desde la prueba con grilla de Amsler hasta campo visual computarizado. Se sugiere su realización en pacientes menores de 40 años y se recomienda en pacientes mayores de esa edad previo a su indicación y luego cada seis meses.

Estos agentes también pueden producir erupciones cutáneas, prurito ante la exposición solar y cambios de coloración en la piel³³⁻³⁵.

Contraindicaciones

Retinopatía preexistente u otra enfermedad oftalmológica previa.

Los antimaláricos no tienen efectos sobre la fertilidad y pueden ser utilizados en el embarazo y la lactancia, lo cual sin embargo queda a criterio del paciente, su médico obstetra y su reumatólogo³³⁻³⁵.

Monitoreo

Monitoreo basal: hemograma y examen oftalmológico.

Hay consenso para no realizar el campo visual computado previo al inicio, en los menores de 40 años. Nivel de evidencia V, Grado de recomendación C

Monitoreo de seguimiento: si no existe lesión previa ni factores de riesgo (edad avanzada, uso de dosis mayores a las recomendadas y enfermedades oculares concomitantes) se debe efectuar control oftalmológico, cada 12

meses Nivel de evidencia V, Grado de recomendación C; en caso contrario, el mismo deberá efectuarse cada 6 meses. El control oftalmológico debe incluir fondo de ojo, test de visión de colores y test de grilla de Amsler y/o campo visual computarizado³³⁻³⁵. No requiere monitoreo estricto de laboratorio.

Ajuste de la dosis según función hepática: utilizar con cuidado, ajustar la dosis si fuera necesario⁹².

Sulfasalazina

Efectos adversos

Náuseas, vómitos, anorexia, dispepsia y alteraciones del hepatograma. También se ha observado irritabilidad, cefaleas y mareos. En piel puede producir fotosensibilidad, urticaria y raramente síndrome de Stevens Johnson. En cuanto al compromiso hematológico, puede producir leucopenia (más frecuente en los primeros 6 meses de tratamiento), trombocitopenia, anemia megaloblástica y/o hemolítica, esta última se da en pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD). Produce oligospermia en el hombre³³⁻³⁵.

Contraindicaciones

Reacción alérgica a sulfas o a aspirina, enfermedad hepática o hematológica severa.

Monitoreo

Monitoreo basal: hemograma completo, evaluación de la función hepática. Considerar el dosaje de G6PD.

Monitoreo posterior: hemograma y hepatograma cada mes hasta los primeros 4 a 6 meses y luego cada 2 a 3 meses³³⁻³⁵.

Ajuste de la dosis según función renal:

Clearance de creatinina:⁹²

- 10-30 ml/minuto: administrar 1000 mg/día.
- <10 ml/minuto: administrar 500 mg/día.

Ajuste de la dosis según función hepática⁹²: evitar su uso.

Leflunomida

Efectos adversos

Reacciones alérgicas, náuseas, vómitos, diarrea, anorexia, pérdida de peso, alopecia, hipertensión arterial, toxicidad hepática y mielosupresión. Estos efectos adversos pueden potenciarse con el consumo de alcohol y otras DMAR especialmente con el metotrexato.

En caso de EA serio se aconseja discontinuar LFN y realizar lavado con colestiramina o carbón activado.

Se considera teratogénica³³⁻³⁵.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a LFN, pacientes con inmunosupresión, pacientes con disfunción hepática severa, pacientes con infecciones severas no controladas, embarazo y lactancia³³⁻³⁵.

Interacciones

Presenta interacciones medicamentosas con colestiramina, rifampicina, tolbutamida, warfarina y fenitoína.

Monitoreo

Monitoreo basal: control tensión arterial, hemograma completo, evaluación de función hepática y renal, serología hepatitis B y C.

Monitoreo posterior: realizar hemograma y hepatograma mensualmente durante los seis primeros meses y luego cada dos meses.

Ajuste de la dosis según función renal: no requiere ajustes específicos. No hay experiencia del uso de LFN en pacientes con insuficiencia renal. La fracción libre se duplica en pacientes con diálisis. Los pacientes deberían monitorearse de cerca evaluando si requieren ajuste de la dosis.

*Ajuste de la dosis según función hepática:*⁹² no se recomiendan ajustes específicos. Los pacientes deberían monitorearse de cerca evaluando si requieren ajuste de la dosis.

Guías para ajuste de dosis o discontinuación de la droga se basan en la severidad y persistencia de la elevación de la GOT secundaria a LFN. Si la GOT se eleva entre 2 y 3 veces, reducir a 10 mg/día y continuar con monitoreos estrictos. Si se eleva más de 3 veces, discontinuar LFN e iniciar lavado de la droga. Si la elevación persiste más de 3 veces, considerar colestiramina y/o carbón activado.

Lavado de Leflunomida

Se aconseja realizar lavado de LFN en caso de toxicidad o sobredosificación.

Se debe administrar *colestiramina* en dosis de 8 g por vía oral divididos en tres tomas diarias durante 3 y 11 días o *carbón activado* oralmente o por sonda nasogástrica 50 g cada 6 hs durante el mismo período de tiempo. Al finalizar el lavado, se aconseja tomar dos muestras de sangre con el fin de dosar leflunomidemia. Tomar la primera muestra al terminar el lavado y la segunda 14 días después de la primera. Ambas muestras deben tener una concentración plasmática de LFN <0.02 mg/ml. Si alguna

de ellas presenta un valor superior al deseable se aconseja repetir el lavado.

Azatioprina

Efectos adversos

Estomatitis, náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, alteraciones del hepatograma, rash y vértigo. Aumento del riesgo de infección. Mayor frecuencia de neoplasias, especialmente de enfermedades linfoproliferativas (dosis acumulada dependiente). También puede causar mielosupresión. Mayor frecuencia de infecciones³³⁻³⁵.

Contraindicaciones

Enfermedad hepática o hematológica severa³³⁻³⁵.

Interacciones medicamentosas

Allopurinol e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Monitoreo

Monitoreo basal: hemograma completo y función hepática.

Monitoreo posterior: ídem anterior con una periodicidad de 1 mes³³⁻³⁵.

*Ajuste de la dosis según función renal:*⁹²

Clearance de creatinina:

- 10-50 ml/minuto: administrar 75% de la dosis.
- <10 ml/minuto: administrar 50% de la dosis.

Hemodiálisis: la droga dializa (~45% es removida en 8 horas).

Se recomienda administrar dosis posthemodiálisis.

Ciclosporina

Efectos adversos

Hipertricosis, sensación de frío/calor, enrojecimiento, dispepsia, náuseas, diarreas, temblor, parestesias, cefalea, hipertrofia gingival, hipertensión arterial, neoplasias, nefrotoxicidad, hiperkalemia, hipo e hipermagnesemia, anemia, hiperuricemia y gota y hepatotoxicidad³³⁻³⁵.

Monitoreo

Monitoreo basal: evaluar estado cardiovascular, función hepática y renal, hemograma completa y electrolitos.

Monitoreo posterior: debe ser estricto, sobre todo en función renal y control de tensión arterial³³⁻³⁵.

Contraindicaciones

Enfermedad renal, hipertensión arterial^{7,8,11}.

Ajuste de la dosis según función renal:⁹²

Clearance de creatinina:

- Aumento de la creatinina por encima del 25%: disminuir la dosis 25-50%.
- Aumento de la creatinina por encima de 50%: disminuir la dosis 25-50%.
- Si con estas modificaciones no se normalizan los niveles de creatinina, el tratamiento debería discontinuarse.

No es necesario suplementar luego de hemodiálisis, ni de diálisis peritoneal.

Ajuste de la dosis según función hepática:⁹² probablemente se requieran ajustes de la dosis. Monitoreo estricto.

Uso de DMAR en embarazo y lactancia

La FDA clasificó a estas DMAR según el riesgo de embarazo, sin embargo en la práctica están vigentes las normas del consenso europeo⁹³, que permite el uso de Azatioprina, Sulfasalazina e Hidroxicloroquina durante el embarazo (Tabla 6).

Metotrexato

El MTX está absolutamente contraindicado tanto en el embarazo como durante la lactancia^{1,33-35,93-95}. En mujeres con exposición temprana en el embarazo, el riesgo de anomalías congénitas varía entre 3 y 9%.

Categoría	Interpretación
A	Estudios controlados no demostraron riesgo Acido Fólico
B	No evidencia de riesgo en embarazo Sulfasalazina
C	Riesgo por determinar Ciclosporina, Hidroxicloroquina
D	Evidencia de riesgo en embarazo Sulfasalazina, Azatioprina
X	Contraindicadas en el embarazo Metotrexato, Leflunomida

Tabla 6. Embarazo y drogas. Clasificación según FDA.

Se recomienda el uso de anticoncepción segura en pacientes fértiles durante la toma de éste.

Debido a que el MTX puede persistir en el hígado por más de cuatro meses inclusive, éste debe discontinuarse entre cuatro y seis meses previos a la concepción, continuando sí con el Acido Fólico hasta completar el primer trimestre de embarazo⁹³⁻⁹⁵.

Azatioprina

Generalmente hay consenso de que la azatioprina es más segura que los otros agentes inmunosupresores en el embarazo⁹³; algunos sugieren el descenso de la dosis hacia la semana 32.

Datos más recientes sugieren que la excreción de la leche es muy baja en mujeres, por lo que no se encuentra contraindicada en la lactancia⁹⁶.

Sulfasalazina

Sulfasalazina es una opción válida con bajo riesgo para aquellas pacientes que requieran tratamiento durante el embarazo. Se aconseja la suplementación concomitante de ácido fólico y no exceder la dosis de 2 gramos/día. En caso de que la actividad de la enfermedad o por decisión de la paciente se opte por la discontinuación, la misma debería realizarse de 1 a 3 meses previos a la anticoncepción y al menos 3 meses en el caso del hombre⁹³.

Hidroxicloroquina

Sugerimos continuar con HXQ durante el embarazo y la lactancia⁹⁷⁻¹⁰¹. Nivel de evidencia V, Grado de recomendación C

Leflunomida

Esta droga está contraindicada durante la lactancia y el embarazo.

En caso de embarazo durante el tratamiento, se debe discontinuar la droga e indicar lavado y dosar LFN en sangre.

Si se desea embarazo, se debe suspender dos años antes de la concepción y realizar lavado con colestiramina y luego control de leflunomidemia^{33-35,93}.

Ciclosporina

La tasa de complicaciones entre los recién nacidos expuestos a CSA es baja y no se han observado malformaciones

congénitas. Si embargo, su uso se ha asociado a bajo peso y alta incidencia de diabetes e hipertensión materna.

Cuando su uso resulta necesario en el embarazo, se recomienda usar la mínima dosis requerida, con control estricto de la función renal y la tensión arterial.

No se recomienda su uso en la lactancia^{33-35, 93,102}.

Bibliografía

1. Maldonado Cocco JA, Citera G: Tratamiento de la artritis reumatoidea en Reumatología, Maldonado Cocco JA. AP Americana 2000:191-205.
2. Choy E, Panayi G: Mechanisms of action of second-line agents and choice of drugs in combination therapy. Clin Exp Rheumatol 1999;17(Suppl18):S20-S 28.
3. Posthumus MD, Limburg PC, Westra J, et al: Serum Matrix Metalloproteinase 3 Levels During Treatment with Sulfasalazine or Combination of methotrexate and Sulfasalazine in Patients with Early Rheumatoid Arthritis. J Rheumatol 2002; 29:883-889.
4. O'Dell JR: Therapeutic Strategies for Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med 2004;350:2591-2602.
5. van der Heide A, Jacobs JW, Bijlma JW, et al. The effectiveness of early treatment with second line antirheumatic drugs. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1996;124:699-707.
6. Pincus T, Callahan LF: Taking mortality in rheumatoid arthritis seriously- predictive markers socioeconomic status and comorbidity. J Rheumatol 1986; 13:841-845.
7. Pincus T, Breedveld FC, Emery P: Does partial control of inflammation prevent long-term joint damage? Clinical rationales for combination therapy with multiple disease-modifying antirheumatic drugs. Clin Exp Rheumatol 1999;17 (Suppl18):S2-S7.
8. Cash JM, Klippel JH: Second line drug therapy for Rheumatoid Arthritis. N Eng J med 1994;330:1368-1375.
9. Wolfe F, Hawley DJ, Cathay MA: Termination of slow-acting antirheumatic therapy in Rheumatoid Arthritis: a 15 years prospective evaluation of 1017 consecutive starts. J Rheumatol 1990;17:994-1002.
10. van der Heijde D, van Riel P, Nuver-Swart E, et al: Sulphasalazine versus hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis: 3-years follow up. Lancet 1990; 335:539-542.
11. Songsiridey N, Furst DE: Methotrexate. The rapidly acting drug. Clin Rheum 1990; 4:575-594
12. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, et al: Efficacy and safety of Leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active Rheumatoid Arthritis: a double-blind, randomized, multicenter trial. Lancet 1999;353:259-266.
13. Suárez-Almazor ME, Belseck E, Shea BJ, et al: Methotrexate for treating rheumatoid arthritis (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 1998, Issue 2. Art N°:CD000957.
14. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea BJ, et al: Sulfasalazine for treating rheumatoid arthritis (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 1998, Issue 2. Art N°:CD000958.
15. Osiri M, Robinson V, Suárez- Almazor, et al: Leflunomide for treating rheumatoid arthritis (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 3. Art N°:CD002047.
16. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF: The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in Rheumatoid Arthritis: results of two metaanalysis. Arthritis Rheum 1990;33:1449-1461.
17. Haagsma CJ, van Riel PL, de Jon AJ, et al: Combination of sulphasalazine and Methotrexate versus the single components in early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled, double-blind, 52 week clinical trial. Br J Rheumatol. 1997;36(10):1082-1088.
18. Strand V, Cohen S, Schiff M, et al: Treatment of active rheumatoid arthritis with Leflunomide compared with placebo and methotrexate. Arch Intern Med 1999;159(21):2542-2550.
19. Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, et al: A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. Rheumatology 2000;(39):655-665.
20. Sharp JT, Strand V, Leung H et al: Treatment with Leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis: results from three randomized controlled trials of Leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Arthritis Rheum. 2000;43(3):495-505. Erratum in: Arthritis Rheum 2000;43(6):1345
21. Weinblatt ME, Kaplan H, Germain BF, et al: Methotrexate in Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheum 1994;37(10):1492-1498.
22. Bologna C, Viu P, Picot MC: Long term follow up of 453 rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: an open, retrospective, observational study. Rheumatology 1997;36:535-540.
23. Kremer JM: Methotrexate and emerging therapies. Clin Exp Rheumatol 1999;17(Suppl 18):S 43-S 46.
24. Borchers AT, Keen CL, Cheema GS, et al: The use of Methotrexate in Rheumatoid Arthritis. Semin Arthritis Rheum 3004;34(1):465-483.
25. Milkus TR, O'Dell J: The changing face of Rheumatoid arthritis therapy results of surveys. Arthritis Rheum 2000;43:464-465.
26. Weinblatt ME, Polisson R, Blotner SD, et al: The effects of drug therapy on radiographic progression of rheumatoid arthritis. Results of 36 week randomized trial comparing methotrexate and auranofin. Arthritis Rheum 1993; 36(5):613 -619.
27. Menninger H, Herborn G, Sander O, et al: A 36 month comparative trial of methotrexate and gold sodium thiomalate in the treatment of early active and erosive rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol 1998; (37):1060-1068.
28. Hamilton J, McInnes IB, Thomson EA, et al: Comparative study of intramuscular gold and methotrexate in a rheumatoid arthritis population from a socially deprived area. Ann Rheum Dis 2001;60:566- 572.
29. Rau R, Herborn G, Menninger H, et al: Progression in early erosive rheumatoid arthritis: a 12 month results from a ran-

- domized controlled trial comparing methotrexate and gold sodium thiomalate. *Br J Rheumatol* 1998; (37):1220-1226.
30. van der Borne BE, Landewé RB, Goci HS, et al: Cyclosporine A therapy in rheumatoid arthritis: only strict application of the guidelines for safe use can prevent irreversible renal function loss. *Rheumatology* 1999;(38):254-259.
 31. Van Jaarsveld CHM, Jacobs JWG, van der Veen MJ et al: Aggressive treatment in early rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2000;59:468-477.
 32. Suárez-Almazor ME, Belseck E, Shea BJ, et al: Antimalarials for treating rheumatoid arthritis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 4. Art N°:CD000959.
 33. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis 2002 Update American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. *Arthritis Rheum* 2002; 46(2):328-346.
 34. Chakravarty K, McDonald H, Pullar T, et al: BSR & BHRP guideline for disease-modifying anti-rheumatic drug therapy (DMARD) in consultation with the British Association of Dermatologists. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group in association with the British Association of Dermatologists (BAD). *Rheumatology (OXFORD)* 2008;47(6):924-925.
 35. GUIPCAR 2007: Guía de práctica clínica para el manejo de la Artritis Reumatoidea (Sociedad Española de Reumatología 2007). www.ser.es/contenidos_practicaclinica/guias_practica_clinica/GUICAR.html.
 36. Koppenburg M, Breedveld F, Terwiel JPH, et al: Minocycline in active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37(5):629-636.
 37. O'Dell JR, Blakely KW, Mallek JA, et al: Treatment of early seropositive rheumatoid arthritis: a two-year, double-blind comparison of minocycline and hydroxychloroquine. *Arthritis Rheum* 2001;44(10):2235-2241.
 38. Tilley BC, Alarcon Segovia G, Heyse SP, et al: Minocycline in rheumatoid arthritis: A 48-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 1995;122:81-89.
 39. Csuka ME, Carrera GF, Mc Carty DJ: Treatment of intractable Rheumatoid Arthritis with combined cyclophosphamide, azathioprine and hydroxychloroquine. *JAMA* 1986;255:2315-2319.
 40. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al: Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52(11):3381-3390.
 41. Verstappen SM, Jacobs JW, van der Veen MJ. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. *Computer Assisted Management in Early rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial)*. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1446-1449.
 42. Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, et al: Bioavailability of Higher Dose Methotrexate Comparing Oral and Subcutaneous Administration in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:645-648.
 43. Brooks PJ, Spruiel WJ, Parish RC, et al: Pharmacokinetics of methotrexate administered by intramuscular and subcutaneous injection in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990;33(1):91-94.
 44. Jundt JW, Browne BA, Fiocco GP, et al: A comparison of low dose methotrexate bioavailability: oral solution, oral tablet, subcutaneous and intramuscular dosing. *J Rheumatol* 1993;20(11):1845-1849.
 45. Hamilton RA, Kremer JM. Why intramuscular methotrexate may be more efficacious than oral dosing in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1997;36(1):86-90.
 46. Ortiz Z, Shea B, Suárez Almazor M, Moher D, Wells G, et al: Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, Issue 4. Art. No.:CD000951.
 47. van Ede AE, Laan RFJM, Rood MJ, et al: Effect of Folic acid and Folinic Acid Supplementation on the Toxicity and Efficacy of Methotrexate in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44(7):1515-1524.
 48. Morgan SL, Baggott JE, Vaughn WH, et al: Supplementation with folic acid during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: a double blind placebo controlled trial. *Ann Rheum* 1994;121:833-841.
 49. Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, et al: Concomitant Leflunomide Therapy in Patients with Active Rheumatoid Arthritis despite Stable Doses of Methotrexate. *Ann Intern Med* 2002;137:726-733.
 50. Mladenovic V, Domljan Z, Rozman B, et al: safety and effectiveness of Leflunomide in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38(1):1595-1603.
 51. Poór G, Strand V. Efficacy and safety of Leflunomide 10 mg versus 20 mg once daily in patients with active rheumatoid arthritis: multinational double-blind, randomized trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Jun;43(6):744-749.
 52. Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, et al: Randomized comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early Rheumatoid Arthritis. *Lancet* 1997;350:309-318.
 53. Primer consenso latinoamericano sobre el tratamiento farmacológico de la artritis reumatoidea. Asociaciones reumatológicas latinoamericanas de la liga panamericana de asociaciones de reumatología (Pan-American League of Associations for Rheumatology, PANLAR) y el Grupo Latinoamericano de Estudios de Artritis Reumatoide (GLADAR). *Rheumatology* 2006;45 Suppl 2, en español.
 54. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, et al: Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulphasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med* 1996;334:1287-1291
 55. Çalgüneri M, Pay S, Çaliskaner Z, et al: Combination therapy versus monotherapy for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheum* 1999;17:699-704.
 56. Allaart CF, Breedveld C, and Dijkmans BA. Treatment of Recent-Onset Rheumatoid Arthritis: lessons from the BeSt Study. *J Rheumatol* 2007;34 Suppl 80:25-33.
 57. Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, et al: Systematic Re-

- view: comparative Effectiveness and Harms of Disease- Modifying Medications for Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med* 2008;148:1-12.
58. Dougados M, Combe B, Cantogrel A, et al. Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomized controlled double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and MTX compared with single components. *Ann Rheum Dis* 1999;58:220-225.
 59. Hetland ML, Stengaard-Pedersen K, Junker P, et al: Combination treatment with methotrexate, cyclosporine and intraarticular betamethasone compared with methotrexate and intraarticular betamethasone in early active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:1401-1409.
 60. O'Dell JR, Leff R, Paulsen G, et al: Treatment of Rheumatoid Arthritis with Methotrexate and Hydroxychloroquine, Methotrexate and Sulphasalazine, or a Combination of the Three Medications. *Arthritis Rheum* 2002;46(5):1164-1170.
 61. Korpela M, Laasonen L, Hannonen P, et al: Retardation of Joint Damage in Patients with Early Rheumatoid Arthritis by Initial Aggressive Treatment With Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. *Arthritis Rheum* 2004;50(7):2072-2081.
 62. Mottonen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, et al: Comparison of combination therapy with single drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Lancet* 1999;353:1568-1573.
 63. Mottonen T, Hannonen P, Korpela M, et al: Delay to Institution of Therapy and Induction of Remission Using Single-Drug or Combination-Disease-Modifying Antirheumatic Drug Therapy in Early Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46(4):894-898.
 64. Stein CM, Pincus T, Yocum D, et al: Combination treatment of severe rheumatoid arthritis with cyclosporine and methotrexate for forty-eight weeks. *Arthritis Rheum* 1997;40(10):1843-1851.
 65. Stein CM, Pincus T: Combination treatment of rheumatoid arthritis with cyclosporine and methotrexate. *Clin Exp Rheum* 1999;17(Suppl 18):S47-52.
 66. Tugwell P, Pincus TH, Yocum D, et al: Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995;333:137-141.
 67. Rau R, Schleusser B, Herborn G, et al: Long term combination therapy of refractory and destructive rheumatoid arthritis with methotrexate (MTX) and intramuscular gold or other disease modifying antirheumatic drugs compared to MTX monotherapy. *J Rheumatol* 1998;25(8):1485-1492.
 68. Williams HJ, Ward JR, Reading JC, et al: Comparison of auranofin, methotrexate, and the combination of both in the treatment of rheumatoid. *Arthritis Rheum* 1992;35(3):259-269.
 69. López-Méndez A, Daniel WW, Reading JC, et al: Radiographic assessment of disease progression in rheumatoid arthritis patients enrolled in the cooperative systematic studies of the rheumatic diseases program randomized clinical trial of methotrexate, auranofin, or a combination of the two. *Arthritis Rheum* 1993;36:1364-1369.
 70. Willkens RF, Sharp JT, Stablein D, et al: Comparison of azathioprine, methotrexate, and the combination of the two in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38(12):1799-1806.
 71. Schoels M, Kapral T, Stamm T, et al: Step-up combination versus switching of non-biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: Results from a retrospective observational study. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1059-1065.
 72. van der Kooij SJ, Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YP, et al: Limited efficacy of conventional DMARDs after initial methotrexate failure in patients with recent onset rheumatoid arthritis treated according to the disease activity score. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1356-1362.
 73. Capell HA, Madhok R, Porter DR, et al: Combination therapy with sulphasalazine and methotrexate is more effective than either drug alone in patients with rheumatoid arthritis with a suboptimal response to sulphasalazine: results from the double-blind placebo-controlled MASCOT study. *Ann Rheum Dis* 2007;66:235-241.
 74. Kremer J, Genovese M, Cannon GW, et al: combination Leflunomide and Methotrexate (MTX) Therapy for Patients with Active Rheumatoid Arthritis Failing MTX Monotherapy: Open-Label Extension of a Randomized, Double- Blind, Placebo Controlled Trial. *J Rheumatol* 2004;31:1521-1531.
 75. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al: Adalimumab, a Fully Human Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody, for the Treatment of Rheumatoid Arthritis in Patients Taking Concomitant Methotrexate The ARMADA. *Arthritis Rheum* 2003;48(1):35-45.
 76. Lipsky P, van der Heijde DMFM, St Clair EW, et al: Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1594-1602.
 77. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska, et al: The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* 2006;54(5):1390-1400.
 78. Combe B, Codreanu C, Fiocco U, et al: Etanercept and sulphasalazine, alone and combined, in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving sulphasalazine: a double-blind comparison. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1357-1362.
 79. Dougados M, Emery P, Lemmel EM, et al: When a DMARD fails, should patients switch to sulphasalazine or add sulphasalazine to continuing Leflunomide? *Ann Rheum Dis* 2005;64:44-51.
 80. Landewe RB, Boers M, Verhoeven AC, et al: COBRA Combination therapy in patient with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002.46(2): 347-356.
 81. Verschuereen P, Esselens G, Westhovens R: Daily practice effectiveness of a step-down treatment in comparison with a tight step-up for early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2008; 47:59-64.
 82. Grigor C, Capell H, Stirling A, et al: Effect of treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single blind randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9430):263-269.

83. Bijlsma JW, Weinblatt ME: Optimal use of methotrexate: the advantages of tight control. *Ann Rheum Dis* 2007;66(11):1409-1410.
84. ten Wolde S, Breedveld FC, Hermans J, et al: Randomized placebo controlled study of stopping second line drugs in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1996;347:347-352.
85. Carpenter MT, West SG, Vogelgesang SA, et al. Postoperative joint infections in rheumatoid arthritis patients on methotrexate therapy. *Orthopedics* 1996;19(3):207-210.
86. Grennan DM, Gray J, Loudon J, et al: Methotrexate and early postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopaedic surgery. *Ann Rheum Dis* 2001;60:214-217.
87. Jain A, Witbreuk M, Ball C, Nanchahal J: Influence of steroids and methotrexate on wound complications after elective rheumatoid hand and wrist surgery. *J Hand Surg [Am]* 2002;27(3):449-455.
88. Murata K, Yasuda T, Ito H, et al: Lack of increase in postoperative complications with low-dose methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopedic surgery. *Mod Rheumatol* 2006;16(1):14-9.
89. Perhala RS, Wilke WS, Clough JD, et al: Local infectious complications following large joint replacement in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate versus those not treated with methotrexate. *Arthritis Rheum* 1991; 34(2):146-152.
90. Sany J, Anaya JM, Canovas F, et al: Influence of methotrexate on the frequency of postoperative infectious complications in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993;20(7):1129-1132.
91. Bridges SL, Lopez-Mendez A, Han KH, et al: Should methotrexate be discontinued before elective orthopedic surgery in patients with rheumatoid arthritis? *J Rheumatol* 1991;18(7):984-988.
92. Up to date version 15.3. DMAR: Drug information
93. Ostensen M, Khamashta M, Lockshin M, et al: Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther* 2006;8:209.
94. Lewden B, Vial T, Elefant E, et al: French Network of Regional Pharmacovigilance Centers. Low dose methotrexate in the first trimester of pregnancy: results of a French collaborative study. *J Rheumatol* 2004;31(12): 2360-2365.
95. Johns DG, Rutherford LD, Leighton PC, et al: Secretion of methotrexate into human milk. *Am J Obstet Gynecol* 1972;112:978.
96. Sau A, Clarke S, Bass J, et al: Azathioprine and breastfeeding: is it safe? *BJOG*. 2007 ;114(4):498-501. Epub 2007.
97. Canadian Rheumatology Association: Canadian Consensus Conference on hydroxychloroquine. *J Rheumatol* 2002;27:2919.
98. Parke A, West B: Hydroxychloroquine in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1996;23(10):1715-1718.
99. Clowse ME, Magder L, Witter F, et al: Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum* 2006;54(11):3640-3647.
100. Buchanan NM, Toubi E, Khamashta MA, et al: Hydroxychloroquine and lupus pregnancy: review of a series of 36 cases. *Ann Rheum Dis* 1996;55:486-488.
101. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Duhaut P, et al: Safety of Hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases: a study of one hundred thirty-three cases compared with a control group. *Arthritis Rheum* 2003;48(11):3207-3211.
102. Petri M. Immunosuppressive drug use in pregnancy. *Autoimmunity* 2003;36(1):51-56.

Agentes Biológicos Anti Factor de Necrosis Tumoral Alfa (Anti-TNF α)

Resumen

- Los agentes biológicos anti-TNF α (Adalimumab, Etanercept, Infliximab) son recomendados para el tratamiento de pacientes con AR activa que no han respondido en un tiempo adecuado (3 a 6 meses) al tratamiento con metotrexato (MTX) solo, a dosis máximas de hasta 25 mg/semana o combinado con otra DMAR o que han presentado intolerancia a las mismas.

(Cabe destacar que no es necesario que un paciente con AR activa deba recibir diferentes cursos de otras drogas modificadoras de la AR [DMAR] [sulfasalazina, hidroxicloroquina, leflunomida, etc.] antes de iniciar un agente anti-TNF).

- La indicación NO debe estar limitada solamente al paciente que tiene un DAS28 ≥ 5.1 debido a que existen pacientes con actividad persistente de la enfermedad que no alcanzan dicho valor.
- Teniendo en cuenta su elevado costo, los agentes biológicos deberán ser considerados como drogas de primera elección únicamente en aquellos pacientes que presenten contraindicación formal para las DMAR.
- Los agentes anti-TNF pueden ser agregados o bien reemplazar al tratamiento con DMAR preexistentes, recordando que la combinación de estos agentes biológicos con MTX aumenta la eficacia terapéutica.
- No hay evidencia de que alguno de los agentes anti-TNF α deba usarse primero que otro, como tampoco hay evidencias de que uno de ellos sea superior, ya que no existen estudios que comparen estas drogas entre sí.
- El tratamiento con anti-TNF debe continuarse solo si se logra una respuesta adecuada a los 6 meses de iniciado el tratamiento, considerando "respuesta adecuada" a una mejoría del DAS28 ≥ 1.2 con respecto al basal, o bien a una evidente progresión radiológica medida por score.
- En aquellos pacientes que logran alcanzar la remisión, no se recomienda suspender el agente biológico, ya que los síntomas reaparecen en la mayoría de los casos.
- Los agentes anti-TNF α no deben ser utilizados en pacientes con infecciones agudas, crónicas activas, en pacientes con insuficiencia cardíaca grado III y IV, y en aquellos con antecedentes de enfermedades desmielinizantes.

Introducción

En los últimos años, se han desarrollado medicamentos basándose particularmente en el entendimiento del rol de diferentes factores o mediadores del proceso inflamatorio. Se sabe que el **factor de necrosis tumoral alfa** (TNF α) es una de las principales citoquinas que inicia y mantiene la inflamación en la evolución de la AR, por lo cual la inhibición de ésta ha representado un interesante objetivo terapéutico.

En la actualidad existen tres agentes anti-TNF aprobados por las agencias regulatorias de medicamentos para el tratamiento de la AR: etanercept, adalimumab e infliximab.

La indicación, el uso y el monitoreo de estos agentes requiere de un médico reumatólogo con amplia experiencia en el diagnóstico, evaluación, tratamiento y seguimiento a largo plazo de pacientes con AR.

Estrategia de búsqueda para la identificación de estudios sobre eficacia y seguridad de los anti-TNF α .

Se realizaron búsquedas de estudios clínicos randomizados

y controlados en las siguientes bases de datos: PubMed, LILACS, Cochrane.

PubMed

Palabras clave: **rheumatoid arthritis, anti-TNF, etanercept, adalimumab, infliximab.**

Search rheumatoid arthritis and anti-TNF	754
Search rheumatoid arthritis and anti-TNF	
Limits: Humans, Randomized Controlled Trial, All Adult: 19+ years	26
Search "TNFR-Fc fusion protein "[Substance Name] AND "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh]	
Limits: Humans, Randomized Controlled Trial, All Adult: 19+ years	54
Search "infliximab "[Substance Name] AND "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh]	
Limits: Humans, Randomized Controlled Trial, All Adult: 19+ years	47
Search "adalimumab "[Substance Name] AND "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh]	
Limits: Humans, Randomized Controlled Trial, All Adult: 19+ years	17

Por título: se seleccionaron 31 artículos de los 54 hallados de Etanercept, 26 de 47 de Infliximab y 13 de 15 de Adalimumab.

Por abstract se seleccionaron 8 de los 31 de Etanercept, 8 de los 26 de Infliximab y 7 de Adalimumab.

Cochrane

Por títulos, abstract o palabras clave en "The Cochrane Central Register of Controlled Trials"

40/503826 "rheumatoid arthritis and anti-TNF"	
25/503826 "rheumatoid arthritis and adalimumab"	(9)
53/503826 "rheumatoid arthritis and infliximab"	(29)
63/503826 "rheumatoid arthritis and etanercept"	(17)

Por títulos, abstract o palabras clave en "The Cochrane Database of Systematic Reviews"

2/4941 "rheumatoid arthritis and infliximab"
1/4941 "rheumatoid arthritis and adalimumab"
1/4941 "rheumatoid arthritis and etanercept"

LILACS

Rheumatoid arthritis and anti-TNF	
Límites humanos, adultos	8
Rheumatoid arthritis and infliximab	1
Rheumatoid arthritis and etanercept	2
Rheumatoid arthritis and adalimumab	0
Eliminados por títulos	6
Eliminados por abstract	2

Se eliminaron artículos que se repetían en las tres bases de datos, quedando en total para ser leídos y analizados: **10 Etanercept, 7 Adalimumab, 8 Infliximab.**

A) INFLIXIMAB

De los 8 artículos encontrados para Infliximab, dos se descartaron por ser subanálisis del estudio **ATTRACT**.

Infliximab en AR temprana

Estudios	Métodos	Pacientes	Tratamiento	Desenlace	NE
Maini 1999 ¹ ATTRACT	Randomizado doble ciego, controlado (RC) Duración: 30 semanas Financiación: Centocor	AR activa (>6 l y >6D) MTX ≥12.5 mg Total 428	Grupo 1: MTX + placebo (88) Grupo 2: MTX + IFX 3 mg/kg cada 8 semanas (86) Grupo 3: MTX + IFX 3 mg/kg cada 4 semanas (86) Grupo 4: MTX + IFX 10 mg/kg cada 8 semanas (87) Grupo 5: MTX + IFX 10 mg/kg cada 4 semanas (81)	ACR 20, 50, 70 Eventos adversos HAQ	1
Lipsky 2000 ²	Extensión a 54 semanas	50% MTX discontinuo 21% combinación Principal causa falta de eficacia (36% vs. 12%)	Igual	ACR 20, 50, 70 Eventos adversos HAQ Rx	1
Maini 2004 ³	Extensión a 102 semanas semiabierto	Total 259	Igual	ACR20, HAQ, SF-36, Rx, Eventos adversos	1
Westhoven 2006 ⁴ START	RC Duración: 22 semanas con extensión a 54 semanas Financiación: Centocor	AR activa a pesar de MTX con o sin otra DMAR	MTX + placebo (363) MTX + IFX 3 mg/kg (360) (permitido escalada de dosis) MTX + IFX 10 mg/kg (361)	Incidencia de infecciones serias a la semana 22	1

Infliximab en AR establecida

Estudios	Métodos	Pacientes	Tratamiento	Desenlace	NE
St Clair 2004 ⁵ ASPIRE	Randomizado, doble ciego, controlado con placebo multicéntrico. Duración: 54 semanas ciego	AR >3meses y <3años Cualquier DMAR previa Sin MTX previo	MTX + placebo (282) MTX + INF 3 mg/kg (359) MTX + INF 6 mg/kg (363)	ACR-N ACR20, 50, 70 DAS28 Rx HAQ Eventos adversos	1
Quinn 2005 ⁶	Randomizado, doble ciego, controlado con placebo multicéntrico. Duración: 54 semanas ciego, 24 meses abierto	AR <12 meses Sin DMAR previas	MTX + placebo (10) MTX + IFX 3 mg/kg (10)	RMN 14 semanas RMN 54 semanas Rx, ACR, DAS28 HAQ	1
Yvonne 2007 ⁷ BeSt	Randomizado controlado, multicéntrico	AR <2 años Sin DMAR previa	- Monoterapia secuencial - Step up combinación - Combinación de inicio + prednisona - Combinación con IFX	HAQ Rx ACR	1

B) ETANERCEPT

De los 10 estudios seleccionados, dos se eliminaron por ser fase II.

Etanercept en AR temprana

Estudios	Métodos	Pacientes	Tratamiento	Desenlace	NE
Barthon 2000 ⁸ ERA	Randomizado doble ciego, placebo controlado Duración:12 meses	654 AR activa <3 años Sin MTX previo	ETN 10 mg/2 semanas (208) ETN 25 mg/2 semanas (207) MTX (217)	ACR-N a los 6 meses ACR 20, 50, 70 Rx a 12 meses Seguridad	1
Genovese 2002 ⁹ ERA a 2 años	Segunda fase del ERA abierta manteniendo los tratamientos asignados en la fase anterior	Total de pacientes (512)	igual	ACR 20, 50, 70 HAQ Rx Seguridad	1 para Rx

Etanercept en AR establecida

Estudios	Métodos	Pacientes	Tratamiento	Desenlace	NE
Klareskog 2004 ¹⁰ TEMPO	Randomizado doble ciego, controlado con MTX Duración: 52 semanas	Pacientes AR (686) >6 meses <20 años Resistente al menos 1 DMAR y estar sin MTX al menos 6 meses antes del estudio, sin antecedente de falta de rta ni intolerancia	ETN + MTX (231) MTX + placebo (228) ETN + placebo (223)	ACR-N 24 semanas ACR 20, 50, 70 Rx HAQ Seguridad	1
van der Heijde 2006 ¹¹	Igual	Igual	Igual	HAQ Calidad de vida	1
van der Heijde 2006 ¹² TEMPO a 2 años	Extensión	(503)	Igual	ACR 20, 50, 70 Rx HAQ Seguridad	1

C) ADALIMUMAB

Tres de los 7 estudios seleccionados se eliminaron por ser fase I y II.

Adalimumab en AR establecida y temprana

Estudios	Métodos	Pacientes	Tratamiento	Desenlace	NE
Weinblatt 2003 ¹³ ARMADA	Randomizado, doble ciego, placebo controlado 24 semanas Financiación: Abbot	271 pacientes con AR activa (>9 dolorosas >6 inflamadas) a pesar de tto con MTX	ADA 20, 40, 80 mg c/2 semanas + MTX Placebo + MTX (12.5-25mg)	ACR 20 semana 24 ACR 50, 70	1
Keystone 2004 ¹⁴	Randomizado, doble ciego, placebo controlado 52 semanas	619 pacientes con AR activa (>9 dolorosas >6 inflamadas) a pesar de tto con MTX	ADA 40 mg c/ 2 semanas o 20 semanas + MTX placebo + MTX (12.5-25mg)	ACR 20 semana 24 ACR 50, 70 RX HAQ semana 52	1
Furst 2003 ¹⁵ STAR	Randomizado, doble ciego, placebo controlado 24 semanas	636 pacientes >9 dolorosas >6 inflamadas (68)	ADA 40 mg c/ 2 semanas o placebo Continúan con DMAR	Seguridad ACR	1
Breedvelt 2006 ¹⁶ PREMIER	Randomizado, doble ciego, placebo controlado 2 años	799 pacientes AR < años. Sin DMAR previa (MTX)	ADA + MTX ADA solo MTX solo	ACR 50 al año Rx al año ACR 20 50 70 90 a 2 años DAS28 HAQ	1

La eficacia y seguridad de los agentes anti-TNF infliximab, etanercept, adalimumab ha sido revisada en los estudios anteriormente descritos, concluyéndose que:

Infliximab (IFX)

- **IFX + MTX** es eficaz tanto a corto como a largo plazo en criterios de eficacia ACR (Colegio Americano de Reumatología) 20, 50 y 70 para AR temprana y establecida. Nivel de evidencia I
- **IFX + MTX** mejora significativamente la evolución radiológica y capacidad funcional al cabo de 54 y 102 semanas. Nivel de evidencia I
- A pesar que la dosis 3 mg/kg fue menos eficaz que 10 mg/kg, esto sólo alcanzó diferencias estadísticamente significativas en ACR 50 (**ATTRACT**), por lo cual recomendamos iniciar siempre con 3 mg/kg. Nivel de evidencia V
- En el estudio **ASPIRE**, no hubo diferencias significativas en las variables de eficacia clínica ACR ni en la evolución radiológica entre las dosis de 3 mg/kg y 6 mg/kg, excepto en ACR 90. Nivel de evidencia I
- Infliximab se asoció con un aumento significativo en la incidencia de infecciones serias, especialmente neumonía (**ASPIRE**). Nivel de evidencia I
- En el estudio **START**, la dosis inicial de 10 mg/kg aumentó el riesgo de infecciones serias comparado con 3 mg. La dosis inicial de 3mg/kg con escalada en la dosis no aumentó el riesgo de infecciones serias.

Etanercept (ETN)

- Aunque a los 6 meses **etanercept monoterapia** fue significativamente más eficaz en alcanzar respuesta clínica y disminución de progresión radiológica comparado con MTX en AR temprana, al año fue clínicamente comparable (**ERA**). Nivel de evidencia I
- Sin embargo, a los 2 años, etanercept fue significativamente más eficaz que MTX en alcanzar respuesta clínica ACR 20, disminución de progresión radiológica y mejoría de la capacidad funcional (**ERA 2 años**). Nivel de evidencia I
- La **Combinación** mejora significativamente la respuesta clínica, evolución radiológica y capacidad funcional comparada con monoterapia tanto a corto como a largo plazo (**TEMPO**). Nivel de evidencia I
- Etanercept es un tratamiento bien tolerado. El efecto adverso más frecuente es la reacción en el sitio de in-

yección. No se observó aumento de infecciones serias en estos ensayos controlados. Nivel de evidencia I

Adalimumab (ADA)

- **ADA + MTX** fue significativamente superior que la monoterapia en términos de eficacia clínica, disminución de progresión Rx y mejoría de la capacidad funcional en el tratamiento de la AR, tanto de inicio como de larga evolución (**ARMADA, PREMIER**). Nivel de evidencia I
- **ADA en monoterapia** retarda significativamente la progresión radiológica en pacientes con AR de inicio, sin tratamiento previo con MTX comparado a MTX solo. Sin embargo, la respuesta ACR fue comparable entre las dos ramas de monoterapia (**PREMIER**). Nivel de evidencia I
- **ADA + otras DMAR** distintas a MTX es también eficaz y seguro (**STAR**). Nivel de evidencia I
- La combinación (**ADA + MTX**) se asoció con mayor incidencia de infecciones serias comparado con placebo en un solo estudio.

Los tres anti-TNF α han mostrado eficacia clínica, funcional y radiológica con buen perfil de seguridad tanto en la AR temprana como en la establecida con falla previa o no a metotrexato.

La combinación de estos agentes biológicos con MTX aumenta la eficacia terapéutica¹⁻¹⁶. Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A

- No hay evidencia que alguno de los agentes bloqueantes del TNF deba usarse primero que otro, como tampoco hay evidencias de que uno de ellos sea superior a otro, ya que no existen estudios que comparen estas drogas entre sí.^{17,18}

Indicaciones de tratamiento con agentes biológicos

- Los agentes biológicos son recomendados para el tratamiento de pacientes con AR activa que no han respondido en un tiempo adecuado (3 a 6 meses) al tratamiento con metotrexato solo a dosis máximas de hasta 25 mg/semana o combinado con otra DMAR o que han presentado intolerancia a las mismas.^{1-16,19} Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A

Cabe destacar que no es necesario que un paciente con AR activa deba recibir diferentes cursos de otras DMAR (sulfasalazina, hidroxicloroquina, leflunomida, etc.) antes de iniciar un agente anti-TNF.

- La indicación NO debe estar limitada solamente al paciente que tiene un DAS ≥ 5.1 debido a que existen pacientes con actividad persistente de la enfermedad que no alcanzan dicho valor. Grado de recomendación C
- Teniendo en cuenta su elevado costo, los agentes biológicos deberán ser considerados como drogas de primera elección únicamente en aquellos pacientes que presenten contraindicación formal para las DMAR.
- Los agentes anti-TNF pueden ser agregados o bien reemplazar al tratamiento con DMAR preexistentes, recordando que la combinación de estos agentes biológicos con MTX aumenta la eficacia terapéutica. En aquellos pacientes que presenten intolerancia y/o contraindicación a MTX, ETN o ADA como monoterapia son las opciones adecuadas. Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A

Dosis e intervalos recomendados

Los agentes anti-TNF α que están actualmente en el mercado argentino, sus dosis y formas de administración se detallan a continuación:

Etanercept: 25 mg por vía subcutánea dos veces por semana o 50 mg una vez por semana.

Infliximab: infusión endovenosa lenta, en dosis de 3 mg/kg a 10 mg/kg diluido en 500 ml de solución fisiológica, a pasar en dos horas. Se efectúa al inicio del tratamiento, luego en la semana 2 $^{\circ}$ y 6 $^{\circ}$ y posteriormente cada 8 semanas.

Adalimumab: 40 mg por vía subcutánea cada dos semanas.

Conducta frente a la falla terapéutica

A pesar de las evidencias de efectividad clínica antes mencionadas, ésta no se consigue en todos los pacientes o la misma puede ser de grado insuficiente como para justificar la continuidad de este tratamiento.

- El tratamiento con anti-TNF α se debe continuar sólo si se logra una respuesta adecuada a los 6 meses de iniciado el tratamiento. Grado de recomendación C
- Se considera respuesta adecuada a un mejoría del DAS28 ≥ 1.2 con respecto al basal.
- En aquellos casos en que no se logra este objetivo con las dosis usuales mencionadas previamente, no se reco-

mienda aumentar la dosis de ETN a 100 mg/sem²⁰ Nivel de evidencia I, Grado de Recomendación E o ADA 40 mg/sem¹⁶. Nivel de evidencia III, Grado de recomendación B.

Por el contrario, el aumento de la dosis con IFX sí parece ser efectivo²¹⁻²³. Nivel de evidencia III, Grado de recomendación B

Actualmente no existen datos que permitan decidir cuál es la mejor alternativa terapéutica tras el fracaso al primer anti-TNF, si se debe cambiar a un segundo anti-TNF α o pasar a bloquear otra vía patogénica, como la inhibición de la coestimulación de linfocito T (abatacept), o la depleción de linfocitos B CD20 (rituximab).

- Un 2 $^{\circ}$ ó 3 $^{\circ}$ anti-TNF α parece ser eficaz y bien tolerado en pacientes que presentaron falta de respuesta o intolerancia a un 1 $^{\circ}$ anti-TNF α ²⁴⁻³². Nivel de evidencia III, Grado de recomendación B
- Sin embargo, los que discontinuaron el 1 $^{\circ}$ anti-TNF α por ineficacia o evento adverso tienen 2 veces más posibilidad de suspender el 2 $^{\circ}$ por la misma causa³³.
- Tanto abatacept como rituximab mostraron ser eficaces en pacientes con falta de respuesta a un anti-TNF α Nivel de evidencia I, sin embargo no existen estudios que comparen estos con un 2 $^{\circ}$ anti-TNF α ^{34,35}.
- Rotar a Rituximab mostró ser más efectivo que el cambio a un 2 $^{\circ}$ anti-TNF α en un estudio poblacional no controlado³⁶. Nivel de evidencia III

En aquellos pacientes que logran alcanzar la remisión, no se recomienda suspender el agente biológico, ya que los síntomas de la artritis reaparecen en la gran mayoría de los casos.

Existe evidencia en pacientes con AR de reciente comienzo sin tratamiento con DMAR previas, que luego de lograr la remisión sostenida con MTX + INF, se puede mantener la respuesta con MTX solo (prolongación estudio BeSt)^{6,37,38}. Nivel de evidencia III, Grado de recomendación B

- Los expertos recomiendan espaciar el intervalo entre dosis en aquellos que alcanzaron y mantuvieron la remisión completa por al menos un año. Nivel de evidencia IV, Grado de recomendación C

Monitoreo

Con el fin de conocer el estado basal del paciente y como referencia para monitorear posibles eventos adversos relacionados a los agentes biológicos se aconseja:

1. Hemograma completo, hepatograma, serología para virus de inmunodeficiencia humana (HIV), hepatitis

B y C, autoanticuerpos como antinucleares (ANAs), antidesoxirribonucleico (anti-ADN), anticardiolipinas (acl) y test de embarazo.

El laboratorio de rutina se debe realizar al inicio cada 4 semanas para detectar posibles eventos idiosincrásicos y cada 3 a 4 meses como control de seguimiento aún en aquellos pacientes sin síntomas ni signos de eventos adversos.

2. Radiografía de tórax y derivado proteico purificado (PPD) tomando como valor de corte 5 mm de pápula. El antecedente de vacunación con BCG no debe tenerse en cuenta para la lectura de la PPD.
3. Electrocardiograma (ECG) y examen cardiológico. En aquellos pacientes con sospecha o factores de riesgo para insuficiencia cardíaca, se recomienda la realización de ecocardiograma bidimensional con el fin de evaluar la fracción de acortamiento miocárdico.
4. Cuidadosa evaluación de signos y síntomas de infecciones oportunistas fuera de la TBC, y posibles signos neurológicos que pudieran atribuirse a enfermedad desmielinizante.

Eventos adversos y situaciones especiales

Los datos existentes acerca de la seguridad de la terapia biológica en el tratamiento de la AR proceden de estudios controlados (EC) así como de una amplia experiencia en la práctica clínica. No obstante, con los tres fármacos se han observado algunos efectos secundarios serios y/o inesperados (enfermedades infecciosas, linfoproliferativas, autoinmunes y desmielinizantes) y existe aún insuficiente información sobre la seguridad a largo plazo.

La información sobre la seguridad a largo plazo proviene de:

- Extensiones abiertas de EC previos.
- Comunicación de los eventos adversos observados por los médicos.
- Estudios observacionales prospectivos: creación de bases de datos de biológicos en diferentes países.

Infecciones

Las infecciones asociadas al uso de terapia biológica continúa siendo motivo de preocupación.

Hay cierta evidencia de que las infecciones no graves aumentan ligeramente (RR: 2) cuando los pacientes reciben anti-TNF α ³⁹. No se ha encontrado aumento del riesgo de infecciones serias, comparado con pacientes tratados con DMAR, en los Registros Nacionales del Reino Unido^{40,41}

y Suecia⁴²; en cambio, en el Registro Biológico Alemán el riesgo relativo de infección grave fue dos veces mayor⁴³.

En otros trabajos sólo se observó un aumento de infecciones de piel, partes blandas⁴⁰ y también infecciones pulmonares³⁹.

El uso concomitante de glucocorticoides se asoció con aumento de infecciones, en forma dosis dependiente⁴⁴.

Es necesario un alto nivel de sospecha de infección y pesquisa permanente de las mismas en pacientes tratados con anti-TNF α , debido a la disminución de los síntomas que indican infección en los mismos⁴⁵. Nivel de evidencia III, Grado de recomendación B

Hepatitis B y C

La presencia de hepatitis B o C no impide el uso de anti-TNF α , sin embargo se recomienda realizar monitoreo de hepatitis presente o pasada y en caso de infección, medir carga viral.

Debido a que el tratamiento con anti-TNF α podría reactivar o agravar la enfermedad producida por virus de hepatitis B⁴⁶, se recomienda el uso concomitante de lamivudina y el seguimiento con determinaciones séricas de transaminasas hepáticas y carga viral⁴⁷⁻⁴⁹.

En caso de infección nueva por virus de hepatitis B durante el tratamiento con anti-TNF α , está indicado suspender dicho tratamiento y realizar tratamiento con lamivudina.

El tratamiento con anti-TNF α parece ser seguro durante la infección con virus de hepatitis C⁵⁰⁻⁵², por lo cual los pacientes con hepatitis C no requieren tratamiento antiviral concomitante; sin embargo deben utilizarse con precaución y controles estrictos. Nivel de evidencia IV/ V, Grado de recomendación C

HIV

Los efectos de la terapia anti-TNF α en pacientes HIV no son conocidos, pues los datos existentes son muy limitados⁵³⁻⁵⁶.

Se recomienda solicitar serología para HIV en todo paciente antes de iniciar tratamiento con terapia biológica y contraindicar su uso. Nivel de evidencia V, Grado de recomendación C

Tuberculosis (TBC)

La incidencia de reactivación de una tuberculosis latente es mayor en los primeros 12 meses de tratamiento con agente biológicos, por lo que se debe estar particularmente alerta durante dicho período.

Todo paciente que va a comenzar tratamiento debe ser evaluado a fin de detectar la existencia de TBC activa o latente mediante examen físico, y un cuidadoso interrogatorio de sus antecedentes personales, familiares y de posibles contactos con TBC.

El tratamiento profiláctico con isoniacida se debe indicar en todos los pacientes que presenten alguna de las siguientes características:

- PPD ≥ 5 mm.
- Radiografía de tórax anormal compatible con TBC previa.
- Historia previa de antecedentes y/o contacto con la enfermedad.

Nivel de evidencia II, Grado de recomendación B

No está claro cuánto tiempo antes del inicio del anti-TNF α debe iniciarse la profilaxis. Debido a la falta de consenso, el tratamiento puede iniciarse luego de un mes de quimioprofilaxis o comenzar ambos tratamientos simultáneamente.

Se suspenderá el tratamiento si se sospecha TBC activa hasta que el diagnóstico sea descartado, o la infección haya sido tratada de acuerdo con las pautas habituales. Nivel de evidencia V, Grado de recomendación C

La realización de PPD en el tratamiento crónico con anti-TNF α (más allá del año) sólo debe realizarse ante la evidencia de un posible contacto o situación clínica que justifique la sospecha de TBC.

Parasitosis, micosis crónicas, infecciones oportunistas

No existe consenso en cuanto a la conducta a seguir en las parasitosis crónicas, tales como la enfermedad de Chagas, o las infecciones micóticas, probablemente debido a su baja incidencia^{57,58}. Si un paciente presenta fiebre durante el tratamiento con biológicos, se debe considerar la posibilidad de infecciones por agentes oportunistas. Nivel de evidencia IV, Grado de recomendación C

Embarazo

Ante el deseo de embarazo o embarazo en curso, se debe suspender el tratamiento con terapia biológica, ya que hasta la actualidad no hay suficiente información sobre la seguridad de los anti-TNF α durante el embarazo y la lactancia⁵⁴⁻⁶⁴. Nivel de evidencia IV, Grado de recomendación C

Si bien la tasa de complicaciones fetales no parece ser mayor que la esperada para la población general, se han reportado casos de Síndrome de VATER (displasia renal,

agenesia u otra malformación renal, cardiopatías congénitas, defectos en los cuerpos vertebrales, malformaciones traqueo-esofágicas, estenosis anal, etc.).

Vacunación

Los pacientes con AR tienen indicación de vacunación con influenza y neumococo por ser una enfermedad crónica⁶⁵. Estas vacunas resultaron ser seguras y eficaces en pacientes en tratamiento con anti-TNF α , siendo las tasas de respuesta a las mismas comparables a las de controles, si bien los títulos de anticuerpos fueron menores⁶⁶⁻⁶⁸. Nivel de evidencia II. Grado de recomendación B

Las vacunas a virus vivos atenuados están formalmente contraindicadas⁶⁹. Nivel de evidencia I, Grado de recomendación E

Cirugía

No está claro el riesgo de infección perioperatoria, ni cuánto tiempo antes de una intervención quirúrgica deben suspenderse estos fármacos⁷⁰⁻⁷³. Nivel de evidencia IV

Se aconseja suspender el biológico dos vidas y media antes si la cirugía es limpia y 5 vidas medias si la misma es contaminada. Nivel de evidencia V, Grado de recomendación C

Insuficiencia cardíaca. (ICC)

Dos estudios randomizados, controlados con placebo, en pacientes con insuficiencia cardíaca (**RENAISSANCE/RECOVER** y **ATTACH**) fallaron en demostrar reducción de la mortalidad y disminución del número de hospitalizaciones por ICC. Los pacientes tratados con anti-TNF presentaron además peor pronóstico funcional y esto fue dosis dependiente^{74,75}. Nivel de evidencia I

En dosis habituales, los bloqueantes anti-TNF no aumentan el riesgo de insuficiencia cardíaca⁷⁶. Nivel de evidencia III

En los pacientes sin falla cardíaca preexistente, el riesgo de insuficiencia cardíaca es menor en pacientes tratados con anti-TNF α ⁷⁷ y, por lo tanto, no requieren estudios cardiológicos previos. Nivel de evidencia III

En los pacientes con insuficiencia cardíaca clase I-II se aconseja ecocardiograma previo al tratamiento; en los pacientes con insuficiencia cardíaca clase III-IV está contraindicada la terapia con anti-TNF α . Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A

Patología pulmonar intersticial

En aquellos pacientes que presentan patología pulmonar intersticial, se debe estar alerta ante el empeoramiento de los síntomas, ya que se han comunicado casos de exacerba-

ción de la patología pulmonar intersticial preexistente⁷⁸⁻⁸⁰. Nivel de evidencia IV, Grado de recomendación C

Enfermedades desmielinizantes

Hasta que no se disponga de más datos con respecto a la relación entre anti-TNF α y enfermedades desmielinizantes, se debe evitar su uso en pacientes con patología desmielinizante previa, debido a que se han comunicado casos aislados de neuritis óptica, esclerosis múltiple y enfermedades desmielinizantes inespecíficas⁸¹. Nivel de evidencia IV, Grado de recomendación C

Patología neoplásica

Aún no está bien establecido si existe o no un aumento del riesgo total de cáncer en pacientes con AR tratados con inhibidores del TNF α . Hay que tener siempre en cuenta que en esta enfermedad, el riesgo de cáncer, especialmente de origen linfoproliferativo, es mayor y es difícil separar el riesgo propio de la enfermedad del relacionado con el tratamiento de la enfermedad.

Un metaanálisis de 9 estudios con INF y ADA, evidencia mayor riesgo de malignidad⁸².

Sin embargo, estudios de cohortes de pacientes incluidos en bases de datos de varios países no encuentran mayor riesgo de tumores sólidos en pacientes tratados con anti-TNF α ^{83,84}.

El único estudio que evaluó la posibilidad de desarrollar linfomas en pacientes con AR tratados con antagonistas del TNF α , no mostró aumento del riesgo al compararlo con el grupo control con AR⁸⁵.

En un estudio observacional de 13.869 pacientes realizado por Wolfe, se observó un aumento del riesgo de cáncer de piel, pero no de otros tumores sólidos o linfoproliferativos⁸⁶.

Son necesarios datos de seguimiento a largo plazo y con mayor número de pacientes para confirmar la existencia o no de una asociación de los agentes biológicos con el desarrollo de neoplasias.

Mientras tanto, se debe tener una extrema precaución al indicar estos fármacos cuando existe historia de neoplasias previas (o incluso no utilizarlos en estos casos), y advertir a los pacientes de que aún no se conoce el riesgo de cáncer asociado. Nivel de evidencia III, Grado de recomendación B

Psoriasis inducida por anti-TNF

Se han reportado casos de psoriasis nueva o exacerbación preexistente en pacientes en tratamiento con anti-TNF α , siendo la forma más frecuente la pustulosis palmoplantar⁸⁷⁻⁸⁹. Nivel de evidencia IV

Uveítis

Los episodios de uveítis no son mayores a los esperados para la población general^{90,91}. Nivel de evidencia IV

Bibliografía

1. Maini R, St Clair EW, Breedvelt FC et al: Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Estudio Group. *Lancet* 1999;354:1932-1939.
2. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW et al: Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Estudio Group. *N Engl J Med* 2000;343(22):1594-1602.
3. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al: Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004;50(4):1051-1065.
4. Westhovens R, Yocum D, Han J, et al for the START study group: The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities. *Arthritis Rheum* 2006;54(4):1075-1086.
5. St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS et al: Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50(11):3432-3443.
6. Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ, et al: Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: Result from a twelve-month randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52(1):27-35.
7. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF et al: Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis (the BeSt Estudio): a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2007;146:406-425.
8. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM et al: A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343(22):1586-1593.
9. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW et al: Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002;46(6):1443-1450.
10. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP et al: Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363(9410):675-681.
11. van der Heijde D, Klareskog L, Singh A, et al. Patient reported outcomes in a trial of combination therapy with etanercept and methotrexate for rheumatoid arthritis: the TEMPO trial. *Ann Rheum Dis* 2006;65(3):328-34.

12. van der Heijde D, Klareskog L, Rodríguez-Valverde V, et al: Comparison of Etanercept and Metotrexato, alone and combined, in the treatment of rheumatoid Arthritis. Two year clinical and radiographic result from the TEMPO Study. *Arthritis Rheum* 2006;54(4):1063-1074.
13. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al: Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate. The ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:33-45.
14. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, et al: Radiographic, clinical, and functional measures of treatment with Adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy. A randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:1400-1411.
15. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, et al: Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, and concomitant standard anti rheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: Result of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol* 2003;30:2563-2571.
16. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, et al: The PREMIER Study. A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus metotrexato alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous metotrexato treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54(1):26-37.
17. Fleischmann RM: Comparison of the Efficacy of Biologic Therapy for Rheumatoid Arthritis: Can the clinical trials be accurately compared? *Rheum D Clinics* 2007.Suppl 1:21-28.
18. Finckh A, Simard JF, Gabay C, Guerne PA, for the SCQM physicians: Evidence for differential acquired drug resistance to anti-tumour necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:746-752.
19. Primeras Guías Argentinas de Práctica Clínica en el tratamiento de la Artritis Reumatoidea, Sociedad Argentina de Reumatología Año 2004.
20. Johnsen AK, Schiff MH, Mease PJ, et al: Comparison of 2 doses of etanercept (50 vs 100 mg) in active rheumatoid arthritis: a randomized double blind study. *J Rheumatol.*2006;33:659-721.
21. Rahman MU, Strusberg I, Geusens P, et al: Double-blinded infliximab dose escalation in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1233-1238.
22. Ariza-Ariza R, Navarro-Sarabia F, Hernández-Cruz B, et al: Dose escalation of the anti-TNF-alpha agents in patients with rheumatoid arthritis. A systematic review. *Rheumatology* 2007;46:529-532.
23. Sidiropoulos P, Bertias G, Kritikos HD, et al: Infliximab treatment for rheumatoid arthritis, with dose titration based on the Disease Activity Score: dose adjustments are common but not always sufficient to assure sustained benefit. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(2):144-148.
24. Bennett AN, Peterson P, Zain A, et al: Adalimumab in clinical practice. Outcome in 70 RA, including comparison of patients with or without previous anti-TNF exposure. *Rheumatology* 2005;44(8):1026-1031.
25. Bombardieri S, Ruiz A, Fardellone P, et al: Effectiveness of adalimumab for rheumatoid arthritis in patients with a history of TNF-antagonist therapy in clinical practice. (ReAct). *Rheumatology* 2007;46:1191-1199.
26. Hjarde E, Ostergaard M, Podenphant J, et al: Do rheumatoid arthritis patients in clinical practice benefit from switching from infliximab to a second tumor necrosis factor alpha inhibitor? *Ann Rheum Dis* 2007;66:1184-1189.
27. Haraoui, B, Keystone, EC, Thorne JC, et al: Clinical outcomes of patients with rheumatoid arthritis after switching from infliximab to etanercept. *J Rheumatol* 2004;31(12):2356-2359.
28. Buch MH, Bingham SJ, Bejarano V, et al: Therapy of patients with RA: Outcome of Infliximab failures switches to etanercept. *Arthritis Rheum* 2007; 57(3): 448-453.
29. Furst DE, Gaylis N, Bray V, et al. Open-label, pilot protocol of patients with rheumatoid arthritis who switch to infliximab I after an incomplete response to etanercept: the opposite study. *Ann Rheum Dis* 2007;66(7):849-851.
30. Iannone F, Trotta F, Montecucco C, et al: Etanercept maintains the clinical benefit achieved by infliximab in patients with rheumatoid arthritis who discontinued infliximab because of side effects. *Ann Rheum Dis* 2007;66(2):249-252.
31. Hansen KE, Hildebrand JP, Genovese MC, et al: The efficacy of switching from etanercept to infliximab in patients with RA. *J Rheumatol* 2004;31(6):1021-1022.
32. Nika SN, Voulgari PV, Alamanos Y, et al: Efficacy and safety of switching from infliximab to adalimumab: a comparative controlled study. *Ann Rheum Dis* 2006;65:257-260.
33. Hyrich K, Lunt K, Watson KD, et al: Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum* 2007;56(1):13-20.
34. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, et al: Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 2005 15;353(11):1114-1123.
35. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al: Rituximab for RA Refractory to Anti - TNF. REFLEX Study. *Arthritis Rheum* 2006;54(9): 2793-2806.
36. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, et al .B Cell Depletion may be more effective than switching to an alternative anti-TNF in RA patients with inadequate response to anti-TNF. *Arthritis Rheum* 2007;56(5):1417-1423.
37. Buch MH, Marzo-Ortega H, Bingham SJ, et al: Long-term treatment of rheumatoid arthritis with tumour necrosis factor alpha blockade: outcome of ceasing and restarting biologicals. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43(2):243-244.
38. van der Bij AE, Goekoop-Ruiterman JK, de Vries-Bouwstra JK, et al: Infliximab and Metotrexate as induction therapy in patients with early Rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56 (7): 2129-2134.
39. Listing J, Strangfeld A, Kary S, et al: Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum* 2005; 52:3403-3412.

40. Dixon W, Watson K, Lunt M, et al: Rates of Serious Infection. Including Site-Specific and Bacterial Intracellular Infection, in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy. Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2006;54:2368-2376.
41. Dixon W, Watson K, Hyrich K, et al: The incidence of serious infections is not increased in patients with Rheumatoid Arthritis treated with anti TNF drugs compared to those treated with traditional DMARDs: results from a national prospective study. *Arthritis Rheum* 2005;52(Suppl)S:738.
42. Jacobsen LTH, Turesson C, Gulfe A et al. No increase in severe infections and rheumatoid arthritis patients treated with TNF blockers. *Arthritis Rheum* 2005;52(Suppl)S:341.
43. Listing J, Strangfeld A, Kary S, et al: Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum* 2005;52:3403-3412.
44. Schneeweiss S, Setoguchi S, Weinblatt M, et al: Anti-Tumour Necrosis Factor Therapy and the Risk of Serious Bacterial Infections in Elderly Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:1754-1764.
45. Kroessen S, Widmer F, Tyndall A. et al: Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF alpha therapy. *Rheumatology* 2003;42(5):617-621.
46. Kasahara S, Ando K, Salto K, et al: Lack of tumor necrosis factor alpha induces impaired proliferation of hepatitis B virus specific cytotoxic T lymphocytes. *J Virol* 2003; 77: 2469-2476.
47. Calabrese L, Zein N, Vassilopoulos D, et al: Safety of anti-tumour necrosis factor (anti-TNF) therapy in patients with chronic viral infections: hepatitis C, hepatitis B, and HIV infection. *Ann Rheum Dis* 2004;63 Suppl 2:ii18-ii24.
48. Calabrese L, Zein N, Vassilopoulos D, et al: Hepatitis B Virus reactivation with immunosuppressive therapy rheumatic diseases: assessment and preventive strategies. *Ann Rheum Dis* 2006;65(8):983-989.
49. Furst D, Breedveld F, Kalden J, et al: Updated consensus statement on biological agents, for the treatment of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2007; 66 Suppl III ii2 iii22.
50. Peterson J R, Hsu F C, Sinkin P: Effect of tumour necrosis factor alpha antagonists on serum transaminases and viremia in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C infection. *Ann Rheum Dis* 2003;62(11):1078-1082.
51. Aslanidis S, Vassiliadis T, Pырpasopoulou A, et al: Inhibition of TNF alpha does not induce viral reactivation in patients with chronic hepatitis C infection: two cases. *Clin Rheumatol* 2007;26(2):261-264.
52. Parke, F, Reveille JD: Anti-tumor necrosis factor agents for rheumatoid arthritis in the setting of chronic hepatitis C infection. *Arthritis Rheum* 2004; 51(5):800-804.
53. Walker RF, Spooner KM, Kelly G, et al: Inhibition of immunoreactive tumor necrosis factor by a chimeric antibody in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 1996;174:63-68.
54. Bartke U, Venten I, Kreuter A, et al: Human immunodeficiency virus associated psoriasis and psoriatic arthritis treated with Infliximab. *Br J Dermatology* 2004;150:784-786.
55. Wallis R S, Kyambadde P, Johnson J, et al: A study of the safety, immunology, virology, and microbiology of adjunctive Etanercept in HIV-1 associated tuberculosis. *AIDS* 2004;18:257-264.
56. Aboulafia DM, Bundow D, Wilske K, et al: Etanercept for the treatment of human immunodeficiency virus associated psoriatic arthritis. *Mayo Clinic proceedings* 2000;75:1093-1098.
57. Lassoued S, Zabraniecki L, Marin F, et al: Toxoplasmic chorioretinitis and antitumor necrosis factor treatment in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2007;36 (4):252-263.
58. Wallis R, Broder M, Wong J, et al: Granulomatous infections diseases associated with tumor necrosis factor antagonist. *Clin Inf Dis* 2004;38:1261-1265
59. Roux C, Brocq O, Breuil V, et al: Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti TNF alpha therapy. *Rheumatology* 2007;46(4):695-698.
60. Rosner I, Haddad A, Brounan N, et al: Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti TNF alpha therapy. *Rheumatology* 2007;46:1508
61. Chambers CD, Tutuncu ZN, Johnson D, et al: Pregnancy outcome in women exposed to anti-TNF alpha medications: the OTIS rheumatoid arthritis in Pregnancy Study. *Arthritis Rheum* 2004;50:S:479.
62. Chambers CD, Johnsons D, Lyons D, et al: Safety of anti-TNF alpha medications in pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 2005;52(Suppl 2)AB8:155-158.
63. Garcia J, Joven BE, Ruiz T, et al. Pregnancy in women receiving anti TNF therapy. Experience in Spain. *BIOBADASER Arthritis Rheum* 2005;52:S 349.
64. Garcia J, Joven B, Ruiz T, Moreno M, et al. Pregnancy in women receiving anti TNF alpha therapy. Experience in Spain. *Ann Rheum Dis* 2006;65(Suppl 11):317.
65. Ellerin T, Robin RH, Weinblatt M, et al: Infections and anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Arthritis and Rheum* 2003;48:3013-3022.
66. Rodríguez Valverde V, Alvaro-García Álvaro J M, Tornero Molina J, et al: en representación de los médicos del panel. Segunda actualización del consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la terapia biológica en la Artritis Reumatoidea. *Rev Esp Reumatol* 2004;31(6):394-401.
67. Kapetanovic MC, Sacne T, Geborek P et al: Influenza vaccination as model for testing immune modulation induced by anti-TNF and methotrexate therapy in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology* 2007;46:608-611.
68. Fomin I, Caspi D, Levy V, et al: Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF alpha blockers. *Ann Rheum Dis* 2006;65:191-194.
69. Furst D, Breedveld F, Kalden J, Smolen J, et al: Updated consensus statement on biological agents, for the treatment of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2007; 66 Suppl III ii2 iii22.
70. Bibbo C, Goldberg JW: Infectious and healing complications after elective orthopaedic foot and ankle surgery during tumor necrosis factor-alpha inhibition therapy. *Foot Ankle Int* 2004;25(5):331-335.
71. Wendling D, Bablanc JC, Brousse A, et al: Surgery in pa-

- tients receiving anti tumor necrosis factor alpha treatment in RA: An observational study on 50 surgical procedures. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1378-1379.
72. Den Broeder AA, Creemers M C, Frensen J, et al: Risk factors for surgical site infections and other complications in elective surgery in patients with rheumatoid arthritis with special attention for anti-tumor necrosis factor: a large retrospective study. *J Rheumatol* 2007;34(4):689-695.
 73. Jon T Giles, Bartlett S, Gelber A, et al: Tumor Necrosis Factor Inhibitor Therapy and Risk of serious postoperative orthopedic infection in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research* 2006;55(2):333-337.
 74. Mann D, Mc Murray J, Packer M, et al: Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the randomized etanercept worldwide evaluation (RENEWAL). *Circulation* 2004;109:1594-1602.
 75. Chung E S, Packer M, Lo K H et al: Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha in patients with moderate to severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003; 107: 3133-3140.
 76. Wolfe F, Michaud MS: Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti tumor necrosis factor therapy. *Am J Med* 2004;116:305-311.
 77. Khanna D, Mc Mahon M, Furst D: Safety of tumor necrosis factor alpha antagonist. *Drug Safety* 2004;27:307-324.
 78. Hagiwara K, Sato T, Takagi-Kobayashi S, et al: Acute exacerbation of preexisting interstitial lung disease after administration of etanercept for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007;34(5):1151-1154.
 79. Mori S, Imamura F, Kiyofuji C, et al: Development of interstitial pneumonia in a rheumatoid arthritis patient treated with infliximab, an anti-tumor necrosis factor alpha-neutralizing antibody. *Mod Rheumatol* 2006;16(4):251-255.
 80. Ostor AJ, Chilvers ER, Somerville M, et al: Pulmonary complications of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006;33: 622-628.
 81. Mohan N, Edwards E, Siegel N, et al: Demyelination occurring during anti tumor necrosis factor therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum* 2001; 44(12):2862-2869
 82. Bongartz T, Sutton A, Sweeting M, et al: Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295(19):2275-2286.
 83. Askling J, Forel CM, Brandt L, et al: Risk of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumor necrosis factor antagonist. *Ann Rheum Dis* 2005;64(5):1421-1426.
 84. Geborek P, Bladstro A, Turesson C, et al: Tumor necrosis factor blockers do not increase overall tumor risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis* 2005;64(5): 699-703.
 85. Askling J, Forel CM, Baecklund E, et al: Haematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis: lymphoma risk and characteristics after exposure to tumour necrosis factor antagonist. *Ann Rheum Dis* 2005;64(5):1414-1420.
 86. Wolfe F, Michaud K: Biologic Treatment of Rheumatoid Arthritis and the Risk of Malignancy. *Arthritis Rheum* 2007;56(9):2886-2895.
 87. Roux C, Brocq O, Leccia N, et al: New-onset psoriatic palmoplantar pustulosis following infliximab therapy: class effect? *J Rheumatol* 2007;34(2): 434-437.
 88. Passarini B, Infusino S, Barbieri E, et al: Cutaneous manifestations in inflammatory bowel diseases: eight cases of psoriasis induced by anti-tumor-necrosis factor antibody therapy. *Dermatology* 2007; 215(4):295-300.
 89. Lee HH, Song I H, Friedrich M, et al: Cutaneous side effects in patients with rheumatic diseases during applications of Tumor necrosis factor alpha antagonist. *Br J Dermatol* 2007;156(3):486-191.
 90. Lim L, Fraunfelder F, Rosenbaum J: Do Tumour Necrosis Factor Inhibitors Cause Uveitis? A registry-Based Study. *Arthritis Rheum* 2007;56(10):3248-3252.
 91. Di Gangi M, Foti R, Leonardi R, et al: Recurrent new-onset uveitis in a patient with rheumatoid arthritis during anti-TNF alpha treatment. *Reumatismo* 2007;59(2):169-172.

Agentes Biológicos Rituximab y Abatacept

Resumen

- Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra los linfocitos B CD20 positivos.
- Está indicado en aquellos pacientes con AR activa con inadecuada respuesta a una o más agentes anti-TNF α .
- Si bien puede utilizarse como monoterapia, la asociación con MTX aumenta su eficacia.
- Dos dosis de 1 gramo EV separadas por un intervalo de 15 días permiten obtener una respuesta clínica significativa (ACR 70) en un porcentaje mayor de pacientes.
- Los pacientes deben ser premedicados con metilprednisolona EV y eventualmente paracetamol y antihistamínicos por vía oral.
- La mayoría de los pacientes requieren reinfusión a las 24 semanas, sin embargo eso debe ser evaluado de acuerdo a la respuesta clínica.
- Rituximab NO debe ser utilizado en pacientes con infecciones activas, hepatitis B y en aquellos con antecedentes de hipersensibilidad a la droga.
- Abatacept es una proteína humana recombinante que bloquea la señal co-estimuladora del linfocito T.
- Está indicado en pacientes con AR activa que no han respondido a MTX, otra DMAR o a agentes anti-TNF α .
- Se utiliza por administración EV en 30 minutos con dosis ajustables al peso corporal y la asociación con MTX aumenta la respuesta clínica.
- Luego de una dosis de carga inicial cada 15 días, el intervalo de administración es mensual.
- Abatacept NO debe ser utilizado en pacientes con infecciones activas, en tratamiento concomitante con agentes anti-TNF α o en aquellos con antecedentes de hipersensibilidad a la droga.
- Se recomienda el uso cuidadoso y monitoreo estricto de pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Agentes Biológicos II

Rituximab y Abatacept: Nuevas estrategias terapéuticas

La inclusión de las terapias biológicas (agentes anti-TNF α) en los últimos años ha mejorado sustancialmente la capacidad funcional, calidad de vida y el pronóstico de los pacientes con AR. Sin embargo, diferentes estudios randomizados han demostrado que existe entre un 28-58% de pacientes no respondedores a los agentes anti-TNF, o bien que presentan contraindicación formal para recibir estos tratamientos. Estos hechos demuestran que se requieren de otras opciones terapéuticas con similar efectividad^{1,2}.

Rituximab

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda sistemática en tres principales bases de datos: PubMed, Cochrane y LILACS. Los estudios encontrados fueron analizados según las estrategias definidas en la metodología general de estas guías. A continuación se detalla la estrategia de búsqueda particular para rituximab.

La búsqueda inicial se realizó a partir de los términos Search “*Rituximab and Rheumatoid Arthritis*”, encontrando:

En PubMed: 234 artículos.

- 93 se excluyeron por título.
- 4 se excluyeron por abstracto.
- 33 revisiones.
- 3 consensos de expertos.

En Cochrane: 8 artículos,

- 7 repetidos en PubMed.
- 1 excluido por encontrarse sólo en abstracto.

En LILACS: sólo 1 artículo de revisión (excluido).

En una segunda etapa se limitó la búsqueda como Search "Rituximab and Rheumatoid Arthritis, Limits Humans, Clinical trials, RCT, all adults >19 years", encontrando:

En PubMed: 19 artículos:

- 3 se excluyeron por título (Síndrome de Sjögren)
- 16 restantes: 10 estudios abiertos observacionales y 6 estudios randomizados y controlados. Nivel de evidencia I,II

Introducción

Si bien la etiopatogenia de la AR continúa en estudio, en los últimos años surgieron como partícipes importantes de la respuesta inflamatoria los linfocitos B (LB). Estas células están presentes en la sinovial comprometida y contribuyen actuando como células presentadoras de antígenos, activando a los linfocitos T, e induciendo la secreción de citoquinas proinflamatorias y autoanticuerpos como el factor reumatoideo (FR)³⁻⁵.

Rituximab (RTX) es un anticuerpo monoclonal quimérico anti-LB CD20, que depleciona LB periféricos a través de diferentes mecanismos: citotoxicidad mediada por anticuerpos, citotoxicidad dependiente de complemento y apoptosis^{5,6}. RTX es utilizado en el tratamiento de Linfoma No Hodgkin LB CD20 (+).

Indicaciones

El RTX fue aprobado para el tratamiento de pacientes con AR con inadecuada respuesta a una o más drogas anti-TNF α . Fue licenciado para uso como monoterapia o asociado a MTX. Nivel de evidencia I, Recomendación A

Dosis y administración

Rituximab se presenta en viales de 500 mg. La dosis recomendada es de 1000 mg EV, los días 1 y 15.

El paciente debe recibir como premedicación:

- 100 mg de metilprednisolona EV, 30 minutos previos a cada infusión.

- Aunque *no hay evidencia* se utilizan paracetamol y antihistamínicos como premedicación asociada.

Efectividad

La mayoría de los pacientes incluidos en los estudios presentaban al menos enfermedad moderadamente activa: DAS28 ≥ 3.2 , CDAI >10 o SDAI >11 de inicio^{5,6}. Sólo uno de los estudios controlados incluyó pacientes de América Latina⁵.

Los 2 mayores estudios controlados con RTX incluyeron un número bajo de pacientes FR (-) con respuestas diferentes: el estudio fase III mostró eficacia en este grupo de pacientes, mientras que el estudio fase II mostró similar respuesta que el grupo placebo^{5,6}.

Si bien *no hay evidencia* suficiente para aclarar el rol del FR en la respuesta terapéutica al RTX, esta droga puede ser utilizada en pacientes seronegativos⁷⁻¹². Nivel de evidencia II, Recomendación C

RTX asociado a MTX mejoró la actividad inflamatoria, clase funcional y calidad de vida comparado con RTX monoterapia³. Nivel de evidencia I

La eficacia clínica de RTX evaluada a través de ACR 20/50/70 y DAS28, fue comparable a la mejoría de calidad de vida evaluada por HAQ, SF-36 e índice de Fatiga⁷. Nivel de evidencia I

El 33% de los pacientes mantuvo la respuesta ACR 20 a las 104 semanas de seguimiento⁴. Nivel de evidencia II

Aunque está aprobado para pacientes con AR refractaria a anti-TNF, RTX también fue efectivo en pacientes con AR activa refractaria a una o más DMAR^{3,5,10}. Nivel de evidencia I

Las dosis de RTX de 500 mg (en 2 infusiones) y las de 1000 mg (en 2 infusiones) tuvieron similar respuesta comparadas con placebo, aunque 1000 mg logró mayor frecuencia de respuesta ACR 70⁵. Nivel de evidencia I

El uso de glucocorticoides preinfusión u oral, como en el estudio DANCER, no modificó la eficacia terapéutica. La dosis pre-infusión de metilprednisolona disminuyó los efectos adversos durante la misma, sobre todo durante la 1^o infusión^{5,10}. El uso de prednisona oral no tuvo efecto sobre las reacciones adversas durante la 2^o infusión. Nivel de evidencia I

El uso de ciclofosfamida asociada a RTX no produjo aumento en la eficacia³. Nivel de evidencia I, Recomendación E. No existe evidencia del efecto del uso concomitante de RTX con otro DMAR diferente a MTX o algún anti-TNF α .

Progresión radiológica

Sólo un estudio evaluó progresión radiológica (REFLEX)

en pacientes con agentes biológicos previos, demostrando retardo en el daño articular a las 54 semanas de seguimiento^{6,14}. Nivel de evidencia I

Retratamiento

La depleción de LB CD20 comienza a los 15 días del tratamiento con RTX, siendo sostenida pero reversible. La mediana de recuperación de LB CD20 periféricos se observa a los 12 meses del tratamiento. Sin embargo, no se encontró correlación entre la respuesta clínica y los niveles de LB periféricos. Por lo cual, la decisión de retratamiento con RTX debería basarse en parámetros clínicos y no en los niveles de CD20¹⁵. Nivel de evidencia IV

La medición de anticuerpos humanos anti-químéricos (HACA) no es necesaria en el seguimiento de los pacientes tratados con Rituximab Recomendación grado A. Sin embargo, la determinación de inmunoglobulinas séricas y su eventual administración EV, si los niveles resultaran por debajo del rango normal, se recomienda previo a cada nueva infusión. Nivel de evidencia IV, Recomendación grado D

La infusión de nuevos cursos de RTX puede indicarse en pacientes que *respondieron inicialmente* al tratamiento y presentaron pérdida de respuesta terapéutica o deterioro del estado clínico luego de las 24 semanas del curso inicial (primeras 2 infusiones)¹⁶. Nivel de evidencia IV, Recomendación C

Un reciente estudio abierto de 1039 pacientes que recibieron reinfusiones (1000 mg RTX días 1 y 15) con intervalos de por lo menos 16 semanas y evaluaciones a las 24 semanas (40 pacientes recibieron 4 reinfusiones) demostró respuesta clínica sostenida sin incremento de eventos adversos¹⁷. Se recomienda entonces la evaluación de la respuesta terapéutica a las 24 semanas de la infusión.

Los pacientes que permanecen con buena respuesta no deben ser retratados hasta que recaigan, ya que hasta un 20% de pacientes tienen respuesta ACR 50 dos años después de la primera infusión⁴. Grado de recomendación C

Seguridad

El evento adverso más frecuente es la reacción de hipersensibilidad durante la infusión, siendo más común durante la primera de ellas y generalmente de carácter leve a moderado (HTA, náuseas, fiebre, rash, urticaria, rinitis, odinofagia). Esta reacción de hipersensibilidad responde a la administración de paracetamol, antihistamínicos, broncodilatadores o corticosteroides^{3,5,6,10}. Nivel de evidencia I. Los estudios controlados con RTX en AR y en linfomas no describieron infecciones oportunistas ni TBC, por lo

cual los pacientes no requieren chequeo con PPD previa al tratamiento^{3,5,6,10,18}.

Sin embargo, infecciones serias fueron más frecuentes con dosis de 1000 mg comparadas con placebo⁵. Nivel de evidencia I

Hepatitis virales

No existe evidencia sobre las consecuencias del tratamiento con RTX en pacientes con AR y hepatitis B o C. Todos los estudios corresponden a pacientes hemato-oncológicos.

Se han descrito reactivaciones fatales de hepatitis B a pesar de la profilaxis con lamivudina^{19,20}. El RTX fue utilizado con buena respuesta en pacientes con hepatitis C y se encuentra, indicado incluso como tratamiento de rescate en crioglobulinemia^{21,22}.

Por consenso de expertos se sugiere el monitoreo de la serología viral (especialmente virus B) previo al RTX en pacientes con AR¹⁰, y la no administración de rituximab en pacientes con hepatitis B. Nivel de evidencia V, Recomendación C

Embarazo

No existen estudios sobre RTX en pacientes embarazadas con AR. Todos los casos descritos en la literatura corresponden a pacientes hemato-oncológicas y en ninguna de ellas se describieron complicaciones materno-fetales como consecuencia del uso del RTX²³⁻²⁵. Nivel de evidencia IV. No hay evidencia sobre el uso del RTX durante la lactancia.

Para la FDA, el RTX es una droga “Clase B” (posiblemente segura para el embarazo)²⁶. Sin embargo, no se recomienda utilizar RTX durante el embarazo y la lactancia en mujeres con AR. Nivel de evidencia V, Recomendación E

Vacunación

Existen escasos datos en la literatura sobre vacunación en pacientes con AR tratados con RTX. La vacuna contra el virus Influenza genera una respuesta humoral significativamente menor en estos pacientes, sin embargo no se contra-indica su uso^{27,28}. Grado de recomendación C

En AR se aplican las recomendaciones de oncología¹⁰: Nivel de evidencia V

- No vacunar 1 mes antes y hasta 6 meses posteriores al tratamiento con RTX.
- Se permiten las vacunas inactivadas: hepatitis B, Influenza, neumococo.
- No se recomiendan vacunas a gérmenes vivos.

Contraindicaciones

RTX está contraindicado en pacientes con AR con antecedentes de hipersensibilidad severa al RTX u otras proteínas

murinas, infecciones activas severas, infecciones crónicas e insuficiencia cardíaca severa. Recomendación grado E

Abatacept

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda sistemática en tres principales bases de datos: PubMed, Cochrane y LILACS. Los estudios encontrados fueron analizados según las estrategias definidas en la metodología general de estas guías. A continuación se detalla la estrategia de búsqueda particular para abatacept.

En PubMed, la búsqueda se citó como: Search “*abatacept in rheumatoid arthritis*”, hallándose un total de **159** trabajos:

- 79 revisiones (considerados 20, eliminados 59).
- 16 estudios a doble ciego, randomizados y controlados con placebo.
- 1 metaanálisis.
- 42 artículos por presentarse únicamente en “abstractos”, 81 por título.

En Cochrane, la búsqueda se realizó como: Search “*abatacept in rheumatoid arthritis – Title, abstracts or keywords*”, obteniéndose un total de **10** artículos.

- 9 eliminados por encontrarse ya citados en PubMed.
- 1 eliminado por repetición.

En LILACS, la búsqueda se orientó como: Search “*abatacept and rheumatoid arthritis, advanced form*”, se obtuvo **1** solo artículo: una revisión, eliminado por título.

Con el objetivo de limitar la búsqueda, se citó en PubMed: Search “*abatacept in rheumatoid arthritis. Limit: human, meta-analysis, randomized controlled trials*”, se obtuvo un total de **16** artículos.

- 13 estudios clínicos randomizados, doble ciego, controlados con placebo.
 - 1 se eliminó por encontrarse en abstracto.
 - 1 por título.
- Se eliminó 1 metaanálisis por título.

Se encontraron 2 consensos de expertos sobre agentes biológicos para tratamiento de la artritis reumatoidea de los años 2006 y 2007, que fueron revisados.

Las principales conclusiones se obtuvieron de aquellos estudios con evidencia I-II y de los consensos de expertos publicados previamente³⁻¹⁰. Nivel de evidencia V

Introducción

Los linfocitos T (LT) son fundamentales en la fisiopatología de la AR, generando inflamación y posterior destrucción articular mediante la producción de citoquinas proinflamatorias tales como: factor de necrosis tumoral alpha (TNF- α), interleukina 1 (IL-1), interleukina 6 (IL-6) y también mediante secreción de metaloproteinasas, osteoclastogénesis y producción de autoanticuerpos por linfocitos B²⁹⁻³¹.

Luego del reconocimiento del antígeno, los LT requieren para su activación completa dos señales: una señal antígeno específica (1° señal) y una señal co-estimuladora (2° señal)³¹. La segunda señal está caracterizada por la unión de CD80/86 de la célula presentadora de antígenos con CD28 del LT³². En la respuesta inmune normal, la activación del LT está regulada por el receptor antígeno-4 del LT citotóxico (CTLA-4) con alta afección por CD80 o CD86 ligando que se unen al CD28 del LT³³. Debido al rol fundamental de los LT activados en la patogénesis de la AR, surge la necesidad de tratamientos dirigidos contra los mismos.

Abatacept es una proteína de fusión humana recombinante, compuesta por el dominio extracelular del CTLA-4-Ig asociada a la porción Fc de la IgG1 humana, modificada a su vez para prevenir la fijación de complemento. Modula selectivamente a la señal co-estimuladora requerida para la activación completa del LT.

Indicaciones

Abatacept fue aprobado por la FDA y ANMAT para el tratamiento de AR activa refractaria a MTX, a otros DMAR y a agentes anti-TNF α . Se puede utilizar como tratamiento solo o combinado con DMAR³⁴⁻³⁷. Nivel de evidencia I

Presentación, dosis e intervalos de administración

Abatacept se presenta en viales de 250 mg liofilizados, que deben ser reconstituídos con 10 ml de agua destilada, diluidos en 100 cm³ de solución fisiológica y se administran en infusión endovenosa durante 30 minutos. No requiere medicación previa.

La dosis recomendada es 10 mg/kg/infusión estandarizado según peso corporal en:

- <60 kg: 500 mg (2 viales).
- 60-100 kg: 750 mg (3 viales).
- >100 kg: 1000 mg (4 viales).

La secuencia de infusiones deben realizarse en días 0, 15, 29, y posteriormente cada 4 semanas.

Efectividad

Abatacept es efectivo en alcanzar una respuesta ACR 20, 50 y 70, además de la remisión de la enfermedad (DAS28 <2.6) a los 6 meses y al año³⁴⁻³⁷. Nivel de evidencia I Además permite alcanzar bajos niveles de actividad de la enfermedad en un alto porcentaje de pacientes (DAS28 ≤3.2)^{34,35,37}. Nivel de evidencia I

En el estudio ATTEST, que evaluó abatacept e infliximab versus placebo en pacientes con AR refractarios a MTX, la eficacia determinada por las respuestas ACR 20, 50 y 70, la reducción en DAS28, la remisión de la enfermedad por DAS28, la respuesta EULAR, HAQ-DI y SF-36 fue similar en ambos grupos de tratamiento. Abatacept presentó mayor seguridad y tolerabilidad que infliximab, evidenciadas por la menor frecuencia de eventos adversos serios, de infecciones serias, de eventos agudos durante la infusión y menor discontinuación debido a eventos adversos³⁸.

Recientemente, un estudio abierto de seguimiento en pacientes con AR tratados con abatacept y MTX (extensión del estudio AIM), demostró una sostenida respuesta en los parámetros de eficacia: ACR 20, 50, 70, en DAS28 (baja actividad y remisión) y en HAQ-DI³⁹. Nivel de evidencia III Produce una significativa mejoría en HAQ-DI, así como en índices de calidad de vida (SF-36) tanto físico como mental a los 6 meses, y se sostiene su efecto durante 1 año^{34,35,37,40-42}. Nivel de evidencia I Por otro lado, los pacientes con AR tratados con abatacept y MTX durante un seguimiento de 2 años, presentaron significativa mejoría en su calidad de vida, tanto en el componente emocional como en el físico³⁹. Nivel de evidencia III

El tratamiento con abatacept produce reducción significativa de los niveles de proteína C reactiva (PCR), receptor soluble de IL-2, IL-6 sérica, selectina E soluble e intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) a los 6 meses, y la misma es sostenida durante el año⁴³. Nivel de evidencia I

Progresión radiológica

Al año de tratamiento, abatacept demostró una disminución significativa en la progresión del daño estructural radiológico, con una reducción, aproximadamente del 50%, principalmente en la progresión de erosiones³⁵. Nivel de evidencia I Además, dos estudios abiertos de seguimiento a 2 años (extensiones del estudio AIM) demostraron una reducción en la progresión del daño estructural radiológico significativamente mayor durante el segundo año comparado con el primer año de seguimiento^{39,44}. Nivel de evidencia III

Seguridad

No es recomendado su uso en combinación con otros agentes biológicos: etanercept, infliximab, adalimumab o anakinra^{34,45,46}. Nivel de evidencia I

No hay datos disponibles sobre su uso conjuntamente con rituximab.

Es bien tolerado y la incidencia general de eventos adversos fue similar a placebo en un año de tratamiento^{34-37,45,46}.

Los eventos adversos más frecuentes son: cefalea, infecciones de vías respiratorias altas (principalmente nasofaringitis), dolor musculoesquelético, náuseas y vómitos^{34-37,45,46}. Las reacciones durante la infusión son, principalmente, cefalea y sudoración⁴⁵.

Infecciones

La mayoría de los procesos infecciosos observados en pacientes tratados con abatacept fueron leves, principalmente infecciones respiratorias altas^{34-37,45,46}. Las infecciones serias consistieron en casos aislados de celulitis, abscesos intestinales, bursitis infecciosa, neumonía y pielonefritis. La presencia de infecciones serias se asoció más frecuentemente a tratamiento combinado de abatacept con otros agentes biológicos^{34,45,46}.

Tuberculosis

El riesgo de reactivación de tuberculosis (TBC) latente o desarrollo de primoinfección por TBC es desconocido, por lo tanto es prudente realizar chequeo para TBC en aquellos pacientes antes de iniciar tratamiento con abatacept^{8,9}. Nivel de evidencia V A pesar de no existir evidencia, la FDA menciona ciertas infecciones con especial interés como aspergilosis, herpes zoster, neumonía y TBC.

Neoplasias

La incidencia general de neoplasias (benignas y malignas) y desórdenes hematológicos fue similar en pacientes tratados con abatacept y placebo. Las neoplasias más frecuentes fueron carcinomas de piel (de células basales o escamosas) y cáncer de pulmón^{39,45}. Nivel de evidencia I No hay evidencia sobre frecuencia de linfomas.

En un seguimiento abierto a largo plazo (2 años) de pacientes con AR tratados con abatacept y MTX, los eventos adversos, reacciones durante la infusión, eventos adversos serios, infecciones y frecuencia de discontinuación fueron comparables con los observados durante el período de doble ciego. Además los eventos adversos en general fueron similares al grupo placebo³⁹. Nivel de evidencia III

Pacientes con EPOC

Se recomienda el uso con cuidado y monitoreo estricto en pacientes con AR y EPOC, debido a que estos pacientes tratados con abatacept tuvieron más frecuentemente eventos adversos e infecciones respiratorias, como: tos, exacerbación de EPOC, disnea, sinusitis, bronquitis y herpes zoster. Presentaron además, como eventos adversos serios: isquemia intestinal, adenoma de colon, exacerbación de EPOC y carcinoma cutáneo de células escamosas⁴⁵. Nivel de evidencia II

Enfermedades autoinmunes

En el seguimiento a dos años de pacientes tratados con abatacept y MTX, se describieron 15 pacientes con abatacept que experimentaron síntomas o desórdenes autoinmunes, principalmente psoriasis, vasculitis, queratoconjuntivitis sicca, eritema nodoso, síndrome de Sjögren y lupus eritematoso sistémico (LES). Todos fueron de intensidad leve o moderada, excepto un paciente cuyo LES fue considerado severo al momento del diagnóstico³⁹. Nivel de evidencia III

Hepatitis B y C y embarazo

No hay evidencia de las consecuencias de la utilización de abatacept en personas con hepatitis B o C ni enfermedades desmielinizantes. Tampoco existe evidencia sobre el efecto de abatacept en mujeres embarazadas.

Vacunación

No existe evidencia disponible con respecto a vacunación y tratamiento con abatacept. Sin embargo, se recomienda no administrar vacunas con gérmenes vivos en pacientes bajo tratamiento con abatacept o dentro de 3 meses del inicio del mismo^{8,9}. Nivel evidencia V

Contraindicaciones

Abatacept está contraindicado en pacientes con antecedentes de alergia previa al mismo fármaco, infecciones activas y/o severas, y en pacientes en tratamiento concomitante con agentes anti-TNF.

Bibliografía

1. Redlich K, Schett G, Steiner G, Hayer S, Wagner EF, Smolen JS: Rheumatoid arthritis therapy after tumor necrosis factor and interleukin-1 blockade. *Arthritis Rheum* 2003;48:3308-3319.
2. Keystone EC, Schiff MH, Kremer JM, Kafka S, Lovy M, DeVries T, et al: Once-weekly administration of 50 mg etanercept in patients with active rheumatoid arthritis: results of

- a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:353-363.
3. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al: Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350: 2572-2581.
4. Strand V, Balbir-Gurman A, Pavelka K, Emery P, Li N, Yin M, et al: Sustained benefit in rheumatoid arthritis following one course of rituximab: improvements in physical function over 2 years. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:1505-1513.
5. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, et al: DANCER Study Group. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1390-1400.
6. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al: REFLEX Trial Group. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006;54:2793-2806.
7. Mease PJ, Revicki DA, Szechinski J, Greenwald M, Kivitz A, Barile-Fabris L, et al: Improved health-related quality of life for patients with active rheumatoid arthritis receiving rituximab: Results of the dose-ranging assessment: International Clinical Evaluation of Rituximab in Rheumatoid Arthritis (DANCER) Trial. *J Rheumatol* 2008;35:20-30.
8. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR, Emery P, et al: Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2006. *Ann Rheum Dis* 2006;65(Suppl III):iii2-iii15.
9. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR, Sieper J, et al: Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2007. *Ann Rheum Dis* 2007;66(Suppl III):iii2-iii22.
10. Smolen JS, Keystone EC, Emery P, Breedveld FC, Betteridge N, Burmester GR, et al: Working Group on the Rituximab Consensus Statement. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:143-150.
11. Dörner T, Burmester GR: The role of B cells in rheumatoid arthritis: mechanisms and therapeutic targets. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:246-252.
12. Keystone EC: B cells in rheumatoid arthritis: from hypothesis to the clinic. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(Suppl.2):ii8-ii12.
13. Reff ME, Carner K, Chambers KS, Chinn PC, Leonard JE, Raab R, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* 1994;83:435-445.
14. Keystone E, Emery P, Peterfy CD, Tak PP, Cohen S, Genovese M, et al: Rituximab inhibits structural joint damage in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to one or more TNF inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2008, Apr (Epub ahead of print).

15. Breedveld F, Agrawal S, Ying M, Ren S, Li NF, Shaw TM, et al: Rituximab pharmacokinetics in patients with rheumatoid arthritis: B-cell levels do not correlate with clinical response. *J Clin Pharmacol* 2007;47:1119-1128.
16. Cohen SB: Updates from B cells trials: Efficacy. *J Rheumatol* 2006;33 Suppl 77:12-17.
17. Keystone E, Fleischmann R, Emery P, Furst DE, van Vollenhoven R, Bathon J, et al: Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: an open-label extension analysis. *Arthritis Rheum* 2007;56:3896-3908.
18. Kimby E: Tolerability and safety of rituximab (MabThera). *Cancer Treat Rev* 2005;31:456-473.
19. Ng HJ, Lim LC: Fulminant hepatitis B virus reactivation with concomitant listeriosis after fludarabine and rituximab therapy: case report. *Ann Hematol* 2001;80:549-552.
20. Hamaki T, Kami M, Kusumi E, Ueyama J, Miyakoshi S, Morinaga S, et al: Prophylaxis of hepatitis B reactivation using lamivudine in a patient receiving rituximab. *Am J Hematol* 2001;68:292-294.
21. Ramos-Casals M, López-Guillermo A, Brito-Zerón P, Cervera R, Font J; SS-HCV Study Group: Treatment of B-cell lymphoma with rituximab in two patients with Sjögren's syndrome associated with hepatitis C virus infection. *Lupus* 2004;13:969-971.
22. Lamprecht P, Lerin-Lozano C, Merz H, Dennin RH, Gause A, Voswinkel J, et al: Rituximab induces remission in refractory HCV associated cryoglobulinaemic vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1230-1233.
23. Friedrichs B, Tiemann M, Salwender H, Verpoort K, Wenger MK, Schmitz N. The effects of rituximab treatment during pregnancy on a neonate. *Haematologica* 2006;91:1426-1427.
24. Ojeda-Urbe M, Gilliot C, Jung G, Drenou B, Brunot A: Administration of rituximab during the first trimester of pregnancy without consequences for the newborn. *J Perinatol* 2006;26:252-255.
25. Decker M, Rothermundt C, Hollander G, Tichelli A, Rochlitz C: Rituximab plus CHOP for treatment of diffuse large B-cell lymphoma during second trimester of pregnancy. *Lancet Oncol* 2006;7:693-694.
26. Lockshin MD: Treating rheumatic diseases in pregnancy: do's and don'ts. *Ann Rheum Dis* 2006;65(Suppl III):iii58-iii60.
27. Gelinck LB, Teng YK, Rimmelzwaan GF, van den Bemt BJF, Kroon FP, van Laar JM: Poor serological responses upon influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1402-1403.
28. Oren S, Mandelboim M, Braun-Moscovici Y, et al: Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis patients: the effect of rituximab on the humoral response. *Ann Rheum Dis* 2007 Dec [Epub ahead of print]
29. Choy EH, Panayi GS: Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001;344:907-916.
30. Goldring SR, Gravalles EM: Pathogenesis of bone erosions in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:195-199.
31. Goronzy JJ, Weyand CM: T-cell regulation in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:212-217.
32. Lenschow DJ, Walunas TL, Bluestone JA: CD28/B7 system of T cell costimulation. *Ann Rev Immunol* 1996;14:233-258.
33. Silver PB, Hathcock KS, Chan CC, Wiggert B, Caspi RR: Blockade of costimulation through B7/CD28 inhibits experimental autoimmune uveoretinitis, but does not induce long-term tolerance. *J Immunol* 2000; 165:5041-5047.
34. Genovese MC, Becker J-C, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, et al: Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 2005;353:1114-1123.
35. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, et al: Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2006;144:865-876.
36. Kremer JM, Westhovens R, Leon M, Di Giorgio E, Alten R, Steinfeld S, et al: Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA-4Ig. *N Engl J Med* 2003;349:1907-1915.
37. Kremer JM, Dougados M, Emery P, Durez P, Sibia J, Shergy W, et al: Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept. Twelve-month results of a phase IIb, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:2263-2271.
38. Schiff M, Keiserman M, Codding C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S, et al: Efficacy and safety of abatacept or infliximab versus placebo in ATTEST: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2007 Nov [Epub ahead of print]
39. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, et al: Results of a two-year followup study of patients with rheumatoid arthritis who received a combination of abatacept and methotrexate. *Arthritis Rheum* 2008;27:953-963.
40. Westhovens R, Cole JC, Li T, Martin M, MacLean R, Lin P, et al: Improved health-related quality of life for rheumatoid arthritis patients treated with abatacept who have inadequate response to anti-TNF therapy in a double-blind, placebo-controlled, multicentre randomized clinical trial. *Rheumatology* 2006;45:1238-1246.
41. Emery P, Kosinski M, Li T, Martin M, Williams GR, Becker J-C, et al: Treatment of rheumatoid arthritis patients with abatacept and methotrexate significantly improved health-related quality of life. *J Rheumatol* 2006;33:681-689.
42. Russell AS, Wallenstein GV, Li T, Martin MC, Maclean R, Blaisdell B, et al: Abatacept improves both the physical and mental health of patients with rheumatoid arthritis who have inadequate response to methotrexate treatment. *Ann Rheum Dis* 2007;66:189-194.
43. Weisman MH, Durez P, Hallegua D, Aranda R, Becker J-C, Nuamah I, et al: Reduction of inflammatory biomarker response by abatacept in treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006;33:2162-2166.
44. Genant HK, Peterfy CG, Westhovens R, Becker J-C, Aranda R, Vratsanos G, et al: Abatacept inhibits structural damage

- progression in rheumatoid arthritis: results from the long-term extension of the AIM trial. *Ann Rheum Dis* 2007 Dec [Epub ahead of print]
45. Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker J-C, Keystone E: Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs. A one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2006; 54:2807-2816.
46. Weinblatt M, Schiff M, Goldman A, Kremer J, Luggen M, Li T, Chen D, et al: Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomized clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66:228-234.

Tratamientos no farmacológicos

Resumen

- Las medidas terapéuticas no farmacológicas complementan el tratamiento de la artritis reumatoidea (AR) y tienen como objetivo colaborar en el control de la inflamación, contribuir a reducir o aliviar el dolor, prevenir o mejorar la movilidad articular y mantener una adecuada capacidad funcional en los pacientes con AR.
- Los pilares del tratamiento de rehabilitación son: los ejercicios terapéuticos, la protección articular y la fisioterapia.
- La terapia de ejercicios es considerada como una parte fundamental del tratamiento de la AR en todos los estadios de la enfermedad. El ejercicio tiene como objetivos preservar y recuperar la capacidad funcional al mejorar la movilidad articular, fuerza muscular, resistencia y capacidad aeróbica.
- Existen varios elementos ortésicos como valvas, férulas, plantillas que permiten la protección de algunas articulaciones en pacientes con AR.
- No hay evidencia concluyente que la fisioterapia tenga eficacia en AR para mejorar la clase funcional. Comunicaciones aisladas y con poco número de pacientes han mostrado un efecto beneficioso de estos sobre el dolor, sin evidencia de efecto sobre la inflamación.
- Cerca de un 50% de pacientes con AR utilizan o han utilizado tratamientos alternativos.
- Es importante destacar que este tipo de tratamientos están fuera de la indicación científica rigurosa pero aún así pueden ser seguros y efectivos o bien inefectivos e inseguros. La característica que define a los tratamientos alternativos es la falta de sustento metodológico científico.

Introducción

Las medidas terapéuticas no farmacológicas complementan el tratamiento de la artritis reumatoidea (AR) y tienen como objetivo colaborar en el control de la inflamación, contribuir a reducir o aliviar el dolor, prevenir o mejorar la movilidad articular y mantener una adecuada capacidad funcional en los pacientes con AR.

Rehabilitación en artritis reumatoidea

Sin lugar a duda, ningún plan terapéutico será integral si no contempla dos elementos fundamentales del tratamiento como son el tratamiento medicamentoso y la rehabilitación.

El objetivo final del tratamiento de rehabilitación es el de preservar o mejorar la capacidad psicofísica de los pa-

cientes con AR de acuerdo a las posibilidades y expectativas en relación a las características clínicas y evolutivas de la enfermedad.

Los pilares del tratamiento de rehabilitación son:

- **Ejercicios terapéuticos**
- **Protección articular**
- **Fisioterapia**

Ejercicios terapéuticos

La terapia de ejercicios es considerada como una parte fundamental del tratamiento de la AR en todos los estadios de la enfermedad. El ejercicio tiene como objetivos preservar y recuperar la capacidad funcional al mejorar la movilidad articular, fuerza muscular, resistencia y capacidad aeróbica¹.

Dado que la indicación del programa de ejercicios de-

pendará del momento evolutivo de la enfermedad, el tipo, intensidad y duración de los mismos, debe ser indicado y monitoreado por Kinesiólogos o Terapistas Físicos en coordinación con el Médico Reumatólogo. La correcta indicación, realización y dosificación es lo que determina que estos sean ejercicios terapéuticos en contraposición con los ejercicios libres que se realizan en un gimnasio habitual².

Los ejercicios pueden clasificarse por el tipo de contracción y por el nivel de intensidad. De acuerdo a la contracción pueden ser: a) isométricos o b) dinámicos o isotónicos. Una contracción isométrica es aquella en la cual el músculo mantiene una longitud constante y la articulación correspondiente mantiene la misma posición. En una contracción dinámica, en cambio, el alargamiento o acortamiento del músculo produce un movimiento de la articulación correspondiente. La intensidad del ejercicio puede modificarse aumentando la carga, la velocidad de contracción y/o el número de repeticiones. Clásicamente, los objetivos más importantes del tratamiento con ejercicios eran preservar la movilidad articular y mantener la fuerza muscular. Se recomendaban aquellos ejercicios que produjeran poco estrés en las articulaciones, como los ejercicios isométricos y de rango de movimiento (ROM), sin carga de peso³.

En las dos últimas décadas, los ejercicios dinámicos, considerados como los más eficaces para aumentar la fuerza muscular y la capacidad aeróbica, son cada vez más recomendados, sobre todo en pacientes con enfermedad inactiva. Estas recomendaciones están basadas en los resultados de estudios que demuestran la eficacia y seguridad de los ejercicios dinámicos en pacientes con AR⁴.

En ninguno de los estudios se observaron efectos negativos del ejercicio dinámico sobre el dolor u otros índices de actividad. Los ejercicios dinámicos contra resistencia progresiva deben ser aconsejados preferentemente en los períodos inactivos de la enfermedad para evitar el dolor y/o la exacerbación de la inflamación articular⁵⁻⁷.

La aceleración del daño radiológico es la secuela más temida de los ejercicios dinámicos. Sin embargo, en el único estudio que evaluó la progresión radiológica, no se observaron diferencias entre los grupos que realizaron ejercicios dinámicos y el grupo control, pero cabe destacar que el estudio presentaba algunos errores metodológicos, ya que los valores basales no fueron comparables en ambos grupos y el tamaño de la muestra era pequeño. Nivel de evidencia III

En conclusión, hay suficiente evidencia que demuestra que la realización de ejercicios terapéuticos contribuye a preservar, recuperar y/o incrementar el rango de movi-

miento articular, fuerza muscular y la condición cardiovascular. Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A

La clase funcional mejora en los pacientes que realizan ejercicios conservadores, dinámicos intensos y ejercicios dinámicos en agua.

Los ejercicios aeróbicos comúnmente indicados para mejorar el estado cardiovascular (gimnasia acuática, caminata, bicicleta, natación, danza) mejoran la capacidad funcional de los pacientes con AR, sin deteriorar la articulación y sin evidencia de que aumenten el daño óseo medido radiológicamente.

En todos los pacientes con AR, la realización de ejercicios tanto en los períodos de inactividad de la enfermedad como en presencia de inflamación, son más beneficiosos que el reposo absoluto, para el cual existen en la actualidad escasas indicaciones que fueron mencionadas en la sección de tratamiento general de la AR.

Protección articular

Existen determinados elementos ortésicos como valvas, férulas, plantillas que permiten la protección de algunas articulaciones en pacientes con AR.

El objetivo de la utilización de los mismos es mantener o mejorar la función articular. Algunos de ellos se usan en forma temporaria para mejorar el dolor y reducir la inflamación y otros en forma permanente para estabilizar y reducir el estrés articular, mejorando así la función muscular y articular. Los elementos ortésicos más utilizados en pacientes con enfermedades reumáticas crónicas son: valvas de reposo, valvas funcionales, plantillas, calzado blando y collares.

Valvas y férulas

Las valvas tanto de reposo como las funcionales están indicadas para la protección de las articulaciones en los carpos y manos, codos, rodillas, tobillos y pies.

Hay evidencia basada en la experiencia clínica sobre la utilidad de las férulas de reposo y funcionales para carpos y dedos contribuyendo a reducir el dolor y mejorar la función de las articulaciones involucradas en pacientes con AR⁸. Nivel de evidencia II, Grado de recomendación A

Las valvas son confeccionadas frecuentemente por los terapeutas ocupacionales, utilizando distintos materiales como yeso o materiales termomoldeables como el poli-form. El rol del terapeuta ocupacional es de suma importancia en el manejo integral de los pacientes con AR, no sólo por la confección de los elementos antedichos, sino porque son quienes realizan una evaluación funcional de

los pacientes y en base a ello determinan un plan de acción que incluye:

- Identificación de limitaciones en las actividades de la vida diaria.
- Asesoramiento en medidas ergonómicas para facilitar las tareas cotidianas y laborales.
- Pautas de conservación de energía.
- Uso de adaptaciones.
- Plan de ejercicios terapéuticos principalmente del tren superior.

La realización de programas de actividades de terapia ocupacional mejora considerablemente la fuerza de puño, la destreza y consecuentemente la capacidad funcional de los pacientes con AR. Por lo cual, todo paciente con AR establecida requiere una evaluación por un terapeuta ocupacional^{9,11,13,16}. Nivel de evidencia II, Grado de recomendación A

Plantillas

El uso de plantillas correctivas es muy importante para mejorar las alteraciones funcionales o estructurales tanto del antepié como del retropié. Estas alteraciones deben ser diagnosticadas y tratadas precozmente para mejorar el apoyo y la dinámica del pie, impidiendo el daño estructural definitivo. Existen diferentes materiales para la confección de plantillas (cuero, siliconas, goma eva, etc.). No existe evidencia de superioridad de un material sobre el otro, si bien los más blandos proporcionan mayor confort¹⁷⁻¹⁹.

Es importante el uso de calzado blando, ancho y liviano como complemento de las plantillas para tener mayor confort y mejorar la marcha.

Por lo tanto, si bien no existen evidencias contundentes de su utilidad, la experiencia clínica recomienda el uso de estos elementos en aquellos pacientes con AR y alteraciones del antepié o retropié. Nivel de evidencia IV, V, Grado de recomendación C

Collar cervical

En los pacientes con AR y compromiso de la columna cervical es frecuente la presencia de dolor y contractura de los músculos cervicales. El uso de collares blandos de gomaespuma, si bien limita mínimamente los movimientos de la columna, es de utilidad para mantener el reposo de la misma y favorecer la relajación muscular calmando el dolor. Este tipo de collares no necesariamente deben ser usados en forma constante, sino por cortos períodos durante el día, principalmente cuando el paciente realiza tareas que demandan posturas fijas (trabajo de escritorio, viajes en automóvil, etc.).

Los collares más rígidos como el de Philadelphia permiten una mayor restricción del movimiento y consecuentemente mayor reposo de la columna. Están particularmente indicados cuando existe mayor dolor o contractura, así como ante la presencia de manifestaciones sensitivas en los miembros superiores²⁰. Nivel de evidencia III,IV, Grado de recomendación B, C

Fisioterapia

La *Termoterapia* es la aplicación local de calor y/o frío. Reduce el dolor en las articulaciones inflamadas. La fuerza de puño, la rigidez articular y la función articular mejoran luego de la aplicación de calor o frío. La observación diaria permite sugerir que para el adecuado control del dolor y de la inflamación en el momento agudo, la crioterapia, en forma de packs, por ejemplo, tiene un efecto analgésico-antiinflamatorio más intenso y duradero que el calor y que esto facilita la movilización posterior al reducir el espasmo muscular^{21,22}.

Sin embargo, a pesar de que a los pacientes les resulta grato o confortable su aplicación, no hay evidencia suficiente que demuestre que la aplicación de calor superficial (packs calientes, baños de parafina, infrarrojo, hidrocollator) tenga efecto terapéutico sobre la inflamación y/o dolor²³⁻²⁵.

Más aún, varios estudios han demostrado que el aumento de la temperatura produce aumento de la actividad enzimática articular, lo que incrementaría el daño a nivel de cartílago y otros tejidos articulares por lo que los agentes de fisioterapia que actúan aumentando la temperatura intraarticular tales como Onda Corta, Calor Superficial (Hidrocollator y Baños de Parafina entre otros) están contraindicados en presencia de actividad inflamatoria²⁶. Nivel de evidencia II, Grado de recomendación E

El frío (cold packs u otras formas en aplicación, durante 20 a 30 minutos) tendría indicación en AR activa. Algunas evidencias han sido presentadas en ese sentido aunque en forma no concluyente. La recomendación basada en la experiencia clínica es la aplicación local de frío para las articulaciones en el período agudo y calor para el compromiso articular crónico²⁶.

No hay evidencia concluyente de que la fisioterapia tenga eficacia en AR para mejorar la clase funcional. Comunicaciones aisladas y con poco número de pacientes han mostrado un efecto beneficioso de éstos sobre el dolor, sin evidencia de efecto sobre la inflamación^{27,29}. Nivel de evidencia III, Grado de recomendación D

El *TENS* (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation) ha demostrado reducir el dolor en pacientes con AR, principalmente en aquellos con neuropatía asociada.

Si bien la literatura no muestra evidencias concluyentes, la electroestimulación mejora la función y fuerza muscular, siendo su acción limitada al grupo muscular estimulado localmente. Puede ser utilizada como complemento de los ejercicios isotónicos en pacientes con mayor compromiso articular, donde la realización de ejercicios dinámicos se ve limitada³⁰. Nivel de evidencia III, Grado de recomendación B

La *Terapia con LASER de Bajo Nivel (TLBN)* se introdujo como un tratamiento alternativo no invasivo para la AR hace aproximadamente 10 años. La TLBN consiste en una fuente lumínica que genera luz sumamente pura, de una sola longitud de onda. El efecto no es termal, sino relacionado con las reacciones fotoquímicas en las células. La efectividad de la TLBN para la artritis reumatoidea es motivo de controversias. La TLBN puede usarse para el alivio del dolor a corto plazo para los pacientes con AR, particularmente porque tiene pocos efectos secundarios. A pesar de algunos hallazgos positivos, no existen datos suficientes para extraer conclusiones firmes, pero la evidencia sugiere que la TLBN alivia el dolor asociado en la AR. No se observó ningún efecto secundario³¹⁻³³. Nivel de evidencia III, Grado de recomendación B

La *Hidroterapia* es una forma de calor superficial de elección para el paciente con artritis, una vez superado el período de inflamación aguda, ya que su alta temperatura puede aumentar la inflamación³⁴.

Terapias complementarias o alternativas

En medicina existen 3 tipos de tratamientos:

- a) Aquellos que demostraron ser efectivos y seguros según un estricto rigor científico y, por lo tanto, el médico no duda en aconsejar a un paciente³⁵.
- b) Aquellos que son inefectivos e inseguros siguiendo el mismo rigor de análisis y de igual manera el médico no duda en desaconsejar a su paciente.
- c) Aquellos en los cuales ciertos datos importantes desde el punto de vista científico no están disponibles y, por lo tanto, su eficacia y/o seguridad son “cuestionables”.

Las terapias que se incluyen dentro de este último grupo se engloban bajo el nombre de terapias complementarias o alternativas.

Es importante destacar que este tipo de tratamientos están fuera de la indicación científica rigurosa, pero aún así pueden ser seguras y efectivas o bien inefectivas e inseguras. La característica que define a los tratamientos alternativos es la falta de sustento metodológico científico³⁵.

En muchos enfermos con patologías reumáticas, los

tratamientos convencionales no son efectivos o tienen importantes efectos colaterales. Estos enfermos buscan por lo tanto tratamientos alternativos para aliviar su sufrimiento. La SAR no critica la utilización de estos métodos por parte de aquellos pacientes que buscan una esperanza para aliviar su mal. Consideramos que los pacientes con AR que buscan o realizan tratamientos alternativos requieren de nuestro cuidado y de nuestro mejor consejo. De igual manera también creemos que las terapias alternativas que buscan o realizan, necesitan de una adecuada evaluación científica. Consideramos que el desafío no es si estamos o no a favor de este tipo de terapias, sino de buscar cuál es la manera más objetiva, confiable y responsable de comprobar si estos tratamientos son de utilidad para nuestros pacientes con AR.

Los tratamientos alternativos más comúnmente utilizados por los pacientes con AR son:

- Balneoterapia.
- Acupuntura.
- Homeopatía.

Balneoterapia

La balneoterapia, tratamiento con agua mineral de manantial (spa), para los pacientes con artritis es una de las formas más antiguas de tratamiento. Uno de sus objetivos es aliviar el dolor y, como consecuencia, aliviar el sufrimiento de los pacientes y brindarles confort.

No se pueden ignorar los resultados positivos informados en la mayoría de los ensayos. Sin embargo, la evidencia científica es débil, debido a la mala calidad metodológica.

Por consiguiente, los “resultados positivos” mencionados deben considerarse con cautela. Debido a los defectos metodológicos, es difícil concluir sobre la eficacia de esta modalidad en pacientes con AR. Sin embargo, la mayor parte de los pacientes experimentan alivio del dolor, relajación muscular y no se han informado efectos secundarios. Por esta razón, si el paciente desea realizar esta modalidad y su enfermedad no está activa no existe razón suficiente para impedirlo³⁶⁻³⁹. Nivel de evidencia IV, Grado de recomendación C

La hidroterapia, como forma de aplicación de calor superficial, también es utilizada como complemento de muchos planes de rehabilitación en pacientes con AR. La aplicación local de chorros de agua a presión regulada permite disminuir la fuerza de gravedad sobre las articulaciones elegidas y facilitar el movimiento, produciendo además relajación muscular³⁶⁻³⁹.

Acupuntura

Un estudio americano demostró que aproximadamente 1 millón de personas utilizan acupuntura en USA con diferentes fines³⁵. De acuerdo con el Instituto Nacional de Salud de USA, la acupuntura es un componente del sistema de salud de China cuyos orígenes pueden rastrearse más de 2000 años atrás. La teoría de la acupuntura clásica está basada en la premisa de que existen patrones de flujo de energía en el cuerpo, los cuales son esenciales para la salud y pueden ser estimulados por esta técnica^{35,40}.

La acupuntura occidental ha variado un poco en sus métodos y conceptos, y sostiene que se obtiene analgesia a través de la estimulación de nervios pequeños en el músculo, los cuales envían mensajes a la médula y a los centros neurológicos específicos para la liberación de mediadores neuroquímicos que bloquean el dolor.

Existen varios estudios en la literatura que intentan demostrar que la acupuntura es efectiva en pacientes con AR, sin embargo sólo uno de ellos es controlado y randomizado⁴¹. Este estudio incluyó sólo 10 pacientes con poliartritis, pero se limitó a evaluar los resultados sobre “una rodilla”. Los investigadores reportaron una mejoría significativa en el dolor, lo cual se mantuvo por 1 a 3 meses. El número de pacientes y la metodología empleada nos inhibe de sacar conclusiones de este estudio.

La acupuntura pareciera ser un método seguro, ya que existen solamente 50 reportes de eventos adversos en 20 años de estudio en USA. Sin embargo, la misma no está libre de complicaciones y se han reportado casos de hepatitis, contagio con virus de inmunodeficiencia humana (HIV) por la utilización de agujas no esterilizadas adecuadamente y otras infecciones⁴². También se reportó daño de nervios periféricos, ruptura de agujas con migración de fragmentos a otros tejidos, etc. Nivel de evidencia IV y V, Grado de recomendación C

Homeopatía

La homeopatía nació en Alemania a mediados del siglo XVIII y creció progresivamente en popularidad. Un estudio americano demostró que en 1970 se realizaron 5 millones de visitas a médicos homeópatas en USA³⁵.

Un metaanálisis efectuado en el año 2000, sobre homeopatía en pacientes con enfermedades reumáticas, identificó 6 ensayos controlados con un total de 392 pacientes de los cuales 226 tenían AR. Dos de los estudios mejor diseñados con 46 y 44 pacientes tratados con homeopatía vs. placebo no mostraron diferencias significativas entre los dos grupos⁴³.

Si bien no se han reportado efectos adversos con el uso de la homeopatía, uno de los principales temores es que un paciente con AR esté expuesto a un tratamiento inefectivo por largos períodos permitiendo la progresión de la enfermedad y el daño estructural irreversible debido a los resultados obtenidos. Nivel de evidencia III, IV, Grado de recomendación D

Otras terapias alternativas sobre las cuales no existen estudios controlados y, por lo tanto, no es posible emitir un grado de recomendación incluyen: yoga, mesoterapia, quiropraxia, digitopuntura, terapia con ozono, cámara hiperbárica, aféresis, etc^{35,44-52}.

En conclusión, uno de los objetivos básicos de la medicina es reducir la incertidumbre relacionada con las enfermedades y los diferentes tratamientos. La SAR está dispuesta a considerar cualquier evidencia científica que arroje luz sobre la efectividad y seguridad de las terapias alternativas, como parte de su interés en el bienestar de todas las personas que padecen enfermedades reumáticas.

Bibliografía

1. Hansen TM, Hansen G, Langaard AM and Rasmussen JO: Long-term physical training in rheumatoid arthritis: A randomized trial with different training programs and blinded observers. *Scand J Rheumatol* 1993;22:107-112.
2. Harkcom TM, Lampman RM, Banwell BF and Castor CW: Therapeutic value of graded aerobic exercise training in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1985;28:32-39.
3. Lyngberg KK, Harreby M, Bentzen H, Frost B and Danneskiold Samsøe B: Elderly rheumatoid arthritis patients on steroid treatment tolerate physical training without an increase in disease activity. *Arch Phys Med Rehabil* 1994;75:1189-1195.
4. Minor MA and Brown JD: Exercise maintenance of persons with arthritis after participation in a class experience. *Health Educ Q* 1993;20:83-95.
5. Minor MA, Hewett JE, Webel RR, Anderson SK and Kay DR: Efficacy of physical conditioning exercise in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1989;32:1396-1405.
6. van den Ende CHM, Hazes JMW, Le Cessie S, Mulder WJ, Belfor DG, Breedveld FC, et al: Comparison of high and low intensity training in well controlled rheumatoid arthritis. Results of a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis* 1996;55:798-805.
7. van den Ende CHM, Vliet Vlieland TPM, Munneke M, Hazes JMW: Tratamiento con ejercicios dinámicos para la artritis reumatoidea. *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004. Oxford: Update Software.
8. Phillips CA: Terapia para mano, en: Terapia ocupacional para enfermos incapacitados físicamente, Trombly CA. La prensa Médica Mexicana, SA de C.V.México 1990:pp 444-466.
9. Trombly CA: Artritis en: Terapia ocupacional para enfermos

- incapacitados físicamente, Trombly CA. La prensa Médica Mexicana, SA de C.V. México 1990 pp 483-495.
10. Davis FA: Orthotic treatment for arthritis of the hand. En: Rheumatic disease in adult and child: Occupational Therapy and Rehabilitation .Melvin JL. 3° Edition. Philadelphia, 1989:379-418.
 11. Anderson K, Maas F: Immediate effect of working splints on grip strength of arthritic patients. Aust J Occup Ther 1987;34(1):26-31.
 12. Callinan NJ, Mathiowetz V: Soft versus hard resting hand splints in RA: pain relief, preference, and compliance. Am J Occup Ther 1996;50(5):347-353.
 13. Feinberg J, Brandt KD: Use of resting splints by patients with rheumatoid arthritis. Am J Occup Ther 1981;35(3):173-178.
 14. Kjekten I, Moller G, Kvien TK: Use of commercially produced elastic wrist orthoses in chronic arthritis: a controlled study. Arthr Care & Res 1995;8(3):108-113.
 15. Rennie HJ: Evaluation of the effectiveness of a metacarpophalangeal ulnar deviation orthosis. J Hand Ther 1996;9:371-377.
 16. Stern EB, Ytterberg SR, Krug HE, Mullin GT, Mahowald ML: Immediate and short-term effects of three commercial wrist extensor orthoses on grip strength and function in patients with RA. Arthr Care & Res 1996;9(1):42-50.
 17. Chalmers AC, Busby C, Goyert J, Porter B, Schulzer M: Metatarsalgia and RA. A randomized, single blind, sequential trial comparing two types of foot orthoses and supportive shoes. J Rheumatol 2000;27(7):1643-1647.
 18. Conrad KJ, Budiman-Mak E, Roach KE, Hedeker D: Impacts of foot orthoses on pain and disability in rheumatoid arthritis. J Clin Epidemiol 1996;49(1):1-7.
 19. Budiman-Mak E, Conrad KJ, Roach KE, Moore JW, Lertratanakul Y, Koch AE, et al: Can foot orthoses prevent hallux valgus deformity in rheumatoid arthritis? A randomized clinical trial. J Clin Rheumatol 1995;1(6):313-321.
 20. Hicks JN: Treatments utilized in rehabilitation rheumatology. In: Handbook of Rehabilitative Rheumatology. American Rheumatism Association 1988, pp 31-79.
 21. Bulstrode S, Clarke A, Harrison R: A controlled trial to study the effects of ice therapy on joint inflammation in chronic arthritis. Physiotherapy Practice 1986;2:104-108.
 22. Kirk JA, Kersley GD: Heat and Cold in the Physical Treatment of Rheumatoid Arthritis of the Knee. A Controlled Clinical Trial. Ann Phys Med 1968;9(7):270-274.
 23. Mainardi CL, Walter JM, Spiegel PK, Goldkamp OG, Harris ED: Rheumatoid Arthritis: Failure of Daily Heat Therapy to Affect its Progression. Arch Phys Med Rehabil 1979;60:390-393.
 24. British Medicine Journal Clinical Evidence: A Compendium of the Available Evidence for Effective Health Care. BMJ, 1999.
 25. Welch V, Brosseau L, Shea B, McGowan J, Wells G, Tugwell P: Termoterapia para el tratamiento de la artritis reumatoide (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004. Oxford: Update Software.
 26. Vliet Vlieland T: Rehabilitation of people with rheumatoid arthritis. Best Practice & Res Clin Rheumatol 2003;17 (5):847-861.
 27. Berliner M, Piegsa M: Effects of Therapeutic Ultrasound in a Water Bath on Skin Microcirculation and Skin Temperature in Rheumatoid Arthritis. European Journal of Physical Medicine and Rehabilitation 1997;7(2):46-49.
 28. Bromley J, Unsworth A, Haslock I: Changes in Stiffness Following Short- and Long-term Application of Standard Physiotherapeutic Techniques. Br J Rheumatol 1994;33:555-561.
 29. Konrad K: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Ultrasonic Treatment of the Hands of Rheumatoid Arthritis Patients. European Journal of Physical Medicine and Rehabilitation 1994;4(5):155-157.
 30. Mannheimer C Lard S & Carlsson CA: The effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on joint pain in patients with rheumatoid arthritis. Scan J Rheumatol 1978;7:13-16.
 31. Bliddal H, Hellesen C, Ditlevsen P, Asselberghs J, Lyager L: Laser therapy of rheumatoid arthritis. Scan J Rheumatol 1987;16:225-228.
 32. Goats GC, Flett E, Hunter JA, Stirling A: Low intensity laser and phototherapy for rheumatoid arthritis. Physiotherapy 1996;82(5):311-320.
 33. Hall J, Clarke AK, Elvins DM, Ring EFJ: Low level laser therapy is ineffective in the management of rheumatoid arthritis finger joints. Br J Rheumatol 1994;33:142-147.
 34. Hall J, Skevington SM, Maddison PJ, Chapman K: A randomized and controlled trial of hydrotherapy in rheumatoid arthritis. Arthr Care & Res 1996;9:206-215.
 35. Panush RS: Complementary and alternative therapies for rheumatic diseases II. Rheum Dis Clin North Am 2000;26:1-192.
 36. Nicholls E, Ahern M, Simionato E, Bovill I: Assessment of hydrotherapy as a therapeutic modality in rheumatic diseases. Proceedings 3rd Int Physiotherapy Congress, Hong Kong 1990: 630-635. Link Printing Pty Ltd, 1990.
 37. Sukenik S, Neumann L, Buskila D, Kleiner-Baumgarten A, Zimlichman S, Horowitz J: Dead Sea salt baths for the treatment of rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 1990;8:353-357.
 38. Sukenik S, Neumann L, Flusser D, Kleiner-Baumgarten A, Buskila D: Balneotherapy for rheumatoid arthritis at the Dead Sea. Isr J Med Sci 1995;31:210-214.
 39. Wigler I, Elkayam O, Paran D, Yaron M: Spa therapy for gonarthrosis: a prospective study. Rheumatol Int 1995;15:65-68.
 40. Man SC, Baragas FD: Preliminary clinical study of acupuncture in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1974;1:26-30.
 41. Shen AC, Whitehouse MJ, Powers TR, et al: A pilot study of the effects of acupuncture in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1973;16:569-573.
 42. Spindler A, Muza H: Clostridium Sordelli septic arthritis. J Rheumatol 1987;14:874-875.
 43. Linde K, Clusius N, Ramirez G, et al: Are the clinical effects of homeopathy all placebo effects? A meta-analysis of randomized placebo, controlled trials. Lancet 1997;350:834-843.
 44. Belch JJF, Ansell D, Madhok R, O'Dowd A, Sturrock D: Effects of altering dietary essential fatty acids on requirements

- for non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with rheumatoid arthritis: a double blind placebo controlled study. *Ann Rheum Dis* 1988;47:96-104.
45. Brzeski M, Madhol R, Capell HA: Evening primrose oil in patients with rheumatoid arthritis and side-effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Rheumatol* 1991;30:370-372.
 46. Deal CL, Schnitzer TJ, Lipstein E, Seibold JR, Stevens RM, Levy MD, et al: Treatment of arthritis with topical capsaicin: a double-blind trial. *Clin Therapeutics* 1991;13(3):383-395.
 47. Jantti J, Seppala E, Vapaatalo H, Isomaki H: Evening primrose oil and olive oil in treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1989;8(2):238-234.
 48. Leventhal LJ, Boyce EG, Zurier RB: Treatment of rheumatoid arthritis with Gammalinolenic Acid. *Ann Intern Med* 1993;119(9):867-873.
 49. Leventhal LJ, Boyce EG, Zurier RB: Treatment of rheumatoid arthritis with blackcurrant seed oil. *Br J Rheumatol* 1994;33:847-852.
 50. Mills SY, Jacoby RK, Chacksfield M, Willoughby M: Effect of a proprietary herbal medicine on the relief of chronic arthritic pain: a double-blind study. *Br J Rheumatol* 1996;35:874-878.
 51. Patrick M, Heptinstall S, Doherty M: Feverfew in rheumatoid arthritis: a double blind, placebo controlled study. *Ann Rheum Dis* 1989;48:547-549.
 52. Zurier RB, Rossetti RG, Jacobson EW, et al: Gamma-linolenic acid treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheum* 1996;39(11):1808-1817.