



**ACTUALIZACION DE LAS GUIAS DE PRACTICA CLINICA EN EL TRATAMIENTO DE
LA ARTRITIS REUMATOIDEA
GRUPO DE ESTUDIO DE ARTRITIS REUMATOIDEA
SOCIEDAD ARGENTINA DE REUMATOLOGIA
2013**

ACTUALIZACION DE LAS GUIAS DE PRACTICA CLINICA EN EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDEA

Indice de Capítulos y Autores

1. Metodología. *Dr. Gustavo Citera, Dra. María Florencia Marengo (Pag. 3)*
- 1.2. Introducción. *Dr. Gustavo Citera (Pag. 12)*
2. Realidad de la Artritis Reumatoidea en Argentina. *Dr. Gustavo Citera (Pag. 19)*
3. Diagnóstico y Evaluación. *Dra. Silvia Papasidero, Dra. Emilce E. Schneeberger (Pag. 30)*
4. Ultrasonografía y Resonancia Magnética. *Dr. Javier Rosa, Dr. Santiago Ruta. (Pag. 93)*
5. Corticoides. *Dr. Gustavo C. Casado. (Pag. 107)*
6. Antiinflamatorios No Esteroideos. *Dra. Marta Silvia Espósito. (Pag. 123)*
7. Drogas Modificadoras de la Artritis Reumatoidea. *Dra. María Florencia Marengo, Dra. María de los Angeles Correa. (Pag. 147)*
8. Agentes Biológicos Anti-Factor de Necrosis Tumoral Alfa. *Dra. Andrea D'Orazio, Dra. María Verónica Lencina. (Pag. 176)*
9. Rituximab. *Dra. Verónica Bellomio. (Pag. 214)*
10. Abatacept. *Dra. María Josefina Molina. (Pag. 232)*
11. Tocilizumab. *Dr. Fernando Dal Pra, Dr. Hernan Maldonado Ficco. (Pag. 257)*
12. Biosimilares. *Dr. Rafael Chaparro del Moral, Dr. Christian Waimann. (Pag.266)*

Los autores realizaron el trabajo subsiguiente *ad honorem*, y declaran no tener conflictos de interés en la realización del mismo.

METODOLOGIA

**Dr. Gustavo Citera
Sección Reumatología
Instituto de Rehabilitación Psicofísica
Buenos Aires**

**Dra. María Florencia Marengo
Hospital Dr Hector Cura, Olavarria
Buenos Aires**

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 salud ¹.

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

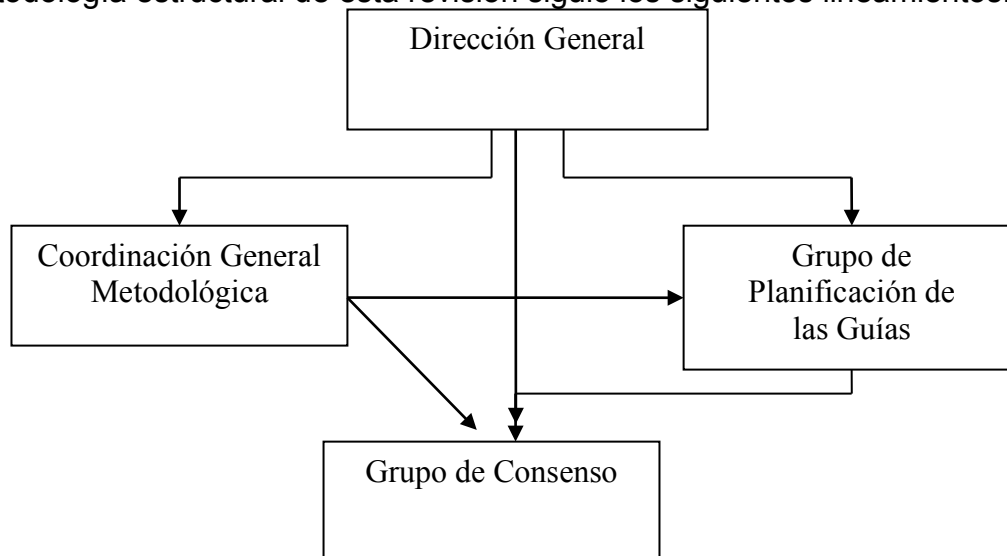
- 1- La creciente evidencia de una sustancial e inexplicable variación de los métodos de diagnóstico y tratamiento utilizados en diferentes centros y por diferentes profesionales.
- 2- La sospecha que la limitación de los recursos económicos pueda reducir las posibilidades de brindar buena calidad de atención médica.
- 3- La posibilidad 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 solo por la incorporación de nuevas drogas (abatacept, rituximab, tocilizumab, golimumab, certolizumab), 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, se realizó una actualización en el período 2008/2009 y consideramos necesario una revisión y actualización de las mismas en el 2013. 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

METODOLOGIA

La metodología estructural de esta revisión siguió los siguientes lineamientos.



En la figura 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 7 áreas temáticas:

- 1) Criterios de evaluación de la AR
- 2) Evaluación por resonancia y ultrasonografía
- 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)
- 6) Tocilizumab
- 7) Biosimilares

Este grupo estuvo integrado por 14 médicos entrenados en la búsqueda bibliográfica sistemática, quienes además son reumatólogos con activa participación en el cuidado de pacientes con AR en centros reumatológicos de reconocida trayectoria en el país. El GPG fue supervisado por 2 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 a los niveles de evidencia propuestos por Cook DL y Sacket DL¹⁻³. (Figuras 2 y 3) El grupo de planificación de las guías realizó una búsqueda sistemática de bibliografía en al menos 3 bases (MEDLINE, Pub MED, 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 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 4. Cada trabajo seleccionado fue evaluado específicamente en sus puntos más relevantes siguiendo el esquema PECOT⁵ que se detalla en la figura 5. 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.

Se establecieron además 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.

Se establecieron los niveles de acuerdo entre los integrantes de los grupos y en todos los casos el acuerdo en la inclusión de los trabajos fue superior al 80%.

En cada capítulo se detallan las estrategias de búsqueda y el número y tipo de trabajos incluidos en la lectura firme. Asimismo se introduce un resumen del capítulo para una vista rápida de los principales aspectos de cada capítulo.

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)

Figura 1

METODOLOGIA GENERAL

Población comprendida:

- Personas con diagnóstico de artritis reumatoidea (ACR 1987, ACR/EULAR 2010, 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 segunda 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

Figura 2

NIVELES DE EVIDENCIA CIENTIFICA SOBRE INTERVENCIONES TERAPEUTICAS

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

Cook DL & Sacket DL

Figura 3

GRADOS DE RECOMENDACION PARA PRUEBAS O INTERVENCIONES TERAPEUTICAS

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 VI 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

Cook DL & Sacket DL

Figura 4

Algoritmo para la clasificación de los diferentes tipos de estudios

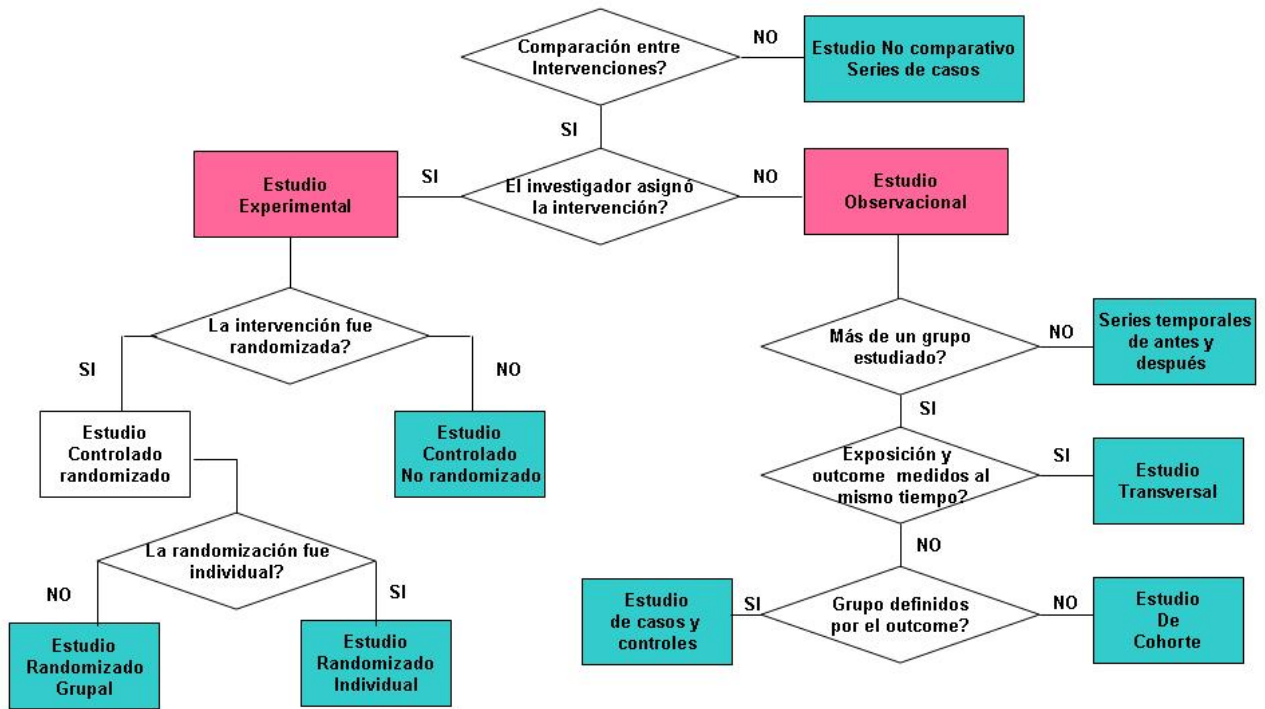
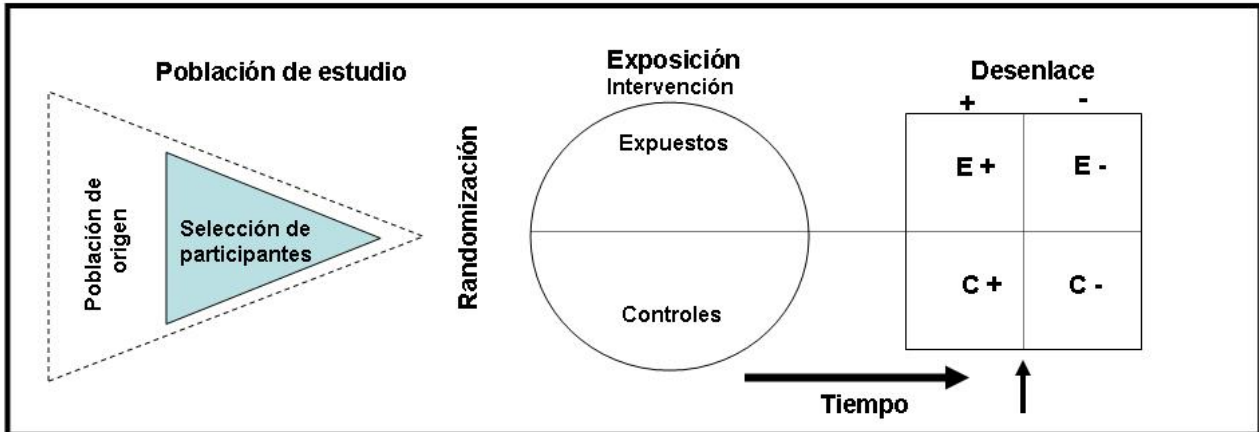


Figura 5

Diseño genérico de cualquier estudio epidemiológico

Diagrama PECOT



- Estudios controlados randomizados
- Estudios de cohorte
- Estudios de casos y controles
- Estudios pronósticos
- Estudios de corte transversal
- Metaanálisis
- Revisiones sistemáticas

INTRODUCCION

Dr. Gustavo Citera

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 1% de la población caucásica, principalmente al grupo etario con mayor capacidad laboral o productiva dentro de la sociedad ³. 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 la diabetes mellitus, hepatitis, etc ⁴. Estos criterios sin embargo son de clasificación y no de diagnóstico nos permiten diferenciar la AR de otras enfermedades reumáticas como la osteoartritis (OA), las espondiloartritis (Spa) 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 viral ⁴. 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 tratamiento ⁵. (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 mortalidad ⁸⁻¹⁰.

De acuerdo a 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.

Diferentes estudios han demostrado que aquellos pacientes que son evaluados y tratados con medicaciones específicas (DMARs) en forma temprana, tienen un pronóstico funcional y una progresión del daño radiológico menor que aquellos que inician tratamiento tardío ¹¹⁻¹³. Estos hechos determinaron que surja el concepto de "ventana de oportunidad", esto es un lapso de tiempo corto entre el inicio de los síntomas y el inicio de un tratamiento específico para poder cambiar el pronóstico de los pacientes con AR. Este lapso de tiempo no está del todo bien definido, pero en algunos estudios es tan corto como de 4 meses ¹⁴. Se han utilizado diferentes estrategias para reducir el tiempo en que los pacientes con AR llegan a la consulta con el especialista, una de las más efectivas y que hemos probado en nuestro país, es la instalación de "clínicas de artritis temprana". La experiencia Argentina con CONAART ¹⁵ (Consortio Argentino de Artritis Temprana), ha demostrado que estas clínicas de artritis temprana (AT) han logrado reducir la demora a la consulta con el reumatólogo de los pacientes con AR de una mediana histórica de 14 meses a una de 6 meses. Los factores más importantes para conseguir este objetivo, fueron la educación a la comunidad sobre los síntomas de alerta de artritis así como la educación a los médicos generales, clínicos y ortopedistas sobre la derivación temprana de los pacientes con artritis al reumatólogo. Las clínicas de AT permiten absorber la demanda generada por estas acciones, sin que el paciente tenga que esperar para la consulta con el reumatólogo, más de 1 semana.

- 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.

Los estudio TICORA y CAMERA ^{16,17} confirmaron que aquellos pacientes evaluados en forma objetiva y estricta presentaron mejor evolución clínica, funcional y radiológica que

aquellos evaluados de manera rutinaria por el médico tratante, sin un control objetivo de la enfermedad.

- Suprimir la inflamación tempranamente, utilizando todo el arsenal terapéutico disponible, ya sea en forma aislada o combinada, impidiendo que un paciente se deteriore progresivamente.

El principal objetivo del tratamiento de la AR es lograr la remisión de la enfermedad, y en los casos en que esto es imposible a pesar de haberlo intentado afanosamente, lograr al menos un estado de baja actividad de la enfermedad. Las premisas básicas para lograr este objetivo se basan en el control objetivo y estricto de la enfermedad y en el tratamiento intensivo con las medicaciones específicas. Es de fundamental importancia que estas premisas sean consensuadas entre el médico y el paciente. La inclusión del paciente en la comprensión de estos conceptos es de fundamental importancia para lograr los objetivos y asegurar una mejor adherencia a las pautas de tratamiento. Estas premisas han sido resumidas en una “máxima terapéutica” para prácticamente todos los reumatólogos del mundo, que conocemos como “tratamiento hacia el blanco”, “tratamiento hacia el objetivo” o “treat to target” (T2T)¹⁸. Ningún reumatólogo concibe hoy el tratamiento de los pacientes con AR sin seguir las premisas básicas del T2T, las cuales se detallan ampliamente en varios capítulos de estas guías.

- 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.

Tabla 1

Características de pacientes con poliartritis que cumplen criterios de clasificación para AR

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

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 & Ferbirger, 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.
11. Lard LR, Visser H, Speyer I, et al: Early vs delayed treatment in patients with recent onset rheumatoid arthritis. Comparison of two cohorts who receive different treatment strategies. *Am J Med* 2001
12. van Aken J, Lard LR, Cessie S, Hayes JMW, Breedveld FC, Huizinga TWJ: Radiological outcome after four years of early vs delayed treatment strategy in patients with recent onset rheumatoid arthritis.

13. Finch A, Liery H, van Herckenrode CA, de Pablo P: Long term impact of early treatment on radiological progression in rheumatoid arthritis. A meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2006;55:864-72
14. 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.
15. Marcos J, Waimann CA, Dal Pra F, et al: General characteristics of an early arthritis cohort in Argentina: *Rheumatology (Oxford)*, 2011;50:110-16
16. Grigor C, Capell H, Stirling A, et al: Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:263-69
17. Verstappen SMJ, J. W. Veen, M. J. Heurkens, A. H. Schenk, Y. ter Borg, E. J. Blaauw, A. A. Bijlsma, J. W. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. *Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial)*. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2007:1443-1449.
18. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):631-637.

Realidad de la Artritis Reumatoidea en Argentina

Dr. Gustavo Citera

Prevalencia de AR en Argentina

En nuestro país, se han realizado tres 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 $45,2 \pm 13,7$ 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 10000 personas / año. Siendo mayor en mujeres 3.3 por 10000 personas / año que en varones 1.1 por 10000 personas / año. Más recientemente, Scublinsky y col. evaluaron la prevalencia de AR en la localidad de Luján utilizando una técnica de captura y recaptura, y observando una prevalencia general de 0.94% (IC95% 0.86-1.02), siendo la frecuencia mayor en mujeres: 1.54% (IC95% 1.40-1.69) que en varones: 0.40 (IC95% 0.32-0.40). Extrapolando los datos sobre la tasa de prevalencia de AR en la Argentina al censo del año 2010, podríamos considerar, que existen 400000 personas 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 "epitope compartido". Este epitope en las poblaciones caucásicas de Europa y EEUU 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 de la noreste de Argentina y sur de Brasil, la frecuencia del DR4 en estas poblaciones fue de 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 epítipo 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. Recientemente un estudio colaborativo de varios centros de Argentina (GENAR), diferentes asociaciones genéticas en pacientes con AR, y además de confirmar la asociación con genes del epítipo compartido, observó asociación moderada con PTPN22, SPRED2, STAT4, IRF5, CCL21 e IL2RA, que se habían observado en otras poblaciones de AR y con regiones del cromosoma 1 como PLCH2-HES5-TNFRSF14-MMEL1. Lo más interesante del estudio sin embargo fue cuando se ajustó para ascendencia Amerindia, y se observó asociación con un nuevo locus en Cr 12 (C12orf30 (NAA25)).¹⁰

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 solo 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 solo 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. La cohorte de Artritis Temprana CONAART demostró que con la implementación de clínicas de artritis temprana, ese tiempo puede reducirse a la mitad⁹

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.

Investigación sobre Artritis Reumatoidea en Argentina

Desde la publicación de la segunda edición de las GPC sobre AR en 2008 hasta la actualidad la investigación en nuestro país sobre la enfermedad ha crecido notablemente. Al menos 23 trabajos fueron publicados en revistas internacionales y en la revista Argentina de reumatología, que dan cuenta de este hecho, los títulos y citas de los cuales se detallan a continuación, para que el lector interesado extienda sus conocimientos sobre los mismos.

JCR: Journal of Clinical Rheumatology • Volume 16, Number 7, October 2010

ORIGINAL ARTICLE

The Prevalence of Rheumatoid Arthritis in Argentina *A Capture-Recapture Study in a City of Buenos Aires Province*

Dario Scublinsky, MD,† Horacio Venarotti, MD,‡ Gustavo Citera, MD,§ Osvaldo D. Messina, MD,||
Eduardo Scheines, MD,§ Oscar Rillo, MD,¶ Alfredo Arturi, MD,# Julio Hofman, MD,** Luis F. Somma, MD,††
Gustavo Casado, MD,‡ Rubén F. Iannantuono, MD,*† and Claudio D. Gonzalez, MD*†*

Factors Associated With Disability in Patients With Rheumatoid Arthritis

Emilce E. Schneeberger, MD, Gustavo Citera, MD,* José A. Maldonado Cocco, MD,* Mariana Salcedo, MD,* Flavia Chiardola, MD,* Marcos G. Rosemffet, MD,* María F. Marengo, MD,* Silvia Papisidero, MD,† Rafael Chaparro del Moral, MD,† Oscar L. Rillo, MD,† Verónica Bellomio, MD,‡ Eleonora Lucero, MD,‡ Alberto Spindler, MD,‡ Alberto Berman, MD, ‡ Damian Duartes Noe, MD,§ Juan C. Barreira, MD,§ María A. Lázaro, MD,* and Sergio O. Paira, MD¶*

JCR: Journal of Clinical Rheumatology • Volume 16, Number 5, August 2010

RHEUMATOLOGY

Rheumatology 2011;50:110–116
doi:10.1093/rheumatology/keq220
Advance Access publication 27 July 2010

Original article

General characteristics of an early arthritis cohort in Argentina

Josefina Marcos¹, Christian Waimann², Fernando Dal Pra², Jimena Hogrefe², Soledad Retamozo³, Francisco Caeiro³, Luciana Casalla⁴, Mariana Benegas⁴, Oscar Rillo⁴, Alberto Spindler⁵, Horacio Berman⁵, Alberto Berman⁵, Anastasia Secco⁶, Rodrigo García Salinas⁶, Antonio Catalán Pellet⁶, Federico Ceccato⁷, Sergio Paira⁷, Juan C. Marcos¹, José A. Maldonado Cocco² and Gustavo Citera² on behalf of CONAART (Consorcio Argentino de Artritis Temprana – Argentine Consortium for Early Arthritis)

[\[artículo original\]](#)

Desalineación articular en pacientes con artritis reumatoidea y su correlación con el daño radiológico

F.A. Sommerfleck, E.E. Schneeberger, M. Salcedo, G. Rodríguez Gil, M.G. Rosemffet, J.A. Maldonado Cocco, G. Citera

Sección Reumatología, Instituto de Rehabilitación Psicosfísica, Buenos Aires.

[\[artículo original\]](#)

Validación de una versión argentina del Health Assessment Questionnaire-II (HAQ-II)

¹C.A. Waimann, ¹G. Citera, ¹F.M. Dal Pra, ¹M.F. Marengo, ¹E.E. Schneeberger, ¹M. Sanchez, ¹Susana Gagliardi, ¹J.A. Maldonado Cocco, ²A. Garone, ²R.E. Chaparro del Moral, ²O.L. Rillo, ³M. Salcedo, ⁴J.E. Rosa, ⁴F. Ceballos, ⁴E. Soriano, ⁴L. Catoggio

¹Instituto de Rehabilitación Psicosfísica. Fundación Reumatológica Argentina. ²Hospital Tornú. ³San Nicolás. ⁴Hospital Italiano. Buenos Aires.

[artículo original]

Validación del cuestionario RAPID3 en una cohorte de pacientes con artritis reumatoidea temprana y establecida, y su correlación con otros índices de actividad

Hernán Maldonado Ficco, Rodolfo S. Pérez Alamino, Emilce E. Schneeberger, José A. Maldonado Cocco, Gustavo Citera

Sección Reumatología del Instituto de Rehabilitación Psicofísica y Fundación Reumatológica Argentina "Dr. Osvaldo García Morleo".

Manejo de la artritis reumatoidea en Argentina en el año 2007

Los resultados de una reunión de consenso de especialistas

Alberto Berman¹; Gustavo Citera²; José Maldonado Cocco²; Eduardo Mysler³; Sergio Paira⁴; Juan José Scali⁵; Alberto Strusberg⁶; Guillermo Tate³; Carolina Zingoni⁷

¹Centro Médico Privado de Reumatología, Tucumán; ²Instituto de Rehabilitación Psicofísica, Buenos Aires; ³Centro Médico OMI, Buenos Aires; ⁴Centro de Reumatología, Hospital Cullen, Santa Fe; ⁵Hospital Durand, Buenos Aires; ⁶Centro Reumatológico Strusberg, Córdoba; ⁷Bristol-Myers Squibb Argentina.

[artículo original]

Valor de corte de HAQ para predecir discapacidad laboral en pacientes con artritis reumatoidea

J.F. Hogrefe, M.F. Marengo, E.E. Schneerberger, M. Rosemfet, J.C. Maldonado Cocco, G. Citera

Instituto de Rehabilitación Psicofísica, Buenos Aires.

Valor de la determinación de los niveles de moléculas de adhesión solubles en el diagnóstico de la vasculitis reumatoidea

M. Salcedo¹, E.E. Schneeberger¹, M. Lapeña¹, J.A. Maldonado Cocco¹, M.C. Musumesi², J.C. Marcos², G. Citera¹

¹Sección Reumatología y Servicio de Laboratorio, Instituto de Rehabilitación Psicofísica. ²Sección Reumatología Hospital San Martín de La Plata. Beca Asociación de Reumatología de la Ciudad de Buenos Aires.

[artículo original]

Comparación entre test de Squeeze positivo y hallazgos ecográficos en pacientes con artritis reumatoidea

T. Cazenave, C. Waimann, M. Gutiérrez, E. Filipucci, A. Ariani, G. Citera, M.G. Rosemffet

Instituto de Rehabilitación Psicofísica, Buenos Aires. Departamento de Reumatología de la Universidad Politécnica delle Marche (Italia).

Impacto de las Guías de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Artritis Reumatoidea

María de los Angeles Correa, Verónica Lencina, Rafael Chaparro del Moral, María Florencia Marengo, Carolina Casellini, Mariana Salcedo, José A. Maldonado Cocco, Enrique R. Soriano, Oscar Rillo, Ida Exeni, Amelia Granel, Juan Carlos Marcos, Ingrid Strusberg, Ana Bertoli, Mariela Crespo Espindola, Vicente Juarez, Javier Rosa, Dora Pereira, Alicia Eimon, Analía Álvarez, Hugo Scherbarth, Gustavo Citera

Grupo de Estudio de Artritis Reumatoidea – Sociedad Argentina de Reumatología (GESAR- AR)

Hallazgos clínicos y radiográficos de la articulación temporomandibular en pacientes con artritis reumatoidea

A. E. Bono¹, G. Rodríguez², M. C. Musumeci³, J. A. Learreta⁴, J. C. Marcos⁵

¹Odontóloga. Especialista en Ortodoncia. Doctorado Facultad de Odontología U.N.L.P. ²Médica del Servicio de Reumatología del H.I.G.A. La Plata. ³Jefa del Departamento de Artritis Reumatoidea del H.I.G.A. La Plata. ⁴Odontólogo. Especialista en Ortodoncia. Director de la Sección Latinoamericana de la American Academy of Craniofacial Pain, Director del Departamento de ATM de la Sociedad Argentina de Ortodoncia.

⁵Jefe del Servicio de Reumatología de H.I.G.A. La Plata. Profesor de Reumatología de la U.N.L.P.

Indicación de terapia biológica en pacientes con enfermedades reumáticas de la consulta ambulatoria

Pablo Arturi, Andrea D'Orazio, Gustavo Citera, José A. Maldonado Cocco

Sección Reumatología, Instituto de Rehabilitación Psicofísica y Fundación Reumatológica Argentina. Buenos Aires. Argentina.

Frecuencia de nefrotoxicidad por antiinflamatorios en pacientes con artritis reumatoidea

Ingrid Strusberg, Susana Asia, Paula Alba, Raquel Rosso, Alberto M. Strusberg

Centro Reumatológico Strusberg, Córdoba.

Anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados como marcadores de diagnóstico y actividad en artritis reumatoidea temprana

Debora Ingrid Sohn¹, Ana María Berón¹, María Selva Pino², María Cristina Lunic^{1,3}, Luis Seijo⁴, Gustavo Nasswetter^{4,5}

Reumatóloga¹. Bioquímica². Psicoterapeuta³. Reumatólogo⁴. Jefe de división⁵. División Reumatología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires.

ORIGINAL ARTICLE

Prevalence and Clinical Significance of Eosinophilia in Patients With Rheumatoid Arthritis in Argentina

Flavia Chiardola, MD,* Emilce Edith Schneeberger, MD,* Gustavo Citera, MD,*
Gabriel Marcos Rosemffet, MD,* Lien Kuo, PhD,† Graciela Santillan, PhD,‡

JCR: *Journal of Clinical Rheumatology* • Volume 14, Number 4, August 2008

INFORME COMPLETO DE INVESTIGACIÓN

1 AR

Efecto de la edad y el sexo sobre el valor del DAS28 en pacientes argentinos con Artritis Reumatoidea

Emilio Andrés BUSCHIAZZO*, Emilce Edith SCHNEEBERGER*,
Karim Ingrid KIRMAYR*, María Verónica LENCINA,
José Antonio MALDONADO COCCO, Gustavo CITERA*

Seguridad de abatacept en pacientes con artritis reumatoidea

Fernando Dal Pra¹, María N. Tamborenea², Eduardo Mysler², Jorge Velasco³, Alberto Berman⁴, Alberto Spindler⁴,
Silvia Paz⁴, María J. Papagno³, José L. Velasco Zamora³, Gustavo Citera¹

Secciones de Reumatología

¹Instituto de Rehabilitación Psicosfísica, ²Organización Médica de Investigación (OMI), ³Centro de Enfermedades Reumáticas (CER), Buenos Aires. ⁴Centro Médico Privado de Reumatología, Tucumán.

Adaptación al español y validación del cuestionario de detección epidemiológica para artritis reumatoidea

D. Scublinsky^{1,2}, C. González¹, R. Iannantuono¹, L.F. Somma², O. Rillo², G. Casado², E. Scheines², D. Messina², G. Citera², H. Venarotti², A. Arturi², J. Hofman²

¹ Fundación de Estudios Farmacológicos y Medicamentos - FEFYM

² Sociedad Argentina de Reumatología - SAR



ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com

SciVerse ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jval



Patient Preferences for Biologic Agents in Rheumatoid Arthritis: A Discrete-Choice Experiment

Federico Augustovski, MD, MSc, PhD^{1,2,*}, Andrea Beratarrechea, MD, MSc^{1,2}, Vilma Irazola, MD, MSc¹, Fernando Rubinstein, MD, MSc^{1,2}, Pablo Tesolin, MD², Juan Gonzalez³, Verónica Lencina, MD⁴, Marina Scolnik, MD², Christian Waimann, MD⁴, David Navarta, MD², Gustavo Citera, MD⁴, Enrique R. Soriano, MD, MSc²

Validación del cuestionario Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID) en pacientes argentinos con artritis reumatoidea temprana y establecida

Luis A. Cayetti, Emilce E. Schneeberger, Hernán Maldonado Ficco, Gustavo Citera

Sección Reumatología del Instituto de Rehabilitación Psicofísica y Fundación Reumatológica Argentina "Dr. Osvaldo García Morteo".

Hindawi Publishing Corporation
International Journal of Rheumatology
Volume 2013, Article ID 548502, 6 pages
<http://dx.doi.org/10.1155/2013/548502>

Clinical Study

Validation of a Prediction Rule for the Diagnosis of Rheumatoid Arthritis in Patients with Recent Onset Undifferentiated Arthritis

Zaida Bedran, Cristian Quiroz, Javier Rosa, Luis J. Catoggio, and Enrique R. Soriano

Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Instituto Universitario Escuela de Medicina Hospital Italiano de Buenos Aires, and Fundación Dr. Pedro M. Catoggio Para el Progreso de la Reumatología, Peron 4190, C1199ABB Buenos Aires, Argentina

Cost of rheumatoid arthritis in a selected population from Argentina in the prebiologic therapy era

This article was published in the following Dove Press journal:
ClinicoEconomics and Outcomes Research
22 August 2012
[Number of times this article has been viewed](#)

Erika Catay¹
Cecilia Castel del Cid¹
Lorena Narváez¹
Edson J Velozo¹
Javier E Rosa^{1,2}
Luis J Catoggio^{1,2}
Enrique R Soriano^{1,2}

Background: The present study aimed to estimate the cost of rheumatoid arthritis and its components in a university hospital-based health management organization in Argentina, during the prebiologic era.

Methods: A one-year (2002) observational prevalence, cost-of illness study of patients with rheumatoid arthritis from the societal perspective was performed in a hospital-based health management organization population. Direct medical costs were obtained using administrative databases. Direct nonmedical and indirect costs were obtained from a semistructured questionnaire. Indirect costs included work absenteeism, permanent work disability, and

Clin Rheumatol
DOI 10.1007/s10067-012-2016-2

BRIEF REPORT

Ultrasound assessment of new onset bilateral painful shoulder in patients with polymyalgia rheumatica and rheumatoid arthritis

Santiago Ruta • Javier Rosa • David A. Navarta •
Carla Saucedo • Luis J. Catoggio •
Ricardo García Monaco • Enrique R. Soriano

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.
9. Marcos J, Waimann CA, Dal Pra F, et al: General characteristics of an early arthritis cohort in Argentina: *Rheumatology (Oxford)*, 2011;50:110-16
10. LopezHerraez D, Martinez-Bueno M, Riba L, et al: Rheumatoidarthritis in LatinAmericansenrichedforamerindianancestryisassociatedwithloci in chromosomes 1,12 and 13 and the HLA class II region. *ArthritisRheum* 2013;65:1457-67

Diagnóstico y Evaluación

Dra. Silvia Beatriz Papasidero
Servicio de Reumatología Hospital General de Agudos Dr. E. Tornú
Buenos Aires

Dra. Emilce Edith Schneberger
Sección reumatología, Instituto de Rehabilitación Psicofísica
Buenos Aires

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 (anti-CCP), actividad inflamatoria elevada, grados elevados de discapacidad funcional, retardo en la iniciación de un tratamiento específico, presencia de manifestaciones extra-articulares, bajo nivel socioeconómico y 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, valoración de la rigidez matinal, determinación de la capacidad funcional por cuestionarios validados y culturalmente adaptados (HAQ-A), análisis bioquímicos como eritrosedimentación y/o proteína C reactiva.
- La utilización de índices compuestos de actividad de la enfermedad permite un mejor control de la enfermedad. Los índices más utilizados son DAS28, SDAI, CDAI y IAS.
- Para evaluar la calidad de vida se dispone de un cuestionario específico (RAQoL).
- Se recomienda la evaluación del daño estructural con radiografías de manos, pies y articulaciones afectadas. La cuantificación del daño radiológico mediante índices simplificados (SENS) es aconsejable para evidenciar la progresión de la enfermedad.
- La pronta derivación al reumatólogo, el diagnóstico temprano y la iniciación de un tratamiento específico entre los 3 a 6 meses son fundamentales para poder revertir el curso natural de la enfermedad.

Estrategia de búsqueda para la identificación de estudios sobre evaluaciones en Artritis

Reumatoidea

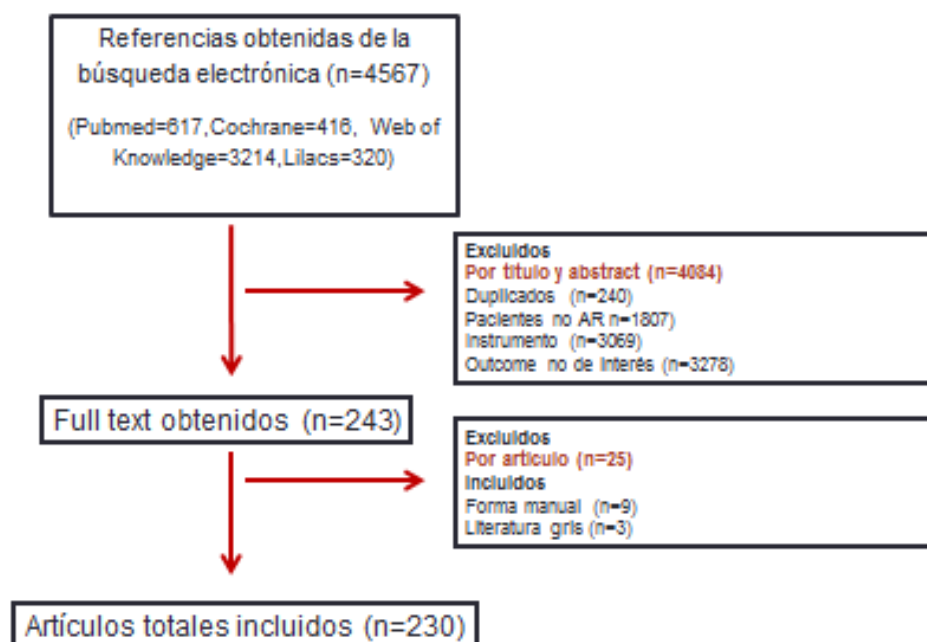
Se realizaron búsquedas en las siguientes bases de datos: **Pubmed, Cochrane, Web of knowledge y Lilacs.**

Lineas de Busqueda de Clinimetria

(((((((("disease"[All Fields] AND "activity"[All Fields]) OR ("disease"[MeSH Terms] AND "activity"[All Fields])) OR ((((((("health"[MeSH Terms] OR "health"[All Fields]) AND ("Assessment"[Journal] OR "assessment"[All Fields])) AND ("questionnaires"[MeSH Terms] OR "questionnaires"[All Fields] OR "questionnaire"[All Fields])) OR (disability[All Fields] AND ("abstracting and indexing as topic"[MeSH Terms] OR ("abstracting"[All Fields] AND "indexing"[All Fields] AND "topic"[All Fields]) OR "abstracting and indexing as topic"[All Fields] OR "index"[All Fields])) OR "functional disability"[All Fields]) OR "functional status index"[All Fields] OR "functional status"[All Fields] OR "performance test"[All Fields]) OR (((("weights and measures"[MeSH Terms] OR ("weights"[All Fields] AND "measures"[All Fields]) OR "weights and measures"[All Fields] OR "measures"[All Fields]) AND ("pain"[MeSH Terms] OR "pain"[All Fields]) OR "pain"[All Fields]) OR "fatigue"[All Fields] OR "joints"[MeSH Terms] OR "joints"[All Fields] OR "joint"[All Fields] OR "joint"[MeSH Terms] OR "joints"[All Fields] OR "articular"[All Fields])) AND ("radiography"[Subheading] OR "radiography"[All Fields] OR "x ray"[All Fields] OR "x-rays"[MeSH Terms] OR "x-rays"[All Fields]) OR (radiologic score[All Fields] OR radiologic scores[All Fields])) OR (((("joints"[MeSH Terms] OR "joints"[All Fields] OR "joint"[All Fields] AND damage[All Fields])) OR ("health-related quality of life"[All Fields] OR "quality of life"[All Fields]) AND ((("questionnaires"[MeSH Terms] OR "questionnaires"[MeSH Terms] OR "questionnaires"[All Fields] OR "questionnaire"[All Fields])) OR (((("measures"[All Fields] OR "abstracting and indexing as topic"[All Fields] OR "index"[All Fields] OR "weights and measures"[All Fields] OR "health status indicators"[MeSH Major Topic] OR "scale"[All Fields])) AND (((rheumatoid[All Fields] AND ("arthritis"[MeSH Terms] OR "arthritis"[All Fields]) OR "arthritis, rheumatoid"[All Fields]) OR "arthritis, rheumatoid arthritis"[All Fields]) AND (hasabstract[text] AND ("2007/01/01"[PDAT] : "2012/11/05"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp] OR systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Clinical Conference[ptyp]) AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND "adult"[MeSH Terms]))

Medidas de evaluación

DIAGRAMA DE FLUJO



Criterios de clasificación de la AR

Criterios para la clasificación de la AR del “American College of Rheumatology” (ACR) 1987 ¹.

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 metatarsofalángicas (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.

Nivel de evidencia I

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 a su impresión diagnóstica, sin demorar un tratamiento adecuado.

Criterios para la Clasificación 2010 del ACR/EULAR para Artritis Reumatoidea ²

Los nuevos criterios de clasificación de la AR desarrollados en conjunto por ACR/EULAR en el 2010, se basan en el compromiso articular, FR y/o ACPA, los reactantes de fase aguda y la duración de los síntomas. Una puntuación $\geq 6/10$ es necesaria para la clasificación de un paciente con **AR definitiva**.

	Puntuación
Población objetivo (<i>¿Quién debe hacerse la prueba?</i>): Pacientes que: 1) tienen al menos una articulación con sinovitis clínica definitiva (edema) 2) con sinovitis no explicada mejor por otra enfermedad	
Criterios de clasificación para la AR (algoritmo basado en puntuación: sumar la puntuación de las categorías A-D; una puntuación de $\geq 6/10$ es necesaria para la clasificación de un paciente con AR definitiva)	
A. Compromiso articular 1 articulación grande 2-10 articulaciones grandes 1-3 articulaciones pequeñas (con o sin compromiso de articulaciones grandes) 4-10 articulaciones pequeñas (con o sin compromiso de grandes articulaciones) > 10 articulaciones (al menos 1 articulación pequeña)	0 1 2 3 5
B. Serología (al menos 1 resultado de la prueba es necesaria para la clasificación)† FR negativo y ACPA negativo FR débil positivo o ACPA débil positivo FR fuerte positivo o ACPA fuerte positivo	0 2 3
C. Reactantes de fase aguda (al menos 1 prueba es necesaria para la clasificación) PCR Normal y VSG normal PCR anormal o VSG anormal	0 1
D. Duración de los síntomas <6 semanas ≥ 6 semanas	0 1

Nivel de evidencia I

Estos criterios, identifican más pacientes con AR en comparación a los criterios ACR'87. Pero fallan en identificar pacientes con artritis simétrica FR(-) con escaso compromiso articular^{3,4}. **Nivel de evidencia III**

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 tratamiento ⁵⁻⁸.

El conocimiento de estos permitiría una mejor elección del tratamiento para el paciente individual. La decisión de usar estrategias agresivas debe basarse en el pronóstico de

cada paciente en particular. Por todo ello, como el pronóstico depende en gran parte de un tratamiento temprano, el **diagnóstico rápido** probablemente es el factor pronóstico más importante ⁹.

Diversos estudios, como el de Houssien et al ¹⁰, 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:

1. Factor Reumatoideo (FR) positivo.
2. Sexo femenino.
3. Homocigosidad para subtipos de epítipo 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 extra-articulares.
11. Bajo nivel socioeconómico.
12. Presencia de otros anticuerpos.

Nivel de evidencia II-III

1. **Factor Reumatoideo:** EFR es predictor de desarrollo de AR OR:2.3(IC95% 1.2-4.2)¹¹ y de daño radiológico OR:5.5 (IC95% 1.6-18.6)¹², y además predice la persistencia de la enfermedad ¹³⁻¹⁶. La positividad del FR, especialmente en altos títulos también se asocia con mayor frecuencia de manifestaciones extra-articulares¹⁷. Si bien el isotipo del FR más utilizado es el IgM, algunos estudios han demostrado que el isotipo IgA se asoció con mayor daño articular y niveles elevados del mismo se relacionan en forma significativa con pobre respuesta clínica al tratamiento con agentes anti-TNF α ¹⁸⁻²⁰. **Nivel de evidencia II-III**

2. **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 enfermedad ¹³⁻²¹.
3. **Genotipo HLA:** La presencia del epítotope compartido se asocia con mayor susceptibilidad para la enfermedad. La homocigosidad para el epítotope, especialmente para los alelos DR 0401 y 0404 se asoció con mayor severidad en estudios Americanos y Europeos ²²⁻²³. Esto no pudo ser confirmado en nuestro país, ya que el único alelo asociado a mayor daño radiológico fue el HLA-DR 1001 ²⁴.
4. **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) ²⁵⁻³⁰.
5. **Compromiso igual o mayor de dos grandes articulaciones.**
6. **Compromiso de articulaciones de las manos.**
7. **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 enfermedad ⁹. 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 en comparación con los pacientes que inician el tratamiento precozmente ²⁶. **Nivel de evidencia I**
8. **Detección precoz de erosiones:** Hay evidencia que el daño articular ocurre tempranamente en el curso de la AR ²⁷⁻²⁸. Aproximadamente el 75% de los pacientes con AR temprana tienen erosiones articulares y desarrollan las mismas dentro de los dos primeros años del comienzo de los síntomas. La rapidez de aparición de las erosiones (<2 años) se asocia a peor pronóstico ²⁹. **Nivel de evidencia II**
9. **Grados elevados de discapacidad funcional:** La discapacidad funcional predice

desempleo, 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 2.94³⁰.

10. Presencia de manifestaciones extraarticulares: Se relacionan en general a la positividad del FR, por lo que su valor pronóstico aislado no está claro³¹.

11. Bajo nivel socioeconómico: Pobre nivel de educación se ha asociado con peor pronóstico³².

12. Presencia de otros autoanticuerpos: Los Anticuerpos Anti Péptidos Cíclicos Citrulinados (ACPA), 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 severo^{16,17,20,33,34}. Agalactosil IgA se ha relacionado con enfermedad progresiva, pero no sería un test de aplicación práctica³⁵.

Un estudio reciente basado en la cohorte CONAART (Consortio Argentino de Artritis Temprana) evidenció además que la historia de ansiedad y/o depresión representa un factor pronóstico significativo para la persistencia de enfermedad con actividad moderada a alta²¹. **Nivel de evidencia III**

Medidas de evaluación en AR

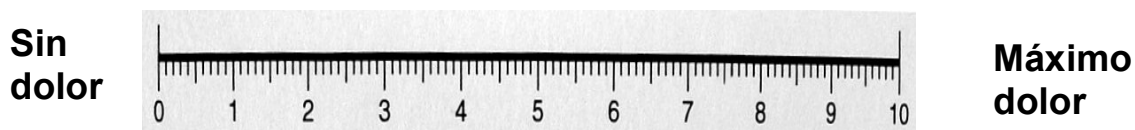
Varios estudios como el CAMERA, TICORA, BeST y OPTIMA han mostrado que el monitoreo sistemático de la actividad de la enfermedad, mejora el pronóstico en la AR. Y esto ha sido plasmado en el concepto treat-to-target (T2T) o tratamiento hacia el blanco, desarrollado por un grupo de trabajo internacional, que recomienda tener como principal objetivo lograr remisión o al menos baja actividad de la enfermedad mediante el monitoreo periódico³⁶. **Nivel de evidencia I**

ESCALAS DE EVALUACIÓN

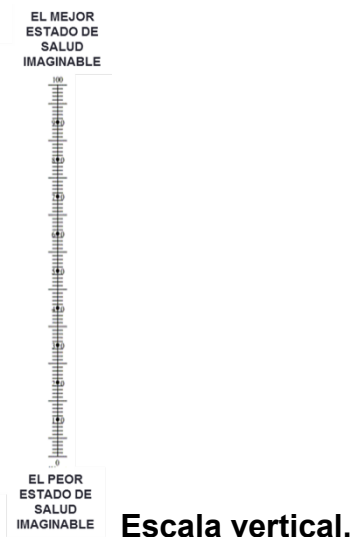
Las escalas visuales son útiles para medir el dolor y la evaluación global de la enfermedad, esta última es completada tanto por el paciente como por el médico. La principal ventaja de estas escalas visuales es que son rápidas y simples tanto para completar como para calcular. Existen 3 tipos de escalas: la escala numérica graduada

(ENG), la escala visual analógica (EVA) y la escala verbal graduada (EVG) 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 tres escalas 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 analfabetos³⁷⁻⁴⁰. **Nivel de Evidencia II**

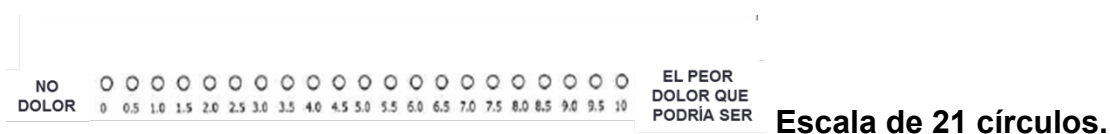
Escala numérica graduada.



Además de estas escalas se incluyen otras dos escalas alternativas: una escala vertical y una escala analógica visual con 21 círculos numerados a intervalos de 0.5. Ambas presentan similares resultados, son fáciles de interpretar y requieren la mitad del tiempo para puntuarla (15.6" vs 7.4")^{41,42}. **Nivel de Evidencia III**



Escala vertical.



Escala de 21 círculos.

También debemos tener en cuenta ciertos aspectos que pueden limitar su rendimiento: en caso de realizar fotocopias de las escalas se puede alterar la longitud de las mismas;

algunos pacientes pueden presentar dificultad para entender el concepto de medida en la escala (por ejemplo, marcan por arriba o por debajo de la línea o evitan marcar los extremos de la misma) y por último no es conveniente administrarlas por mail o por vía telefónica ⁴³.

EVALUACIÓN GLOBAL DE LA ENFERMEDAD

Ya comentamos anteriormente que la evaluación global de la enfermedad puede ser completada tanto por el paciente como por el médico⁴⁴. La evaluación global de la enfermedad por el médico es la principal medida que se toma en cuenta para realizar cambios del tratamiento. Por otro lado, existen notorias discrepancias en cuanto a este tipo de evaluación entre el médico y el paciente. Cuando al médico le preocupan sobretudo el número de articulaciones inflamadas en un 61%, además del valor de la ERS y el número de articulaciones dolorosas, la mayor preocupación del paciente es el dolor en un 75% y secundariamente la fatiga⁴⁴⁻⁴⁶.

El “Rheumatoid Arthritis Impact of Disease” (RAID) es un cuestionario auto-reportado válido, confiable y simple basado en la percepción de los pacientes sobre el impacto de la enfermedad en siete dominios de la salud. Estos dominios son dolor, discapacidad, fatiga, sueño, bienestar físico y emocional y adaptación⁴⁷⁻⁴⁹. En la Tabla 1 presentamos la versión del RAID traducida al castellano y validada en Argentina ⁵⁰. Existen dos posibilidades para calcularlo: el cálculo ponderado, es decir al puntaje asignado por el paciente de cada dominio se lo multiplica por el cociente correspondiente y luego se suma los siete productos obtenidos. Y el cálculo promediado consiste en el simple promedio de los siete valores asignados por el paciente de cada uno de los siete dominios. Si bien, ambos tipos de cálculos son aceptados, la correlación entre ambos es excelente, por lo cual se recomienda realizar el cálculo promediado porque es más sencillo y rápido. El rango va desde 0 a 10, 0 representa óptimo estado global de la enfermedad y 10 pésimo.

Tabla 1. Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID)

Cuestionario RAID (Rheumatoid Arthritis Impact Disease)		SÓLO PARA USO MÉDICO CÁLCULO RAID ponderado:=
<p>Por favor lea atentamente las preguntas y marque con una X la respuesta que mejor refleje su estado de la semana pasada.</p> <p>1. DOLOR Marque con una cruz el número que mejor describe el dolor que usted sintió a causa de su artritis durante la última semana.</p> <p>SIN DOLOR MÁXIMO DOLOR</p> <p> <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 0.5 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 1.5 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 2.5 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 3.5 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 4.5 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 5.5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 6.5 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/> 7.5 <input type="radio"/> 8 <input type="radio"/> 8.5 <input type="radio"/> 9 <input type="radio"/> 9.5 <input type="radio"/> 10 </p>		<p>(EVA dolor × 0.21) RESULTADO= <input type="text"/></p> <p>+</p>
<p>2. EVALUACIÓN DE DISCAPACIDAD Marque con una cruz el número que mejor describe la dificultad que tuvo en la realización de las actividades físicas (diarias/cotidianas) debido a su artritis durante la última semana.</p> <p>SIN DISCAPACIDAD MÁXIMA DISCAPACIDAD</p> <p> <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 0.5 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 1.5 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 2.5 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 3.5 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 4.5 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 5.5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 6.5 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/> 7.5 <input type="radio"/> 8 <input type="radio"/> 8.5 <input type="radio"/> 9 <input type="radio"/> 9.5 <input type="radio"/> 10 </p>		<p>(EVA discapacidad × 0.16) RESULTADO= <input type="text"/></p> <p>+</p>
<p>3. FATIGA Marque con una cruz el número que mejor describe el nivel de fatiga debido a su artritis durante la última semana.</p> <p>SIN FATIGA MÁXIMA FATIGA</p> <p> <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 0.5 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 1.5 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 2.5 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 3.5 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 4.5 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 5.5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 6.5 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/> 7.5 <input type="radio"/> 8 <input type="radio"/> 8.5 <input type="radio"/> 9 <input type="radio"/> 9.5 <input type="radio"/> 10 </p>		<p>(EVA fatiga × 0.15) RESULTADO= <input type="text"/></p> <p>+</p>
<p>4. SUEÑO Marque con una cruz que mejor describe las dificultades en el sueño (descanso nocturno) que usted sintió en relación a su artritis durante la última semana.</p> <p>SIN DIFICULTAD MÁXIMA DIFICULTAD</p> <p> <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 0.5 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 1.5 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 2.5 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 3.5 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 4.5 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 5.5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 6.5 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/> 7.5 <input type="radio"/> 8 <input type="radio"/> 8.5 <input type="radio"/> 9 <input type="radio"/> 9.5 <input type="radio"/> 10 </p>		<p>(EVA sueño × 0.12) RESULTADO= <input type="text"/></p> <p>+</p>
<p>5. BIENESTAR FÍSICO Considerando su artritis en general, ¿cómo puntuaría usted el nivel de bienestar físico durante la última semana? Marque con una cruz el número que mejor describe su nivel de bienestar físico.</p> <p>MUY BIEN MUY MAL</p> <p> <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 0.5 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 1.5 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 2.5 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 3.5 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 4.5 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 5.5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 6.5 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/> 7.5 <input type="radio"/> 8 <input type="radio"/> 8.5 <input type="radio"/> 9 <input type="radio"/> 9.5 <input type="radio"/> 10 </p>		<p>(EVA bienestar físico × 0.12) RESULTADO= <input type="text"/></p> <p>+</p>
<p>6. BIENESTAR EMOCIONAL Considerando su artritis en general, ¿cómo puntuaría usted su nivel de bienestar emocional durante la semana pasada? Marque con una cruz el número que mejor describe su nivel de bienestar emocional.</p> <p>MUY BIEN MUY MAL</p> <p> <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 0.5 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 1.5 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 2.5 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 3.5 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 4.5 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 5.5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 6.5 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/> 7.5 <input type="radio"/> 8 <input type="radio"/> 8.5 <input type="radio"/> 9 <input type="radio"/> 9.5 <input type="radio"/> 10 </p>		<p>(EVA bienestar emocional × 0.12) RESULTADO= <input type="text"/></p> <p>+</p>
<p>7. ADAPTACIÓN Considerando su artritis en general, ¿cómo se las arregla usted (adapta) para afrontar sus tareas durante la última semana?</p> <p>BIEN ADAPTADO MAL ADAPTADO</p> <p> <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 0.5 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 1.5 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 2.5 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 3.5 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 4.5 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 5.5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 6.5 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/> 7.5 <input type="radio"/> 8 <input type="radio"/> 8.5 <input type="radio"/> 9 <input type="radio"/> 9.5 <input type="radio"/> 10 </p>		<p>(EVA adaptación × 0.12) RESULTADO= <input type="text"/></p>
		SUMATOTAL= <input type="text"/>
		PROMEDIO= <input type="text"/>

RIGIDEZ MATINAL

El concepto de Rigidez Matinal (RM) se refiere al enlentecimiento o dificultad del 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 movimiento⁵¹. La RM se correlaciona estrechamente con el ritmo circadiano de la citoquina pro-inflamatoria, interleukina (IL)-6. En AR, el aumento de la secreción nocturna de cortisol anti-inflamatorio es insuficiente para suprimir la inflamación existente, resultando en los síntomas matinales característicos de esta enfermedad⁵². 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^{53,54}.

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 paciente⁵⁵.

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 ERS^{54,56}.

Si bien, se considera que la RM tiene escasa utilidad para discriminar entre AR y enfermedad articular no inflamatoria⁵⁷, una intensidad de RM medida por EVA >5 predice AR con un OR:2.7 (IC95% 1.3-5.6) y una intensidad > 9 cm aumenta aún más la probabilidad de padecer AR con un OR:9.3 (IC95% 3-28)⁵⁸. También, una duración prolongada de la RM >a 60 minutos en pacientes con artritis temprana mostró ser predictor de enfermedad erosiva OR:1.96⁵⁹ y una duración de la RM < 60 minutos se considera uno de los factores pronósticos para remisión sostenida⁶⁰.

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?⁶¹. También, se puede medir la intensidad o severidad de la RM en forma auto-reportada, a través del uso de escalas (EVA, numérica o de Likert)⁶¹⁻⁶⁴. La medición de la intensidad de la RM tiene menos variabilidad que la medición de la duración y es más sensible al cambio⁶⁴. Además la RM tiene alto impacto sobre la decisión de abandonar el trabajo⁶⁵. **Nivel de Evidencia II-III**

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 del ACR⁶⁶, 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 discapacidad, la mayor duración de los síntomas, la depresión, la calidad del sueño, las comorbilidades, los trastornos del humor, la percepción de la enfermedad y la baja contención social. Además puede estar relacionada con anomalías en las citoquinas que constituyen objetivos terapéuticos para la AR.⁶⁷⁻⁷¹ La valoración de la fatiga en AR es una medida confiable y sensible al cambio y existe consenso internacional que la fatiga debería ser evaluada en los trabajos clínicos de pacientes con AR.^{70,72-76}

Se han desarrollado múltiples cuestionarios y escalas para evaluar fatiga (Tabla 2).

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)⁷⁷. Pero entre estas escalas la EVA presentó mayor sensibilidad al cambio y es más fácil de utilizar en la práctica clínica⁷⁸. Otras revisiones también coinciden que la EVA presenta el mismo desempeño que los cuestionarios más extensos y que es la preferida por el paciente (Tabla 3).^{70,74,76} Sin embargo, no hay una pregunta estandarizada sobre cómo interrogar acerca de la presencia o intensidad de la fatiga, algunos utilizan la palabra fatiga, cansancio o fatiga inusual.⁷²⁻⁷³ **Nivel de evidencia II**

Tabla 2. MÉTODOS PARA EVALUAR FATIGA EN PACIENTES CON AR

- BRISTOL RHEUMATOID ARTHRITIS (RA) FATIGUE MULTI-DIMENSIONAL QUESTIONNAIRE (**BRAF MDQ**)
- BRISTOL RHEUMATOID ARTHRITIS (RA) FATIGUE NUMERICAL RATING SCALES (**BRAF NRS**) FOR SEVERITY, EFFECT, AND COPING
- CHALDER FATIGUE QUESTIONNAIRE (**CFQ**)
- CHECKLIST INDIVIDUAL STRENGTH (**CIS20R AND CIS8R**)
- FATIGUE SEVERITY SCALE (**FSS**)
- ESCALA DE FATIGA DEL FUNCTIONAL ASSESSMENT CHRONIC ILLNESS THERAPY (**FACIT-F**)
- MULTI-DIMENSIONAL ASSESSMENT OF FATIGUE (**MAF**)
- MULTI-DIMENSIONAL FATIGUE INVENTORY (**MFI**)
- SUBESCALA DE VITALIDAD DEL SF-36 (**SF-36 VT**)
- PROFILE OF MOOD STATES (**POMS**)
- ESCALA VISUALEANALÓGICA(**EVA**)

Tabla 3. DESEMPEÑO DE LAS MEDIDAS DE EVALUACIÓN PARA FATIGA

ESCALA	CRITERIO	CONSTRUCTO	VALIDEZ CONFIABILIDAD		
			FACHADA	CONTENIDO	
Índice global de fatiga MAF	✓✓✓	✓✓✓	✓✓	✓✓✓	✓✓✓
FACIT-F	✓✓	✓	✓✓	✓	✓✓
Escalas Ordinales (mejor puntaje)	✓✓✓	✓✓		✓✓	✓✓✓
POMS (fatiga/inercia)	✓✓	✓✓	✓✓	✓	✓
SF-36: vitalidad (mes)	✓✓	✓✓	✓✓	✓✓	✓✓
EVA (mejor puntaje)	✓✓	✓✓	✓	✓✓	✓

RECUENTO ARTICULAR

El recuento articular es la medida clínica cuantitativa más específica para evaluar y monitorear a los pacientes con AR⁷⁹. El mismo incluye el recuento de articulaciones dolorosas a la presión o movimiento y tumefactas, a 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 articular⁷⁹.

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 (Figura 1)⁸⁰. 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^{80,81}. Sin embargo, este índice articular reducido, ha demostrado ser una herramienta simple, válida, confiable y sensible al cambio⁸²⁻⁸⁴. **Nivel de Evidencia I**

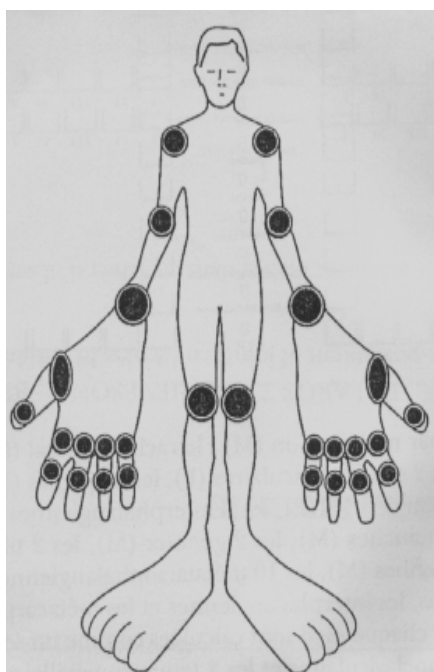
El Colegio Americano de Reumatología (ACR) consideró válido el conteo de 28 articulaciones en trabajos clínicos en pacientes con AR, aclarando que la exclusión de ciertas articulaciones no significa que no tengan importancia clínica en la evaluación y

manejo del paciente individual con AR⁸⁵(Figura 1). Por estemotivo se confirma y acepta el recuento de 28 articulaciones, pero sin dejar de evaluar los tobillos y los pies.

El recuento articular es un importante factor predictor de progresión radiológica superior a los niveles de PCR⁸⁶. Si bien tiene ciertas limitaciones como: la “variación interobservador”, a pesar del entrenamiento previo y además sería insensible para discriminar los efectos del tratamiento activo versus el placebo⁸⁷.

En los últimos años, varios trabajos han intentado introducir el recuento articular auto-reportado. Sin embargo, si bien el recuento de articulaciones dolorosas autoevaluado por el paciente tiene una correlación moderada con el realizado por un evaluador entrenado ($r=0.79$, $p < 0.0001$), la correlación es muy baja con el recuento de articulaciones tumefactas ($r=0.41$, $p = 0.001$)^{88,89}.

Figura 1. Recuento de 28 articulaciones dolorosas e inflamadas



INDICES DE ACTIVIDAD

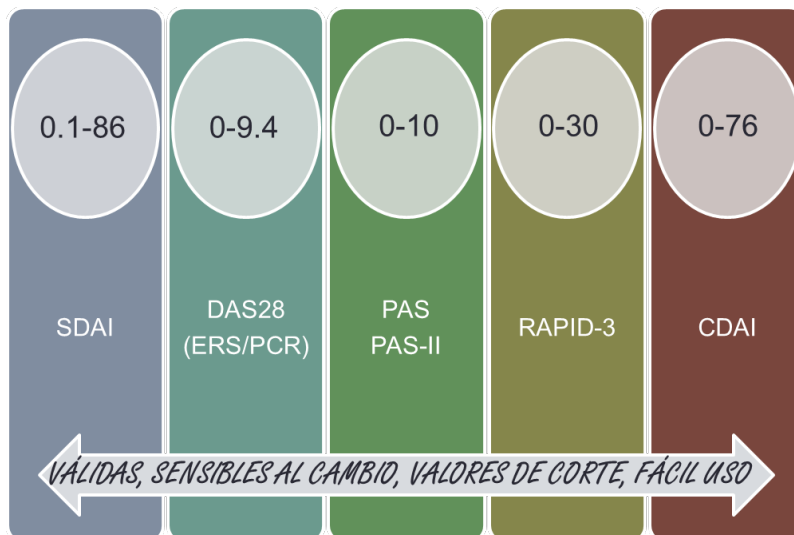
En los últimos años se han desarrollado varios índices que permiten medir la actividad de la enfermedad en la AR (Tabla 4). **Nivel de Evidencia III**

Las medidas más recomendadas para medir **actividad de la enfermedad** son: SDAI, DAS28, PAS-II, RAPID-3 y CDAI. Son instrumentos válidos, sensibles al cambio, tienen valores de corte según remisión y actividad baja, moderada y alta y son factibles de usar en la práctica diaria^{90,91} (Tabla 5).

Tabla 4. Medidas de actividad de la enfermedad ⁹²⁻⁹⁹

OSRA (Overall Status in Rheumatoid Arthritis) –A _(activity) y –D _(damage)
PDAS (Patient-based Disease Activity Score) y PDAS2
mDAS28 (Modified Rheumatoid Arthritis Disease Activity Score)
MAP-Hand (Medida de actividad de la mano reumatoidea)
RADARA (Real-time Assessment of Disease Activity in Rheumatoid Arthritis)
MOI-RA (Mean Overall Index for Rheumatoid Arthritis)
RADAI (Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index)

Tabla 5. Medidas de actividad de la enfermedad recomendadas y sus rango de valores



Índices compuestos

Las medidas clínicas o de laboratorio utilizadas en la práctica diaria (recuentos articulares, ERS y PCR, EVA de dolor y/o evaluación global, 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 discriminativa¹⁰⁰. El DAS28 es uno de los índices más utilizados, permite evaluar y discriminar entre alta y baja actividad de la enfermedad ¹⁰¹⁻¹⁰⁵ **Nivel de evidencia I** Además, exhibe habilidad para detectar brotes de la actividad de la enfermedad ^{106,107}. **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. Rango 0-100

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) = $0.56 (\sqrt{\text{N.A.D.}-28}) + 0.28 (\sqrt{\text{N.A.T.}-28}) + 0.70 (\ln \text{VSG}) + 0.014$ (E.G.P.)

DAS 28 - 3 (3 variables) = $0.56 (\sqrt{\text{N.A.D.} 28}) + 0.28 (\sqrt{\text{NAT} 28}) + 0.70 (\ln \text{VSG}) \times 1.08 + 0.16$

El rango del DAS28 va de 0 a 9.4.

Interpretación del DAS28:

DAS28 <2.6= remisión

DAS28 ≤ 3.2 = baja actividad.

DAS28 > 3.2 - ≤ 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

Cabe destacar, que un paciente individual puede estar activo de su enfermedad con hasta 10 articulaciones tumefactas, aún con un DAS 28 en niveles de remisión.

El uso del DAS28 tiene ciertas barreras: una de ellas es el elevado peso del número de articulaciones dolorosas (40%)¹⁰⁸ en su fórmula, por lo cual puede sobrevalorarse en algunos pacientes como los que padecen fibromialgia¹⁰⁹. La ERS puede aumentar en ciertas circunstancias como el embarazo, en el sexo femenino y con la edad¹¹⁰⁻¹¹². Algunos estudios demuestran resultados diferentes sobre la influencia de estos factores sobre el resultado del DAS28. Sin embargo, ciertos trabajos determinan que estas variaciones no tendrían una relevancia importante en el resultado final; y otros demuestran que suelen observarse mínimas variaciones sólo en varones añosos con un DAS28 bajo (<3.2)¹¹³⁻¹¹⁴.

Patient Activity Scale(PAS y PAS-II)

El PASo escala de actividad por el paciente, consiste en la evaluación del dolor y del estado global de la enfermedad mediante una EVA y el cuestionario HAQ (PAS) o HAQ-II (PAS-II). Se calcula multiplicando el HAQ x 3.33 y luego haciendo el promedio entre los tres parámetros. El rango va de 0-10 y tiene valores de corte^{115,116}.

Valores de corte del PAS

PAS: remisión <3.3
actividad baja ≥ 3.3 -<11
actividad moderada ≥ 11 -<26
actividad alta ≥ 26

Índices compuestos 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)**¹¹⁷ 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)**¹¹⁸, 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)**¹¹⁹, se emplea la ERS por ser una determinación sencilla y económica y 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/1^{er} 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)¹¹⁷⁻¹¹⁹. El SDAI además posee validez de construcción (correlación con progresión radiológica)¹¹⁷. **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 paciente¹¹⁸. **Nivel de Evidencia V**

Valores de corte de los índices simplificados:^{117,120-123}

SDAI: remisión <3.3
actividad baja ≥3.3-≤11
actividad moderada >11-≤26
actividad alta >26

CDAI: remisión ≤2.8
actividad baja >2.8-≤10
actividad moderada >10-≤22
actividad alta >22

IAS: remisión ≤5.5
actividad baja >5.5 -≤10
actividad moderada >10-≤25
actividad alta >25

El **RAPID-3** también mide actividad de la enfermedad pero como es un cuestionario auto-reportado será detallado más adelante.

EVALUACIÓN DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Para la evaluación de la respuesta al tratamiento los pacientes pueden clasificarse según los criterios de respuesta EULAR (European League Against Rheumatism) o según los criterios ACR (American College of Rheumatology)¹²⁴. **Nivel de Evidencia I**

Según los criterios de respuesta EULAR pueden ser clasificados en: buenos respondedores, moderados respondedores y no respondedores usando el cambio entre el DAS28 basal y el nivel del mismo alcanzado luego del tratamiento¹²⁵. (Tabla 6)

Tabla 6. Criterios de respuesta EULAR:

ACTIVIDAD	DAS28 >1.2	DAS28 ≤1.2 y >0.6	DAS28 ≤ 0.6
BAJA DAS28 ≤3.2	Buena respuesta		
MODERADA DAS28 >3.2 y ≤5.1		Moderada respuesta	
ALTA DAS28 >5.1			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).

En cuanto a los criterios de respuesta ACR, consisten en un porcentaje de mejoría del número de articulaciones inflamadas, dolorosas y mejoría en 3/5 de las siguientes variables: EVA del paciente, EVA del médico, EVA dolor, HAQ y ERS o PCR. Puede utilizarse en distintos porcentajes como respuesta al 20, 50 y/o 70%^{126,127}.

Estas respuestas se usan más para los estudios clínicos y es importante tener en cuenta que a veces una respuesta puede ser estadísticamente significativa, pero no clínicamente significativa¹²⁸. (Tabla 7)

Tabla 7. Criterios de respuesta ACR:

- % Mejoría en el recuento de articulaciones dolorosas*.**
% Mejoría en el recuento de articulaciones tumefactas*.
% Mejoría en 3/5 de las siguientes medidas*:
- Evaluación global del paciente (EVA)
 - Evaluación global del médico (EVA)
 - Dolor por el paciente (EVA)
 - Discapacidad (utilizando un cuestionario validado-HAQ)
 - ERS o PCR

***El porcentaje de mejoría puede ser al 20, 50, 70 o el n que se desee.**

También se puede evaluar respuesta al tratamiento utilizando la **respuesta ACR híbrida** que consiste en la combinación de los valores de respuesta ACR20, 50 y 70 en un puntaje continuo que representa la mejoría promedio de las medidas de evaluación. Esta nueva medida tiene un poder estadístico mucho mayor para distinguir la eficacia del tratamiento que las medidas de respuesta recomendadas anteriormente¹²⁹. **Nivel de Evidencia II**

CRITERIOS DE REMISIÓN

Existen varios criterios de remisión de AR, uno de ellos es el establecido por el ACR en 1981 (Tabla 8)¹³⁰. 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 tres de las seis variables son subjetivas¹³¹⁻¹³³.

En el 2011, en una tarea conjunta de ACR/EULAR se desarrollaron los nuevos criterios de remisión. Los mismos consisten en una definición basada en la clínica: el paciente debe tener ≤ 1 articulación dolorosa, ≤ 1 articulación inflamada, ≤ 1 mg/dl de PCR o < 20 mm/h de ERS en varones y < 30 en mujeres y ≤ 1 cm de evaluación global de la enfermedad por el paciente; o puede considerarse remisión si presenta un índice de SDAI ≤ 3.3 o un CDAI ≤ 2.8 ^{134,135}. (Tabla 9) **Nivel de Evidencia I-V** En estos criterios de remisión, el parámetro subjetivo de “evaluación global de la enfermedad por el paciente”, es a menudo un factor limitante para alcanzar la remisión ya puede estar influida por factores no inflamatorios como dolor lumbar, fatiga, limitaciones funcionales y depresión y de esta manera se podrían excluir pacientes que están en verdadera remisión¹³⁶⁻¹³⁸. Esto no sucede con los

índices compuestos simplificados ya que balancean las variables¹³⁹⁻¹⁵¹. Otro detalle a tener en cuenta es que la “remisión clínica” no necesariamente coincide con “remisión radiológica” y por esto se ha propuesto que la ausencia de la progresión radiológica debería ser parte de la definición de remisión en AR¹⁵²⁻¹⁵⁵. **Nivel de evidencia III**

Tabla 8. Criterios de remisión de la AR según ACR:¹³⁰

- 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.

Tabla 9. Criterios de remisión ACR/EULAR 2011:^{134,135}

DEFINICIÓN BASADA EN CLÍNICA, en algún momento:

- Recuento de articulaciones dolorosas ≤ 1
- Recuento de articulaciones inflamadas ≤ 1
- PCR ≤ 1 mg/dl
- EVA evaluación global del paciente ≤ 1 (escala 0-10)

DEFINICIÓN BASADA EN ÍNDICE, en algún momento

- SDAI ≤ 3.3

ESR < 20 en varones y < a 30 mm/h en mujeres, equivalentes a CRP <1 mg%

CDAI ≤ 2.8

Criterios de remisión de la AR según EULAR:^{125,156}

DAS28 < 2.6 se considera remisión.

Otros criterios de remisión: Se basan en valores de los diferentes índices compuestos. **DAS**

< 1.6,

SDAI ≤ 3.3

CDAI ≤ 2.8

IAS ≤ 5.5

El DAS28 no es muy preciso a la hora de definir remisión. Por este motivo, los valores del DAS28 se encuentran en revisión debido a que no todos los pacientes con DAS28 < 2.6 están realmente en remisión. Por eso, el nuevo valor de corte de remisión propuesto para el DAS 28 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 remisión¹⁵⁷⁻¹⁶¹.

Los criterios ACR/EULAR y el SDAI muestran ser los más estrictos en clasificar remisión en los pacientes con AR¹³⁹⁻¹⁵¹. Existen variables que pueden influir en la remisión como: sexo masculino, edad <50 años, nivel de educación, menor duración de la enfermedad, menor frecuencia de comorbilidades y practicar ejercicio en forma regular¹⁵¹. **Nivel de evidencia III**

Varios estudios han mostrado que los índices simplificados SDAI y CDAI son más aceptables en definir remisión y a menudo son mejores en la evaluación de la actividad de la enfermedad y en la respuesta al tratamiento. Mientras que los pacientes en remisión por DAS28 tienen un 15% de articulaciones tumefactas residuales (rango 1-9), los criterios de remisión por mACR y por CDAI o SDAI tienen un 6% (rango 1-8) y 5% (rango 1-2) respectivamente, ($p < 0.01$)¹³⁹⁻¹⁵¹. En cuanto a la señal PD articular, no se evidencian diferencias entre pacientes con y sin remisión por DAS28 y si las hay entre pacientes con y sin remisión por SDAI¹⁴². Por último, en cuanto a la progresión radiológica, los pacientes en remisión por DAS28, muestran progresión radiológica, mientras que los que tienen remisión por SDAI o CDAI no¹⁵²⁻¹⁵⁵. **Nivel de evidencia I-III**

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 evaluados cada 6 ó 12 meses, mientras que los pacientes de reciente comienzo, brotes frecuentes o actividad persistente deben ser controlados cada mes o a demanda en caso de necesidad. **Nivel de evidencia V**

MÍNIMA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD

La “mínima actividad de la enfermedad” (MAE) o “minimal disease activity” (MDA) es un concepto relativamente nuevo que puede ser determinada por medio de índices o si cumplen 5 de las siguientes 7 medidas del core set de OMS/ILAR: dolor ≤ 2 (escala 0-10), recuento de articulaciones tumefactas ≤ 1 (0- 28), recuento de articulaciones dolorosas ≤ 1 (0- 28), HAQ ≤ 0.5 (rango 0-3), EVA global médico ≤ 1.5 (escala 0-10), EVA global paciente ≤ 2 (escala 0-10) y VSG ≤ 20 mm/1°hora¹⁶². (Tabla 10) **Nivel de evidencia III**

Tabla 10. Mínima actividad de la enfermedad¹⁶²

✓MAE= [DAS28 ≤ 2.85 o SDAI ≤ 11 o CDAI ≤ 10]

✓Si cumplen 5/7 medidas del core set de OMS/ILAR:

- dolor ≤ 2 (escala 0-10)
- recuento de articulaciones tumefactas ≤ 1 (0- 28)
- recuento de articulaciones dolorosas ≤ 1 (0- 28)
- HAQ ≤ 0.5 (rango 0-3)
- EVA global médico ≤ 1.5 (escala 0-10)
- EVA global paciente ≤ 2 (escala 0-10)
- VSG ≤ 20 mm/1°hora

BROTE

Se llama **brote** a un conjunto de síntomas de duración o intensidad suficiente como para requerir inicio, cambio o aumento en el tratamiento. Los únicos determinantes de brote en pacientes con AR en remisión fueron: la actividad por PD(Power Doppler) [OR:4.08 (IC95%1.26-13.19), p=0.014] y discapacidad funcional por HAQ-DI [por cada 0.1 unidad, OR:1.27 (IC95%1.07-1.52), p=0.006]¹⁶³. Se ha desarrollado un instrumento para medirlo que es el auto-cuestionario FLARE, el cual tiene 13 dominios con respuestas a través de una escala de Likert¹⁶⁴⁻¹⁶⁷. **Nivel de evidencia III**

DERIVACIÓN DEL PACIENTE CON SOSPECHA DE 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/o 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 controlada por reumatólogos, debido a

que el tratamiento precoz mejora la respuesta al mismo, disminuye el grado de discapacidad y el daño radiológico^{9,10}. **Nivel de evidencia I-III**

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 AR¹¹. **Nivel de Evidencia III**

VENTANA DE OPORTUNIDAD

El período denominado “ventana de oportunidad” es variable en los diferentes estudios: el inicio del tratamiento antes de los 9 meses desde el comienzo de la enfermedad demostró una reducción significativa de la progresión radiológica del 33% (IC95%-50% - -16%)¹⁶⁸. 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^{169,170}. En el estudio Fin-RACo el inicio antes de los 4 meses predijo remisión de la enfermedad¹⁷¹. **Nivel de Evidencia I-III**

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

EVALUACIÓN FUNCIONAL

La capacidad funcional es uno de los puntos finales de desenlace propuestos por el OMERACT (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials), para la evaluación de los pacientes con Artritis Reumatoidea. Los métodos de medición más utilizados son los cuestionarios autoadministrados^{172,173}.

Health Assessment Questionnaire (HAQ)

Desde la creación del HAQ original, se han desarrollado varias versiones modificadas con la intención de mejorar la precisión de la información obtenida y/o reducir el instrumento original que consta de 41 ítems. El HAQ Modificado (MHAQ), el HAQ Multidimensional (MDHAQ) y el HAQII son los más destacados y han sido usados en investigación como sustitutos del HAQ¹⁷⁴⁻¹⁷⁶. Se han desarrollado fórmulas para convertir los valores de estas 3 diferentes versiones al valor del HAQ en los trabajos clínicos las cuales no son aplicables al paciente individual¹⁷⁴.

El **HAQ-DI (Stanford Health Assessment Questionnaire Disability Index)** es considerado como el cuestionario estándar de oro para la evaluación del estado funcional

en reumatología. Es el utilizado en la mayoría de los trabajos clínicos y estudios observacionales y es la medida de función física recomendada por el ACR ^{174,176,177}. El HAQ-DI es un cuestionario de respuesta fácil y rápida y cálculo sencillo con buenareproducibilidad, consistencia interna y sensibilidad al cambio ^{174,178,179}. Mostró buena correlación con recuento articular, ERS, fuerza de puño y daño radiológico ^{180,181}. Es efectivo para predecir deterioro funcional, discapacidad laboral, calidad de vida, cirugía articular y mortalidad prematura ^{176,182-190}. 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) ¹⁹¹. 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 que el paciente utilizara algún aparato, adaptación o ayuda de otra persona y el valor máximo de esa subcategoría fuera de 0 ó 1, el puntaje ascendería un punto. Si el puntaje de la subcategoría es 2, no asciende un punto aunque utilice adapatacione. 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 HAQ tenga validez, es fundamental que el número de categorías respondidas sea mayor a seis. El puntaje del HAQ DI además de evaluar el deterioro funcional que produce la actividad de la AR y el daño articular, se encuentra influenciado por las comorbilidades que presenta el paciente, la edad y la salud mental. Estos factores no asociados al tratamiento pueden tener un mayor efecto en la progresión del HAQ que los factores que sí se asocian al tratamiento, lo cual es importante considerar sobre todo en pacientes que se encuentran con baja actividad de la enfermedad. ¹⁹²⁻¹⁹⁷ Un estudio reciente basado en la cohorte CONAART (Consortio Argentino de Artritis Temprana), evidenció que la presencia de monoartritis basal y del DAS28 fueron los factores pronósticos que se asociaron en forma significativa con el deterioro del HAQ ²¹.

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 Tucumán ¹⁹⁸. 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 severa^{186,199}. **Nivel de evidencia II**

Un HAQ \geq 0.87 se asocia a discapacidad laboral¹⁹⁹. **Nivel de evidencia III**

Basado en el HAQ original, Wolfe en el año 2004 desarrolló el HAQ-II. Este consta de 10 preguntas, 5 de las cuales pertenecen al HAQ-DI y otras 5 nuevas que discriminan mejor la movilidad y fuerza de los miembros inferiores. Consta de 4 respuestas posibles con puntuación similar al HAQ-DI, con un rango de 0 a 3²⁰⁰. El HAQ y el HAQ-II no son intercambiables en el paciente individual. El HAQ-II es más corto y simple que el HAQ y ha demostrado niveles de confiabilidad y validez similares al HAQ original, con menor efecto piso y con capacidad de predicción equivalente de resultados como mortalidad y discapacidad laboral. Además, una ventaja clave con respecto al MHAQ y al MDHAQ es que correlaciona mejor con el HAQ. El HAQ-II fue diseñado originalmente en base a datos provenientes de una población estadounidense; fue validado en diversos países, incluso en Argentina²⁰¹. En el estudio desarrollado para su validación en Argentina, la mediana de tiempo para completar el HAQ-II fue de sólo 54 segundos (RIC=40-70). A su vez, el HAQ-II tuvo menor número de preguntas no contestadas que el HAQ-A (3 versus 12, respectivamente. $p=NS$). Debido al hallazgo de redundancia entre la pregunta 8 (*¿puede usted levantar objetos pesados?*) y la pregunta 9 (*¿puede usted mover objetos pesados?*), la pregunta 8 fue reemplazada por otra: *¿Puede usted cortar la carne?* El cuestionario así modificado fue reevaluado en un nuevo grupo de pacientes con AR, no observándose variación significativa de los resultados²⁰¹. Se recomienda el uso del HAQ-II cuando se requiera sustituir al HAQ^{174-176,202}. **Nivel de evidencia III**

El HAQ y sus diferentes versiones evalúan discapacidad funcional global y no un sector anatómico en particular. Con este fin se han desarrollado cuestionarios autoreportados y evaluaciones objetivas para determinar más detalladamente el compromiso funcional que produce la AR en ciertas regiones como miembros superiores, manos y pies.^{175,203-}

²¹⁷(Tabla 11)

Tabla 11. TIPOS DE EVALUACIONES FUNCIONALES

EVALUACIÓN FUNCIONAL DE LA EXTREMIDAD SUPERIOR EN AR
<ul style="list-style-type: none"> ➤ DASH (DISABILITIES OF THE ARM, SHOULDER AND HAND) ➤ MHQ (MICHIGAN HAND OUTCOMES QUESTIONNAIRE)
EVALUACIÓN FUNCIONAL DE LA MANO EN AR
<ul style="list-style-type: none"> ➤ ARTHRITIS HAND FUNCTION TEST (AHFT) ➤ AUSTRALIAN CANADIAN OSTEOARTHRITIS HAND INDEX (AUSCAN) ➤ FUNCTIONAL INDEX FOR HAND OSTEOARTHRITIS (FIHOA) ➤ MICHIGAN HAND OUTCOMES QUESTIONNAIRE (MHQ) / BRIEF MICHIGAN HAND QUESTIONNAIRE ➤ SHORT FORM SCORE FOR THE ASSESSMENT AND QUANTIFICATION OF CHRONIC RHEUMATIC AFFECTIONS OF THE HANDS (SF-SACRAH) ➤ GRIP ABILITY TEST (GAT) ➤ JEBSEN HAND FUNCTION TEST (JHFT) ➤ FUERZA DE PUÑO Y PINZAS ➤ TEST DE LOS BOTONES ➤ TEST DE MOBERG PICKING UP ➤ ESCALA DE COCHIN ➤ ABILHAND
EVALUACIÓN FUNCIONAL DE LOS PIES EN AR
<ul style="list-style-type: none"> ➤ 5-FOOT FUNCTION INDEX(5-FFI) ➤ REVISED FOOT FUNCTION INDEX (FFI-R) ➤ MANCHESTER FOOT PAIN AND DISABILITY QUESTIONNAIRE (MFPDQ) ➤ PODIATRY HEALTH QUESTIONNAIRE (PHQ) ➤ BRISTOL FOOT SCORE (BFS) ➤ FOOT HEALTH STATUS QUESTIONNAIRE (FHSQ) ➤ FOOT AND ANKLE MODULE (FAM) ➤ FOOT AND ANKLE ABILITY MEASURE (FAAM) ➤ LEEDS FOOT IMPACT SCALE (LFIS) ➤ FOOT IMPACT SCALE FOR RHEUMATOID ARTHRITIS (FIS-RA)

RAPID3(Routine Assessment of Patient Index Data)

Debido a que en la práctica clínica la mayoría de los reumatólogos no realizan un recuento articular formal y a ciertas limitaciones del DAS28 (como requerimiento de

calculadora, falta de disponibilidad del laboratorio en el momento de la consulta), Pincus desarrolló el RAPID3 (Routine Assessment of Patient Index Data) que está compuesto por 3 medidas auto-reportadas por el paciente provenientes del conjunto básico del ACR: función física, dolor y evaluación global de la enfermedad por el paciente²¹⁸.

Es un índice sencillo, puede ser completado en la sala de espera por el paciente, es rápido (se contesta en tan solo 5-10 minutos) y de cálculo simple²¹⁸.

El puntaje consiste en tres valores: el primero surge a partir de las 10 preguntas sobre capacidad funcional de las cuales, 8 son idénticas al HAQ DI, una de cada una de las categorías (MHAQ) y otras 2 actividades: “caminar 2 millas o 3 kilómetros” y “participar en actividades de recreación y deportes tanto como quisiera”²¹⁹. Al valor de la sumatoria de estas respuestas le corresponde un valor determinado que se encuentra en la plantilla de puntuación que figura en la página del cuestionario que va 0 a 10, las dos escalas restantes (dolor y evaluación global) también se puntúan con valores del 0 al 10. El puntaje total se calcula con la simple sumatoria de estos tres valores y va de 0 a 30. También, puede ajustarse matemáticamente para ser de 0 a 10; pero se recomienda el empleo del puntaje de 0 a 30 debido a que requiere menor tiempo para calcularlo (5 versus 10 segundos)²²⁰⁻²²². El puntaje del RAPID3 puede estar influenciado por la presencia de daño articular y/o fibromialgia. Tener en cuenta además, que es una medida subjetiva ya que todos los datos son aportados por el paciente²¹⁸. Puede ser calculado en 5 a 10 segundos, comparado con 42 segundos para el HAQ DI, 95 segundos para el CDAI y 114 segundos para el DAS28²¹⁸.

El RAPID3 mostró correlación significativa con el DAS28 y el CDAI y también permite clasificar a los pacientes en estados de actividad alta, moderada, baja o remisión en forma similar a dichos índices. Además, se han propuesto criterios de respuesta en base al cambio en los puntajes del RAPID3 los cuales demostraron acuerdo moderado con los criterios de respuesta EULAR^{219,222-225}. (Tabla 12)

El RAPID3 fue validado en Argentina por el Servicio de Reumatología del IREP, donde se observó una muy buena correlación del RAPID3 con HAQ-A ($r=0.83$) y RAQoL ($r=0.75$), y una buena correlación con DAS28, CDAI y IAS. También, se encontró que el valor final del RAPID3, refleja no solo la capacidad funcional del paciente evaluado sino también la actividad de su enfermedad y la calidad de vida²²⁶. Además, se detectó que un valor de corte del RAPID3 de 10.85 puntos predice discapacidad laboral en pacientes con AR, con una sensibilidad del 88% y una especificidad del 87% y un ABC=0.96 (IC 95% 0.92-

0.99)²²⁶. En dicho estudio, la edad, el sexo, el tiempo de evolución de la enfermedad y el nivel socio-económico no influyeron en el resultado del cuestionario. Esto es de suma importancia ya que gran parte de la población puede completarlo, sin que el resultado se vea influenciado por las características socio-demográficas de los pacientes²²⁶.

TABLA 12. Puntos de corte y categorías de respuesta del RAPID3.

RAPID3		
PUNTAJE TOTAL	0 – 10	0 – 30
CATEGORÍAS DE ACTIVIDAD / SEVERIDAD		
ALTA	>5	>12
MODERADA	> 3.2-≤ 5.1	> 6-≤ 12
BAJA	> 2.6-≤ 3.2	> 3-≤ 6
REMISIÓN	0-≤ 2.6	0-≤ 3
CATEGORÍAS DE RESPUESTA / MEJORÍA		
BUENA	Descenso >1.2 unidades y puntaje final <3.2	Descenso >3.6 unidades y puntaje final <6
MODERADA	Descenso >1.2 unidades y puntaje final ≥3.2 o Descenso 0.6-1.2 unidades y puntaje final ≤5.1	Descenso >3.6 unidades y puntaje final ≥6 o Descenso 1.8-3.6 unidades y puntaje final ≤12
POBRE	Descenso <6 unidades o Descenso 0.6-1.2 unidades y puntaje final >5.1	Descenso <1.8 unidades o Descenso 1.8-3.6 unidades y puntaje final >12

Se desarrollaron diferentes índices basados en el RAPID3, los cuales parecen tener similar capacidad uno con otro y con el DAS28 para distinguir entre tratamiento activo y control. El agregado en estos índices del recuento articular y/o de la evaluación global del médico, no proporciona mayor capacidad al RAPID3 para distinguir entre tratamiento activo y control²²⁰.

El RAPID3 constituye un índice válido para complementar los hallazgos cuantitativos de la historia clínica y del examen físico, pudiendo tener un valor considerable para el cuidado y seguimiento de un paciente con AR²¹⁹. Además, con un solo cuestionario obtenemos información sobre actividad de la enfermedad, capacidad funcional, calidad de vida y

discapacidad laboral en pacientes con AR, ahorrándole al reumatólogo un tiempo considerable en la consulta diaria²²⁶.

CALIDAD DE VIDA

La calidad de vida puede ser evaluada por medio de cuestionarios que brindan una aproximación del estado de salud física, psicológica y social auto-percibido por el sujeto²²⁷.

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 calidad de vida en pacientes con AR, se han desarrollado y validado cuestionarios genéricos dentro de los cuales se destaca el SF-36 (Short Form 36)²²⁸ y específicos como el RAQoL (Rheumatoid Arthritis Quality of Life)^{175,229-232}. (Tabla 13)

Debemos, tener en cuenta que el resultado de estos cuestionarios puede estar influenciado por el grado de ansiedad y/o depresión que presentan los pacientes con AR²³³.

TABLA 13. Medidas sobre calidad de vida

<ul style="list-style-type: none"> • MEDIDAS GENÉRICAS:
<ul style="list-style-type: none"> • NOTTINGHAM HEALTH PROFILE (NHP) • SHORT FORM 36 (SF-36); SF-12; SF-6D • EuroQoL (EQ-5D) • SICKNESS IMPACT PROFILE • WHO QUALITY OF LIFE (WHOQOL) instrument WHOQOL-BREF • WORLD HEALTH ORGANIZATION DISABILITY ASSESSMENT SCHEDULE II (WHODAS II) • 15D
<ul style="list-style-type: none"> • MEDIDAS ESPECÍFICAS:
<ul style="list-style-type: none"> • RHEUMATOID ARTHRITIS QUALITY OF LIFE (RAQoL) • ARTHRITIS IMPACT MEASUREMENT SCALE (AIMS-2) • QUALISEX

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 (Tabla 14). Posee varias versiones, el tiempo promedio para realizarlo es de 20 minutos y requiere cálculo específico por personal entrenado y con licencia²³⁴. **Nivel de evidencia II-III**

En pacientes con dificultades en la lectoescritura 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>.

Tabla 14. SF-36

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, ansiedad, autocontrol y bienestar general.

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**

Se han desarrollado índices más cortos como el SF-12 y el SF-6D que, aunque tienen el beneficio de ser relativamente breves, su sensibilidad al cambio es menor^{229,235,236}.

Rheumatoid Arthritis Quality of Life (RAQoL)

El RAQoL fue diseñado específicamente para evaluar calidad de vida en pacientes con AR. Ha sido validado en diversas poblaciones y lenguajes (incluyendo Español) y ha demostrado buena confiabilidad, validez y sensibilidad al cambio²³⁸. Correlacionó en forma significativa con dolor, discapacidad funcional, actividad y daño radiológico²³⁸. Sus principales ventajas son: simplicidad, rápido tiempo para completar y calcular y mayor sensibilidad al cambio comparado con cuestionarios genéricos²³⁹. Consiste en 30 preguntas que se contestan por sí o por no. El puntaje total es de 0 a 30, se calcula sumando las respuestas afirmativas. Mayor puntaje indica peor calidad de vida. La utilización de este cuestionario requiere de licencia por parte de sus desarrolladores¹⁷⁶.

Nivel de evidencia III

CALIDAD DE VIDA SEXUAL

Otros dominios de la salud como la sexualidad son importantes para los pacientes, sin embargo, el deterioro de la calidad de vida por problemas sexuales no es evaluado en los trabajos clínicos ni en la práctica diaria. Los problemas sexuales afectan aproximadamente 30-70% de los pacientes con AR. Un cuestionario auto-reportado podría ser una oportunidad para discutir acerca de la vida sexual en los pacientes con AR. Para tal fin, en un estudio preliminar en Francia se desarrolló el **Qualisex** que evalúa a través de un autocuestionario el impacto de la AR en la sexualidad. Este instrumento demostró ser confiable y correlacionó con actividad de la enfermedad²⁴¹.

ANSIEDAD Y DEPRESIÓN

La prevalencia de ansiedad y depresión es mayor en pacientes con AR que en controles y su presencia puede tener un impacto desfavorable en la progresión clínica de la AR. Por lo tanto se recomienda investigar su existencia para realizar un adecuado tratamiento y seguimiento multidisciplinario²⁴².

La presencia de depresión en AR se asocia con dolor, discapacidad laboral, mayor utilización de servicios de salud, pobre adherencia al tratamiento y suicidio. El uso de cuestionarios auto-reportados puede ser una opción factible en la práctica diaria para identificar pacientes en riesgo de depresión. De los cuestionarios desarrollados para tal fin, el HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) y el CES-D (Center for Epidemiological Studies Depression scale) son los más frecuentemente utilizados en los estudios de pacientes con AR²⁴³. **Nivel de evidencia III**

TRASTORNOS DEL SUEÑO

Entre el 50 al 75% de los pacientes con AR informan trastornos del sueño, indicando dificultad para dormir, insomnio, sueño no reparador y somnolencia diurna excesiva. Las quejas sobre el sueño en AR son 2 a 3 veces más prevalentes que en la población general y significativamente mayores que en otras enfermedades como obesidad, hipertensión o enfermedades respiratorias²⁴⁴.

La pobre calidad del sueño se correlacionó en forma significativa con mayores niveles de síntomas depresivos, mayor severidad del dolor, mayor fatiga y discapacidad funcional. A su vez, se observó que la severidad del dolor y la fatiga fueron mediadores en la relación entre la calidad del sueño y la discapacidad²⁴⁵. Los cuestionarios son a menudo el instrumento de elección para evaluar los trastornos del sueño en los pacientes con AR. En una revisión sistemática, la Escala de Insomnio de Atenas demostró buena veracidad y factibilidad, siendo el único cuestionario que evalúa en forma adecuada los 4 dominios del sueño (sueño adecuado, mantenimiento del sueño, iniciación del sueño y desempeño diario)²⁴⁶. (Tabla VI) **Nivel de evidencia I**

TABLA 15. Medidas de evaluación del sueño en AR

DOMINIO DEL SUEÑO IDENTIFICADO

SUEÑO MANTENIMIENTO INSTRUMENTO ADECUADO DEL SUEÑO	INICIACIÓN DEL SUEÑO	DESEMPEÑO VERACIDAD	FACTIBILIDAD			
ESCALA DE INSOMNIO DE ATENAS	13.6	2.3	X	X	X	X
MEDIDA DE RESULTADO MÉDICA DE ESTUDIO DEL SUEÑO	11	4.0	X	X	X	(X)
DIARIO DE SUEÑO DE PITTSBURGH	11	10.8	X	X	X	(X)
ESCALA DE INSOMNIO DE LA INICIATIVA DE SALUD DE LA MUJER	8.8	5.5	X	X	X	

Veracidad: mayor puntaje indica mejores propiedades psicométricas. Factibilidad: menor valor indica mayor factibilidad. X: indica el dominio evaluado. (X): indica que el dominio es parcialmente evaluado.

LABORATORIO

El laboratorio basal de un paciente con AR debe contemplar una rutina que incluya²⁴⁷:

- 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 tiene una buena correlación con otros reactantes de fase aguda ($r:0.55$)²⁴⁸. Ha demostrado ser sensible al cambio²⁴⁹ y niveles basales altos demostraron ser predictores de progresión radiológica a los 3 años, OR: 3.44 (IC95% 1.39-8.5)²⁵⁰. **Nivel de evidencia I, II**

La ERS puede ser influida por otros factores como edad, sexo, presencia de anemia, etc. Ante un estímulo inflamatorio aumenta dentro de la 24-48 horas y 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 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 ($r: 0.68$)^{248,251,252} y con daño radiológico a 5 años ($r: 0.50$)²⁵³. Además, valores basales elevados predicen daño radiológico OR:2.8 (IC95% 1.7-4.6)²⁵⁴ y valores > a 50 mg/l predicen AR con un OR:5 (IC95% 2-12)¹¹, se ha descrito la presencia de niveles elevados en pacientes con AR antes del inicio de los síntomas²⁵⁵. **Nivel de evidencia III**

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 cuantificar 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

La PCR se asoció independientemente con disfunción microvascular en pacientes con AR, siendo dicha correlación independiente de otros factores de riesgo vasculares convencionales²⁵⁶. Además, niveles más altos de PCR se asociaron independientemente con un riesgo significativamente elevado de muerte. La reducción del estado inflamatorio se correlacionó independientemente con la reducción de dicho riesgo²⁵⁷. **Nivel de evidencia III**

Se debe tener en cuenta que aproximadamente un 30% de 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^{14,258}. **Nivel de Evidencia III**

Si al inicio de los síntomas el FR es negativo, se recomienda reiterar el estudio a los 6 a 12 meses luego del comienzo de la enfermedad. **Nivel de Evidencia II**

El FR no es un anticuerpo específico de la AR y en AR temprana es positivo sólo en el 35% de los casos²⁵⁴.

Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados(antiCCP):están comprendidos dentro de los denominados: Anticuerpos Anti Péptidos/Proteínas Citrulinadas (ACPA).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 en95%^{59,259,260}. Recientemente se ha desarrollado un ELISA de tercera generación²⁶¹. La positividad de los antiCCPes predictiva de artritis persistente, OR:25 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^{59,259-263}.**Nivel de Evidencia II**La presencia de antiCCPy FR en un mismo paciente alcanza un VPP para AR del 100% (IC95% 96.2-100)²⁶⁴⁻²⁶⁶. **Nivel de Evidencia II**

Se recomienda solicitar antiCCPen todo paciente con poliartritis indiferenciada que presente FR negativo. **Nivel de Evidencia V**

Niveles elevados de antiCCPy FR se asociaron con peores resultados clínicos incluyendo mayor actividad de la enfermedad y menor remisión sostenida en el tiempo²³². La presencia de estos anticuerpos también se asoció en forma independiente con el desarrollo de manifestaciones extraarticulares¹⁷.**Nivel de Evidencia III**

La utilidad de reevaluar la presencia de FR o ACPA en la evolución de los pacientes con poliartritis temprana indiferenciada, particularmente en aquellos que presentan ambos anticuerpos negativos en la evaluación basal, no es clara. En diferentes estudios la seroconversión fue hallada sólo en aproximadamente el 5% de los pacientes (con determinaciones realizadas al año, a los 2 años o a 5 años). La repetición de la determinación de FR o ACPA durante el primer año luego del inicio de la artritis no ofrecería información adicional²⁶⁷⁻²⁶⁹.**Nivel de Evidencia III**

Anticuerpos anti Vimentina Mutada Citrulinada (anti-VMC): también comprendidos dentro de los ACPA, han sido asociados con la severidad de la AR y con el epitope compartido. En dos estudios recientes realizados en Argentina, los anticuerpos anti-VMC demostraron ser más sensibles para el diagnóstico de AR que los antiCCPy el FR con similar especificidad. Sólo en uno de estos trabajos se observó mayor actividad de la AR en los pacientes con altos títulos de FR y anti-VMC³⁴⁻²⁷⁰.**Nivel de Evidencia III**Cabe

destacar que en nuestro país el costo para la determinación de anticuerpos anti VMC es mucho menor que para antiCCP.

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 dañoradiológico en AR.

Método de Sharp modificado por van der Heijde

El método de Sharp/van der Heijde^{271,272} incluye 16 áreas para erosiones y 15 para reducción opinzamiento del espacio articular en cada mano [figuras 2A y 2B].

Las áreas donde se debe evaluar erosiones comprenden: el radio y cúbito, el escafoides, el semilunar, el trapecio y trapecoide (como una unidad: multiangular), el 1º 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, hueso grande-escafoides-semilunar, multiangular-escafoides, 3º, 4º y 5º carpometacarpianas, en las 10 MCF y en 8 IFP.

En los pies se evalúa las mismas áreas para erosiones y pinzamientos:

10 metatarsofalángicas (MTF) y las 2 IF de los hallux. [Figura 2C y 2D].

Figura 2A, B, C, D. 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.

Figura 3: Puntaje asignado a las erosiones.



Las erosiones en manos reciben un puntaje entre 0 y 5 puntos[Figura 3]. 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.

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. Y el puntaje asignado se describe en la Figura 4.

Figura 4: Puntaje asignado según pinzamiento o reducción del espacio articular.



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

Se define progresión radiológica rápida a un aumento ≥ 5 puntos en un año²⁷³.

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 empleo en la práctica clínica^{274,275}. **Nivel de evidencia I**

Método radiológico simple de erosión-pinzaamiento (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 epidemiológicos²⁷⁶. **Nivel de evidencia II**

El SENS evalúa las mismas áreas articulares que el Sharp/van der Heijde, pero en este método una articulación 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 tratamiento²⁷⁷.

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^{278,279}. **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**

Recientemente, un grupo de trabajo del EULAR seleccionó una definición de erosión con alta especificidad, dirigida a aquel paciente con artritis que no cumple los criterios ACR/EULAR 2010 para AR (o sea aquel que presenta menos de 6 puntos). Por voto unánime se seleccionó la siguiente definición: **“ENFERMEDAD EROSIVA: se define cuando una erosión (definida como interrupción de la cortical) es observada en por lo menos 3 articulaciones separadas en alguno de los siguientes sitios: IFP, MCF, carpo (contado como una articulación) y MTF en Rx de ambas manos y pies.”** Es decir que, si se evalúa a un paciente con artritis temprana, la presencia de erosiones típicas permitiría que sea clasificado como AR, incluso si el puntaje para los criterios ACR/EULAR 2010 es menor a 6/10²⁸⁰. **Nivel de evidencia V**

Bibliografía

1. 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.
2. Funovits J, Aletaha D, Bykerk V, Combe B, Dougados M, Emery P, et al. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: methodological report phase I. *Ann Rheum Dis* 2010;69(9):1589-1595.
3. Fautrel B, Combe B, Rinciveau N, Dougados M, ESPOIR Scientific Committee. Level of agreement of the 1987 ACR and 2010 ACR/EULAR rheumatoid arthritis classification criteria: an analysis based on ESPOIR cohort data. *Ann Rheum Dis* 2012;71(3):386-389.
4. de Jong PH, Hazes JM, van Zeben D, van der Lubbe PA, de Jager MH, de Sonnaville PB, et al. Treatment decisions and related costs differ significantly depending on the choice of a disease activity index in RA, according to 1987 and 2010 classification criteria. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(7):1269-1277.
5. Villaverde García V, Balsa Criado A. Factores pronósticos de la artritis reumatoidea. *Rev Española Reumatología* 2002;(1):10-15.
6. van der Heijde D. The continuing challenge of predictive factors in rheumatoid arthritis: prediction or association? *J Rheumatol* 1997;24:6-8.
7. Scott D. Prognostic factors in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000; 39(Suppl.1):24-29.
8. 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.
9. 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.
10. Houssien DA, Scott DL. Early referral and outcome in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1998;27:300-302.
11. 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.

12. 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.
13. 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.
14. 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 “sawtooth” strategy. *Ann Rheum Dis* 1998;57:533-539.
15. 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.
16. Mjaavatten MD, van der Heijde D, Uhlig T, Haugen AJ, Nygaard H, Sidenvall G, et al. The likelihood of persistent arthritis increases with the level of anti-citrullinated peptide antibody and immunoglobulin M rheumatoid factor: a longitudinal study of 376 patients with very early undifferentiated arthritis. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R76.
17. Haye Salinas M, Retamozo S, Vetorazzi L, Peano N, Díaz Cuiza P, Castaños M, et al. Anticuerpo anti-citrulina y manifestaciones extraarticulares en artritis reumatoidea. *Medicina (Buenos Aires)* 2013;73:21-25.
18. Ates A, Kinikli G, Turgay M, Akay G and Tokgöz G. Effects of rheumatoid factor isotypes on disease activity and severity in patients with rheumatoid arthritis: a comparative study. *Clin Rheumatol* 2007;26:538-545.
19. Bobbio-Pallavicini F, Caporali R, Alpini C, Avalle S, Epis O, Klersy C, et al. High IgA rheumatoid factor levels are associated with poor clinical response to tumor necrosis factor alpha inhibitors in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:302-307.
20. Courvoisier N, Dougados M, Cantagrel A, Goupille P, Meyer O, Sibilia J, et al. Prognostic factors of 10-year radiographic outcome in early rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res Ther* 2008; 10:R106.

21. Casalla L, Chaparro del Moral R, Rillo O, Benegas M, Dal Pra F, Maldonado-Ficco H, Citera G, et al, from CONAART. Predictive factors for unfavorable outcomes in early rheumatoid arthritis: a prospective multicenter cohort study in argentina. *Ann Rheum Dis* 2013;(Suppl 3):393.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. O`Dell JR: Treating rheumatoid arthritis early: a window of opportunity. *Arthritis Rheum* 2002;46:283-285.
27. Guillemin F, Gérard N, Smedstad L. Pronostic factors for joint destruction in rheumatoid arthritis: a prospective longitudinal study of 318 patients. *J Rheumatol* 2003;30:12.
28. 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.
29. Brook A, Corbet M. Radiographic changes in early rheumatoid disease. *Ann Rheum Dis* 1977;36:71-73.
30. Wolfe F. A reappraisal of HAQ disability in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheum* 2000;43:2751-2761.
31. Zerben D, Hazes J, Zwinderman A. Factors predicting outcome of rheumatoid arthritis: results of a follow study. *J Rheumatol* 1993;20:1288-1296.
32. Wolfe F, Michaud K, Geleffer O, Choi HK. Predicting mortality in patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48(6):1530-1542.

33. 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.
34. Zazzetti F, Schiel A, Khoury M y Barreira J. Sensibilidad y especificidad de anti vimentina versus anti péptido citrulinado en artritis reumatoidea y relación con la actividad. *AR Artritis Reumatoidea* 2012;3(7):17-20.
35. Zhang Z, Bridges L: Pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27:335-353.
36. Katchamart W, Bombardier C . Systematic Monitoring of Disease Activity Using an Outcome Measure Improves Outcomes in Rheumatoid Arthritis. *JRheumatol* 2010;37(7):1411-1415.
37. 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.
38. Williamson A and Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *J Clin Nursing* 2005;14:798-804.
39. 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.
40. 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.
41. Harrison MJ, Boonen A, Tugwell P, Symmons DP. Same question, different answers: a comparison of global health assessments using visual analogue scales. *Quality of Life Research* 2009;18(10):1285-1292.
42. Pincus T, Bergman M, Sokka T, Roth J, Swearingen C, Yazici Y. Visual analog scales in formats other than a 10 centimeter horizontal line to assess pain and other clinical data. *J Rheumatol* 2008;35(8):1550-1558.
43. Streiner DL, Norman GR. *Health measurement scales: A practical guide to their development and use*. 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2008.
44. van Tuyl LH, Boers M. Patient's Global Assessment of Disease Activity: What Are We Measuring? *Arthritis Rheum* 2012;64(9):2811-2813.

45. Rohekar G, Pope J. Test-Retest Reliability of Patient Global Assessment and Physician Global Assessment in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2009; 36(10):2178-2182.
46. Studenic P, Radner H, Smolen JS, Aletaha D. Discrepancies Between Patients and Physicians in Their Perceptions of Rheumatoid Arthritis Disease Activity. *Arthritis Rheum* 2012;64(9):2814-2823.
47. Gossec L, Dougados M, Rincheval N, Balanescu A, Boumpas DT, Canadello S, et al. Elaboration of the preliminary Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID) score: a EULAR initiative. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1680-1685.
48. Heiberg T, Austad C, Kvien T, Uhlig T. Performance of the Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID) score in relation to other patient-reported outcomes in a register of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1080-1082.
49. Gossec L, Paternotte S, Aanerud GJ, Balanescu A, Boumpas DT, Carmona L, et al. Finalisation and validation of the rheumatoid arthritis impact of disease score, a patient-derived composite measure of impact of rheumatoid arthritis: a EULAR initiative. *Ann Rheum Dis* 2011;70:935-942.
50. Cayetti LA, Schneeberger EE, Maldonado Ficco H, Citera G. Validación del cuestionario Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID) en pacientes argentinos con artritis reumatoidea temprana y establecida. *Rev Arg Reumatol* 2012;23(2):6-14.
51. Lineker S, Badley E, Charles C, Hart L, Streiner D. Defining morning stiffness in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999;26(5):1052-1057.
52. Sierakowski S, Cutolo M. Morning symptoms in rheumatoid arthritis: a defining characteristic and marker of active disease. *Scand J Rheumatol Suppl* 2011;125:1-5.
53. Vliet Vlieland TPM, Zwinderman AH, Breedveld FC, Hazes JMW. Measurement of morning stiffness in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(7):757-763.

54. 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.
55. Soubrier M, Zerkak D, Gossec L, Ayrat 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.
56. Khan NA, Yazici Y, Calvo-Alen J, Dadoniene J, Gossec L, Hansen TM, et al. QUEST-RA group. Reevaluation of the role of duration of morning stiffness in the assessment of Rheumatoid Arthritis activity. *J Rheumatol* 2009;36:2435-2442.
57. Hazes JM, Hayton R, Silman AJ. A reevaluation of the symptom of morning stiffness. *J Rheumatol* 1993;20(7):1138-1142.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. Iqbal I, Dasgupta B, Taylor P, Heron L, Pilling C. Elicitation of health state utilities associated with differing durations of morning stiffness in rheumatoid arthritis. *J Med Econ* 2012;15(6):1192-200..

65. Westhoff G, Buttgereit F, Gromnica-Ihle E, Zink A. Morning stiffness and its influence on early retirement in patients with recent onset rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2008;47(7):980-984.
66. 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.
67. Pollard LC, Choy EH, Gonzáles J, Khoshaba B, Scott DL. Fatigue in rheumatoid arthritis reflects pain, not disease activity. *Rheumatology* 2006;45:885-889.
68. Wolfe F, Michaud K. Severe rheumatoid arthritis, worse outcomes, comorbid illness, and socio-demographic disadvantage characterize RA patients with fibromyalgia [abstract]. *J Rheumatol* 2004;31:695-700.
69. Nicassio P, Ormseth S, Custodio M, Irwin M, Olmstead R and Weisman M.A Multidimensional Model of Fatigue in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2012;39:1807-1813.
70. Kirwan J, Minnock P, Adebajo A, Bresnihan B, Choy E, de Wit M, et al. Patient Perspective: Fatigue as a Recommended Patient Centered Outcome Measure in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2007; 34:1174-1177.
71. Nikolaus S, Bode C, Taal E and van de Laar M. Four different patterns of fatigue in rheumatoid arthritis patients: results of a Q-sort study. *Rheumatology* 2010;49:2191-2199.

72. Hewlett S, Dures E and Almeida C. Measures of Fatigue. Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Multi-Dimensional Questionnaire (BRAFMQ), Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Numerical Rating Scales (BRAFNRS) for Severity, Effect, and Coping, Chalder Fatigue Questionnaire (CFQ), Checklist Individual Strength (CIS20R and CIS8R), Fatigue Severity Scale (FSS), Functional Assessment Chronic Illness Therapy (Fatigue) (FACIT-F), Multi-Dimensional Assessment of Fatigue (MAF), Multi-Dimensional Fatigue Inventory (MFI), Pediatric Quality Of Life (PedsQL) Multi-Dimensional Fatigue Scale, Profile of Fatigue (ProF), Short Form 36 Vitality Subscale (SF-36 VT), and Visual Analog Scales (VAS). *Arthritis Care Res* 2011; 63 (S11): S263-S286.
73. Minnock P, Kirwan J and Bresnihan B. Fatigue is a reliable, sensitive and unique outcome measure in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2009;48:1533-1536.
74. Nicklin J, Cramp F, Kirwan J, Greenwood R, Urban M and Hewlett S. Measuring Fatigue in Rheumatoid Arthritis: A Cross-Sectional Study to Evaluate the Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Multi-Dimensional Questionnaire, Visual Analog Scales, and Numerical Rating Scales. *Arthritis Care Res* 2010; 62 (11): 1559-1568.
75. Kirwan J and Hewlett S. Patient Perspective: Reasons and Methods for Measuring Fatigue in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2007; 34:1171-1173.
76. Khanna D, Pope J, Khanna P, Maloney M, Samedí N, Norrie D, et al. The Minimally Important Difference for the Fatigue Visual Analog Scale in Patients with Rheumatoid Arthritis Followed in an Academic Clinical Practice. *J Rheumatol* 2008;35: 2339-2343.
77. 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.
78. 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.
79. Schneeberger EE, Marengo MF, Papisidero SB, Chaparro del Moral RE, Citera G. Clinimetría en Artritis Reumatoidea. *Rev Arg Reumatol* 2008;19(2):8-23.
80. Fuchs HA, Brooks RH, Callahan LF, Pincus T. A simplified twenty-eight joint quantitative articular index in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1989;32(5):531-537.

81. 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.
82. 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.
83. Prevoo 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.
84. Fuchs HA and Pincus T. Reduced joint counts in controlled clinical trials in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:470-475.
85. 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.
86. Aletaha D, Smolen JS. Joint damage in rheumatoid arthritis progresses in remission according to the disease activity score in 28 joints and is driven by residual swollen joints. *Arthritis Rheum* 2011;63(12):3702-3711.
87. Salaffi F, Filippucci E, Carotti M, Naredo E, Meenagh G, Ciapetti A, et al. Inter-observer agreement of standard joint counts in early rheumatoid arthritis: a comparison with grey scale ultrasonography--a preliminary study. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(1):54-8.
88. Barton JL, Criswell LA, Kaiser R, Chen YH, Schillinger D. Systematic Review and Metaanalysis of Patient Self-Report versus Trained Assessor Joint Counts in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2009;36(12):2635-2641.
89. Levy G, Cheetham C, Cheatwood A, Burchette R. Validation of patient-reported joint counts in rheumatoid arthritis and the role of training. *J Rheumatol* 2007;34(6):1261-1265.
90. Anderson J, Caplan L, Yazdany J, Robbins ML, Neogi T, Michaud K, et al. Rheumatoid Arthritis Disease Activity Measures: American College of Rheumatology Recommendations for Use in Clinical Practice. *Arthritis Care Res* 2012;64(5):640-647.
91. Fransen J and van Riel PL. Outcome measures in inflammatory rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2009;11(5):244.

92. Harrison MJ, Hassell A, Dawes PT, Scott DL, Knight SM, Davis MJ, et al. The overall status in rheumatoid arthritis (OSRA) measure-further evidence to support its use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford, England)* 2007;5:849-855.
93. Choy EH, Khoshaba B, Cooper D, Macgregor A and Scott DL. Development and validation of a patient-based disease activity score in rheumatoid arthritis that can be used in clinical trials and routine practice. *Arthritis Rheum (Arthritis Care Res)* 2008;59(2):192-199.
94. Bentley MJ, Greenberg JD and Reed GW. A Modified Rheumatoid Arthritis Disease Activity Score Without Acute-phase Reactants (mDAS28) for Epidemiological Research. *J Rheumatol* 2010;37:1607-1614.
95. Paulsen T, Grotle M, Garratt A, Kjekken I. Development and psychometric testing of the patient-reported measure of activity performance of the hand (MAP-HAND) in Rheumatoid Arthritis. *J Rehabil Med* 2010;42(7):634-644.
96. Michaud K, Mikuls TR, Call SE, Reimold AM, Hooker R, Kerr GS, et al. Poor to modest agreement between rheumatoid arthritis response measures in clinical practice. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27(4):633-640.
97. Siegel J. The mean overall index-RA: A new disease activity measure in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008;35(8):1480-1481.
98. Rintelen B, Haindl PM, Sautner J, Leeb BA, Deutsch C, Leeb BF. The Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index-5 in Daily Use. Proposal for Disease Activity Categories. *J Rheumatol* 2009;36(5):918-924.
99. Leeb BF, Haindl PM, Maktari A, Nothnagl T, Rintelen B. Patient-centered rheumatoid arthritis disease activity assessment by a modified RADAI. *J Rheumatol* 2008;35(7):1294-1299.
100. Neogi T, Felson DT. Composite versus individual measures of disease activity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008;35(2):185-187.
101. 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.
102. van der Heijde DM, van't Hof MA, van Riel PL, Theunisse LA, Lubberts EW, van Leeuwen MA, 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.

103. 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.
104. 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.
105. Prevoo 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.
106. 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.
107. 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.
108. Belmonte Serrano MA. ¿Es la puntuación DAS28 el método más adecuado para estimar la actividad de la artritis reumatoidea? Consideraciones clinimétricas y escenarios de simulación. *Reumatol Clin* 2008;4(5):193-190.
109. Ton E, Bakker MF, Verstappen SM, Ter Borg EJ, van Albada-Kuipers IA, Schenk Y, et al, Utrecht Rheumatoid Arthritis Cohort Study Group. Look beyond the disease activity score of 28 joints (DAS28): Tender points influence the DAS28 in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2012;39:22-27.
110. Leeb BF, Haindl PM, Maktari A, Nothnagl T, Rintelen B. Disease activity score-28 values differ considerably depending on patient's pain perception and sex. *J Rheumatol* 2007;34(12):2382-2387.
111. Castrejon I, Ortiz AM, García-Vicuña R, Lopez-Bote JP, Humbría A, Carmona L, Gonzalez-Alvaro I. Are the C-reactive protein values and erythrocyte sedimentation rate equivalent when estimating the 28-joint disease activity score in rheumatoid arthritis? *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(5):769-775.
112. de Man YA, Hazes JM, van de Geijn FE, Krommenhoek C, Dolhain RJ. Measuring disease activity and functionality during pregnancy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2007;57(5):716-722.

113. Radovits BJ, Fransen J, van Riel PL, Laan R. Influence of age and gender on the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67(8):1127-1131.
114. Buschiazzo E, Schneeberger EE, Kirmayr K, Lencina MV, Maldonado Cocco JA, Citera G. Efecto de la edad y el sexo sobre el valor del DAS28 en pacientes argentinos con Artritis Reumatoidea. *Artritis Reumatoidea* 2011;21(3):1-4
115. Wolfe F, Michaud K, Pincus T. A composite disease activity scale for clinical practice, observational studies, and clinical trials: the patient activity scale (PAS/PAS-II). *J Rheumatol* 2005;32(12):2410-2415.
116. Parekh K, Taylor WJ. The Patient Activity Scale-II Is a Generic Indicator of Active Disease in Patients with Rheumatic Disorders. *J Rheumatol* 2010;37(9):1932-1934.
117. 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.
118. 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.
119. Curet AV, Rillo OL, Chaparro del Moral RE, Papasidero 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.
120. 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.
121. 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.
122. Aletaha D and Smolen JS. 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.

123. 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.
124. van Gestel AM, Anderson JJ, van Riel PL, Boers M, Haagsma CJ, Rich B, et al. ACR and EULAR improvement criteria have comparable validity in rheumatoid arthritis trials. *J Rheumatol* 1999;26:705-711.
125. van Gestel AM, Prevoo ML, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum* 1996;39(1):34-40.
126. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38(6):727-735.
127. Felson DT, Furst DE, Boers M. Rationale and strategies for reevaluating the ACR20 response. *J Rheumatol* 2007;34(5):1184-1187.
128. Sokka T, Mäkinen H, Hannonen P, Pincus T. Most people over age 50 in the general population do not meet ACR remission criteria or OMERACT minimal disease activity criteria for rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2007;46(6):1020-3.
129. American College of Rheumatology Committee to Reevaluate Improvement Criteria. American College of Rheumatology committee to reevaluate improvement criteria. A proposed revision to the ACR20: The hybrid measure of American College of Rheumatology Response. *Arthritis Care Res* 2007;57(2):193-202.
130. 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.
131. Balsa A, Carmona L, Gonzalez-Alvarol, 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.
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. Shahouri SH, Michaud K, Mikuls T, Caplan L, Shaver TS, Anderson JD, et al. Remission of Rheumatoid Arthritis in Clinical Practice Application of the American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism 2011 Remission Criteria. *Arthritis Rheum* 2011;63(11):3204-3215.
135. Felson D. Defining remission in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71Suppl 2:i86-8.
136. Smolen J, Studenic P, Aletaha D. Near misses of ACR/EULAR criteria for remission: effects of patient global assessment in Boolean and index-based definitions. *Ann Rheum Dis* 2012;71(10):1702-1705.
137. Masri KR, Shaver TS, Shahouri SH, Wang S, Anderson JD, Busch RE, et al. Validity and Reliability Problems with Patient Global as a Component of the ACR/EULAR Remission Criteria as Used in Clinical Practice. *J Rheumatol* 2012;39(6):1139-1145.
138. Vermeer M, Kuper HH, van der Bijl AE, Baan H, Posthumus MD, Brus HL, et al. The provisional ACR/EULAR definition of remission in RA: a comment on the patient global assessment criterion. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(6):1076-1080.
139. Smolen JS, Aletaha D. Activity assessments in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20(3):306-132.
140. Bentley MJ, Reed GW. Simplified composite disease activity measures in rheumatoid arthritis: should they be used in standard care? *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:358-366.
141. Aletaha D, Smolen JS. The Simplified Disease Activity Index and Clinical Disease Activity Index to Monitor Patients in Standard Clinical Care. *Rheum Dis Clin North Am* 2009;35(4):759.
142. Balsa A, de Miguel E, Castillo C, Peiteado D, Martín-Mola E. Superiority of SDAI over DAS-28 in assessment of remission in rheumatoid arthritis patients

using power Doppler ultrasonography as a gold standard. *Rheumatology* 2010;49(4):683-690.

143. Gaujoux-Viala C, Mouterde G, Baillet A, Claudepierre P, Fautrel B, Le Loët X, et al. Evaluating disease activity in rheumatoid arthritis: Which composite index is best? A systematic literature analysis of studies comparing the psychometric properties of the DAS, DAS28, SDAI and CDAI. *Joint Bone Spine* 2012;79(2):149-155.
144. Rintelen B, Sautner J, Haindl PM, Andel I, Maktari A, Leeb BF. Comparison of three rheumatoid arthritis disease activity scores in clinical routine. *Scand J Rheumatol* 2009;38(5):336-341.
145. Mierau M, Schoels M, Gonda G, Fuchs J, Aletaha D, Smolen JS. Assessing remission in clinical practice. *Rheumatology* 2007;46(6):975-979.
146. Wolfe F, Boers M, Felson D, Michaud K, Wells GA. Remission in Rheumatoid Arthritis: Physician and Patient Perspectives. *J Rheumatol* 2009;36(5):930-933.
147. Kapral T, Dernoschnig F, Machold KP, Stamm T, Schoels M, Smolen JS, et al. Remission by composite scores in rheumatoid arthritis: are ankles and feet important? *Arthritis Res Ther* 2007;(4)R72.
148. Shaver TS, Anderson JD, Weidensaul DN, Shahouri SH, Busch RE, Mikuls TR, et al. The problem of rheumatoid arthritis disease activity and remission in clinical practice. *J Rheumatol* 2008;35(6):1015-1022.
149. van Tuyl LH, Britsemmer K, Wells GA, Smolen JS, Zhang B, Funovits J, et al. Remission in early rheumatoid arthritis defined by 28 joint counts: limited consequences of residual disease activity in the forefeet on outcome. *Ann Rheum Dis* 2012;71(1):33-37.
150. Gülfe A, Aletaha D, Saxne T, Geborek P. Disease activity level, remission and response in established rheumatoid arthritis: Performance of various criteria sets in an observational cohort, treated with anti-TNF agents. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2009;10:41.
151. Sokka T, Hetland ML, Mäkinen H, Kautiainen H, Hørslev-Petersen K, Luukkainen RK, et al. Remission and rheumatoid arthritis - Data on patients receiving usual care in twenty-four countries. *Arthritis Rheum* 2008;58(9):2642-2651.

152. Cohen G, Gossec L, Dougados M, Cantagrel A, Goupille P, Daures JP, et al. Radiological damage in patients with rheumatoid arthritis on sustained remission. *Ann Rheum Dis* 2007;66:358-363.
153. Klarenbeek NB, Koevoets R, van der Heijde DM, Gerards AH, Ten Wolde S, Kerstens PJ, et al. Association with joint damage and physical functioning of nine composite indices and the 2011 ACR/EULAR remission criteria in Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1815-1821.
154. Lillegraven S, Prince FH, Shadick NA, Bykerk VP, Lu B, Frits ML, et al. Remission and radiographic outcome in Rheumatoid Arthritis: Application of the 2011 ACR/EULAR remission criteria in an observational cohort. *Ann Rheum Dis* 2012;71:681-686.
155. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Rheumatoid arthritis near remission: clinical rather than laboratory inflammation is associated with radiographic progression. *Ann Rheum Dis* 2011;70(11):1975-1980.
156. 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.
157. 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.
158. 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.
159. 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.
160. 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.
161. Mierau M, Schoels M, Gonda G, Fuchs J, Aletaha D and Smolen JS. Assessing remission in clinical practice. *Rheumatology* 2007;46:975-979.

162. Khanna D, Oh M, Furst DE, Ranganath V, Gold RH, Shrap JT, et al; Western Consortium of Practicing Rheumatologists. Evaluation of the preliminary definitions of minimal disease activity and remission in an early seropositive Rheumatoid Arthritis cohort. *Arthritis Care Res* 2007;57(3):440-447.
163. Saleem B, Brown AK, Quinn M, Karim Z, Hensor EM, Conaghan P, et al. Can flare be predicted in DMARD treated RA patients in remission, and is it important? A cohort study. *Ann Rheum Dis* 2012;71(8):1316-1321.
164. Bingham CO 3rd, Pohl C, Woodworth TG, Hewlett SE, May JE, Rahman MU, et al. Developing a Standardized Definition for Disease Flare in Rheumatoid Arthritis (OMERACT 9 Special Interest Group). *J Rheumatol* 2009;36(10):2335-2341.
165. Alten R, Pohl C, Choy EH, Christensen R, Furst DE, Hewlett SE, et al. Omeract RA Flare Definition Working Group. Developing a Construct to Evaluate Flares in Rheumatoid Arthritis: A Conceptual Report of the OMERACT RA Flare Definition Working Group. *J Rheumatol* 2011;38(8):1745-1750.
166. Bingham CO 3rd, Alten R, Bartlett SJ, Bykerk VP, Brooks PM, Choy E, et al. Omeract RA Flare Definition Working Group. Identifying Preliminary Domains to Detect and Measure Rheumatoid Arthritis Flares: Report of the OMERACT 10 RA Flare Workshop. *J Rheumatol* 2011;38(8):1751-1758.
167. Berthelot JM, De Bandt M, Morel J, Benatig F, Constantin A, Gaudin P, et al. STPR group of French Society of Rheumatology. A tool to identify recent or present rheumatoid arthritis flare from both patient and physician perspectives: The 'FLARE' instrument. *Ann Rheum Dis* 2012;71(7):1110-1116.
168. 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.
169. 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.
170. 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.

171. 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.
172. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, et al. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980;23:137-145.
173. Meenan RF, Gertman PM, Mason JH, et al. Measuring health status in arthritis: The Arthritis Impact Measurements Scales. *Arthritis Rheum* 1980;23:146-152.
174. Anderson J, Sayles H, Curtis J, Wolfe F and Michaud K. Converting Modified Health Assessment Questionnaire (HAQ), Multidimensional HAQ, and HAQII Scores Into Original HAQ Scores Using Models Developed With a Large Cohort of Rheumatoid Arthritis Patients. *Arthritis Care Res* 2010;62(10):1481-1488.
175. Lillegraven S and Kvien T. Measuring disability and quality of life in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21(5):827-840.
176. Maska L, Anderson J and Michaud K. Measures of Functional Status and Quality of Life in Rheumatoid Arthritis Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ), Modified Health Assessment Questionnaire (MHAQ), Multidimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ), Health Assessment Questionnaire II (HAQ-II), Improved Health Assessment Questionnaire (Improved HAQ), and Rheumatoid Arthritis Quality of Life (RAQoL). *Arthritis Care Res* 2011;63:S4-S13.
177. Pincus T, Yazici Y and Bergman M. Editorial. Quantitative Clinical Rheumatology: Why Is a Test for Anti-CCP Antibodies Included in Most Routine Care for Rheumatoid Arthritis While a HAQ/MDHAQ Remains Largely a Research Tool? *J Rheumatol* 2009;36:1563-1564.
178. Ramey DR, Raynauld JP, Fries JF. The health assessment questionnaire 1992: Status and review. *Arthritis Care Res* 1992;5:119-129.
179. Oude Voshaar M, ten Klooster P, Taal E and van de Laar M. Measurement properties of physical function scales validated for use in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review of the literature. *Health Quality Life Outcomes* 2011;9:99.

180. 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.
181. 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.
182. 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.
183. Wolfe F, Cathey MA. The assessment and prediction of functional disability in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991;18:1298-1306.
184. 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.
185. 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.
186. 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.
187. Choy E. Does the Health Assessment Questionnaire predict 5-year quality of life in early RA? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3(7):380-381.
188. Dirven L, Visser K, Klarenbeek N, Ewals J, Han K, Peeters A, et al. Towards personalized treatment: predictors of short-term HAQ response in recent-onset active rheumatoid arthritis are different from predictors of rapid radiological progression. *Scand J Rheumatol* 2012;41:15-19.
189. Graell E, Vazquez I, Larrosa M, Rodríguez-Cros J, Hernández M, Gratacós J, et al. Disability measured by the modified health assessment questionnaire in early rheumatoid arthritis: prognostic factors after two years of follow-up. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:284-291.
190. Swearingen T And Pincus C. The HAQ Compared with the MDHAQ: Keep It Simple, Stupid (KISS), with Feasibility and Clinical Value as Primary Criteria for Patient Questionnaires in Usual Clinical Care. *Rheum Dis Clin N Am* 2009; 35:787-798.

191. 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.
192. Fries J. The irreversible component of the disability index of the Health Assessment Questionnaire: comment on the article by Aletaha et al. *Arthritis Rheum* 2007;56:1368-1369.
193. Michaud K, Wallenstein G and Wolfe F. Treatment and Non-treatment Predictors of Health Assessment Questionnaire Disability Progression in Rheumatoid Arthritis: A Longitudinal Study of 18,485 Patients. *Arthritis Care Res* 2011;63(3):366–372.
194. Öken Ö, Batur G, Gündüz R and Yorgancioglu R. Factors associated with functional disability in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2008;29:163-166.
195. Radner H, Smolen J and Aletaha D. Impact of comorbidity on physical function in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:536-541.
196. Schneeberger EE, Citera G, Maldonado Cocco J, Salcedo M, Chiardola F, Rosemffet M, et al. Factors Associated With Disability in Patients With Rheumatoid Arthritis. *J Clin Rheumatol* 2010;16:215–218.
197. Smolen J, Aletaha D, Grisar J, Stamm T and Sharp J. Estimation of a numerical value for joint damage-related physical disability in rheumatoid arthritis clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2010;6:1058-1064.
198. 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.
199. 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* 2009;20 (2): 23-7.
200. Wolfe F, Michaud K, Pincus T. Development and validation of the health assessment questionnaire II: a revised version of the health assessment questionnaire. *Arthritis Rheum* 2004;50(10):3296-3305.
201. Waimann C, Citera G, Dal Pra F, Marengo M, Schneeberger E, Sanchez M, et al. Validación de una versión argentina del Health Assessment Questionnaire-II (HAQ-II) *Rev Arg Reumatol* 2011;22(2):21-29.

202. ten Klooster P, Taal E and van de Laar M. Rasch Analysis of the Dutch Health Assessment Questionnaire Disability Index and the Health Assessment Questionnaire II in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59(12):1721-1728.
203. Baan H, Drossaers-Bakker W, Dubbeldam R and van de Laar M. We should not forget the foot: relations between signs and symptoms, damage, and function in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2011;30:1475-1479.
204. Bilberg A, Bremell T and Mannerkorpi K. Disability of the arm, shoulder and hand questionnaire in swedish patients with rheumatoid arthritis: a validity study. *J Rehabil Med* 2012;44: 7–11.
205. Durez P, Fraselle V, Houssiau F, Thonnard J, Nielens H and Penta M. Validation of the ABILHAND questionnaire as a measure of manual ability in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1098-1105.
206. Eberhardt K, Sandqvist G, Geborek P. Hand function tests are important and sensitive tools for assessment of treatment response in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2008;37:109-112.
207. Horsten N, Ursum J, Roorda L, van Schaardenburg D, Dekker J and Hoeksma A. Prevalence of hand symptoms, impairments and activity limitations in rheumatoid arthritis in relation to disease duration. *J Rehabil Med* 2010;42: 916-921.
208. Ishikawa H, Murasawa A, Nakazono K, Abe A, Otani H, Netsu T, et al. The patient-based outcome of upper-extremity surgeries using the DASH questionnaire and the effect of disease activity of the patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2008;27:967-973
209. Poole J. Measures of Hand Function Arthritis Hand Function Test (AHFT), Australian Canadian Osteoarthritis Hand Index (AUSCAN), Cochin Hand Function Scale, Functional Index for Hand Osteoarthritis (FIHOA), Grip Ability Test (GAT), Jebsen Hand Function Test and Michigan Hand Outcomes Questionnaire (MHQ). *Arthritis Care Res* 2011;63:S189-S199.
210. Raven E, Haverkamp D, Sierevelt I, van Montfoort D, Pöll R, Blankevoort L, et al. Construct Validity and Reliability of the Disability of Arm, Shoulder and Hand Questionnaire for Upper Extremity Complaints in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2008;35:2334-2338.

211. Rintelen B, Haindl P, Mai H, Sautner J, Maktari A and Leeb B. A tool for the assessment of hand involvement in rheumatic disorders in daily routine - the SF-SACRAH (short form score for the assessment and quantification of chronic rheumatic affections of the hands). *Osteoarthritis Cart* 2009;17:59-63.
212. Shauver M and Chung K. The Minimal Clinically Important Difference of the Michigan Hand Outcomes Questionnaire. *J Hand Surg* 2009;34A(3):509-514.
213. Waljee J, Chung K, Kim M, Burns P, Burke F, Wilgis E, et al. Validity and Responsiveness of the Michigan Hand Questionnaire in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Multicenter, International Study. *Arthritis Care Res* 2010;62(11):1569–1577.
214. Waljee J, Kim H, Burns P and Chung K. Development of a Brief, 12-Item Version of the Michigan Hand Questionnaire. *Plast Reconstr Surg* 2011;128(1):208-220.
215. Walmsley S, Williams A, Ravey M and Graham A. The rheumatoid foot: a systematic literature review of patient-reported outcome measures. *J Foot Ankle Res* 2010;3:12.
216. Woodburn J, Turner D, Rosenbaum D, Balint G, Korda J, Ormos G, et al. Adaptation and cross-cultural validation of the foot impact scale for rheumatoid arthritis using rasch analysis. *Arthritis Care Res* 2012;64(7):986-992.
217. Woodburn J, Vliet Vlieland T, van der Leeden M and Steultjens M. Rasch analysis of Dutch-translated version of the Foot Impact Scale for rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2011;50(7):1315-1319.
218. Pincus T. Is a Self-Report RAPID3 Score a Reasonable Alternative to a DAS28 in Usual Clinical Care? *JCR: J Clin Rheumatol* 2009;15(5):215-217.
219. Pincus T, Swearingen C, Bergman M and Yazici Y. RAPID3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3), a Rheumatoid Arthritis Index Without Formal Joint Counts for Routine Care: Proposed Severity Categories Compared to Disease Activity Score and Clinical Disease Activity Index Categories. *Rheumatol* 2008;35:2136-2147.
220. Pincus T, Bergman M, Yazici Y, Hines P, Raghupathi K and Maclean R. An index of only patient-reported outcome measures, routine assessment of patient index data 3 (RAPID3), in two abatacept clinical trials: similar results to disease activity score (DAS28) and other RAPID indices that include physician-reported measures. *Rheumatology* 2008;47:345-349.

221. Pincus T, Yazici Y, Bergman M, Maclean R and Harrington T. A proposed continuous quality improvement approach to assessment and management of patients with rheumatoid arthritis without formal joint counts, based on quantitative Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID) scores on a Multidimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ) Best Practice & Research Clinical Rheumatol 2007;21(4):789-804.
222. Pincus T, Furer V, Keystone E, Yazici Y, Bergman M and Luijtens K. RAPID3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3) Severity Categories and Response Criteria: Similar Results to DAS28 (Disease Activity Score) and CDAI (Clinical Disease Activity Index) in the RAPID 1 (Rheumatoid Arthritis Prevention of Structural Damage) Clinical Trial of Certolizumab Pegol. Arthritis Care Res 2011;63(8):1142-1149.
223. Pincus T, Hines P, Bergman M, Yazici Y, Rosenblatt L and Maclean R. Proposed Severity and Response Criteria for Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID3): Results for Categories of Disease Activity and Response Criteria in Abatacept Clinical Trials. J Rheumatol 2011;38:2565-2571.
224. Pincus T, Swearingen C, Bergman M, Colglazier C, Kaell A, Kunath A, et al. RAPID3 (Routine Assessment of Patient Index Data) on an MDHAQ (Multidimensional Health Assessment Questionnaire): Agreement With DAS28 (Disease Activity Score) and CDAI (Clinical Disease Activity Index) Activity Categories, Scored in Five Versus More Than Ninety Seconds. Arthritis Care Res 2010;62(2):181-189.
225. Bosserta M, Prati C, Vidalb C, Bongainb S, Toussirota E and Wendlinga D. Evaluation of self-report questionnaires for assessing rheumatoid arthritis activity: A cross-sectional study of RAPID3 and RADAI5 and flare detection in 200 patients. Joint Bone Spine 2012;79:57-62.
226. Maldonado Ficco H, Pérez Alamino R, Schneeberger EE, Maldonado Cocco J y Citera G. Validación del cuestionario RAPID3 en una cohorte de pacientes con artritis reumatoidea temprana y establecida, y su correlación con otros índices de actividad. Rev Arg Reumatol 2011;22(2):31-39.
227. 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.

228. Tugwell P, Idzerda L and Wells G. Generic Quality-of-life Assessment in Rheumatoid Arthritis. *Am J Manag Care* 2007; 13(Suppl 9):S224-S236.
229. Russell A. Quality-of-Life Assessment in Rheumatoid Arthritis. *Pharmacoeconomics* 2008;26(10):831-846.
230. Khanna D and Tsevat J. Health-related Quality of Life-An Introduction. *Am J Manag Care* 2007;13(Suppl 9):S218-S223.
231. Linde L, Sørensen J, Østergaard M, Hørslev-petersen K and Hetland M. Health-Related Quality of Life: Validity, Reliability, and Responsiveness of SF-36, EQ-15D, EQ-5D, RAQoL, and HAQ in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2008; 35:1528-1537.
232. Miriovsky B, Michaud K, Thiele G, O'Dell J, Cannon G, Kerr G, et al. Anti-CCP antibody and rheumatoid factor concentrations predict greater disease activity in men with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1292-1297.
233. Nasa K, Saraca A, Gurb A, Cevika R, Altayc Z, Erdald A, et al. Psychological status is associated with health related quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *J Back Musculoskelet Rehabil* 2011;24(2):95-100.
234. Jenkinson C, Coulter A, Wright L. Short form 36 (SF36) health survey questionnaire: normative data for adults of working age. *BMJ* 1993 29;306(6890):1437-1440.
235. Kingsley G, Scott I and Scott D. Quality of life and the outcome of established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011;25:585-606.
236. Amjadi S, Maranian P, Paulus H, Kaplan R, Ranganath V, Furst D, et al. For the western consortium of practicing Rheumatologists. Assessment Questionnaire-Disability Index-derived Short Form-6D in Patients with Early Aggressive Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2009;36:1150-1157.
237. Eliminada
238. Garip Y, Eser F and Bodur H. Health-related quality of life in rheumatoid arthritis: comparison of RAQoL with other scales in terms of disease activity, severity of pain, and functional status. *Rheumatol Int* 2011;31:769-772.
239. 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.
240. 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.
241. Gossec L, Solano C, Paternotte S, Beauvais C, Gaudin P, von Krause G, et al. Elaboration and validation of a questionnaire (Qualisex) to assess the impact of rheumatoid arthritis on sexuality with patient involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30:505-513.
242. Isik A, Serdar Koca S, Ozturk A and Merm O. Anxiety and depression in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2007;26:872-878.
243. Covic T, Pallant J, Tennant A, Cox S, Emery P and Conaghan P. Variability in depression prevalence in early rheumatoid arthritis: a comparison of the CES-D and HAD-D Scales. *BMC Musculoskeletal Disord* 2009;10:18.
244. Nicassio P, Ormseth S, Kay M, Custodio M, Irwin M, Olmstead R, et al. The contribution of pain and depression to self-reported sleep disturbance in patients with rheumatoid arthritis. *Pain* 2012;153:107-112.
245. Luyster F, Chasens E, Wasko M and Dunbar-Jacob J. Sleep Quality and Functional Disability in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Clin Sleep Med* 2011;7(1):49-55.
246. Wells G, Li T, Kirwan J, Peterson J, Aletaha D, Boers M, et al. Assessing Quality of Sleep in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2009; 36:2077-86.
247. American College of Rheumatology: Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis. 2002 Update *Arthritis Rheum* 2002;46:328-346.
248. Wolfe F. Comparative usefulness of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997;24: 1477-1485.
249. 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.

250. 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.
251. 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.
252. 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.
253. 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.
254. 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.
255. 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.
256. Galarraga B, Khan F, Kumar P, Pullar T and Belch J. C-reactive protein: the underlying cause of microvascular dysfunction in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2008;47:1780-1784.
257. Poole C, Conway P and Currie C. An evaluation of the association between C-reactive protein, the change in C-reactive protein over one year, and all-cause mortality in chronic immune-mediated inflammatory disease managed in UK general practice. *Rheumatology* 2009;48:78-82.
258. van Leeuwen MA, Westra J, van Riel PLCM, et al. IgM, IgA, and IgG Rheumatoid Factors in Early Rheumatoid Arthritis predictive of radiological progression? *Scand J Rheumatol* 1995;24:146-53.
259. 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.

260. Nishimura K, Sigiyama 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.
261. 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.
262. Mustila A, Korpela M, Haapala A, Kautiainen H, Laasonen L, Möttönen T, et al. for the FIN-RACo Study Group. Anti-citrullinated peptide antibodies and the progression of radiographic joint erosions in patients with early rheumatoid arthritis treated with the FIN-RACo combination and single disease-modifying antirheumatic drug strategies. *Clinical Exp Rheumatol* 2011;29:500-505.
263. Ateş A, Karaaslan Y and Aksaray S. Predictive value of antibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with early arthritis. *Clin Rheumatol* 2007; 26:499-504.
264. 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.
265. 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.
266. Caro-Oleas J, Fernández-Suárez A, Reneses Cesteros S, Porrino C, Núñez-Roldán A and Wichmann Schlipf I. Evaluation of third generation anti-CCP antibodies in the diagnosis of rheumatoid arthritis from undifferentiated polyarthritis after 4 years of follow-up. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:461-463.
267. Mjaavatten M, van der Heijde, Uhlig T, Haugen A, Nygaard H, Bjerneboe P, et al. Should Anti-citrullinated Protein Antibody and Rheumatoid Factor Status Be Reassessed During the First Year of Followup in Recent-Onset Arthritis? A Longitudinal Study. *J Rheumatol* 2011;38:2336-2341.

268. Burr M, Viatte S, Bukhari M, Plant D, Symmons D, Thomson W, et al. Long-term stability of anti-cyclic citrullinated peptide antibody status in patients with early inflammatory polyarthritis. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R109.
269. Correa P, Tobón G, Citera G, Cadena J, Schneeberger EE, Camargo J, et al. Anticuerpos anti-CCP en artritis reumatoidea: relación con características clínicas, citocinas Th1/Th2 y HLA-DRB1. *Biomédica* 2004;24:140-52.
270. Giraldo C, Chaparro del Moral R, Ciancio M, Rillo O, Saint Martin E, Schneeberger EE, et al. Valor diagnóstico de los anticuerpos contra proteínas citrulinadas en artritis reumatoidea. [Abstract] *Rev Argent Reumatol* 2012; 23 (Supl Esp):30.
271. van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol* 2000;27:261-263.
272. 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.
273. van den Broek M, Dirven L, de Vries-Bouwstra J, Dehpoor A, Goekoop-Ruiterman Y, Gerards A, et al. Rapid radiological progression in the first year of early rheumatoid arthritis is predictive of disability and joint damage progression during 8 years of follow-up. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1530-1533.
274. van der Heijde DM, van Riel PL, Nuffer-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.
275. Landewé R, van der Heijde D. Radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(39):S63-68.
276. 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.
277. 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.
278. Soubrier M, Dougados M. How to assess early rheumatoid arthritis in daily clinical practice. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19(1):73-89.

279. Chaparro del Moral RE, Curet AV, Uña CR, Papasidero 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(Supl1):28.
280. van der Heijde D, van der Helm-van Mil A, Aletaha D, O Bingham C, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR definition of erosive disease in light of the 2010 ACR/EULAR rheumatoid arthritis classification criteria. Ann Rheum Dis 2013;72:479-481.

Ultrasonografía y Resonancia Magnética

Dr. Javier Eduardo Rosa

**Sección Reumatología, Servicio de Clínica Médica,
Hospital Italiano de Buenos Aires**

Dr. Santiago Ruta

**Sección Reumatología, Servicio de Clínica Médica,
Hospital Italiano de Buenos Aires**

Introducción:

Durante las últimas décadas, tanto la ultrasonografía (US) como la resonancia magnética (RM), han ganado un importante terreno en la evaluación de pacientes con AR. Existen en la actualidad numerosos centros de Reumatología que cuentan con profesionales entrenados en estas técnicas de imagen aplicadas a la especialidad. Si bien su uso se ha diseminado, aún no existen guías relacionadas con indicaciones precisas para la utilización de las mismas en pacientes con AR.

Con el objetivo de actualizar la evidencia y formular recomendaciones sobre el uso de la US y la RM en pacientes con AR para el manejo de la práctica diaria, se revisó en forma sistemática la literatura médica de los últimos 25 años. Se identificaron estudios publicados en inglés, relacionados con la utilización de estas técnicas diagnósticas en pacientes con AR mayores de 18 años. Se incluyeron estudios randomizados y controlados, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados, estudios de cohorte, estudios de casos y controles y estudios diagnósticos.

Se obtuvieron un total de 1576 citas bibliográficas para la RM y 1242 para la US. Dos reumatólogos seleccionaron inicialmente artículos por título y resumen, excluyendo los duplicados, obteniéndose un excelente acuerdo interobservador (coeficiente *kappa* mayor a 0.9 para ambos métodos). Cuando hubo discordancia en la inclusión de alguna cita bibliográfica, se consensuó entre ambos investigadores. Se incluyeron finalmente para el análisis un total de 92 estudios para la RM y 111 para la US, los cuales mostraron globalmente un nivel de evidencia grado III-IV.

Para la interpretación de cada uno de los estudios seleccionados se plantearon las siguientes interrogantes que permitieron guiar la investigación:

- 1) Pueden los hallazgos de US o RM tener algún rol en la predicción del desarrollo de AR en pacientes con artritis indiferenciada temprana?

Los hallazgos de la US¹⁻³ (sinovitis y erosiones óseas) y de la RM⁴⁻⁸ (edema óseo, sinovitis, tenosinovitis y erosiones óseas) permitieron predecir el desarrollo de AR en pacientes con artritis indiferenciada temprana. Estas lesiones específicas permitieron mejorar la capacidad de predecir el diagnóstico de AR, aplicando variables clínicas y de laboratorio, utilizadas en distintos modelos de predicción.

- 2) Pueden los hallazgos de US o RM tener algún rol en la predicción de las recaídas o en la progresión radiológica de la AR?

La sinovitis detectada por US⁹⁻¹⁶, principalmente la presencia de señal Doppler, el edema óseo y la sinovitis detectados por RM^{14 16-26} y la presencia de erosiones óseas evidenciadas por ambos métodos fueron predictores de la progresión del daño radiológico. Algunos hallazgos de US^{11 27-29} también demostraron predecir futuras recaídas en pacientes con AR.

- 3) Puede la US o la RM tener algún rol en el monitoreo terapéutico de pacientes con AR temprana o establecida y/o predecir la respuesta terapéutica en pacientes con AR?

Los hallazgos inflamatorios detectados por US^{10 12-15 30-46} y RM^{34 47-56} mostraron adecuada sensibilidad al cambio en el monitoreo terapéutico de pacientes con AR, presentando buena correlación con distintos índices clínicos.

Un solo trabajo de US⁵⁷ demostró la capacidad del Doppler de poder basal para predecir la respuesta terapéutica y la persistencia del tratamiento con anti-TNF en pacientes con AR.

- 4) Puede la US o la RM tener algún rol en la detección temprana del daño estructural (erosiones óseas) en pacientes con AR o artritis indiferenciada?

La US⁵⁸⁻⁶⁵ y la RM⁶⁴⁻⁶⁹ aumentaron la posibilidad de detectar erosiones óseas en pacientes con AR, principalmente en estadios tempranos de la enfermedad, cuando el daño estructural no es aún evidenciable por radiología convencional.

- 5) Puede la US o la RM brindar alguna información adicional al examen clínico en la detección de compromiso inflamatorio en pacientes con AR?

La US^{44 62-63 70-75} y la RM⁷⁵⁻⁷⁶ demostraron mayor sensibilidad que el examen clínico en la detección del compromiso inflamatorio en pacientes con AR. Permiten además detectar actividad inflamatoria en pacientes considerados en remisión clínica, dando lugar al concepto de "sinovitis subclínica". Una de las dificultades de la mayoría de estos estudios es que utilizaron como método comparativo de referencia al examen clínico, lo cual podría dificultar la interpretación de estos hallazgos.

Luego de este proceso de revisión e interpretación de la literatura médica referida a la US y la RM aplicada a la AR, se plantean los siguientes escenarios clínicos, en los cuales la utilización de estas técnicas podría ser una posible indicación en pacientes con AR:

Artritis indiferenciada temprana: principalmente en pacientes seronegativos o cuando existen dudas diagnósticas. La US y la RNM podrían aumentar el poder de predicción para el desarrollo futuro de AR.

Artritis reumatoidea temprana: la US y la RM podrían detectar la presencia de erosiones no visibles por radiología convencional.

Artritis reumatoidea establecida: tanto la US como la RM, podrían ser utilizadas en el seguimiento y monitoreo terapéutico, principalmente si existen dudas respecto a la actividad de la enfermedad (por ejemplo, discordancia entre la clínica, reactantes de fase aguda y la actividad de la enfermedad medida por el paciente y/o por el médico). Además, podrían utilizarse en pacientes en remisión clínica debido a la capacidad de detectar sinovitis subclínica que podría predecir la ocurrencia de recaídas de la enfermedad o de progresión radiológica de la misma.

A continuación desarrollaremos una breve descripción teórica de los hallazgos de US y RM en pacientes con AR.

US: hallazgos patológicos

1. **Derrame articular.** La distensión de la cápsula articular y el incremento de la cantidad de líquido sinovial son los hallazgos más frecuentes y característicos en pacientes con AR, particularmente, en las fases tempranas de la enfermedad, donde la sinovitis presenta un carácter prevalentemente exudativo y el contenido de la cavidad articular se caracteriza por una ecogenicidad homogénea dada la presencia predominante de líquido sinovial. El grupo OMERACT (*Outcomes Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials*) define al líquido sinovial como la presencia de un material intraarticular anormal hipoeicoico o anecoico (respecto a la grasa subdérmica, aunque a veces puede ser isoecoico o hipereicoico) que es desplazable y compresible, pero que no presenta señal Doppler de poder (DP)⁷⁷.
2. **Proliferación sinovial.** La proliferación de la membrana sinovial se presenta como un material anormal dentro de la cápsula articular distendida con ecogenicidad y morfología variables. El grupo OMERACT define a la proliferación sinovial como la presencia de un tejido intraarticular anormal hipoeicoico (respecto a la grasa

subdérmica, aunque a veces puede ser isoecoico o hiperecoico) no desplazable y poco compresible, que puede presentar señal DP⁷⁷. Algunos autores han propuesto un sistema de puntajesemi-cuantitativa (0 a 3) para la presencia de señal DP a nivel de la proliferación sinovial (grado 0: ausencia de señal Doppler; grado 1: señal Doppler solitaria; grado 2: señal Doppler confluyente que ocupa menos del 50% del área sinovial; grado 3: señal Doppler confluyente que ocupa más del 50% del área sinovial)^{74 78}.

3. **Erosiones óseas.** Las erosiones óseas se definen según el grupo OMERACT como una discontinuidad del perfil óseo visible en dos planos perpendiculares⁷⁷. En muchas ocasiones, en el interior de las erosiones óseas, se puede observar la presencia de proliferación sinovial y un incremento importante de la perfusión detectada mediante la técnica DP, evidenciando la agresión del pannus activo sobre la cortical ósea y el hueso subcortical. Respecto a las medidas de las erosiones óseas detectadas por ecografía podemos agruparlas en: muy pequeñas < a 1 mm, pequeñas 1 a 1.9 mm, medianas 2 a 3.9 mm y grandes ≥ 4 mm⁷⁹.
4. **Alteraciones de la estructura tendinosa.** El espectro de alteraciones tendinosas en el curso de la AR es amplio y variable e incluye: la distensión de la vaina de los tendones, la pérdida de la ecoestructura típica fibrilar y la presencia de soluciones de continuidad o rupturas (parciales o totales), más frecuentes en la fase tardía de la enfermedad. La distensión de la vaina tendinosa es la anomalía más frecuente en el curso de la AR. En base a las características ecoestructurales del contenido de la vaina, las tenosinovitis pueden ser clasificadas en: exudativas (anecogenicidad homogénea del contenido de la vaina sinovial por la presencia de líquido sinovial), proliferativas (hipoecogenicidad heterogénea del contenido de la vaina sinovial por la presencia de hipertrofia sinovial) y mixtas. La distribución de la señal DP brinda una información precisa respecto al estado de perfusión (inflamación) yasea a nivel del tendón como del tejido sinovial y peritendinoso.

RM: hallazgos patológicos

1. **Sinovitis:** área en el compartimiento sinovial que muestra un engrosamiento mayor de lo normal, con realce post-gadolinio. Tiene una señal baja a intermedia en secuencia T1, debido al mayor contenido de agua, y una señal alta en secuencia T2⁸⁰. La hipertrofia se traduce como un engrosamiento de la sinovial o aumento de

su volumen total sin cambios en la señal tras administrar el contraste paramagnético.

2. **Edema óseo:** OMERACT lo define como una lesión dentro del hueso trabecular yuxtaarticular, con márgenes no bien definidos y aumento de la señal en la secuencia con supresión grasa, debido al contenido de agua. El hecho de que el edema óseo ocurra raramente en ausencia de sinovitis en pacientes con AR, sugiere que los cambios óseos son secundarios al proceso inflamatorio sinovial adyacente.⁸¹
3. **Erosiones óseas:** se muestran como una pérdida de la baja intensidad de señal normal a nivel del hueso cortical y una pérdida de la alta intensidad de señal normal a nivel de la cavidad medular ósea, en secuencias potenciadas en T1, visible en los planos axial y coronal, con interrupción de la cortical en al menos un plano; con realce del material del contraste y alta intensidad de señal en secuencia T2 y STIR. La hipercaptación del gadolinio en el sitio de la erosión implica inflamación sinovial (enfermedad activa por la presencia de pannus inflamatorio), y es útil para diferenciarlo de las lesiones quísticas.
4. **Tenosinovitis:** La presencia de líquido en la vaina de los tendones, su engrosamiento y realce tras la administración de contraste endovenoso son indicadores de tenosinovitis. Dado que todos los tendones con vaina presentan, en condiciones normales, una mínima cantidad de líquido sinovial, algunos autores recomiendan que este halo, con aumento de señal en secuencia T2, sea mayor de 1 mm para considerarlo patológico. En contraposición, cuando el diámetro del líquido que rodea a la vaina es menor que el diámetro del tendón, suele considerárselo dentro de la normalidad.

RM: metodología de lectura y cuantificación: mediante el sistema de puntuación RAMRIS (*Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score*) propuesto por OMERACT, es posible la evaluación semicuantitativa de las erosiones, el edema óseo y la sinovitis en la AR.^{80 82-85} Se ha desarrollado un atlas que facilita su interpretación y lectura.⁸⁶⁻⁸⁸ En la tabla 1 se describen las lesiones y sistema de puntuación del RAMRIS.

TABLA 1. Definición, secuencias básicas, planos, áreas anatómicas y puntuación del sistema RAMRIS propuesta por el grupo de trabajo OMERACT.*

	Definición	Secuencias/Plano	Áreas anatómicas	Puntuación/Total
Sinovitis	Área del compartimento sinovial que muestra hiperseñal tras Gadolinio	T1 antes y después del contraste/axial	2°-5° MCF, radiocubital distal, radiocarpiana, intercarpiana	Puntuación: 0 a 3, 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° MCP, base de 1F, los 8 huesos del carpo, base del 1° al 5° MCP, radio y cúbito distal.*	Puntuación: 0-3. 0: sin edema óseo; 1: edema que ocupa un 1-33% del volumen óseo; 2: edema que ocupa 34-66% del hueso; 3: edema que ocupa un 67-100% del hueso. Total: 0-69
Erosión	Lesión bien delimitada de localización yuxta-articular 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° MCP, base de 1F, los 8 huesos del carpo, base del 1°-5° MCP, radio y cubito distal. *	Puntuación: 0-10 (% 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

* En el caso de los huesos largos, se mide desde la superficie articular hasta 1 cm en profundidad; los huesos del carpo se evalúan en su totalidad.

** La administración de contraste con gadolinio permite evaluar la actividad de la erosión por la presencia del pannus inflamatorio.

Referencias

1. Freeston JE, Wakefield RJ, Conaghan PG, Hensor EM, Stewart SP, Emery P. A diagnostic algorithm for persistence of very early inflammatory arthritis: the utility of power Doppler ultrasound when added to conventional assessment tools. *Ann Rheum Dis* 2010;69(2):417-9.
2. Salaffi F, Ciapetti A, Gasparini S, Carotti M, Filippucci E, Grassi W. A clinical prediction rule combining routine assessment and power Doppler ultrasonography for predicting progression to rheumatoid arthritis from early-onset undifferentiated arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28(5):686-94.
3. Filer A, de Pablo P, Allen G, Nightingale P, Jordan A, Jobanputra P, et al. Utility of ultrasound joint counts in the prediction of rheumatoid arthritis in patients with very early synovitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(3):500-7.
4. 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):1760-5.
5. Narvaez J, Sirvent E, Narvaez JA, Bas J, Gomez-Vaquero C, Reina D, et al. Usefulness of magnetic resonance imaging of the hand versus anticyclic citrullinated peptide antibody testing to confirm the diagnosis of clinically suspected early rheumatoid arthritis in the absence of rheumatoid factor and radiographic erosions. *Semin Arthritis Rheum* 2008;38(2):101-9.
6. Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Takao S, Arima K, Iwamoto N, et al. A prediction rule for disease outcome in patients with undifferentiated arthritis using magnetic resonance imaging of the wrists and finger joints and serologic autoantibodies. *Arthritis Rheum* 2009;61(6):772-8.
7. Duer-Jensen A, Horslev-Petersen K, Hetland ML, Bak L, Ejbjerg BJ, Hansen MS, et al. Bone edema on magnetic resonance imaging is an independent predictor of rheumatoid arthritis development in patients with early undifferentiated arthritis. *Arthritis Rheum* 2011;63(8):2192-202.
8. Eshed I, Feist E, Althoff CE, Hamm B, Konen E, Burmester GR, et al. Tenosynovitis of the flexor tendons of the hand detected by MRI: an early indicator of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(8):887-91.
9. Fukae J, Kon Y, Henmi M, Sakamoto F, Narita A, Shimizu M, et al. Change of synovial vascularity in a single finger joint assessed by power doppler sonography correlated with radiographic change in rheumatoid arthritis: comparative study of a novel quantitative score with a semiquantitative score. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62(5):657-63.
10. Fukae J, Isobe M, Kitano A, Henmi M, Sakamoto F, Narita A, et al. Radiographic prognosis of finger joint damage predicted by early alteration in synovial vascularity in patients with rheumatoid arthritis: Potential utility of power doppler sonography in clinical practice. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63(9):1247-53.
11. Foltz V, Gandjbakhch F, Etchepare F, Rosenberg C, Tanguy ML, Rozenberg S, et al. Power Doppler ultrasound, but not low-field magnetic resonance imaging, predicts relapse and radiographic disease progression in rheumatoid arthritis patients with low levels of disease activity. *Arthritis Rheum* 2012;64(1):67-76.
12. Damjanov N, Radunovic G, Prodanovic S, Vukovic V, Milic V, Simic Pasalic K, et al. Construct validity and reliability of ultrasound disease activity score in assessing joint inflammation in RA: comparison with DAS-28. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(1):120-8.

13. Hama M, Uehara T, Takase K, Ihata A, Ueda A, Takeno M, et al. Power Doppler ultrasonography is useful for assessing disease activity and predicting joint destruction in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab--preliminary data. *Rheumatol Int* 2012;32(5):1327-33.
14. Dohn UM, Ejbjerg B, Boonen A, Hetland ML, Hansen MS, Knudsen LS, et al. No overall progression and occasional repair of erosions despite persistent inflammation in adalimumab-treated rheumatoid arthritis patients: results from a longitudinal comparative MRI, ultrasonography, CT and radiography study. *Ann Rheum Dis* 2011;70(2):252-8.
15. Naredo E, Collado P, Cruz A, Palop MJ, Cabero F, Richi P, et al. Longitudinal power Doppler ultrasonographic assessment of joint inflammatory activity in early rheumatoid arthritis: predictive value in disease activity and radiologic progression. *Arthritis Rheum* 2007;57(1):116-24.
16. Boyesen P, Haavardsholm EA, Ostergaard M, van der Heijde D, Sesseng S, Kvien TK. MRI in early rheumatoid arthritis: synovitis and bone marrow oedema are independent predictors of subsequent radiographic progression. *Ann Rheum Dis* 2011;70(3):428-33.
17. 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):156-63.
18. Ostergaard M, Duer A, Nielsen H, Johansen JS, Narvestad E, Ejbjerg BJ, et al. Magnetic resonance imaging for accelerated assessment of drug effect and prediction of subsequent radiographic progression in rheumatoid arthritis: a study of patients receiving combined anakinra and methotrexate treatment. *Ann Rheum Dis* 2005;64(10):1503-6.
19. Lindegaard HM, Vallo J, Horslev-Petersen K, Junker P, Ostergaard M. Low-cost, low-field dedicated extremity magnetic resonance imaging in early rheumatoid arthritis: a 1-year follow-up study. *Ann Rheum Dis* 2006;65(9):1208-12.
20. Haavardsholm EA, Boyesen P, Ostergaard M, Schildvold A, Kvien TK. Magnetic resonance imaging findings in 84 patients with early rheumatoid arthritis: bone marrow oedema predicts erosive progression. *Ann Rheum Dis* 2008;67(6):794-800.
21. Hetland ML, Ejbjerg B, Horslev-Petersen K, Jacobsen S, Vestergaard A, Jurik AG, et al. MRI bone oedema is the strongest predictor of subsequent radiographic progression in early rheumatoid arthritis. Results from a 2-year randomised controlled trial (CIMESTRA). *Ann Rheum Dis* 2009;68(3):384-90.
22. Gandjbakhch F, Foltz V, Mallet A, Bourgeois P, Fautrel B. Bone marrow oedema predicts structural progression in a 1-year follow-up of 85 patients with RA in remission or with low disease activity with low-field MRI. *Ann Rheum Dis* 2011;70(12):2159-62.
23. Hetland ML, Stengaard-Pedersen K, Junker P, Ostergaard M, Ejbjerg BJ, Jacobsen S, et al. Radiographic progression and remission rates in early rheumatoid arthritis - MRI bone oedema and anti-CCP predicted radiographic progression in the 5-year extension of the double-blind randomised CIMESTRA trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69(10):1789-95.
24. Ostergaard M, Hansen M, Stoltenberg M, Gideon P, Klarlund M, Jensen KE, et al. Magnetic resonance imaging-determined synovial membrane volume as a marker of disease activity and a predictor of progressive joint destruction in the wrists of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999;42(5):918-29.
25. 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):1814-27.
26. Conaghan PG, O'Connor P, McGonagle D, Astin P, Wakefield RJ, Gibbon WW, et al. Elucidation of the relationship between synovitis and bone damage: a randomized magnetic resonance imaging study of individual joints in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48(1):64-71.
 27. Scire CA, Montecucco C, Codullo V, Epis O, Todoerti M, Caporali R. Ultrasonographic evaluation of joint involvement in early rheumatoid arthritis in clinical remission: power Doppler signal predicts short-term relapse. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(9):1092-7.
 28. Peluso G, Michelutti A, Bosello S, Gremese E, Toluoso B, Ferraccioli G. Clinical and ultrasonographic remission determines different chances of relapse in early and long standing rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(1):172-5.
 29. Saleem B, Brown AK, Quinn M, Karim Z, Hensor EM, Conaghan P, et al. Can flare be predicted in DMARD treated RA patients in remission, and is it important? A cohort study. *Ann Rheum Dis* 2012;71(8):1316-21.
 30. Zayat AS, Conaghan PG, Sharif M, Freeston JE, Wenham C, Hensor EM, et al. Do non-steroidal anti-inflammatory drugs have a significant effect on detection and grading of ultrasound-detected synovitis in patients with rheumatoid arthritis? Results from a randomised study. *Ann Rheum Dis* 2011;70(10):1746-51.
 31. Perricone C, Ceccarelli F, Modesti M, Vavala C, Di Franco M, Valesini G, et al. The 6-joint ultrasonographic assessment: a valid, sensitive-to-change and feasible method for evaluating joint inflammation in RA. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(5):866-73.
 32. Hammer HB, Kvien TK. Ultrasonography shows significant improvement in wrist and ankle tenosynovitis in rheumatoid arthritis patients treated with adalimumab. *Scand J Rheumatol* 2011;40(3):178-82.
 33. Hartung W, Kellner H, Strunk J, Sattler H, Schmidt WA, Ehrenstein B, et al. Development and evaluation of a novel ultrasound score for large joints in rheumatoid arthritis: one year of experience in daily clinical practice. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64(5):675-82.
 34. 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(5):595-600.
 35. Salaffi F, Carotti M, Manganelli P, Filippucci E, Giuseppetti GM, Grassi W. Contrast-enhanced power Doppler sonography of knee synovitis in rheumatoid arthritis: assessment of therapeutic response. *Clin Rheumatol* 2004;23(4):285-90.
 36. Iagnocco A, Filippucci E, Perella C, Ceccarelli F, Cassara E, Alessandri C, et al. Clinical and ultrasonographic monitoring of response to adalimumab treatment in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008;35(1):35-40.
 37. Iagnocco A, Perella C, Naredo E, Meenagh G, Ceccarelli F, Tripodo E, et al. Etanercept in the treatment of rheumatoid arthritis: clinical follow-up over one year by ultrasonography. *Clin Rheumatol* 2008;27(4):491-6.
 38. Kamishima T, Sagawa A, Tanimura K, Shimizu M, Matsushashi M, Shinohara M, et al. Semi-quantitative analysis of rheumatoid finger joint synovitis using power Doppler ultrasonography: when to perform follow-up study after treatment consisting mainly of antitumor necrosis factor alpha agent. *Skeletal Radiol* 2010;39(5):457-65.
 39. Hammer HB, Kvien TK. Comparisons of 7- to 78-joint ultrasonography scores: all different joint combinations show equal response to adalimumab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2011;13(3):R78.

40. Terslev L, Torp-Pedersen S, Qvistgaard E, Danneskiold-Samsøe B, Bliddal H. Estimation of inflammation by Doppler ultrasound: quantitative changes after intra-articular treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(11):1049-53.
41. Terslev L, Torp-Pedersen S, Qvistgaard E, Kristoffersen H, Rogind H, Danneskiold-Samsøe B, et al. Effects of treatment with etanercept (Enbrel, TNRF:Fc) on rheumatoid arthritis evaluated by Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis* 2003;62(2):178-81.
42. 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(11):1433-7.
43. Dougados M, Jousse-Joulin S, Mistretta F, d'Agostino MA, Backhaus M, Bentin J, et al. Evaluation of several ultrasonography scoring systems for synovitis and comparison to clinical examination: results from a prospective multicentre study of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69(5):828-33.
44. Wakefield RJ, Freeston JE, Hensor EM, Bryer D, Quinn MA, Emery P. Delay in imaging versus clinical response: a rationale for prolonged treatment with anti-tumor necrosis factor medication in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;57(8):1564-7.
45. Naredo E, Moller I, Cruz A, Carmona L, Garrido J. Power Doppler ultrasonographic monitoring of response to anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58(8):2248-56.
46. Naredo E, Rodriguez M, Campos C, Rodriguez-Heredia JM, Medina JA, Giner E, et al. Validity, reproducibility, and responsiveness of a twelve-joint simplified power doppler ultrasonographic assessment of joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59(4):515-22.
47. Conaghan PG, Emery P, Ostergaard M, Keystone EC, Genovese MC, Hsia EC, et al. Assessment by MRI of inflammation and damage in rheumatoid arthritis patients with methotrexate inadequate response receiving golimumab: results of the GO-FORWARD trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70(11):1968-74.
48. Emery P, van der Heijde D, Ostergaard M, Conaghan PG, Genovese MC, Keystone EC, et al. Exploratory analyses of the association of MRI with clinical, laboratory and radiographic findings in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(12):2126-30.
49. Zikou AK, Argyropoulou MI, Voulgari PV, Xydis VG, Nikas SN, Efremidis SC, et al. Magnetic resonance imaging quantification of hand synovitis in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *J Rheumatol* 2006;33(2):219-23.
50. Lisbona MP, Maymo J, Perich J, Almirall M, Perez-Garcia C, Carbonell J. Etanercept reduces synovitis as measured by magnetic resonance imaging in patients with active rheumatoid arthritis after only 6 weeks. *J Rheumatol* 2008;35(3):394-7.
51. Lisbona MP, Maymo J, Perich J, Almirall M, Carbonell J. Rapid reduction in tenosynovitis of the wrist and fingers evaluated by MRI in patients with rheumatoid arthritis after treatment with etanercept. *Ann Rheum Dis* 2010;69(6):1117-22.
52. Ostergaard M, Emery P, Conaghan PG, Fleischmann R, Hsia EC, Xu W, et al. Significant improvement in synovitis, osteitis, and bone erosion following golimumab and methotrexate combination therapy as compared with methotrexate alone: a magnetic resonance imaging study of 318 methotrexate-naive rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2011;63(12):3712-22.
53. Reece RJ, Kraan MC, Radjenovic A, Veale DJ, O'Connor PJ, Ridgway JP, et al. Comparative assessment of leflunomide and methotrexate for the treatment of

- rheumatoid arthritis, by dynamic enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 2002;46(2):366-72.
54. Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ, Karim Z, Greenstein A, Brown A, 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: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52(1):27-35.
 55. Durez P, Malghem J, Nzeusseu Toukap A, Depresseux G, Lauwerys BR, Westhovens R, et al. Treatment of early rheumatoid arthritis: a randomized magnetic resonance imaging study comparing the effects of methotrexate alone, methotrexate in combination with infliximab, and methotrexate in combination with intravenous pulse methylprednisolone. *Arthritis Rheum* 2007;56(12):3919-27.
 56. Dohn UM, Skjodt H, Hetland ML, Vestergaard A, Moller JM, Knudsen LS, et al. No erosive progression revealed by MRI in rheumatoid arthritis patients treated with etanercept, even in patients with persistent MRI and clinical signs of joint inflammation. *Clin Rheumatol* 2007;26(11):1857-61.
 57. Ellegaard K, Christensen R, Torp-Pedersen S, Terslev L, Holm CC, Konig MJ, et al. Ultrasound Doppler measurements predict success of treatment with anti-TNF- α drug in patients with rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50(3):506-12.
 58. Magnani M, Salizzoni E, Mule R, Fusconi M, Meliconi R, Galletti S. Ultrasonography detection of early bone erosions in the metacarpophalangeal joints of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22(6):743-8.
 59. Sheane BJ, Beddy P, O'Connor M, Miller S, Cunnane G. Targeted ultrasound of the fifth metatarsophalangeal joint in an early inflammatory arthritis cohort. *Arthritis Rheum* 2009;61(7):1004-8.
 60. Lopez-Ben R, Bernreuter WK, Moreland LW, Alarcon GS. Ultrasound detection of bone erosions in rheumatoid arthritis: a comparison to routine radiographs of the hands and feet. *Skeletal Radiol* 2004;33(2):80-4.
 61. Wakefield RJ, Gibbon WW, Conaghan PG, O'Connor P, McGonagle D, Pease C, et al. The value of sonography in the detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with conventional radiography. *Arthritis Rheum* 2000;43(12):2762-70.
 62. Szkudlarek M, Klarlund M, Narvestad E, Court-Payen M, Strandberg C, Jensen KE, et al. Ultrasonography of the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints in rheumatoid arthritis: a comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography and clinical examination. *Arthritis Res Ther* 2006;8(2):R52.
 63. Szkudlarek M, Narvestad E, Klarlund M, Court-Payen M, Thomsen HS, Ostergaard M. Ultrasonography of the metatarsophalangeal joints in rheumatoid arthritis: comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography, and clinical examination. *Arthritis Rheum* 2004;50(7):2103-12.
 64. Backhaus M, Kamradt T, Sandrock D, Loreck D, Fritz J, Wolf KJ, 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(6):1232-45.
 65. Rahmani M, Chegini H, Najafizadeh SR, Azimi M, Habibollahi P, Shakiba M. Detection of bone erosion in early rheumatoid arthritis: ultrasonography and conventional

- radiography versus non-contrast magnetic resonance imaging. *Clin Rheumatol* 2010;29(8):883-91.
66. 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 a high prevalence of erosions at four months after symptom onset. *Ann Rheum Dis* 1998;57(6):350-6.
 67. Olech E, Freeston JE, Conaghan PG, Hensor EM, Emery P, Yocum D. Using extremity magnetic resonance imaging to assess and monitor early rheumatoid arthritis: the optimal joint combination to be scanned in clinical practice. *J Rheumatol* 2008;35(4):580-3.
 68. Dohn UM, Ejbjerg BJ, Hasselquist M, Narvestad E, Moller J, Thomsen HS, et al. Detection of bone erosions in rheumatoid arthritis wrist joints with magnetic resonance imaging, computed tomography and radiography. *Arthritis Res Ther* 2008;10(1):R25.
 69. Klarlund M, Ostergaard M, Jensen KE, Madsen JL, Skjodt H, Lorenzen I. Magnetic resonance imaging, radiography, and scintigraphy of the finger joints: one year follow up of patients with early arthritis. The TIRA Group. *Ann Rheum Dis* 2000;59(7):521-8.
 70. Luukkainen RK, Saltyshev M, Koski JM, Huhtala HS. Relationship between clinically detected joint swelling and effusion diagnosed by ultrasonography in metatarsophalangeal and talocrural joints in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(5):632-4.
 71. Saleem B, Brown AK, Keen H, Nizam S, Freeston J, Karim Z, et al. Disease remission state in patients treated with the combination of tumor necrosis factor blockade and methotrexate or with disease-modifying antirheumatic drugs: A clinical and imaging comparative study. *Arthritis Rheum* 2009;60(7):1915-22.
 72. Wakefield RJ, Green MJ, Marzo-Ortega H, Conaghan PG, Gibbon WW, McGonagle D, et al. Should oligoarthritis be reclassified? Ultrasound reveals a high prevalence of subclinical disease. *Ann Rheum Dis* 2004;63(4):382-5.
 73. Saleem B, Brown AK, Keen H, Nizam S, Freeston J, Wakefield R, et al. Should imaging be a component of rheumatoid arthritis remission criteria? A comparison between traditional and modified composite remission scores and imaging assessments. *Ann Rheum Dis* 2011;70(5):792-8.
 74. Szkudlarek M, Court-Payen M, Jacobsen S, Klarlund M, Thomsen HS, Ostergaard M. Interobserver agreement in ultrasonography of the finger and toe joints in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48(4):955-62.
 75. Brown AK, Quinn MA, Karim Z, Conaghan PG, Peterfy CG, Hensor E, et al. Presence of significant synovitis in rheumatoid arthritis patients with disease-modifying antirheumatic drug-induced clinical remission: evidence from an imaging study may explain structural progression. *Arthritis Rheum* 2006;54(12):3761-73.
 76. Gandjbakhch F, Conaghan PG, Ejbjerg B, Haavardsholm EA, Foltz V, Brown AK, et al. Synovitis and osteitis are very frequent in rheumatoid arthritis clinical remission: results from an MRI study of 294 patients in clinical remission or low disease activity state. *J Rheumatol* 2011;38(9):2039-44.
 77. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, Filippucci E, Backhaus M, D'Agostino MA, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol* 2005;32(12):2485-7.
 78. 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(3):375-81.
79. Kane D, Grassi W, Sturrock R, Balint PV. Musculoskeletal ultrasound--a state of the art review in rheumatology. Part 2: Clinical indications for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43(7):829-38.
80. Ostergaard M, Peterfy C, Conaghan P, McQueen 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. *The Journal of rheumatology* 2003;30(6):1385-6.
81. McGonagle D, Conaghan PG, O'Connor P, Gibbon W, Green M, Wakefield R, et al. The relationship between synovitis and bone changes in early untreated rheumatoid arthritis: a controlled magnetic resonance imaging study. *Arthritis and rheumatism* 1999;42(8):1706-11.
82. McQueen F, Lassere M, Edmonds J, Conaghan P, Peterfy C, Bird P, et al. OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies. Summary of OMERACT 6 MR Imaging Module. *The Journal of rheumatology* 2003;30(6):1387-92.
83. Bird P, Ejbjerg B, McQueen F, Ostergaard M, Lassere M, Edmonds J. OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies. Exercise 5: an international multicenter reliability study using computerized MRI erosion volume measurements. *The Journal of rheumatology* 2003;30(6):1380-4.
84. Conaghan P, Lassere M, Ostergaard M, Peterfy C, McQueen F, O'Connor P, et al. OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies. Exercise 4: an international multicenter longitudinal study using the RA-MRI Score. *The Journal of rheumatology* 2003;30(6):1376-9.
85. Lassere M, McQueen F, Ostergaard M, Conaghan P, Shnier R, Peterfy C, et al. OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies. Exercise 3: an international multicenter reliability study using the RA-MRI Score. *The Journal of rheumatology* 2003;30(6):1366-75.
86. Bird P, Conaghan P, Ejbjerg B, McQueen F, Lassere M, Peterfy C, et al. The development of the EULAR-OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas. *Annals of the rheumatic diseases* 2005;64 Suppl 1:i8-10.
87. Ejbjerg B, McQueen F, Lassere M, Haavardsholm E, Conaghan P, O'Connor P, et al. The EULAR-OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas: the wrist joint. *Annals of the rheumatic diseases* 2005;64 Suppl 1:i23-47.
88. Conaghan P, Bird P, Ejbjerg B, O'Connor P, Peterfy C, McQueen F, et al. The EULAR-OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas: the metacarpophalangeal joints. *Annals of the rheumatic diseases* 2005;64 Suppl 1:i11-21.

Corticoides

Dr. Gustavo Christian Casado,
Servicio de Reumatología del Hospital Militar Central
Buenos Aires

Resumen

- Los corticoides (CS) pueden ser utilizados en dosis bajas, medias o altas en pacientes con AR.
- Además de su gran poder antiinflamatorio, existe evidencia que demuestra 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 enfermedad.
- La administración de CS intra-articulares es una práctica útil y ampliamente difundida, para aplicar en un número limitado de articulaciones. Se emplea en estrategias de tight control ayudando a disminuir la actividad de la enfermedad, siendo el CS más recomendado la hexacetonida de triamcinolona.
- Si bien la continuación de los CS basales sería suficiente para contrabalancear situaciones de stress en pacientes en tratamiento crónico con CS, se continúa aceptando y recomendando la suplementación de CS endovenosos o intramusculares.
- Los pacientes con CS por más de 3 meses deben realizar densitometría ósea, laboratorio con metabolismo fosfocálcico y deben recibir indicaciones para la prevención de la pérdida de masa ósea: 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 (800 a 1200 UI/día), agregar bifosfonatos o teriparatide cuando la densidad mineral ósea esté disminuída (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 utilizarse en mujeres embarazadas o durante la lactancia. La meprednisona y prednisona no atraviesan la membrana placentaria, por lo cual pueden ser utilizadas sin riesgo sobre el feto.

Objetivo

Los corticoesteroides (CS) son utilizados en bajas dosis en casi el 80% de las series de pacientes con AR, aunque también pueden ser administrados en dosis medias o altas. Además de su gran poder antiinflamatorio existen en la actualidad evidencias que los esteroides pueden alterar el curso de la enfermedad, reduciendo el número de erosiones óseas. Ciertas modalidades terapéuticas utilizan esteroides 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.¹⁻⁵ El objetivo de este trabajo 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 es una actualización de la realizada en las Guías Argentinas de Práctica Clínica en el tratamiento de la Artritis Reumatoidea edición 2008, para la cual se efectuó una búsqueda con las siguientes palabras clave:

steroids or glucocorticoids or cortisone or prednisone or prednisolone or corticosteroid or corticosteroids and rheumatoid arthritis or osteoporosis or safety or toxicity.

Resultados: 1878 artículos. Selección por título y resumen 85 (incluyendo los inseguros). Selección por lectura crítica: 31.

Aporte propio: 6.

1. Indicaciones, dosis y vías de administración

Corticoesteroides orales: a) En *dosis bajas* (hasta 10 mg de prednisona o equivalente por día) y junto con DMAR.

- Son útiles para calmar la inflamación y secundariamente el dolor y para disminuir la rigidez, en espera a que comience el efecto de los DMARs, conduciendo a un control temprano de la actividad de la enfermedad y mayor probabilidad de remisión clínica. Son superiores al placebo y similares o mejores que los AINEs o la cloroquina⁶⁻¹²
- Retardan la progresión de erosiones radiológicas en los dos primeros años de su utilización¹⁰⁻²², y parecería que también entre el tercer y cuarto año^{11,21}
- Pueden reemplazar a los AINEs en pacientes con riesgo vascular y renal²³.

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^{10,17-21}. El uso de CS a dosis

bajas en AR desde el inicio se relaciona con mayores tasas y mayor duración de remisión clínica, además de un control temprano de la enfermedad ²⁴.

Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A

En cuanto a poliartritis inflamatoria existen dos estudios con evidencia contradictoria. Uno demuestra que el corticoide IM no induce remisión, no pospone el desarrollo de AR ni el inicio de DMAR, mientras que el otro concluye que el tratamiento con esteroides pospone el inicio de DMAR y previene el progreso a AR en 1 cada 10 pacientes ^{25,26}.

Nivel de evidencia I

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

- En esquemas combinados con DMARs disminuyen la actividad de la enfermedad e inducen remisión clínica, tanto en AR temprana como en artritis Indiferenciada. ¹⁻⁵ Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A
- Manifestaciones extrarticulares 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 circadiano ²⁷, 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 CS 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

Corticoesteroides en pulsos:

No hay evidencia que sugiera que sean superiores a las formas orales ²⁸⁻³². Sin embargo, se usan para situaciones graves como manifestaciones viscerales (serositis severa, vasculitis reumatoidea grave). Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C

Corticoesteroides intraarticulares:

La inyección intraarticular de corticoides es superior a su utilización sistémica (intramuscular) para el manejo de la sinovitis monoarticular en pacientes con AR ³⁸. Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A

Su uso en un número limitado de articulaciones cuando el resto de la enfermedad se encuentra bajo cierto control es difundido, la experiencia es exitosa y la dosis administrada localmente es mucho menor y más localizada que la que se utilizaría en forma oral. En AR temprana se emplean para el control de la inflamación como parte de la estrategia “treat to target” en articulaciones pequeñas y grandes. ³³⁻³⁹ Evidencia nivel I, Grado de recomendación A.

“Si bien existe cierto grado de dificultad metodológica para demostrar la eficacia de los corticoides intra-articulares, 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 corticoesteroide más efectivo para uso intraarticular, por su persistencia local y menor depresión del eje hipofisario-suprarrenal es la “hexacetonida de triamcinolona” ^{40,41}. 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 esto en la rodilla y siendo recomendación de expertos en las otras articulaciones. ^{39,42-44} Nivel de evidencia V, Grado de recomendación C

2. Equivalencia de esteroides

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

3. Reemplazo corticoesteroideo

Suplementación corticoesteroidea ante situaciones de stress:

Si bien la evidencia no es contundente, las personas que reciben CS exógenos pueden tener inhibición de eje hipofisario-suprarrenal⁴⁵. Por lo tanto, ante situaciones de stress (ej: cirugías) podrían verse expuestos a cuadros de insuficiencia suprarrenal aguda.

En estos casos se sugiere realizar un plan de suplementación de CS 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

“El reemplazo corticoideo no está basado en la evidencia y la continuación de los CS basales sería suficiente para contrabalancear el stress quirúrgico⁴⁶, pero dada la baja prevalencia de efectos adversos con esta indicación y el potencial riesgo de supresión aguda de corticoesteroides, consideramos que todo paciente con AR que esté expuesto a las condiciones antedichas debe recibir esta suplementación”.

4. Metabolismo óseo

Es bien conocido el efecto deletéreo de los CS en el metabolismo óseo y mineral ⁵⁶. 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 meses ⁴⁷⁻⁵³.

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 fosfocálcico con controles periódicos. **
- Evaluación del riesgo de fractura según FRAX o evaluación clínica cualitativa teniendo en cuenta estos factores: bajo índice de masa corporal, fracturas por fragilidad personal y en familiares de primer grado, tabaquismo o alcoholismo actual, altas dosis de corticoides, corticoides por tiempo prolongado, o intravenoso, descenso significativo de la DMO.
- Realizar actividad física adecuada.
- Evitar alcohol y tabaco.
- Disminuir la ingesta de sodio.
- Reducir las actividades que aumenten el riesgo de caídas y preservar agilidad y estabilidad.
- Asegurar un aporte adecuado de calcio (1000 a 1500 mg/día) y suplementos de vitamina D (800 a 1200 UI/día) ó alfalcidíol (0,25 a 1 microgramos/día) ó calcitriol (0.5 a 1 microgramos/día), para mantener niveles séricos de 25(OH) vitamina D mayores a 30ng/ml.

* La densitometría debe evaluarse a los 12 meses. En 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 metabolimofosfocálcico incluya control de excreción de calcio en orina durante 24 hs, ya que los pacientes con corticoterapia pueden presentar hipercalciuria, y además calcemia, calcio iónico, fosfatemia, fosfaturia, 25 OH vitamina D, magnesemia, magnesuria, un marcador de formación y uno de resorción ósea. Puede ser

necesaria la determinación de PTH sérica y FSH, 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 disminuídos (T-score < -1 desvío standard en uno o ambos segmentos o > -1 pero con fractura):

1. Agregar bifosfonatos en dosis habituales: alendronato (70 mg/semana) o risedronato (35 mg/semana o 150mg/mes) o ácido zoledrónico 5mg/año.
2. Teriparatide (20 microgramos/día) ^{47,50,57,59}.

Recomendaciones en pacientes con hipercalciuria:

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

Nivel de Evidencia I, Grado de Recomendación A

Si existe deficiencia hormonal considerar su reemplazo, evaluando sus riesgos y beneficios.

El denosumab (no aprobado para la OIC) incrementó la DMO y disminuyó el remodelado óseo en pacientes con AR tratados con corticoides ⁵⁸, y por su vida media corta, al igual que teriparatide, sería útil para mujeres en edad fértil medicadas con corticoides y que planifican un embarazo, aunque es controvertido si deben tratarse mujeres en edad fértil ^{47,50,59}.

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 corticoesteroide 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 si realmente los efectos adversos son menores cuando se usan dosis iguales o menores a 5mg 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 ^{54,55}. Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C

5. Uso de corticoesteroides durante la concepción, el embarazo y la lactancia

Efectos sobre fertilidad: No afecta la fertilidad. No existe evidencia que la prednisona o metilprednisona sean teratogénicas⁶⁰. Nivel de evidencia IV

Uso en el embarazo: Los eventos adversos no difieren a los de las mujeres no embarazadas, así se han asociado a ruptura prematura de membranas, diabetes gestacional, osteoporosis e hipertensión. En cuanto a los efectos sobre el feto, se han 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 feto⁶⁰.

Uso en la lactancia: Los corticoides son seguros y compatibles con la lactancia⁶¹. 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 en la leche materna.⁶²

6. 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)^{63,69}.

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

En pacientes con dosis bajas a medias de corticoides orales, los eventos adversos más frecuentes fueron disturbios en el humor o psicológicos, seguidos de dermatológicos y cardiovasculares (CV)⁶⁴. En cuanto a estos últimos, las dosis bajas se asocian a insulinoresistencia y existe una tendencia a mayor riesgo de eventos CV mayores⁶⁶. Los estudios observacionales sugieren un aumento del riesgo de infecciones que no demuestran los ensayos clínicos randomizados controlados⁶⁷, aunque si hubo asociación dependiente de la dosis de corticoides y con infecciones severas⁶⁸.

En pacientes que reciben pulsos intravenosos de esteroides los eventos CV son los más frecuentes, en particular arritmias y aumento de la tensión arterial diastólica⁶⁵.

Nivel de evidencia I

Monitoreo

Previamente a su indicación y luego cada 3 meses⁶⁹⁻⁷² se sugiere realizar:

Control del peso.

Evaluar signos y síntomas de eventos psicológicos, gastrointestinales, dermatológicos, musculoesqueléticos, endocrino-metabólicos (circunferencia abdominal, glucemia, análisis de orina), infecciosos.

Evaluación CV (tensión arterial, edema periférico, insuficiencia cardíaca, lípidos séricos, ionograma).

Examen oftalmológico con tonometría.

Estudio del metabolismo fosfocálcico (calcemia, fosfatemia, fosfatasa alcalina y 25 OH vitamina D₃ y calciuria y fosfaturia en 24 hs).

Cada 12 meses:

Control de estatura.

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 lumbar.

Bibliografia

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. Choy EHS, Smith CM, Farewell V, et al. Factorial randomized controlled trial of glucocorticoids and combination disease modifying drugs in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 656-663.
4. Wevers – de Boer K, Visser K, Heimans L, et al. Remission induction therapy with methotrexate and prednisone in patients with early rheumatoid and undifferentiated arthritis (the IMPROVED study). *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1472-1477.
5. den Uyl D, ter Wee M, Boers M, et al. A non-inferiority trial of an attenuated combination strategy (“Cobra-light”) compared to the original COBRA strategy: clinical results after 26 weeks. *Ann Rheum Dis* 2013; online 2012-202818.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Pincus T, Swearingen CJ, Luta G, et al. Efficacy of prednisone 1-4 mg/day in patients with rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind, placebo controlled withdrawal clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1715-1720.
10. Wassenberg S, Rau R, Zeidler H, et al. A dose of only 5 mg prednisolone daily retards radiographic progression in early rheumatoid arthritis - the Low-Dose Prednisolone Trial. *ClinExpRheumatol* 2011; 29 (Suppl 68): S68-72.

11. Hafstrom I, Albertsson K, Boonen A, et al. Remission achieved after 2 years treatment with low-dose prednisolone in addition to disease-modifying anti-rheumatic drugs in early rheumatoid arthritis is associated with reduced joint destruction still present after 4 years: an open 2-year continuation study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 508-13.
12. Bakker MF, Jacobs JWG, Weising PMJ, et al. Low-Dose Prednisone Inclusion in a Methotrexate-Based, Tight Control Strategy for Early Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med* 2012; 157 (4): 299-300.
13. Svensson B, Boonen A, Albertsson K, et al. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying anti-rheumatic 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.
14. 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.
15. Jacobs JWG, Van Everdingen AA, Verstappen SMM, et al. Followup 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.
16. 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.
17. Gotzsche PC, Johansen HK. Metaanalysis of short term low dose prednisolone versus placebo and non-steroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *BMJ* 1998; 36: 811-818.
18. Kirwan JR. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995; 333: 142-146.
19. 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.
20. 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.
21. 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.

22. Graudal N, Jürgens G. Similar Effects of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, Glucocorticoids, and Biologic Agents on Radiographic Progression in Rheumatoid Arthritis. Meta-Analysis of 70 Randomized Placebo-Controlled or Drug-Controlled Studies, Including 112 Comparisons. *Arthritis Rheum* 2010; 62 (10): 2852-2863.
23. Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A metaanalysis of the effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 1993; 153: 477-484.
24. Todoerti M, Scire CA, Boffini N, et al. Early disease control by low-dose prednisone comedication may affect the quality of remission in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann N Y AcadSci* 2010; 1193: 139-45.
25. Machold KP, Landewé R, Smolen JS, et al. The Stop Arthritis Very Early (SAVE) trial, an international multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial on glucocorticoids in very early arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (3): 495-502.
26. Verstappen SMM, McCoy MJ, Roberts C, et al. Beneficial effects of a 3-week course of intramuscular glucocorticoid injections in patients with very early inflammatory polyarthritis: results of the STIVEA trial. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (3):503-9.
27. Straub RH, Cutolo M. Circadian rhythms in rheumatoid arthritis: implications for pathophysiology and therapeutic management. *Arthritis Rheum*, 2007; 56: 399-408. Weiss MM. Corticosteroids in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1989; 19: 9-21.
29. Smith M, Ahern M, Roberts Thompson P. Pulse methylprednisolone therapy in rheumatoid arthritis: Unproved therapy, unjustified therapy or effective adjunctive treatment. *Ann Rheumatic Dis* 1990; 49: 265-267. 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.
31. Inglehart IW, Sutton JD, Bender JC, et al. Intravenous pulsed steroids in RA. A comparative dose study. *J Rheumatol* 1990; 17: 159-162.
32. Radia M, Furst DE: Comparison of three pulsemethylprednisolone regimen in the treatment of RA. *J Rheumatol* 1988; 15: 242-246.
33. vanVliet-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.
34. Furtado RNV, Oliveira LM, Natour J. Polyarticular corticosteroid injection versus systemic administration in treatment of rheumatoid arthritis patients: a randomized controlled study. *J Rheum*, 2005; 32 (9): 1691-1698. 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.
36. Hetland ML, Stengaard-Pedersen K, Junker P, et al. Aggressive combination therapy with intra-articular glucocorticoid injections and conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs in active rheumatoid arthritis: second-year clinical and radiographic results from the CIMESTRA study. *Ann Rheum Dis*, 2008; 67: 815-822.
37. Hetland ML, Ostergaard M, Ejbjerg B, et al. Short- and long-term efficacy of intra-articular injections with betamethasone as part of a treat-to-target strategy in early rheumatoid arthritis: impact of joint area, repeated injections, MRI findings, anti-CCP, IgM-RF and CRP. *Ann Rheum Dis* 2012; 71 (6): 851-856.
38. Konnai MS, Vilar Furtado RN, dos Santos MF, et al. Monoarticular corticosteroid injection versus systemic administration in the treatment of rheumatoid arthritis patients: a randomized double-blind controlled study. *ClinExpRheumatol* 2009; 27 (2): 214-221.
39. 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.
40. 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. 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. 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.
43. Neustadt DH. Synovitis of the knee. Effects of postinjection rest. *ClinRheumatolPract*, 1985; 3: 65-68. 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. 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.
46. Lange DW, Kars M. Perioperative glucocorticosteroid supplementation is not supported by evidence. *European J Internal Medicine*, 2008; 19: 461-467.

47. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid - induced osteoporosis. *Arthritis Care Res* 2010; 62: 1515-1526.
48. 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. 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. Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D, et al. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid - induced osteoporosis. *Osteoporosis Int*, 2012; 23: 2257-2276. Curtis JR, Saag Kg. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Osteoporosis Rep*, 2007; 5: 14-21. Woolf AD. An update on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol*, 2007; 19: 370-375. Compston JE. Emerging consensus on prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Rheumatol Rep*, 2007; 9: 78-84. 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. 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.
78. Schurman L, Bagur A, Claus-Hemberg H, et al. Guías 2012 para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. *Medicina* 2013; 73: 55-74.
79. Saag KG, Shane E, Boonen S, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2028-2039.
80. Dore RK, Cohen SB, Lane NE, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in patients with rheumatoid arthritis receiving concurrent glucocorticoids or bisphosphonates. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 872-875.
81. Hansen KE, Wilson HA, Zapalowski C, et al. Uncertainties in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 1989-1996.
82. 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.

83. Hoes JN, Jacobs JWG, Boers M, et al. EULAR evidence based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1560-1567. Bijlsma JWJ. Glucocorticoids in the treatment of early and late RA. *Ann N Y AcadSci*, 2006; 1069: 275-288. 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.
86. Hoes JN, Jacobs JWG, Verstappen SMM, et al. Adverse events of low- to medium-dose oral glucocorticoids in inflammatory diseases: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 (12): 1833-1838.
87. Smits NAM, Duru N, Bijlsma JWJ, et al. Adverse events of intravenous glucocorticoid pulse therapy in inflammatory diseases: a meta-analysis. *ClinExpRheumatol* 2011; 29 (5): S85-S92.
88. Ruysen-Witrand A, Fautel B, Saraux A, et al. Cardiovascular risk induced by low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Joint Bone Spine* 2011; 78 (1): 23-30.
89. Dixon WG, Suissa S and Hudson M. The association between systemic glucocorticoid therapy and the risk of infection in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analyses. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: 1-14.
90. Ruysen-Witrand A, Fautrel B, Saraux A, et al. Infections induced by low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Joint Bone Spine* 2010; 77 (3): 246-251.
91. American College of Rheumatology ad hoc committee on clinical guidelines. Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 723-731.
92. American College of Rheumatology ad hoc committee on clinical guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 713-22.
93. Van der Goes MC, Jacobs JWG, Boers M, et al. Monitoring adverse events of low-dose glucocorticoid therapy: EULAR recommendations for clinical trials and daily practice. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (11): 1913-1919.
94. Duru N, van der Goes MC, Jacobs JWG, et al. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* online 2013-203249.

Antiinflamatorios No Esteroides

Dra. Marta Silvia Espósito

Jefa del Servicio de Reumatología del HIGA Eva Perón (
ex Castex)

San Martín, Buenos Aires

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.
- No hay diferencias significativas entre los AINEs entre sí, por tanto no puede recomendarse para la AR ningún AINE en particular.
- Se usarán AINEs de forma conjunta con drogas modificadoras de la AR (DMAR).
- Se utilizarán como tratamiento sintomático para controlar el dolor hasta que actúen las DMAR.
- Una vez controlados los síntomas, los AINEs deben utilizarse a la dosis mínima eficaz y se reducirán hasta suspenderlos si la evolución lo permite.
- La necesidad del uso continuado de AINEs en un paciente con AR debe interpretarse como control inadecuado de la actividad inflamatoria y re plantearse, por consiguiente, el régimen de DMAR.
- En el tratamiento de la AR el uso concomitante de AINEs con Metotrexate parece ser seguro siempre que la monitorización sea apropiada.
- 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 inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (Coxibs) tienen un mejor perfil de seguridad a nivel gastrointestinal (GI) con eficacia antiinflamatoria similar al resto.
- La edad ≥ 65 años, el evento previo GI, AAS a bajas dosis y los corticoides son claves para identificar pacientes en riesgo de EA GI superiores clínicos o complejos.
- La estrategia preventiva para eventos adversos en el tratamiento con AINEs incluye combinar perfil basal del paciente y del AINE.
- Los AINEs pueden afectar la fertilidad y el desarrollo fetal. Se aconseja interrumpirlos durante el tercer trimestre del embarazo.

Drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINEs) y analgésicos

Objetivo

Nuestro objetivo fue llevar a cabo una actualización del capítulo de AINEs, en base a preguntas clínicas, a nuestro criterio pendientes de respuesta, respecto a Eficacia y Seguridad, poniendo esta vez énfasis en el rol de los AINEs en el *nuevo paradigma “tratamiento con un objetivo”* («*treat to target*») y en las *estrategias preventivas para los efectos adversos*.

Preguntas clínicas para AINEs y Eficacia

- ¿Existen nuevas evidencias en cuanto a diferencias en la eficacia analgésica y antiinflamatoria entre los distintos AINEs?
- ¿Es posible recomendar algún AINE en particular para el tratamiento de la AR?
- ¿Existe evidencia sobre tratamiento combinado de AINEs con analgésicos para el manejo del dolor?
- Frente al nuevo paradigma («*treat to target*») ¿Cuál es el rol de los AINEs en el tratamiento de la AR?

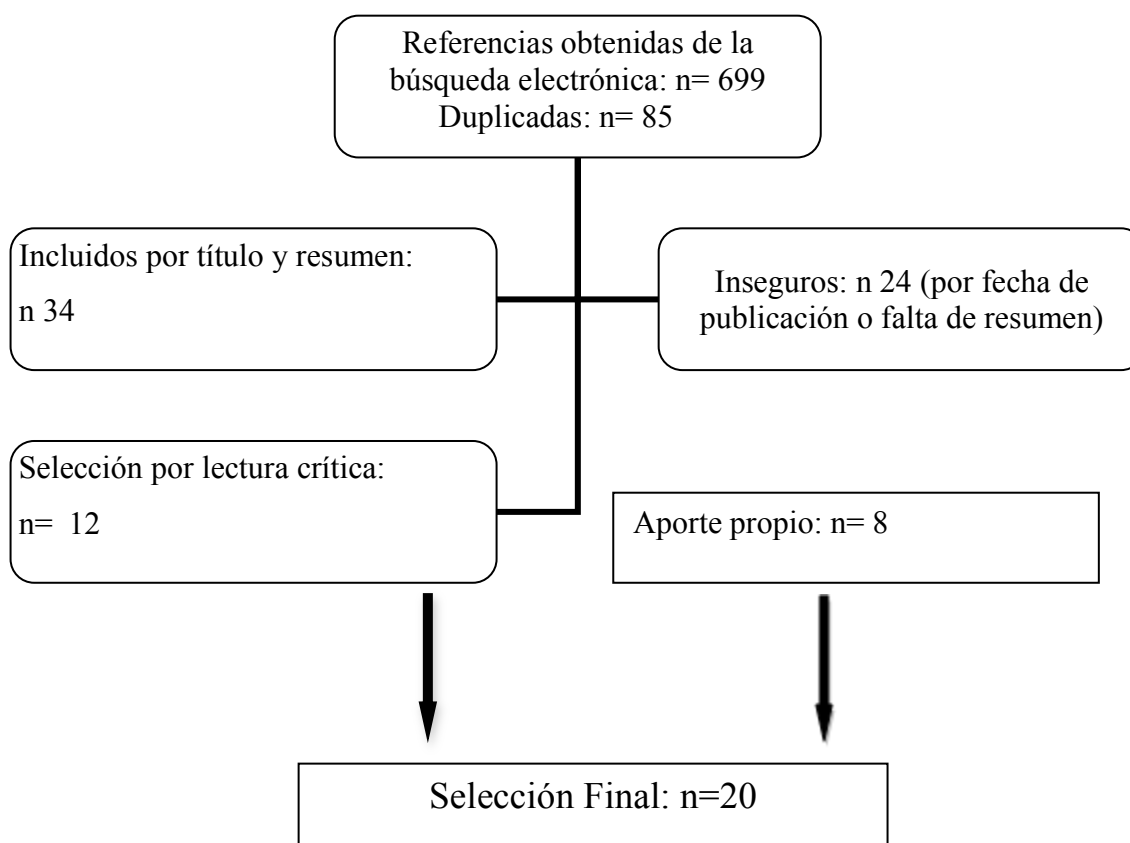
Preguntas clínicas para AINEs y Seguridad

- ¿Existen nuevas evidencias en cuanto a diferencias en la toxicidad entre los distintos AINEs?
- ¿Hay nuevas evidencias sobre cómo utilizar los AINEs ante la existencia de comorbilidades? ¿cómo utilizarlos en la ancianidad?
- ¿Es seguro utilizar AINEs en combinación con DMAR? ¿Con Aspirina? ¿Con corticoides?
- ¿Existen nuevas evidencias respecto a la prevención de eventos adversos en el tratamiento con AINEs?

Estrategias de búsqueda

Se siguieron las pautas establecidas previamente

- ❖ Palabras clave: non steroidal anti inflammatory drugs, rheumatoid arthritis, safety, toxicity, Combination therapy
- ❖ Referencias obtenidas de la búsqueda electrónica : n= 699



Drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINEs) y analgésicos

Introducción

Historia reciente de los AINEs:

En el año 2004 se produce el retiro voluntario de mercado de Rofecoxib por riesgo aumentado para enfermedad cardiovascular, la Food&DrugAdministration (FDA) anuncia que deberá advertirse en “etiqueta negra” (black box) que Valdecoxib está contraindicado en el post-quirúrgico de cirugía de by-pass coronario por riesgo tromboembólico aumentado y el NationalInstitute 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 mercado ¹⁻³.

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 drogas ⁴.

Los ensayos clínicos pre-comercialización tienen invariablemente bajo poder para detectar reacciones adversas raras, de tal modo que éstas suelen observarse en la etapa post-comercialización 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 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 del consenso de la GPC del 2008.

En el 2002, Finlandia y España retiran de la comercialización el Nimesulide, en Argentina después de la actualización del 2008⁷.

AINEs

Diferentes tipos de AINEs y dosis recomendadas en pacientes con AR

NO SELECTIVO		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
Ibuprofeno	1200 a 2400			Etoricoxib	mg
Indometacina	mg				90 a 120
Ketoprofeno	75 a 150 mg				mg
Naproxeno	150 a 300				
Piroxican	mg				
	500 a 1000				
	mg				
	10 a 20 mg				

Generalidades e 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 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

¿Existen diferencias en la eficacia entre los distintos AINEs?

¿Es posible recomendar algún AINE en particular para el tratamiento de la AR?

En 2 revisiones sistemáticas de alta calidad metodológica, patrocinadas por Entidades Independientes de la Industria Farmacéutica^{12, 13} (Centro MBE de la Universidad de Salud y Ciencia de Oregon y el Programa de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Servicio Nacional de Salud del Reino Unido) se reafirma lo ya conocido:

Para aliviar el dolor crónico, no hay diferencias significativas a corto plazo entre los AINEs orales entre sí. Por tanto no puede recomendarse ningún AINE en particular en relación a su eficacia. Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A

¿Existe evidencia sobre tratamiento combinado de AINEs y analgésicos?

En una revisión sistemática de Cochrane del 2011, se concluyó que todos los ensayos evaluados tenían un alto riesgo de sesgo y la heterogeneidad impidió el metanálisis. Por tanto los autores concluyen que: “no hay pruebas suficientes para establecer el valor del tratamiento combinado sobre la monoterapia para las personas con AI. Se necesitan Ensayos bien diseñados para dar respuesta a esta cuestión.”¹⁴

Frente al nuevo paradigma («treat to target») ¿Cuál es el rol de los AINEs en el tratamiento de la AR?

No se encontraron evidencias. Se recurrió a las recomendaciones de expertos en GPC para la AR y Consensos particulares para AINEs.^{15, 16, 17,18}

Hubo coincidencia con las propuestas de estos expertos. Nivel de evidencia V, Grado de recomendación C

- Se utilizarán los AINEs como modificadores de síntomas en la AR para asegurar un control eficaz del dolor a corto y mediano plazo

- Una vez controlados los síntomas, los AINEs deben utilizarse a la dosis mínima eficaz.
- Se usarán AINEs de forma conjunta con drogas modificadoras de la AR (DMAR).
- Una vez que estas actúen, se reducirán los AINEs hasta suspenderlos si la evolución de los síntomas lo permite.
- La necesidad del uso continuado de AINEs en un paciente con AR debe interpretarse como control inadecuado de la actividad inflamatoria y re plantearse, por consiguiente, el régimen de DMAR.

Toxicidad y Seguridad

¿Existen diferencias entre los AINEs en relación a la toxicidad?

En las mismas 2 revisiones sistemáticas de alta calidad metodológica, mencionadas para eficacia^{12, 13}, se reafirma lo ya conocido. Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A

- Los AINEs no selectivos, los parcialmente selectivos y los Coxibs presentan un perfil distinto de Toxicidad.
- Los Coxibs mostraron mayor tolerabilidad GI que los AINEs no selectivos pero los resultados varían según la edad, la historia reciente de sangrado GI, y el uso concomitante de medicamentos anti-ulcerosos.
- Todos los AINEs, menos el Naproxeno, se asociaron con un riesgo similar aumentado de EA CV graves.

Seguridad Gastrointestinaly AINEs

En un metanálisis del 2011, independiente de la industria farmacéutica, X.Tian Wang y colaboradores, arriban a la conclusión siguiente¹⁹:

Los inhibidores COX-2 no son mejores que los AINEs no selectivos con IBP en lo que se refiere a eventos adversos GI y síntomas gastrointestinales. Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A

Etoricoxib

En la guía anterior señalábamos que se había observado:

- Un número significativamente menor de eventos adversos a nivel del tubo digestivo alto no complicados en comparación con Diclofenac.
- Que no se evidenciaron diferencias significativas con respecto a las complicaciones de úlcera GI (perforación, obstrucción y sangrado: POS) entre Etoricoxib y Diclofenac. Y que la reducción en el número de eventos GI sin complicaciones se mantuvo con el uso regular de ibuprofeno y aspirina (AAS) a bajas dosis^{20, 21}. Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A

Celecoxib

Chan y colaboradores publican en el 2010(ensayo CONDOR)²² que el riesgo de Eventos Adversos Gastrointestinales (EA GI) fue menor con Celecoxib que con Diclofenac + Inhibidores de la Bomba de Protones en controversia con el metanálisis de X.Tian Wang mencionado anteriormente.

Hepatotoxicidad y AINEs

Dado que el hígado biotransformacasi 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)⁴⁻²³.

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 tanto los expertos suelen sugerir que se sigan los siguientes pasos para un correcto diagnóstico²³.

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 post-suspensión 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 AINEs²⁴. 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 Nimesulide²⁵. Nivel de Evidencia III

Hipertensión arterial y AINEs

En metanálisis de ensayos clínicos y de estudios observacionales se observó que los AINEs en general pueden elevar la tensión arterial (TA) tanto en normotensos como en hipertensos previos^{26, 27} yaunque sean usados por un período corto de tiempo, pueden tener efectos variables sobre la presión arterial media. Nivel de evidencia I

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 significativos²⁶. Nivel de evidencia I

En publicaciones recientes, tanto Combe (The MEDAL study) como Peloso describen, riesgo significativamente mayor de abandono por eventos adversos (EA) relacionados con HTA con Etoricoxibvs Diclofenac y mayor riesgo de EA reno-vasculares (edema e hipertensión) con Etoricoxibvs Placebo, respectivamente.^{27, 28} Nivel de evidencia I

Toxicidad cardiovascular y AINEs

En un metanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA)²⁹ 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 evidencial Pero la información resultó insuficiente para determinar un rol cardioprotector, el cual había sido planteado previamente por otros autores.

En un metanálisis de estudios observacionales³⁰ 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 aumentado Nivel de Evidencia III

Coxibs y toxicidad cardiovascular

Celecoxib

Resultados contradictorios entre estudios con buena validez interna.^{31,32}

*En metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados*³¹:

- 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 resultados. Nivel de evidencia I

*En análisis combinado de 2 ensayos de diseño similar doble ciego multicéntricos para recurrencia de adenomas colorrectales (APC y PReSAP):*³²

- El Celecoxib a 200mg o 400 mg 2 veces por día o 400mg 1 vez al día, aumentó casi 2 veces el riesgo cardiovascular en relación a placebo.
- La TA aumentó con cualquiera de las 2 dosis dadas 2 veces al día, no así con la dosis única de 400 mg Nivel de evidencia I

Etoricoxib

- 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 90mg/día que con diclofenac 150mg/día^{20,21}. Nivel de Evidencia I
- *Recientemente Combe y Colaboradores en el Análisis agrupado de 3 estudios del programa MEDAL (MEDAL, EDGE I y EDGE II) encuentran que*” a largo plazo el Etoricoxib presentó riesgo de acontecimientos CV trombóticos comparables con Diclofenac²⁷. Nivel de Evidencia I

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 contrario^{34, 35, 36, 37}. 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)^{38, 39, 40}.

Grupos de Riesgo para Toxicidad

En las GPC anteriores se habían establecido grupos de riesgo para distintas comorbilidades:

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*

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 drogas que retienen potasio (amilorida, espironolactona, etc.)

Profilaxis según Riesgo

Profilaxis para el daño GI

En los grupos de riesgo para toxicidad GI, están indicados en primera instancia los Coxibs específicos^{20,21, 41, 42, 43}. 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 ventajosa^{20, 21, 41, 42, 43}. Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A

Inhibidores de la bomba de protones:

- Omeprazol 20 mg por día. 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.⁴⁴⁻⁵⁰
- 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, 44-50}. Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A.

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 AINEs⁴⁷⁻⁴⁹. Nivel de evidencia I, Grado de recomendación E

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

Profilaxis Hipertensión arterial

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 Coxibs⁵¹. Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A
- Modificar la dosis del AINE o del Coxibs y/o antihipertensivo si la introducción de la droga antiinflamatoria se asocia con aumento de la TA⁵¹. Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A

Profilaxis del daño renal y vascular

- Evitar el uso de AINE 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 anti agregación plaquetaria, independientemente del AINE que estén tomando. Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A.

Nuevas evidencias sobre cómo utilizar los AINEs ante la existencia de comorbilidades:

En general no hay mayores aportes a lo ya conocido

Se propone Precaución de acuerdo al perfil de la droga.

Comorbilidad gastrointestinal o hepática

Una revisión sistemática de Cochrane del 2012 para el manejo del dolor en artritis inflamatoria y comorbilidad gastrointestinal o hepática⁵², los autores señalan que: *“existe poca evidencia para guiar a los médicos sobre cómo deben influir las comorbilidades GE o hepáticas en la elección del tratamiento del dolor en pacientes con AR, APs, espondilitis anquilosante u otra espondilitis. Sobre la base de estudios adicionales que incluyeron una población mixta de participantes con una amplia gama de enfermedades reumáticas, los AINE deben utilizarse con precaución en pacientes con artritis inflamatoria e historia de comorbilidad GE ya que existen pruebas consistentes de mayor riesgo. “*

Comorbilidad cardiovascular (CV) y renal

En otra revisión sistemática de Cochrane del 2012 para el manejo del dolor en artritis inflamatoria y comorbilidad cardiovascular (CV) y renal⁵³ si bien evaluaron críticamente 190/ 4782 trabajos No se identificaron estudios que cumplieran los criterios de inclusión y por tanto no pudo realizarse el metanálisis. *Se establecen conclusiones en base a 1 solo estudio (Programa MEDAL). Aconsejan “extrema precaución al administrar AINEs en pacientes con enfermedad CV o Factores de Riesgo para la misma. Aunque no hay datos disponibles para la AR, es probable que la precaución también sea necesaria si hay comorbilidad renal “*

Los autores destacan los hallazgos del Programa MEDAL

- las personas con OA o AR con enfermedad CV establecida, con Diclofenac o Etoricoxib, eran 3 veces más propensos a retirarse del estudio debido a un evento trombótico.
- las personas con ≥ 2 FR CV fueron 2 veces más propensos a retirarse del estudio debido a un evento trombótico en comparación con los pacientes con 1 o ningún FR (Cannon 2006)

¿Hay nuevas evidencias sobre cómo utilizarlos AINEs en la ancianidad?

- En un Análisis de conjunto de ECCA Retrospectivo, del año 2011,⁵⁴ los autores encontraron que los pacientes ancianos tuvieron menor incidencia de EA GE con Celecoxib que con Naproxeno, Ibuprofeno y Diclofenac, y que un número menor de ancianos interrumpió el tratamiento por intolerancia GE con Celecoxib que con Naproxeno o Ibuprofeno. El estudio presenta las limitaciones inherentes al carácter retrospectivo del estudio. Nivel de Evidencia III, Grado de recomendación D

Concepción, Embarazo, Lactancia y AINEs

Efectos sobre 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 práctica^{55, 56}

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^{55, 56}.

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^{55, 56}. 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 infante a la droga^{43,44}. Nivel de Evidencia II, Grado de recomendación B

¿Es seguro utilizar Aines en combinación con AAS o Corticoides?

En el 2010 se publica el análisis agrupado de 3 estudios del programa MEDAL (MEDAL, EDGE I y EDGE II.)⁵⁷

- Curtis Laine y colaboradores, concluyen que: La edad ≥ 65 años, el evento previo GI , AAS a bajas dosis y los corticoides son claves para identificar pacientes en riesgo de EA GI superiores clínicos o complejos Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A.

¿Es seguro utilizar Aines en combinación con DMAR?

AINEs – Metotrexate

En el año 2011 se publica una revisión sistemática de Cochrane para evaluar la seguridad de AINEs, incluyendo aspirina y paracetamol, para el manejo del dolor en artritis inflamatoria en pacientes que estuviesen en tratamiento con Metotrexate⁵⁸. La mayoría de los estudios eran de baja a moderada calidad y no se identificaron estudios para el uso simultáneo de paracetamol y Metotrexate. Sólo 3 estudios proporcionaron datos convincentes para un efecto adverso clínicamente significativo

Conclusiones de los autores: *“En el tratamiento de la AR el uso concomitante de AINEs con Metotrexate parece ser seguro siempre que la monitorización sea apropiada. Se debe evitar el uso de dosis antiinflamatorias de la aspirina. “*

AINEs – Leflunomida

AINEs – Sulfasalazina

AINEs – Hidroxicloroquina

AINEs – Biológicos

No se encontraron evidencias para ninguna de estas combinaciones.

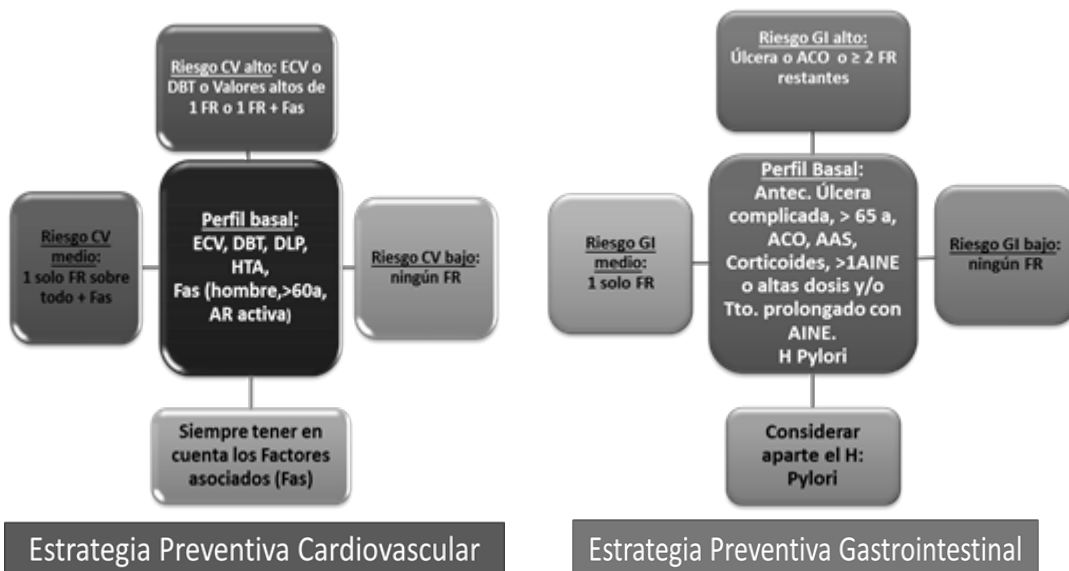
¿Existen nuevas evidencias respecto a estrategias preventivas para eventos adversos en el tratamiento con AINEs?

Se evaluaron 4 documentos de consenso y 1 Guía del Colegio Americano de Gastroenterología⁵⁹⁻⁶³

AINEs y SEGURIDAD: Resumen de Estrategias Preventivas

- Pocas variaciones respecto a factores de riesgo ya descriptas en la actual GPC.
- Se agregan los procesos hematológicos, la anti agregación y la anticoagulación y se incorporan alergias y Asma Bronquial.

Se introduce la estrategia de combinar perfil basal del paciente y del AINE



ACO: anticoagulación, FR: factor de riesgo, ECV: enfermedad Cardiovascular, DBT: diabetes, DLP: Dislipidemia, HTA: Hipertensión Arterial, FAS: factores de Riesgo asociados.

Niveles de evidencia y fuerza de recomendación según GRADE working group	Bajo riesgo GI	Moderado riesgo GI	Alto riesgo GI
	Sin factores de riesgo	1 a 2 FR 65 años AINEs a altas dosis Historia previa de úlcera no complicada Uso concomitante de aspirina (dosis baja), corticoides o anticoagulantes	1) Historia de úlcera complicada previa, más si es reciente 2) > 2 FR
Bajo riesgo CV	AINEs solo (el menos ulcerogénico y la menor dosis efectiva) NE: I FR: A	AINEs + IBP NE: I FR: B	Terapia alternativa si es posible o Coxibs + IBP NE: I FR: B
Alto riesgo CV: definición arbitraria por uso de AAS preventiva	Naproxeno + IBP NE: II FR: C	Naproxeno + IBP NE: II FR: C	Evitar AINEs y Coxibs . Terapia alternativa NE: II FR: C

Recomendaciones de tratamiento del Colegio Americano de Gastroenterología⁶¹

El H. pylori es un factor de riesgo independiente y aditivo y debe ser abordado por separado: antes de comenzar la terapia con AINEs tradicionales a largo plazo debe ser considerada la prueba de H. pylori y si es positivo el resultado se trata al paciente Nivel de evidencia I I, 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 3g 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. Kim Peterson, MS Marian McDonagh, PharmD Sujata Thakurta, MPA: HA Tracy Dana, MLS Carol Roberts, BS Roger Chou, MD Mark Helfand, MD, MPH Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDs) Final Update 4 Report November 2010. <http://www.ohsu.edu/xd/research/centers-institutes/evidence-based-policycenter/derp/documents/methods.cfm>
13. Y-F Chen, P Jobanputra, P Barton, S Bryan, A Fry-Smith, G Harris and RS Taylor. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac,

- meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2008; Vol. 12: No. 11
14. Ramiro Sofia, Radner Helga, van der Heijde Désirée, van Tubergen Astrid, Buchbinder Rachelle, Aletaha Daniel, Landewé Robert BM. Combination therapy for pain management in inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, other spondyloarthritis) *Cochrane Database Syst Rev* 2011 10 CD008886.
 15. Rheumatoid arthritis: The management of rheumatoid arthritis in adults. April 2009 NICE clinical guideline 79 [guidance.nice.org.uk/cg79](http://www.nice.org.uk/cg79)
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12131/43327/43327.pdf>
 16. Actualización de la Guía De Práctica Clínica Para El Manejo De La Artritis Reumatoide En España GUIPCAR 2007/ Actualización 2011
http://www.ser.es/practicaClinica/GUIPCAR_2007/T_Farmacologico/Menu5_TFarmacologico_AINEs_V4.php
 17. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of rheumatoid arthritis (after the first 2 years) *Rheumatology* 2009;48:436–439
<http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/48/4/436.full.pdf>
 18. Uso apropiado de los antiinflamatorios no esteroideos en reumatología: documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología y el Colegio Mexicano de Reumatología *Reumatol. Clin.* 2009;5(1):3–12
<http://www.elsevier.es/es/revistas/reumatologia-clinica-273/uso-apropiado-los-antiinflamatorios-no-esteroideos-reumatologia-13132611-originales-2009>
 19. X. Tian Wang, H. J. Yang, H. K. Wanyan, P. Peng, Y. Meta-analysis: cyclooxygenase-2 inhibitors are no better than nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs with proton pump inhibitors in regard to gastrointestinal adverse events in osteoarthritis and rheumatoid arthritis *J. European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2011, Vol 23 No 10.
 20. 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.

21. 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.
22. Chan F, Lanas A, Scheiman J, Berger M, Nguyen H, Goldstein J (Pfizer) Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial *Lancet* 2010; 376: 173–79
23. Nathawani R, Kaplowitz N: Drug Hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2006;10: 207-217.
24. 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.
25. Rubinsten J, Laine I: Systematic review: the hepatotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:373-380.
26. Pope JE, Anderson JJ, Felson DT: A metaanalysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 1993; 153: 477-784.
27. Morgan T, Anderson A: The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure in patients treated with different antihypertensive drugs. *J Clin Hypertens* 2003;5:53-57.
28. Combe B, Swergold G, McLay J, McCarthy T, Zerbini C, Emery P, Connors L, Kaur A, Curtis S, Laine L, Cannon. Cardiovascular safety and gastrointestinal tolerability of etoricoxib vs diclofenac in a randomized controlled clinical trial (The MEDAL study). *CP. Rheumatology (Oxford)*. 2009 Apr; 48(4):425-32.
29. M. Peloso, Greenwald, P. M. Mandel, D. Soto, O. Mehta, A. Frontera, N. Boice, J. A. Zhan, X. J. Curtis, S. P. Further assessment of the clinically effective dose range of etoricoxib: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial in rheumatoid arthritis *Curr Med Res Opin* 2011; 27:2033–42
30. Kearney P, Baigent C, Godwin J, et al: Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials *BMJ* 2006;362:1302-1308.
31. 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.

32. 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.
33. 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.
34. FDA: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cder05.html>
35. Health Canada: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/activit/sci-consult/cox2/sap_rapport__cox2_e.html
36. EMEA: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/20776605en.pdf>.
37. EMEA: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/29896405en.pdf>.
38. 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.
39. 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 PharmacolExpTher* 1998;289:735-741.
40. 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.
41. 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
42. 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.
43. 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.
44. 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.

45. Hansen J, Hanas J, Lauritsen J, et al: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and complications: a risk factor analysis for decision making. *Scan J Gastroenterol* 1996;31:753-758.
46. Freeman H: Therapy for ulcers and erosions associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Can J Gastroenterol* 1998;12:537-539.
47. Yeomans N, Tulassay Z, Juharz L, et al: A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Acid suppression trial: Ranitidine versus omeprazole for NSAID associated ulcer treatment (Astronaut) study group. *N Engl J Med* 1998;338:719-726.
48. Hawkey C: Progress in prophylaxis against nonsteroidal anti-inflammatory drug associated ulcers and erosions. Omeprazole NSAID steering Committee. *Am J Med* 1998;104:67S-74S.
49. Agrawal NM, Campbell DR, Safdi MA, Lukasik NL, Huang B, Haber MM: Superiority of lansoprazole versus ranitidine in healing non steroidal anti-inflammatory 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.
50. Hawkey C, Karrasch J, Szczepanski L, et al: Omeprazol compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. OMNIUM study group. *N Engl J Med* 1998;338:727-734.
51. Tannenbaum H, Bombardier C, Davis P, Russel A: An Evidence-Based Approach to prescribing Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. Third Canadian Consensus Conference. *J Rheumatol* 2006;33:140-157
52. Radner Helga, Ramiro Sofia, Buchbinder Rachelle, Landewé Robert BM, van der Heijde Désirée, Aletaha Daniel Pain management for inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and other spondylarthritis) and gastrointestinal or liver comorbidity *Cochrane Database Syst Rev* 2012 1 CD008951
53. Marks Jonathan L, Colebatch Alexandra N, Buchbinder Rachelle, Edwards Christopher J Pain management for rheumatoid arthritis and cardiovascular or renal comorbidity. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011 In: The Cochrane Library, Issue 2, Art. No. CD008952.

54. S. R. EssexMallen, M. N. Zhang, R. Gastrointestinal tolerability of NSAIDs in elderly patients: a pooled analysis of 21 randomized clinical trials with celecoxib and nonselective NSAIDs. *Curr Med Res Opin* 2011 27: (7) 1359-66
55. IoneD, Siskind V, Heinonen OP, et al: Aspirin and congenital malformations. *Lancet* 1976;1:1373-1375.
56. Schoenfeld A, Bar Y, Merlob P, et al: NSAID´s Maternal and fetal considerations. *Am J ReprodImmunol* 1992;28:141-147.
57. L.CurtisLaine, S. P.Cryer, B.Kaur, A.Cannon, C. P Risk factors for NSAID-associated upper GI clinical events in a long-term prospective study of 34 701 arthritis patients.. *Aliment PharmacolTher* 2010; 32: 1240–1248
58. Colebatch Alexandra N, Marks Jonathan L, Edwards Christopher J. Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs, including aspirin and paracetamol (acetaminophen) in people receiving methotrexate for inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, other spondyloarthritis).. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011 11. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, Art. No. CD008872.
59. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2008;118:1894-1909.
<http://circ.ahajournals.org/content/118/18/1894>
60. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the Concomitant Use of Proton Pump Inhibitors and Thienopyridines: A Focused Update of the ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2010;122:2619-2633.
<http://circ.ahajournals.org/content/122/24/2619>
61. Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications. Frank L. Lanza , MD, FACP1 ,2 , Francis K.L. Chan , MD, FRCP, FACP3 , Eamonn M.M. Quigley , MD, FACP4 and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:728 – 738

62. The appropriate use of non-steroidal antiinflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel. *Ann Rheum Dis* 2011;70:818–822.
63. Uso apropiado de los antiinflamatorios no esteroideos en reumatología: documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología y el Colegio Mexicano de Reumatología *Reumatol Clin*. 2009;5(1):3-12

Drogas Modificadoras de la Artritis Reumatoidea (DMARs)

**Dra. María Florencia Marengo
Hospital Dr Hector Cura, Olavarria
Buenos Aires**

**Dra. María de los Angeles Correa
Sección Reumatología
Instituto de Rehabilitación Psicofísica
Buenos Aires**

Resumen

- El objetivo del tratamiento en los pacientes con AR es lograr remisión.
- El tratamiento con DMAR debe ser agresivo e iniciarse lo más temprano posible en el curso de la enfermedad, ya que reduce el daño estructural, la progresión radiológica y la mortalidad de los pacientes con AR.
- El metotrexato continúa siendo la droga de elección para iniciar el tratamiento.
- La dosis de la DMAR debe incrementarse rápidamente hasta lograr una buena respuesta terapéutica o hasta alcanzar dosis máximas.
- En caso de contraindicación o efectos adversos a MTX, sulfasalazina o leflunomida son las DMAR de elección para su reemplazo.
- Se recomienda la adición de esteroides hasta el control de la actividad de la enfermedad, adecuando las dosis según tolerancia y comorbilidades del paciente, con descenso rápido luego de alcanzado el objetivo.
- En pacientes no respondedores a la monoterapia con MTX, el agregado de HXQ y SFZ o de un agente biológico constituyen estrategias validas desde el punto de vista clínico. Sin embargo, desde el punto de vista radiológico, el agregado de un agente biológico resultaría en menor daño radiológico.
- El monitoreo de la AR mediante el uso de índices compuestos debe ser estricto y periódico (1-3meses), adaptando el tratamiento a la agresividad de la enfermedad hasta lograr la remisión o al menos una baja actividad de la enfermedad en los pacientes con AR establecida.
- Una vez lograda la remisión, es posible disminuir la dosis y hasta suspenderla la/s droga/s, y en caso de reactivación de la AR incrementarla o reinstaurarla nuevamente.

Introducción

El efecto más importante de las Drogas modificadoras de la AR (DMAR) es alterar el curso natural de la enfermedad. Si bien sus mecanismos de acción no han sido claramente identificados, es sabido que actúan a diferentes niveles en la fisiopatogenia de la Artritis Reumatoidea (AR)¹.

La racionalidad del uso de DMAR en el tratamiento de la AR *es lograr la supresión de la inflamación², evitando así el consecuente daño radiológico, discapacidad funcional y laboral del paciente, y por último la mortalidad prematura³⁻⁶*. El uso temprano de estas drogas es imprescindible en el tratamiento de esta patología, *no siendo aceptada su no inclusión dentro del plan terapéutico, debido a que estas modifican drásticamente el pronóstico de los pacientes⁷⁻⁹*.

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

La búsqueda bibliográfica se realizó en forma sistemática utilizando las siguientes bases de datos: Pubmed, Web of knowledge, Cochrane, y LILACS (Figura1).

Para la misma se utilizaron términos relacionados a cada una de las drogas [metotrexato], [sulfazalacina], [leflunomida], [hidroxicloroquina], [minociclina], [ciclosporina], [oro], los cuales fueron combinados con términos relacionados a la enfermedad [Artritis Reumatoidea]. Las líneas de búsqueda figuran en el cuadro 1. Para la revisión del tema se incluyeron los estudios clínicos y revisiones sistemáticas, en inglés o español, que evaluaron eficacia y/o toxicidad de DMAR en pacientes con AR del adulto publicados desde el 01 de enero del 2007 hasta la el 30 de noviembre del 2012. Luego de realizada la búsqueda, se recibió alertas electrónica periódicamente hasta la actualidad.

Tratamiento con DMAR

La descripción de las DMAR recomendadas para el tratamiento de la AR en la Argentina figuran en la tabla 1.

Penicilamina , Azatioprina, Ciclosporina y Sales de Oro han demostrado eficacia comparable a las clásicas DMAR. Sin embargo, debido a su perfil de eventos adversos no

se recomienda su uso para el tratamiento de la AR no complicada^{4, 10-14}. Nivel de evidencia I, Grado de recomendación E.

Minociclina resultó superior a placebo y a Hidroxicloroquina en, el control clínico de la enfermedad, sin embargo no es aún utilizada en nuestra práctica reumatológica, careciendo de experiencia, como para recomendar su uso¹⁵⁻¹⁸. Nivel de evidencia I, Grado de recomendación D

Modalidades de uso terapéutico de las DMAR:

A lo largo de los años numerosas estrategias con DMAR han sido publicadas (Tabla 2).

- **Modalidades de inicio**

- Monoterapia inicial: inicio del tratamiento con una sola DMAR^{7, 19}.
- Tratamiento combinado inicial con DMAR: tratamiento con 2 ó más DMAR en forma simultánea desde el inicio^{7, 19-23}.
- Terapia combinada intensiva con esteroides: Tratamiento combinado con dos DMAR en forma simultánea asociada a moderadas o altas dosis de esteroides (protocolo COBRA light²⁴ y COBRA, respectivamente). Esta modalidad implica un descenso progresivo de los esteroides y DMAR (“STEP DOWN”)^{7, 19, 20, 25-27}.
- Terapia combinada de inicio con agentes biológicos: tratamiento combinado con DMAR y agentes biológicos, desde el inicio^{7, 19, 20, 28, 29}.

- **Modalidades de continuación:**

- Monoterapia secuencial: consiste en la rotación o cambio a otra DMAR, en caso de no obtener una buena respuesta con la primer DMAR^{19, 20}.
- Tratamiento aditivo o “STEP UP”: Adición de una droga (DMAR o agente biológico) en pacientes no respondedores al tratamiento instaurado^{19, 20}.
- Descenso escalonado o “STEP DOWN”: consiste en el descenso progresivo y gradual de las drogas en aquellos pacientes que lograron el objetivo terapéutico (remisión de la enfermedad) con el tratamiento³⁰.

Recomendaciones para el tratamiento de la AR en la Argentina

1. Estrategias de inicio:

1.1. Inicio temprano del tratamiento: El objetivo actual en el tratamiento de la AR es lograr la remisión en forma rápida y sostenida², siendo esta más probable cuanto más temprano se trate al paciente, especialmente dentro de los 3 meses de realizado el diagnóstico. A esto se lo ha denominado “*ventana de oportunidad*”¹⁹,³¹. Nivel de evidencia III

Recomendación: El tratamiento específico con DMAR debe ser instaurado lo más rápido posible, una vez confirmado el diagnóstico de la AR. Nivel de evidencia III. Grado de recomendación B.

1.2. DMAR de elección: La monoterapia con Metotrexato continúa siendo la primera elección terapéutica³²⁻³⁵. La dosis de inicio varía entre 10³⁶ y 20 mg/semana^{37,38}. Independientemente de la dosis inicial utilizada, la misma debe ser ajustada mensualmente con incrementos de 5 a 7.5 mg, hasta alcanzar la remisión o la dosis máxima tolerada³⁹. Nivel de evidencia I. La dosis máxima reportada en estudios clínicos es de 30 mg/ semana vía oral, no recomendándose dosis superiores a esta³⁹. Nivel de evidencia I. Grado de Recomendación A.

La adición de ácido fólico de 1 mg/semana durante 5 días consecutivos o la dosis de 5 mg tomada semanalmente, ambas alejada al menos 48 hs de la toma de MTX se asoció a una reducción significativa de los eventos adversos del mismo⁴⁰⁻⁴². Nivel de evidencia I. Grado de Recomendación A.

La evidencia avala el inicio del tratamiento con la monoterapia con MTX, ya que una demora de 3-6 meses en la instauración de un terapia más agresiva como triple terapia (MTX+SFZ+HXQ) o combinación de MTX-agente biológico no altera el desenlace clínico, funcional y radiológico a 2 años³⁴. Además, un subgrupo de pacientes logrará la remisión de la enfermedad sólo con monoterapia con MTX, variando este porcentaje de acuerdo al tiempo de evolución de la AR y uso óptimo de MTX (dosis inicio, dosis máxima, escalada rápida e inicio temprano)^{20, 29, 34, 39}.

Recomendación: La monoterapia con MTX continúa siendo la elección para el tratamiento inicial de la AR. El uso de MTX debe optimizarse con una escalada rápida y mensual de la droga hasta 30 mg por semana o dosis máxima tolerada. La administración de MTX debe estar asociada a ácido fólico.^{Nivel de evidencia I. Grado de recomendación A}

1.3. DMAR asociada a esteroides: El agregado inicial de esteroides se asoció a una más rápida mejoría clínica, funcional y menor daño radiológico^{20, 24, 25, 36, 43}. Nivel de evidencia I. El uso de múltiples artrocentesis (2 a 4), también se asoció a un control clínico más rápido de la inflamación articular⁴⁴. Nivel de evidencia I.

Recomendación: Se recomienda la adición de esteroides hasta el control de la actividad de la enfermedad, adecuando las dosis según tolerancia y comorbilidades del paciente. Nivel de evidencia I. Grado de recomendación A. Debido al perfil de eventos adversos a largo plazo, se sugiere el descenso rápido de los mismos una vez alcanzado el control de la enfermedad. Grado de recomendación B. La práctica de artrocentesis en cada visita resultan útiles para suprimir la inflamación articular. Nivel de evidencia I. Grado de recomendación A.

2. Estrategias de continuación en pacientes que no responden a MTX vía oral

En el cuadro 2 figuran las opciones terapéuticas disponibles en pacientes que presentan respuesta subóptima al MTX.

2.1. Rotación de MTX vía oral (VO) a vía subcutánea (SC). En pacientes subrespondedores a MTX VO, la rotación a la vía SC logró una disminución significativa y sostenida de la actividad de la enfermedad⁴⁵. Nivel de Evidencia III.

Recomendación: en pacientes con respuesta insuficiente al MTX VO, rotación a vía SC o IM podría incrementar la eficacia de la droga, con buena tolerancia. Nivel de evidencia III. Grado de recomendación B.

2.2. Tratamiento aditivo vs. Estrategia secuencial con DMAR. No se observaron diferencias clínicas, radiológicas ni funcionales al año, al comparar ambas estrategias⁴⁶ (monoterapia secuencial vs terapia aditiva).

Recomendación: En pacientes, que no logran la remisión con MTX, quedará a criterio del reumatólogo la decisión de agregar o rotar a otra DMAR. Nivel de evidencia I, Grado de Recomendación B.

2.3. Adición de un agente biológico vs triple terapia con DMAR. En pacientes con falla a MTX el agregado de un anti-TNF y el uso de triple terapia con DMAR, fueron equiparables desde el punto de vista clínico a 2 años³⁴. Sin embargo, aquellos pacientes que recibieron agentes biológicos presentaron significativamente, un menor daño radiológico^{37, 47}.

Recomendación: En pacientes no respondedores a la monoterapia con MTX, el agregado de HXQ y SFZ o de un agente biológico constituyen estrategias válidas desde el punto de vista clínico. Nivel de evidencia I. Criterio del reumatólogo. Desde el punto de vista radiológico, el agregado de un agente biológico sería superior a la adición de HXQ y SFZ, con un menor daño articular a 2 años. Nivel de evidencia I. Grado de recomendación A.

3. Terapia dirigida al blanco

Diversas estrategias terapéuticas han sido publicadas durante los últimos años^{20, 39, 48, 49}. Ellas difieren en cuanto a las drogas utilizadas, su combinación, desenlaces evaluados y tiempo de seguimiento. Pese a la heterogeneidad de las mismas, todas coinciden en que un ajuste continuo del tratamiento en base a la actividad de la enfermedad, se asoció a mejor desenlace. Esto dio lugar al concepto del “Tratamiento dirigido al blanco” (treat to target = T2T)⁵⁰. La terapia dirigida al blanco implica adaptar el tratamiento a la actividad de la enfermedad medida cada 1 a 3 meses, con el objetivo final de lograr la remisión clínica. (o al menos la baja actividad en pacientes con AR de larga evolución). El monitoreo de la enfermedad debe realizarse en forma periódica mediante el uso de índices compuestos, que incluyan recuento articular, ya que el número de articulaciones inflamadas se

asocia a progresión de daño articular. Cabe aclarar que esta estrategia no recomienda ninguna droga o grupo de agentes en particular, sino que el ajuste del tratamiento se basará en la mejor evidencia disponible, hasta lograr el objetivo⁵⁰ (Figura 2).

Recomendación: El monitoreo de la enfermedad debe realizarse en forma estricta (cada 1 a 3 meses) mediante el uso de índices compuestos, ajustando el tratamiento según la evidencia disponible hasta lograr la remisión (o al menos la baja actividad de la enfermedad en pacientes con AR establecida). Nivel de evidencia I. Grado de recomendación A.

4. Duración del tratamiento con DMAR

Una vez logrado el objetivo, el 20% de los pacientes con AR logro discontinuar el tratamiento específico al año. Sin embargo la mitad requirió reiniciar el tratamiento⁵¹. Nivel de evidencia III.

Recomendación: En caso de lograr la remisión, podría intentarse disminuir la dosis gradualmente y hasta suspender la medicación. Se recomienda suspender de a una droga por vez, con descenso inicial de esteroides, seguidos de agentes biológicos y DMAR. Esto debe ir acompañado de un monitoreo estricto de la actividad de la enfermedad, para detectar posibles recaídas. Nivel de Evidencia III, Grado de recomendación B

Beneficios, riesgos y Situaciones especiales con DMAR

Riesgo Cardiovascular y Mortalidad asociado a DMAR

El uso de DMAR ha demostrado beneficios en el riesgo cardiovascular (CV):

- HXQ mejora la dislipemia y disminuye el desarrollo de diabetes^{52, 53}.
- MTX disminuye el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca y síndrome metabólico, en consecuencia disminuye el riesgo CV y la mortalidad.
- SFZ y LFN también han demostrado disminuir este riesgo, principalmente SFZ a expensas de disminución de eventos coronarios agudos^{6, 54-56}. Nivel de evidencia III.

Riesgo de infecciones asociado a DMAR:

El uso de MTXy otras DMAR (SFZ, LFN, HXQ, AZA) se asocian a mayor riesgo de infección por Virus Herpes Zoster. El uso concomitante de esteroides incrementa este riesgo al igual que el de infecciones bacterianas^{57, 5859-61}. Nivel de evidencia III

En pacientes con Hepatitis B el uso de DMARs (MTX, LFN, SFZ, HXQ) es seguro siempre que la carga viral sea <103 copias, el Anticuerpo anti-antígeno de superficie HBV Ags sea positivo y el paciente no reciba esteroides⁶². Nivel de evidencia III

Toxicidad asociado a DMAR

Metotrexato

- **Toxicidad menor:** náuseas, vómitos, alopecia, nodulosis; también anemia megaloblástica, elevación de transaminasas y estomatitis. La administración concomitante de ácido fólico reduce significativamente éstos últimos.
- **Toxicidad severa:** fibrosis hepática y pulmonar, mielosupresión y neumonitis (por reacción idiosincrásica). Ante estas situaciones es necesario suspender MTX y en caso de mielosupresión además realizar rescate con ácido folínico.
- **Compromiso pulmonar y MTX.** Evidencia reciente demuestra, a diferencia de los estudios retrospectivos, una baja incidencia y prevalencia de neumonitis asociada a MTX⁶³. Nivel de evidencia III

MTX y Manejo perioperatorio: en pacientes que reciben dosis bajas de MTX (10mg/sem.) la continuidad del mismo durante éste período muestra beneficio en el control de la enfermedad sin incremento del riesgo de infección local ni demora en la cicatrización⁶⁴. Nivel de evidencia I. Recomendación A

Si el paciente recibe dosis mayores se sugiere suspender MTX entre dos y cuatro semanas previas y posteriores a la cirugía. Nivel de evidencia V, Grado de Recomendación C.

MTX y Embarazo. MTX es teratogénico y puede producir disminución de la espermatogénesis u ovogénesis. En consecuencia se recomienda luego de la suspensión de MTX esperar al menos en la mujer un ciclo ovulatorio y en el hombre por lo menos 3 meses (1 ciclo de espermatogénesis dura 74 días) antes de buscar el embarazo^{65, 66}.

Además, como MTX puede persistir en el hígado más de cuatro meses, el mismo deber discontinuarse entre cuatro y seis meses previos a la concepción, continuando con ácido fólico hasta completar el primer trimestre de embarazo 93-95. Se recomienda el uso de anticoncepción segura en pacientes fértiles.

MTX y riesgo de linfoma.No se observó aumento del índice estandarizado en relación a pacientes con AR sin tratamiento con MTX o con uso de otras DMARs⁶⁷. Nivel de evidencia III

Contraindicaciones para el uso de MTX: enfermedad hepática, renal o pulmonar y/o hematológica severas y no controladas, abuso de alcohol, infección activa, embarazo y lactancia.

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

Monitoreo recomendado para pacientes con MTX:

- Monitoreo basal: hemograma con recuento de plaquetas (completo), evaluación de la función hepática y renal, serología de hepatitis para virus B y C y radiografía de tórax.
- Monitoreo posterior: hemograma completo, función renal y hepática mensual hasta alcanzar la dosis deseada: Luego cada 2 o 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; punción biopsia hepática se evalúa en caso de considerarse necesario.

Ajuste de la dosis de MTX según función renal:

Clearence 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% a 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 de MTX 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 utilizar

Sulfazalacina

Eventos adversos :náuseas, vómitos, dolor abdominal y alteraciones del hepatograma.

En piel puede producir fotosensibilidad, úlceras orales, alopecia y raramente síndrome de Stevens Johnson. A nivel hematológico puede observarse leucopenia (más frecuente en los primeros 6 meses de tratamiento), trombocitopenia, anemia aplásica, megaloblástica y/o hemolítica, esta última en pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD). Produce oligospermia reversible (3 meses) con la suspensión del tratamiento.

Contraindicaciones para el uso de SFZ: reacción alérgica a sulfas o a aspirina, enfermedad hepática o hematológica severa.

Monitoreo recomendado en pacientes con SFZ:

- Monitoreo basal: Hemograma completo, evaluación de la función hepática. Considerar el dosaje de G6PD.
- Monitoreo posterior: Hemograma completo y hepatograma mensual los primeros 4 a 6 meses y luego cada 2 a 3 meses 33-35.

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 hepática: 92: evitar su uso

Leflunomida

Eventos adversos: náuseas, vómitos, diarrea, alopecia, hipertensión arterial, toxicidad hepática y mielosupresión. Estos efectos pueden potenciarse con el consumo de alcohol y otras DMAR especialmente con el MTX.

- En caso de evento serio se aconseja discontinuar LFN y realizar lavado con colestiramina o carbón activado.
- LFN podría inducir o empeorar la enfermedad pulmonar intersticial (EPI)⁶⁸. Por ello debe desaconsejarse en pacientes con:

- Antecedentes de EPI
- Hábito Tabáquico
- uso de dosis de carga de LFN
- Bajo peso (menos de 40kg) Nivel de evidencia III

LFN y embarazo. Se considera teratogénica. Se recomienda el uso de anticoncepción segura en pacientes fértiles y ante el deseo el embarazo debe suspenderse LFN dos años antes de la concepción y realizar lavado con colestiramina y luego control de leflunomidemia⁶⁹.

Contraindicaciones para el uso de LFN: Hipersensibilidad conocida a LFN, pacientes con inmunosupresión, pacientes con disfunción hepática severa, pacientes con infecciones severas no controladas, embarazo y lactancia.

Interacciones farmacológicas con LFN: presenta interacciones medicamentosas con: colestiramina, rifampicina, tolbutamida, warfarina y fenitoína.

Monitoreo recomendado para pacientes con LFN:

- Monitoreo basal: control tensión arterial, hemograma completo, evaluación de función hepática y renal, serología hepatitis B y C.
- Monitoreo posterior: hemograma y hepatograma mensual los primeros seis meses; luego cada dos meses.

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

Ajuste de la dosis según función hepática: no se recomienda ajuste específico; los pacientes deben monitorearse de cerca. Las guías para ajuste de dosis o discontinuación de LFN se basan en la severidad y persistencia de la elevación de GOT: si la elevación es entre 2 y 3 veces, LFN debe reducirse a 10 mg/día y debe monitorearse estrictamente. Si la elevación es mayor o persistente LFN debe discontinuarse e iniciarse el lavado de la droga.

Lavado de Leflunomida: en caso de toxicidad o sobredosificación. Durante 3 a 11 días se administra Colestiramina 8 gramos/día (divididos en tres tomas orales diarias) o Carbón Activado oral o por sonda nasogástrica 50 gramos/cada 6 hs. Al finalizar el lavado, se aconseja tomar dos muestras de sangre para dosar leflunomidemia. La primera debe realizarse al terminar el lavado y la segunda 14 días después. Ambas deben tener una concentración plasmática de LFN < 0.02 mg/ml. Si alguna de ellas presenta un valor superior se aconseja repetir el lavado.

Antimaláricos: Cloroquina e Hidroxicloroquina

Eventos adversos: náuseas, vómitos, cefaleas, irritabilidad. Lo más relevante es la presencia de trastornos visuales reversibles como visión borrosa por cicloplegía y visión

de halos alrededor de las luces. Retinopatía severa y atrofia macular (irreversibles) se observan con baja frecuencia (0.01%). Previo a su indicación se sugiere en menores de 40 años y se recomienda en personas mayores evaluación de la sensibilidad macular. Los controles posteriores se realizan cada seis meses. En piel puede producir rash, prurito ante la exposición solar, piel seca y cambios de coloración.

Contraindicaciones para uso de antimaláricos:

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 reumatólogo.

Monitoreo

- Monitoreo basal: Hemograma y examen oftalmológico. Hay consenso para no realizar campo visual computarizado previo al inicio en los menores de 40 años. Nivel de evidencia V, Grado de Recomendación C
- Monitoreo de seguimiento: si bien estudios recientes determinan que la toxicidad ocular se asocia al tiempo de uso (mayor luego de 6 años) y no a la dosis o edad, Nivel de evidencia III, por el momento se recomienda de no mediar contraindicaciones, 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 computarizado^{70, 71}.
- No requiere monitoreo estricto de laboratorio.

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

Azatioprina (AZA)

Eventos adversos: estomatitis, náuseas, vómitos, alteraciones del hepatograma, rash. Mayor frecuencia de neoplasias, especialmente de enfermedades linfoproliferativas (dosis acumulada dependiente). También puede causar mielosupresión.

Contraindicaciones para el uso de AZA: enfermedad hepática o hematológica severa.

Interacciones medicamentosas: allopurinol e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Monitoreos en pacientes con AZA

- **Monitoreo basal/posterior:** Hemograma completo y función hepática mensual.

Ajuste de la dosis según función renal:

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 (CSA)

Efectos adversos: hipertricosis, sensación de frío/calor, enrojecimiento, dispepsia, náuseas, diarreas, temblor, parestesias, cefalea, hipertrofia gingival, hipertensión arterial, neoplasias, nefrotoxicidad, alteraciones del ácido úrico, magnesio y potasio, hepatotoxicidad.

Monitoreo en pacientes con CSA

- **Monitoreo basal:** evaluación cardiovascular, de la función hepática y renal, hemograma completo y electrolitos.
- **Monitoreo posterior:** debe ser estricto, principalmente función renal y control de presión arterial.

Contraindicaciones para el uso de CSA: enfermedad renal, hipertensión arterial ¹¹.

Ajuste de la dosis según función renal:

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: es desconocido. Probablemente se requieran ajustes de la dosis. Requiere monitoreo estricto.

Toxicidad asociada al 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^{72, 73}. 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 mas tóxica que la mono o doble terapia^{22, 34}. Nivel de evidencia II, Grado de Recomendación B

Uso de DMAR en embarazo y lactancia

La FDA clasificó a estas DMAR según el riesgo en el embarazo, sin embargo en la práctica están vigentes las normas del consenso europeo, que permite el uso de Azatioprina, Sulfasalazina e Hidroxicloroquina durante el embarazo (Tabla 4).

Metotrexato, Está absolutamente contraindicado tanto en el embarazo como en la lactancia^{69, 74}. En mujeres con exposición temprana en el embarazo, el riesgo de anomalías congénitas varía entre 3 y 9%^{75, 76}.

Azatioprina. Generalmente hay consenso que AZA es más segura que otros agentes inmunosupresores en el embarazo; algunos sugieren el descenso de la dosis hacia la semana⁶⁹. Datos recientes sugieren que la excreción de la leche es muy baja, por lo que no se encuentra contraindicada en lactancia⁷⁷.

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. Si la actividad de la enfermedad lo permite y/o por decisión del paciente se decide discontinuar el tratamiento, se recomienda buscar el embarazo luego de 1 a 3 meses de la suspensión en la mujer y al menos luego de 3 meses en el hombre ⁶⁹.

Hidroxicloroquina

Se podría continuar con HXQ durante el embarazo y lactancia ⁷⁸⁻⁸¹. 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 ⁷⁶.

Ciclosporina

La tasa de complicaciones entre los recién nacidos es baja. Si bien no se han observado malformaciones congénitas, los niños presentan bajo peso y existe alta incidencia de diabetes e hipertensión materna. Cuando su uso es necesario, se recomienda la mínima dosis requerida y control estricto de la función renal y presión arterial. No se recomienda su uso en la lactancia ⁷⁶.

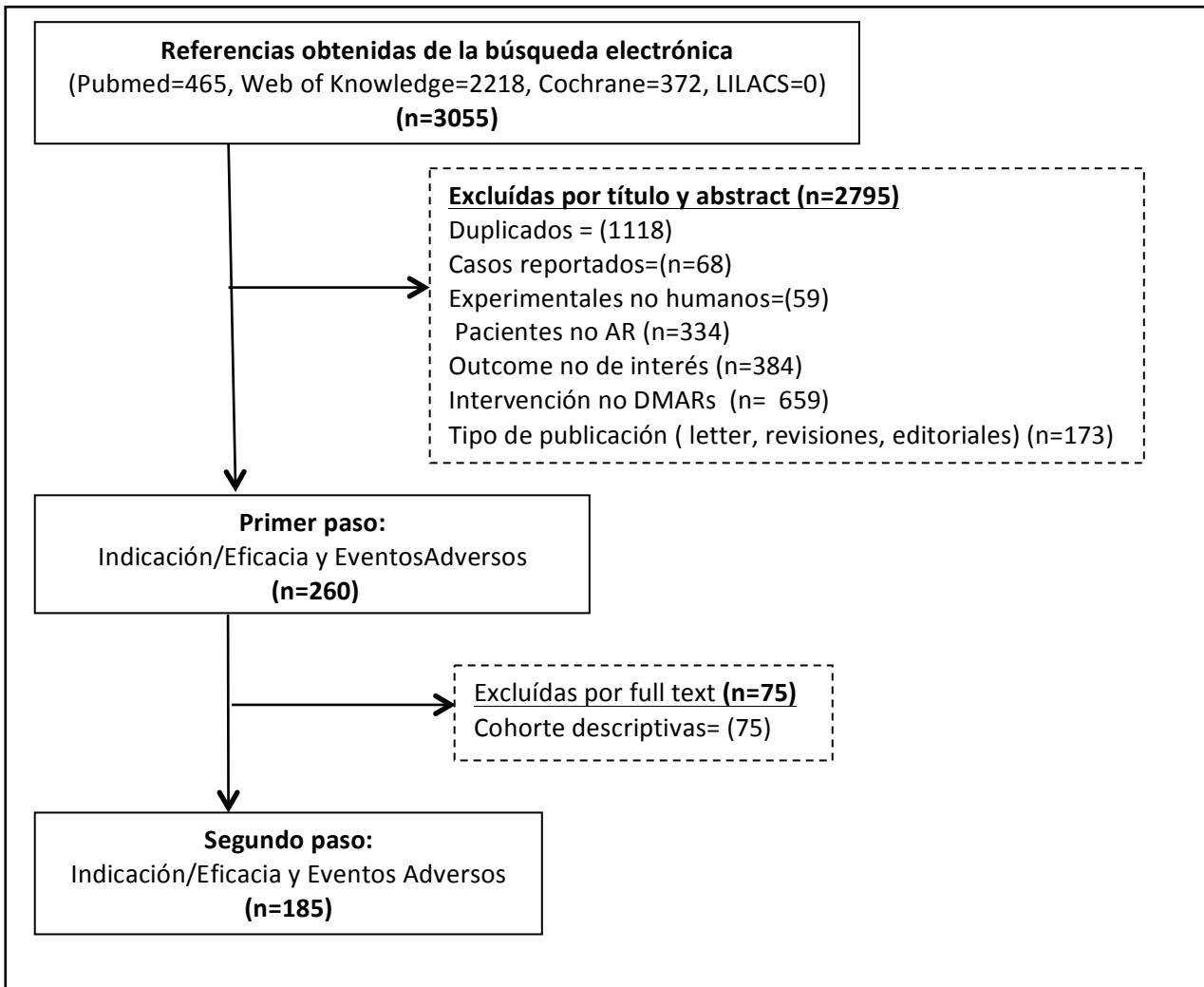


Figura 1: Diagrama de flujo. Proceso de búsqueda de bibliografía y selección de referencias

Líneas de búsqueda electrónica para DMAR

(((((((((("methotrexate"[MeSH Terms] OR "methotrexate"[All Fields]) OR "Rheumatrex"[All Fields]) OR ("leflunomide"[Supplementary Concept] OR "leflunomide"[All Fields]) OR "Arava"[All Fields])) OR ("sulfasalazine"[MeSH Terms] OR "sulfasalazine"[All Fields]) OR "Azulfidine"[All Fields])) OR ("hydroxychloroquine"[MeSH Terms] OR "hydroxychloroquine"[All Fields]) OR "plaquenil"[All Fields])) OR ("minocycline"[MeSH Terms] OR "minocycline"[All Fields])) OR ("azathioprine"[MeSH Terms] OR "azathioprine"[All Fields]) OR "Imuran"[All Fields])) OR ("gold"[MeSH Terms] OR "gold"[All Fields]) OR ("gold sodium thiomalate"[MeSH Terms] OR ("gold"[All Fields] AND "sodium"[All Fields] AND "thiomalate"[All Fields]) OR "gold sodium thiomalate"[All Fields]) OR "Ridaura"[All Fields])) OR ("cyclosporine"[MeSH Terms] OR "cyclosporine"[All Fields])) AND ("arthritis, rheumatoid"[MeSH Terms] OR ("arthritis"[All Fields] AND "rheumatoid"[All Fields]) OR "rheumatoid arthritis"[All Fields] OR ("rheumatoid"[All Fields] AND "arthritis"[All Fields])) AND (hasabstract[text] AND ("2007/01/01"[PDAT] : "2012/11/30"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp]) AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND ("adult"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))

Cuadro 1: Líneas de búsqueda utilizadas para DMAR

Droga	Dosis recomendadas	Indicación
Metotrexato	Inicial: 10 a 20 mg/semana ³⁶⁻³⁸ Incrementos: 5 a 7.5mg/mes ³⁹ Máximas: 30mg/semana o la máxima dosis tolerada ³⁹	DMAR de elección para iniciar el tratamiento de la AR y para combinar con otras drogas ³²⁻³⁵ .
Sulfasalazina	Inicio: 500 mg/día ⁴ , Incrementos: 500 mg/semana ⁴ Máximo de 5000 mg/día ⁴⁴	Monoterapia en pacientes con contraindicación o intolerancia a MTX o para la combinación de DMAR.
Leflunomida	Inicio y mantenimiento: 20 mg/d ⁴ Dosis de carga 100 mg/día por 3 días es opcional (poco utilizada) Posibilidad de usar 10mg/día en caso de intolerancia gastrointestinal ⁸²	Monoterapia en pacientes con contraindicación o intolerancia a MTX o para la combinación de DMAR.
Antimaláricos -Sulfato de Cloroquina -Sulfato de Hidroxicloroquina	200 mg diarios (hasta 5 mg /Kg /d) ⁴ 400 mg diarios (hasta 6.5 mg/Kg/d) ⁴	Uso restringido a la combinación con MTX y SFZ, para la conformación de la triple terapia

Tabla 1. Dosis y posología de las DMAR utilizadas para el tratamiento de la AR en Argentina.

Modalidades de inicio	
Monoterapia inicial	MTX usado en forma óptima, con dosis adecuadas e incrementos escalonados rápidos, según la actividad de la AR ^{32, 33, 39} . En caso de contraindicación o intolerancia a MTX, utilizar SFZ o LFN
Tratamiento combinado inicial	Doble terapia: MTX+SFZ, MTX+LFN ⁸³ Triple Terapia [†] : MTX +SFZ +HXQ ^{34, 83}
Terapia combinado intensiva con esteroides	Cobra ^{††} : MTX +SFZ +60 mg MPD ^{20, 25} Cobra-Light ^{†††} : MTX+30 mg MPD ²⁴
Terapia combinado intensivo con Agentes Biológicos	MTX + Agente Biológico ²⁰
Modalidades de continuación en pacientes subrespondedores a MTX*	
Monoterapia secuencial	Rotación de MTX a SFZ o LFN ²⁰
Tratamiento aditivo o "STEP UP"	Agregado de SFZ ²⁰ o LFN ^{72, 73} SFZ + HXQ ^{20, 34, 37} Agente biológico ^{20, 37}

Tabla 2: Estrategias para el tratamiento de pacientes con AR

Abreviaturas: MTX=metotrexato, SFZ=sulfazalacina, HXQ= hidroxicloroquina, MPD=metilprednisona

[†]Triple Terapia: pacientes reciben MTX, con escaladas hasta 17.5 o 20mg/semana o menores dosis si el paciente logra la remisión, combinado con 500mg hasta lograr 1 gr cada 12 hs/día a la semana 6+SFZ 2gr/día +HXQ 200mg cada 12 horas.

^{††}COBRA: metilprednisona 60 mg/día, con descenso progresivo hasta 7.5 en 6 semanas, MTX 7.5/sem y SFZ 500 mg/día hasta 2 gr en 3 semanas.

^{†††}'COBRA-light': MTX, con una escalada hasta 25 mg/sem, comenzando con 30 mg/día de metilprednisona, disminuyendo progresivamente hasta 7.5 mg/día en 9 semanas.

*Además de las modalidades que figuran en esta tabla, existe la posibilidad de rotar MTX la vía oral a la vía parenteral. Las modalidades de continuación son diferentes opciones disponibles, las cuales no necesariamente deben ser utilizadas en forma secuencial.

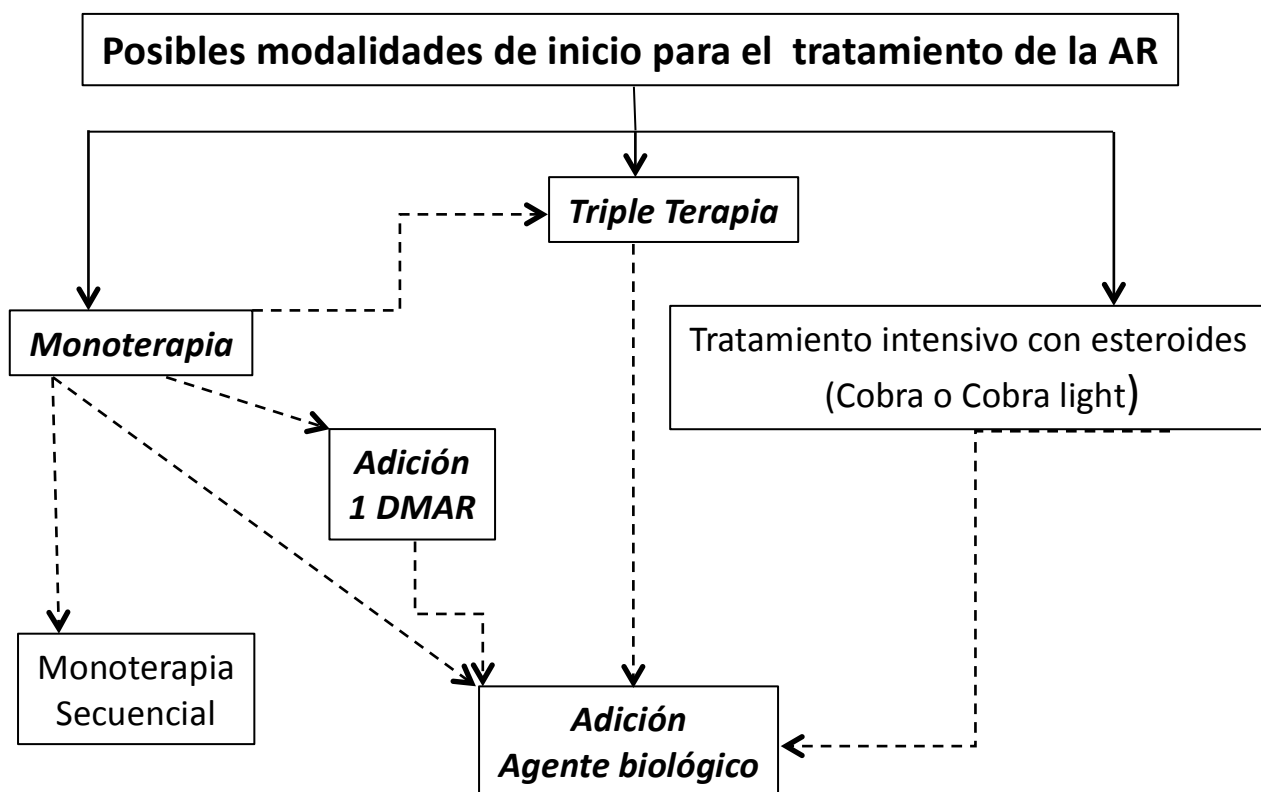


Gráfico 2: Posibles estrategias terapéuticas para la AR.

Las líneas completas señalan las modalidades de inicio y las cortadas las de seguimiento.

Las palabras en cursiva y negrita señalan las recomendadas para el uso en nuestro país.

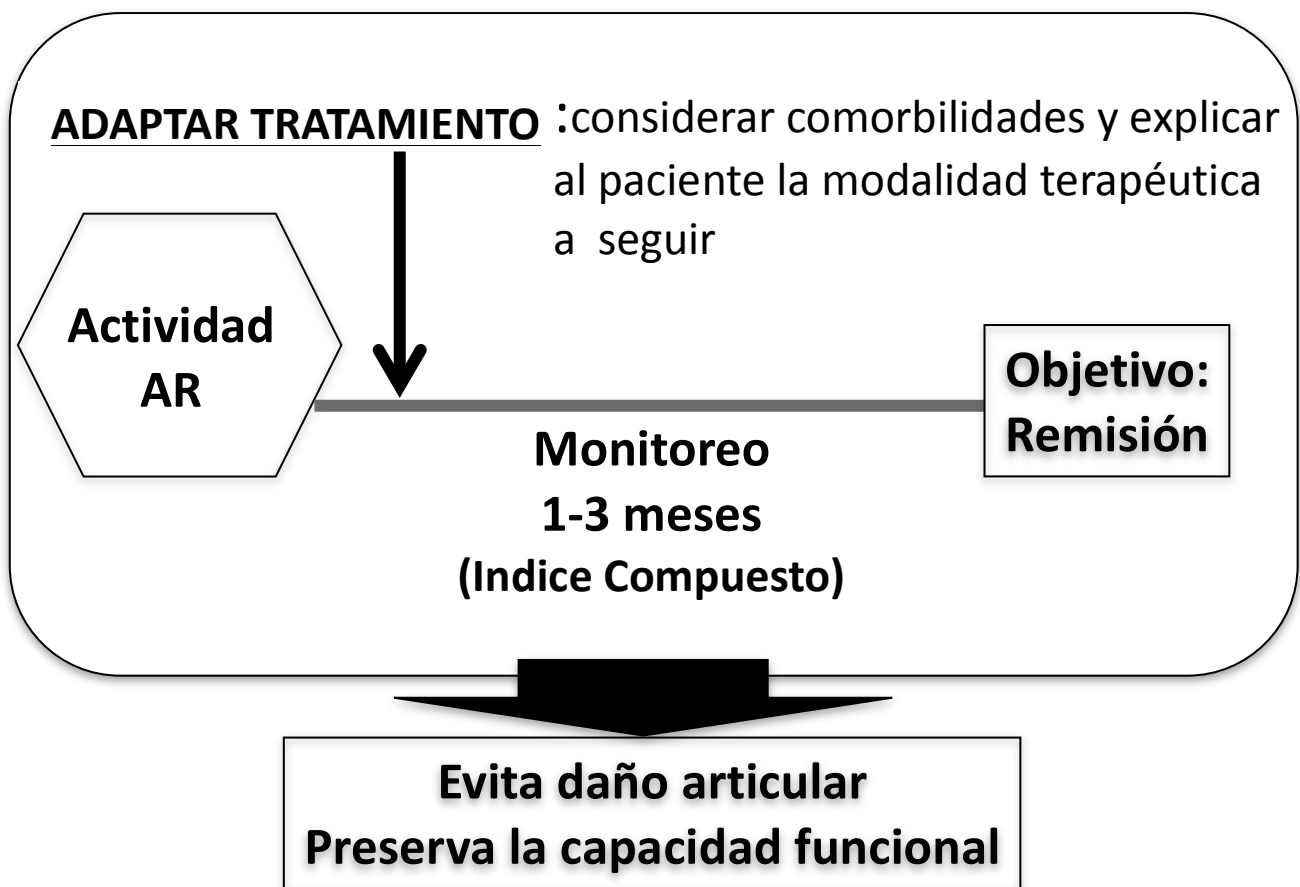


Figura 2: Terapia Dirigida al blanco. Todo paciente que presenta actividad de la AR, debe recibir ajustes terapéuticos cada 1 a 3 meses hasta lograr la remisión o al menos la baja actividad en pacientes con AR establecida). Las modificaciones terapéuticas deben ser adaptadas a las comorbilidades y tolerancia farmacológica del paciente. El monitoreo de la enfermedad debe realizarse en forma periódica mediante el uso de índices compuestos. Esta estrategia tiene como finalidad evitar el daño articular y preservar la capacidad funcional.

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
	Azatioprina
X	Contraindicadas en el embarazo
	Metotrexato, Leflunomida

Tabla 3: Embarazo y Drogas. Clasificación según FDA

Referencias:

1. Choy E, Panayi G. Mechanisms of action of second-line agents and choice of drugs in combination therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 1999;17(6 Suppl 18):S20-28.
2. Emery P, Salmon M. Early rheumatoid arthritis: time to aim for remission? *Ann Rheum Dis*. 1995;54(12):944-947.
3. van der Heide A, Jacobs JW, Bijlsma JW, et al. The effectiveness of early treatment with "second-line" antirheumatic drugs. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1996;124(8):699-707.
4. van Jaarsveld CH, Jacobs JW, van der Veen MJ, et al. Aggressive treatment in early rheumatoid arthritis: a randomised controlled trial. On behalf of the Rheumatic Research Foundation Utrecht, The Netherlands. *Ann Rheum Dis*. 2000;59(6):468-477.
5. Puolakka K, Kautiainen H, Mottonen T, et al. Early suppression of disease activity is essential for maintenance of work capacity in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: five-year experience from the FIN-RACo trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52(1):36-41.
6. Mikuls TR, Fay BT, Michaud K, et al. Associations of disease activity and treatments with mortality in men with rheumatoid arthritis: results from the VARA registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(1):101-109.
7. O'Dell JR. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2004;350(25):2591-2602.
8. Lard LR, Visser H, Speyer I, et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *The American journal of medicine*. 2001;111(6):446-451.
9. Nell VP, Machold KP, Eberl G, et al. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(7):906-914.
10. Weinblatt ME, Polisson R, Blotner SD, et al. The effects of drug therapy on radiographic progression of rheumatoid arthritis. Results of a 36-week randomized trial comparing methotrexate and auranofin. *Arthritis Rheum*. 1993;36(5):613-619.
11. van den Borne BE, Landewe RB, Goei The HS, et al. Cyclosporin A therapy in rheumatoid arthritis: only strict application of the guidelines for safe use can prevent irreversible renal function loss. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(3):254-259.
12. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis. Results of two metaanalyses. *Arthritis Rheum*. 1990;33(10):1449-1461.
13. Mikuls TR, O'Dell J. The changing face of rheumatoid arthritis therapy: results of serial surveys. *Arthritis Rheum*. 2000;43(2):464-465.
14. Csuka M, Carrera GF, McCarty DJ. Treatment of intractable rheumatoid arthritis with combined cyclophosphamide, azathioprine, and hydroxychloroquine. A follow-up study. *JAMA*. 1986;255(17):2315-2319.
15. Smith CJ, Sayles H, Mikuls TR, et al. Minocycline and doxycycline therapy in community patients with rheumatoid arthritis: prescribing patterns, patient-level determinants of use, and patient-reported side effects. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(5):R168.
16. Kloppenburg M, Breedveld FC, Terwiel JP, et al. Minocycline in active rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 1994;37(5):629-636.
17. 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.

18. Tilley BC, Alarcon GS, Heyse SP, et al. Minocycline in rheumatoid arthritis. A 48-week, double-blind, placebo-controlled trial. MIRA Trial Group. *Ann Intern Med*. 1995;122(2):81-89.
19. 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*. 2008;58(2 Suppl):S126-135.
20. 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.
21. Rantalaiho V, Korpela M, Hannonen P, et al. The good initial response to therapy with a combination of traditional disease-modifying antirheumatic drugs is sustained over time: the eleven-year results of the Finnish rheumatoid arthritis combination therapy trial. *Arthritis Rheum*. 2009;60(5):1222-1231.
22. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med*. 1996;334(20):1287-1291.
23. O'Dell JR, Haire C, Erikson N, et al. Efficacy of triple DMARD therapy in patients with RA with suboptimal response to methotrexate. *J Rheumatol Suppl*. 1996;44:72-74.
24. den Uyl D, Ter Wee M, Boers M, et al. A non-inferiority trial of an attenuated combination strategy ('COBRA-light') compared to the original COBRA strategy: clinical results after 26 weeks. *Ann Rheum Dis*. 2013.
25. 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(9074):309-318.
26. Landewe RB, Boers M, Verhoeven AC, et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum*. 2002;46(2):347-356.
27. van Tuyl LHB, M.Lems, W. F.Landewe, R. B.Han, H.van der Linden, S.van de Laar, M.Westhovens, R.van Denderen, J. C.Westedt, M. L.Peeters, A. J.Jacobs, P.Huizinga, T. W.van de Brink, H.Dijkmans, B. A.Voskuyl, A. E. Survival, comorbidities and joint damage 11 years after the COBRA combination therapy trial in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(5):807-812.
28. van der Heijde D, Klareskog L, Landewe R, et al. Disease remission and sustained halting of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56(12):3928-3939.
29. Kavanaugh A, Fleischmann RM, Emery P, et al. Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26-week results from the randomised, controlled OPTIMA study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(1):64-71.
30. Tiippana-Kinnunen T, Paimela L, Kautiainen H, et al. Can disease-modifying anti-rheumatic drugs be discontinued in long-standing rheumatoid arthritis? A 15-year follow-up. *Scand J Rheumatol*. 2010;39(1):12-18.
31. 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.
32. Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, et al. Methotrexate monotherapy versus methotrexate combination therapy with non-biologic disease modifying anti-rheumatic

- drugs for rheumatoid arthritis. Cochrane database of systematic reviews (Online). 2010(4):CD008495.
33. Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, et al. Efficacy and toxicity of methotrexate (MTX) monotherapy versus MTX combination therapy with non-biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(7):1105-1112.
 34. Moreland LWOD, J. R.Paulus, H. E.Curtis, J. R.Bathon, J. M.St Clair, E. W.Bridges, S. L.Zhang, J.McVie, T.Howard, G.van der Heijde, D.Cofield, S. S.Tear Investigators. A Randomized Comparative Effectiveness Study of Oral Triple Therapy Versus Etanercept Plus Methotrexate in Early Aggressive Rheumatoid Arthritis The Treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis and Rheumatism*. 2012;64(9):2824-2835.
 35. Montag K, Gingold M, Boers A, et al. Disease-modifying anti-rheumatic drug usage, prescribing patterns and disease activity in rheumatoid arthritis patients in community-based practice. *Intern Med J*. 2011;41(6):450-455.
 36. Bakker MFJ, J. W.Welsing, P. M.Verstappen, S. M.Tekstra, J.Ton, E.Geurts, M. A.van der Werf, J. H.van Albada-Kuipers, G. A.Jahangier-de Veen, Z. N.van der Veen, M. J.Verhoef, C. M.Lafeber, F. P.Bijlsma, J. W. Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;156(5):329-339.
 37. van Vollenhoven RFG, P.Forslind, K.Albertsson, K.Ernestam, S.Petersson, I. F.Chatzidionysiou, K.Bratt, J. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Lancet*. 2012;379(9827):1712-1720.
 38. Hobl ELM, R. M.Jilma, B.Duhm, B.Mustak, M.Broll, H.Hogger, P.Erlacher, L. A randomized, double-blind, parallel, single-site pilot trial to compare two different starting doses of methotrexate in methotrexate-naive adult patients with rheumatoid arthritis. *Clin Ther*. 2012;34(5):1195-1203.
 39. Verstappen SMJ, J. W.Veen, M. J.Heurkens, A. H.Schenk, Y.ter Borg, E. J.Blaauw, A. A.Bijlsma, J. W. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). *Annals of the Rheumatic Diseases* 2007:1443-1449.
 40. Ortiz Z, Shea B, Suarez Almazor M, et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. Cochrane database of systematic reviews (Online). 2000(2):CD000951.
 41. van Ede AE, Laan RF, Rood MJ, et al. Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2001;44(7):1515-1524.
 42. 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 Intern Med*. 1994;121(11):833-841.
 43. Hafstrom IA, K.Boonen, A.van der Heijde, D.Landewe, R.Svensson, B.Barfot Study, Grp. Remission achieved after 2 years treatment with low-dose prednisolone in addition to disease-modifying anti-rheumatic drugs in early rheumatoid arthritis is associated with reduced joint destruction still present after 4 years: an open 2-year continuation study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009;68(4):508-513.
 44. Hetland ML, Horslev-Petersen K. The CIMESTRA study: intra-articular glucocorticosteroids and synthetic DMARDs in a treat-to-target strategy in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(4 Suppl 73):S44-49.

45. Bakker MFJ, J. W. G.Welsing, P. M. J.van der Werf, J. H.Linn-Rasker, S. P.van der Veen, M. J.Lafeber, FpjgBijlsma, J. W. J.Utrecht Arthrit Cohort Study, Grp. Are switches from oral to subcutaneous methotrexate or addition of ciclosporin to methotrexate useful steps in a tight control treatment strategy for rheumatoid arthritis? A post hoc analysis of the CAMERA study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010;69(10):1849-1852.
46. Schoels MK, T.Stamm, T.Smolen, J. S.Aletaha, D. Step-up combination versus switching of non-biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: results from a retrospective observational study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007;66(8):1059-1065.
47. van Vollenhoven RFE, S.Geborek, P.Petersson, I. F.Coster, L.Waltbrand, E.Zickert, A.Theander, J.Thorner, A.Hellstrom, H.Teleman, A.Dackhammar, C.Akre, F.Forslind, K.Ljung, L.Oding, R.Chatzidionysiou, A.Wornert, M.Bratt, J. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial. *Lancet*. 2009;374(9688):459-466.
48. Vermeer M, Kuper HH, Hoekstra M, et al. Implementation of a treat-to-target strategy in very early rheumatoid arthritis: results of the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring remission induction cohort study. *Arthritis Rheum*. 2011;63(10):2865-2872.
49. van der Kooij SMdV-B, J. K.Goekoop-Ruiterman, Y. P. M.Ewals, JapmHan, K. H.Hazes, J. M. W.Kerstens, PjSmPeeters, A. J.van Zeben, D.Breedveld, F. C.Huizinga, T. W. J.Dijkmans, B. A. C.Allaart, C. F. Patient-Reported Outcomes in a Randomized Trial Comparing Four Different Treatment Strategies in Recent-Onset Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism-Arthritis Care & Research*. 2009;61(1):4-12.
50. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):631-637.
51. van der Kooij SMG-R, Y. P. M.de Vries-Bouwstra, J. K.Guler-Yuksel, M.Zwinderman, A. H.Kerstens, PjSmvan der Lubbe, Pahmde Beus, W. M.Grillet, B. A. M.Ronday, H. K.Huizinga, T. W. J.Breedveld, F. C.Dijkmans, B. A. C.Allaart, C. F. Drug-free remission, functioning and radiographic damage after 4 years of response-driven treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009;68(6):914-921.
52. Morris SJMSJW, M. C. M.Antohe, J. L.Sartorius, J. A.Kirchner, H. L.Dancea, S.Bili, A. Hydroxychloroquine Use Associated With Improvement in Lipid Profiles in Rheumatoid Arthritis Patients. *Arthritis Care & Research*. 2011;63(4):530-534.
53. Bili AS, J. A.Kirchner, H. L.Morris, S. J.Ledwich, L. J.Antohe, J. L.Dancea, S.Newman, E. D.Wasko, M. C. M. Hydroxychloroquine Use and Decreased Risk of Diabetes in Rheumatoid Arthritis Patients. *Jcr-Journal of Clinical Rheumatology*. 2011;17(3):115-120.
54. Myasoedova E, Crowson CS, Nicola PJ, et al. The influence of rheumatoid arthritis disease characteristics on heart failure. *J Rheumatol*. 2011;38(8):1601-1606.
55. Dao HH, Do QT, Sakamoto J. Increased frequency of metabolic syndrome among Vietnamese women with early rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(6):R218.
56. Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA, et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(2):R30.
57. Smitten ALC, H. K.Hochberg, M. C.Suissa, S.Simon, T. A.Testa, M. A.Chan, K. A. The risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis in the United States and the United Kingdom. *Arthritis & Rheumatism-Arthritis Care & Research*. 2007;57(8):1431-1438.

58. Dixon WGK, A. Bernatsky, S. Suissa, S. The influence of systemic glucocorticoid therapy upon the risk of non-serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011;70(6):956-960.
59. Laccaille DG, D. P. Abrahamowicz, M. Anis, A. H. Esdaile, J. M. Use of nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs and risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism-Arthritis Care & Research*. 2008;59(8):1074-1081.
60. Bernatsky SH, M. Suissa, S. Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2007;46(7):1157-1160.
61. Edwards CJC, C. Fisher, D. Field, M. Van Staa, T. P. Arden, N. K. The importance of the disease process and disease-modifying antirheumatic drug treatment in the development of septic arthritis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism-Arthritis Care & Research*. 2007;57(7):1151-1157.
62. Tan JZ, J. G. Zhao, P. Wei, J. Prospective study of HBV reactivation risk in rheumatoid arthritis patients who received conventional disease-modifying antirheumatic drugs. *Clinical Rheumatology*. 2012;31(8):1169-1175.
63. Sathi NC, B. Kaushik, V. V. Wiswell, R. Dawson, J. K. How common is methotrexate pneumonitis? A large prospective study investigates. *Clinical Rheumatology*. 2012;31(1):79-83.
64. Pieringer HS, U. Biesenbach, G. The place of methotrexate perioperatively in elective orthopedic surgeries in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*. 2008;27(10):1217-1220.
65. Stein CM, Pincus T. Combination treatment of rheumatoid arthritis with cyclosporine and methotrexate. *Clin Exp Rheumatol*. 1999;17(6 Suppl 18):S47-52.
66. Carretero G, Puig L, Dehesa L, et al. [Guidelines on the use of methotrexate in psoriasis]. *Actas dermo-sifiliograficas*. 2010;101(7):600-613.
67. Wolfe FM, K. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. *Arthritis and Rheumatism*. 2007;56(5):1433-1439.
68. Sawada TI, S. Sato, T. Otsuka, T. Saeki, Y. Takeuchi, T. Matsuda, T. Takemura, T. Sagawa, A. Study Comm Leflunomide-Induced, LunJapan Coll, *Rheumatology*. Leflunomide-induced interstitial lung disease: prevalence and risk factors in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2009;48(9):1069-1072.
69. Ostensen M, Khamashta M, Lockshin M, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(3):209.
70. Wolfe F, Marmor MF. Rates and predictors of hydroxychloroquine retinal toxicity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(6):775-784.
71. Shinjo SK, Maia OO, Jr., Tizziani VA, et al. Chloroquine-induced bull's eye maculopathy in rheumatoid arthritis: related to disease duration? *Clin Rheumatol*. 2007;26(8):1248-1253.
72. Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, et al. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2002;137(9):726-733.
73. 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(8):1521-1531.
74. Johns DG, Rutherford LD, Leighton PC, et al. Secretion of methotrexate into human milk. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1972;112(7):978-980.

75. Lewden B, Vial T, Elefant E, et al. Low dose methotrexate in the first trimester of pregnancy: results of a French collaborative study. *J Rheumatol*. 2004;31(12):2360-2365.
76. Petri M. Immunosuppressive drug use in pregnancy. *Autoimmunity*. 2003;36(1):51-56.
77. Sau A, Clarke S, Bass J, et al. Azathioprine and breastfeeding: is it safe? *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2007;114(4):498-501.
78. Canadian Consensus Conference on hydroxychloroquine. *J Rheumatol*. 2000;27(12):2919-2921.
79. Parke A, West B. Hydroxychloroquine in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1996;23(10):1715-1718.
80. Clowse ME, Magder L, Witter F, et al. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum*. 2006;54(11):3640-3647.
81. 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.
82. Poor 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;43(6):744-749.
83. Bykerk VP, Keystone EC, Kuriya B, et al. Achieving remission in clinical practice: lessons from clinical trial data. *Clin Exp Rheumatol*. 2013.

Agentes Biológicos Anti-Factor de Necrosis Tumoral alfa Anti-TNF α

**Dra. Andrea D'Orazio
Hospital Municipal "Dr. Leónidas Lucero"
Bahia Blanca**

**Dra. María Verónica Lencina
Seccion Reumatologia Hospital Senor del Milagro.
Salta**

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

Resumen

- Los agentes biológicos anti TNF α (Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Certolizumab y Golimumab) 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 25mg/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 \geq 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 que alguno de los agentes anti-TNF α deba usarse primero que otro, como tampoco hay evidencias 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 \geq 1,2 con respecto al basal.
- 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.

Agentes Biológicos I

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

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 esta ha representado un interesante objetivo terapéutico.

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

La indicación, uso y 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

Comprehensive search”
(búsqueda exhaustiva)
Electrónica1.Pubmed
2. Web of Knowledge
3. Cochrane

Busqueda Manual
33 articulos

ACCESS 1100 artículos
Selección por título y abstract

Acuerdo: 97.8% (kappa: 0.94)
23 artículos discordantes que se consensuaron

737 Excluidos
18 Inseguros
145 Interesantes
218 Incluidos

Excluidos por full text
44

Total de artículos para
analizar 267

A) INFLIXIMAB

Infliximab en AR establecida

Estudios	Métodos	Pacientes	TTO	Desenlace	NE
Maini1999 ¹ ATTRACT	Randomizado doble ciego, controlado (RC) Duración: 30 semanas Financiación: Centocor	AR activa (>6 l y>6D) MTX ≥12.5mg 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 10mg/Kg cada 8 semanas (87) Grupo 5: MTX+IFX 10mg/Kg cada 4 semanas (81)	ACR20,50,70 Eventos adversos HAQ	1
Lipsky2000 ²	Extensión a 54 semanas	50% MTX discontinuo 21% combinación Principal causa faltade eficacia (36% vs12%)	Igual	ACR20,50,70 Eventos adversos HAQ Rx	1
Maini 2004 ³	Extensión a 102 semanas semia bierto	Total 259	Igual	ACR20, HAQ, SF36,Rx, Eventos adversos	1
Westhoven 2006 ⁴ START	RC Duración: 22 semanas conextensión a54semanas Financiación:C entocor	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 temprana

Estudios	Métodos	Pacientes	Tto	Desenlace	NE
St Clair 2004 ⁵ ASPIRE	Randomizado, doble ciego, controlado con placebo multicéntrico. Duración: 54 semanas ciego	AR>3mese y<3años cualquier DMAR previa naive de MTX	MTX + placebo(282) MTX + INF 3mg/kg(359) MTX + INF 6mg/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 mesesabierto	AR<12meses Sin DMAR previas	MTX + Placebo (10) MTX + IFX 3 mg/kg (10)	RMN 14semanas RMN 54semanas 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
Klarenbeek 2011 ⁸ BeSt a 5 años	Randomizado controlado, multicéntrico	AR <2 años Sin DMAR previa	- IDEM 4 grupos Al 3er año, los pacientes con DAS<1.6 discontinuaron el tratamiento TIGH CONTROL	Recaída Predictores de recaída Respuesta al reinicio tto	1

B) ETANERCEPT

Etanercept en AR temprana

Estudios	Métodos	Pacientes	TTO	Desenlace	NE
Barthon 2000 ⁹ ERA	Randomizado doble ciego, placebo controlado Duración:12 meses	654 AR activa < 3años 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 ¹⁰ 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
Emery 2008 ¹¹ COMET	Randomizado, doble ciego placebo controlado 12 meses	542 AR activa 3-24 meses Sin MTX previo	ETN +MTX Placebo + MTX	Remisión por DAS28 Ausencia progresión Rx	1
Emery 2010 ¹² COMET a 2 años	A 2 años	Total 411	igual	igual	1

Etanercept en AR establecida

Estudios	Métodos	Pacientes	TTO	Desenlace	NE
Klareskog2004 ¹³ TEMPO	Randomizado doble ciego, controlado con MTX Duración: 52 semanas	Pacientes AR (686) >6meses<20años 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 ACR20, 50, 70 Rx HAQ Seguridad	1
van der Heijde 2006 ¹⁴	Igual	Igual	Igual	HAQ Calidad de vida	1
van der Heijde 2006 ¹⁵ TEMPO a 2 años	Extensión	(503)	Igual	ACR20, 50, 70 Rx HAQ Seguridad	1

C) ADALIMUMAB

Adalimumab en AR establecida y temprana

Estudios	Métodos	Pacientes	TTO	Desenlace	NE
Weinblatt2003 ¹⁶ 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 20,40,80mg c/2 semanas + MTX Placebo+MTX (12.5-25mg)	ACR 20 semana 24 ACR 50 70	1
Keystone 2004 ¹⁷	Randomizado, doble ciego, placebo controlado 52 semanas	619 pacientes con AR activa 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 sem 52	1

Furst 2003 ¹⁸ STAR	Randomizado, doble ciego, placebo controlado 24 semanas	636 pacientes >9 dolorosas>6 inflamadas (68)	ADA 40mg c/2 semanas o placebo. Continúan con DMAR	Seguridad ACR	1
Breedvelt 2006 ¹⁹ PREMIER	Randomizado, doble ciego, placebo controlado 2 años	799 pacientes AR<años. naive de DMAR(MTX)	ADA+MTX ADA solo MTX solo	ACR 50al año Rx al año ACR 20 50 70 90 a 2 años DAS28 HAQ	1
Kavanaugh 2013 ²⁰ OPTIMA 1° periodo	Randomizado, doble ciego, placebo controlado 26 semanas	1032 pacientes AR activa < 1año Naive DMARS	ADA + MTX Placebo + MTX	DAS28<3.2 a la sem 78 RX sem 78 LDA sem 26	1
Horslev- Petersen 2013 ²¹ OPERA	Randomizado, doble ciego, placebo controlado 1 año	180 pacientes AR activa < 6 meses Naive de DMARS	ADA +MTX Placebo+MTX Triamcinolona Sulfa + hcq	DAS28<3.2 Remisión HAQ SF	1

D) Certolizumab

Certolizumab en AR temprana y establecida

Estudios	Métodos	Pacientes	TTO	Desenlace	N E
RAPID 1 Keystone 2008 ²²	Randomizado, placebo, controlado N=982 AR activa a pesar deMTX 52 sem	AR> 6 meses y < a 16 años Al menos 6 meses con dosis estable de MTX	400 mg x 3 dosis seguido de 200 mg de cada 2 sem ó 400 mg de cada 2 sem O Placebo	ACR20 sem 24 Rx sem 52. ACR20 sem 52. ACR50 y ACR70 sem 24 y 52. Cambio desde el estado basal en el n° de articulaciones inflamadas y sensibles.	1
RAPID 2 Smolen J 2009 ²³	Randomizado, placebo, controlado	AR activa Mtx dosis estable	400 mg en las sem 0,2 4 seguido de 200 mg cada 2 sem ó	ACR20 sem24. ACR50 y ACR70 en la sem 24. Cambio desde el	1

	N= 619 AR activa a pesar del MTX 24 sem.		400 mg cada 2 sem O placebo	estado basal en el n° de articulaciones sensibles e inflamadas Outcome reportado por paciente	
FAST4WARD Fleischman n 2009 ²⁴	Randomizado, placebo, controlado N = 220 ≥ 6 meses sin respuesta a ≥ DMARD 24 sem	Discontinuación del DMARD por lo menos 28 días	400 mg ó placebo SC en las semanas 4, 8, 12, 16 y 20	ACR20 sem 24 ACR50 y ACR70, resultados reportados por el paciente.	1
Choy E 2012 ²⁵	Randomizado, placebo, controlado N =247 Respuesta inadecuada a MTX 24 sem	AR activa MTX estable	400 mg ó placebo SC en las semanas 4, 8, 12, 16 y 20	ACR20 sem 24 ACR50 y ACR70, resultados reportados por el paciente.	1

E) Golimumab

Golimumab en AR temprana y establecida

Estudios	Métodos	Pacientes	Tratamiento	Desenlace	NE
Emery2009 ²⁶ GO-BEFORE	Randomizado, doble ciego, placebo controlado. 52 sem. Extensión abierta a 5 años Financiación: Centocor , Schering-Plough	637 pacientes con AR activa (>4 dolorosas >4 inflamadas) sin MTX previo	Placebo c/4 sem + MTX GLM 100mg c/4 sem + placebo GLM 50mg c/4 sem + MTX GLM 100mg c/4 sem + MTX	ACR50 sem 24 Cambio del SVDHm desde basal a sem 52 ACR 20, 70, 90, ACR-N, DAS28 Respuesta EULAR según DAS28, remisión por DAS28 HAQ	1
Keystone 2009 ²⁷ GO-FORWARD	Randomizado, doble ciego, placebo controlado. 52 sem. Extensión abierta a 5 años Financiación: Centocor , Schering-Plough	444 pacientes con AR activa (>4 dolorosas >4 inflamadas) respuesta inadecuada a MTX	Placebo c/4 sem + MTX GLM 100mg c/4 sem + placebo GLM 50mg c/4 sem + MTX GLM 100mg c/4 sem + MTX	ACR 20 a sem 14 Cambio de HAQ-DI a sem 24 ACR 50, 70, 90, ACR-N, DAS28 Respuesta EULAR según DAS28 Remisión por DAS28 HAQ	1

Keystone Ann Rheum Dis 2010 ²⁸ GO-FORWARD A 52 sem	Randomizado, doble ciego, placebo controlado. 52 sem. Extensión abierta a 5 años Financiación: Centocor , Schering-Plough	444 pacientes con AR activa (>4 dolorosas >4 inflamadas a pesar del tratamiento con MTX	Placebo c/4 sem + MTX GLM 100mg c/4 sem + placebo GLM 50mg c/4 sem + MTX GLM 100mg c/4 sem + MTX	ACR 20, 50, 70 a sem 52 Respuesta EULAR según DAS28 Remisión por DAS28	1
Smolen2009 ²⁹ GO-AFTER	Randomizado, doble ciego, placebo controlado. 24 sem Financiación: Centocor , Schering-Plough	461 pacientes con AR activa (>4 dolorosas >4 inflamadas), que recibieron previamente por lo menos 1 anti TNF α .	GLM 50mg c/4 sem GLM 100mg c/4sem Placebo (con o sin DMAR concomit)	ACR 20 sem 14 ACR 50, 70, HAQ- DI ACR 20 sem 24 ACR 50, 70 sem 24 DAS28 sem 14 y 24 Respuesta EULAR HAQ-DI sem 24 FACIT-F sem 14 y 24 Remisión por DAS28 sem 14 y 24	1
Conaghan 2011 ³⁰ GO-FORWARD Subestudio MRI	Randomizado, doble ciego, placebo controlado. 52 sem. Extensión abierta a 5 años Financiación: Centocor , Schering-Plough	240 pacientes con AR activa (>4 dolorosas >4 inflamadas), con respuesta inadecuada a MTX	Placebo c/4 sem + MTX GLM 100mg c/4 sem + placebo GLM 50mg c/4 sem + MTX GLM 100mg c/4 sem + MTX	Cambio en el score RAMRIS de sinovitis, osteítis y erosiones, de basal a sem 12 y 24	1
Genovese 2012 ³¹ GO-FORWARD Subestudio Medidas autoreportadas por pacientes	Randomizado, doble ciego, placebo controlado. 52 sem. Extensión abierta a 5 años Financiación: Centocor , Schering-Plough	444 pacientes con AR activa (>4 dolorosas >4 inflamadas a pesar del tratamiento con MTX	Placebo c/4 sem + MTX GLM 100mg c/4 sem + placebo GLM 50mg c/4 sem + MTX GLM 100mg c/4 sem + MTX	HAQ-DI SF-36 FACIT-F	1

La eficacia y seguridad de los agentes anti-TNF infliximab, etanercept, adalimumab, cetolizumab y golimumab 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.
- ❖ El estudio **BeSt a 5 años** mostro que el 23% de los pacientes con AR temprana se mantuvieron en remisión libre de droga, *sin diferencias entre grupos*.
El 46% debieron reiniciar tratamiento (mediana 5 meses)
EL 74% de los retratados alcanzaron remisión nuevamente entre los 3-6 meses.
El principal predictor de reinicio de tratamiento fue la presencia anti- CCP positivo.

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 inyección

- ❖ No se observó aumento de infecciones serias en estos ensayos controlados. Nivel de Evidencia I
- ❖ En AR temprana (< 2 años) la combinación Etanercept + MTX fue significativamente más eficaz en alcanzar remisión clínica y ausencia de progresión RX al año de tratamiento comparado con MTX solo. **(COMET)** Nivel de Evidencia I.
- ❖ Manteniendo el beneficio a los 2 años, sin aumento de eventos adversos. **(COMET a 2 años)**

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.
- ❖ (**ADA + MTX**) fue significativamente superior que la monoterapia en términos de eficacia clínica, disminución de progresión Rx y mejoría de la capacidad funcional en pacientes con **AR temprana** desde la 2° semana y se mantuvieron a la semana 26. (**OPTIMA**)
- ❖ **ADA +MTX + Triancinolona** no aumentó significativamente el n° de pacientes que alcanzaron baja actividad de la enfermedad.
Si se observó diferencias estadísticamente significativas en remisión, calidad de vida y capacidad funcional. (**OPERA**)
Nivel de evidencia 1

Certolizumab

- ❖ En el estudio **FAST4WARD**, 400 mg de certolizumab cada **Certolizumab + MTX** mostró beneficios rápidos, significativos y duraderos para reducir los signos y síntomas de la AR activa, inhibiendo la progresión del daño, y mejorar los resultados reportados por el paciente. Nivel de Evidencia I
- ❖ La respuesta fue rápida con diferencias significativas en las tasas de respuesta ACR20 observadas desde la medición de la semana n 1.
- ❖ Certolizumab cada 4 semanas como monoterapia redujeron los signos y síntomas de AR y mejoraron los resultados reportados por el paciente, incluyendo la productividad.

Nivel de Evidencia I

- ❖ Ambas dosis de Certolizumab fueron bien toleradas.
- ❖ Los eventos adversos comunes más frecuentes fueron infección en el tracto respiratorio superior, urticaria e infección en el tracto urinario.
- ❖ Baja incidencia de reacciones y dolor en el sitio de inyección.
- ❖ Puede administrarse 200 mg cada dos semana o 400 mg cada 4 semanas como dosis de mantenimiento

Golimumab

- ❖ Golimumab + MTX ha demostrado ser efectivo para reducir los signos y síntomas de artritis, con mejoría de la capacidad funcional en pacientes con AR activa a pesar del tratamiento con MTX, con respuesta sostenida al año de tratamiento.
- ❖ En el estudio GO-BEFORE, demostró disminuir la progresión radiológica según score de mSVDH. En los otros estudios si bien hubo disminución en la progresión no alcanzó significancia estadística.
- ❖ En monoterapia, no demostró ser superior a MTX.
- ❖ GLM + MTX, demostró mejorar los scores por RMI de sinovitis, osteítis y erosiones óseas.
- ❖ En pacientes con 1 o 2 anti-TNF α previos, que suspendieron por falta de eficacia u otras causas, GLM 50 alcanzó ACR20 en el 35% de los pacientes a la sem 14, manteniendo dicha respuesta a 24 sem. No se observó mejoría en aquellos pacientes que habían recibido 3 anti TNF α previamente.
- ❖ Se observó mayor respuesta con el uso concomitante de DMARs.

- ❖ La dosis recomendada es 50mg/mes ,vía subcutánea. Esta dosis fue bien tolerada, y la incidencia general de eventos adversos fue similar a placebo.
- ❖ Los EA comunes más frecuentes fueron: nauseas, cefaleas, y reacciones en el sitio de inyección, las cuales se presentaron en el 2.4% de los pacientes (generalmente leves, consistentes en eritema y hematomas). El 12.2% de los pacientes positivizaron el FAN, no observándose ningún caso de síndrome de lupus like. Lo recibieron 92 pacientes con diagnóstico de TBC latente con tratamiento profiláctico. Ninguno desarrolló TBC activa.
- ❖ La dosis de 100mg/mes se asoció significativamente a mayores infecciones y eventos adversos serios.

Los cinco 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 terapéutica^{1- 31}. 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.³³⁻³⁵

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 25mg/semana o combinado con otraDMAR o que han presentado intolerancia a las mismas.^{1- 32}

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 $\geq 5,1$ 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, son opciones como monoterapia ETN, ADAy Certolizumab. 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: 50 mg una vez por semana. Vía subcutánea

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

Adalimumab: 40 mg por vía subcutánea cada dos semanas.

Certolizumab: Dosis inicial: 400 mg en la semana 0, 2 y 4

Dosis de mantenimiento: 200 mg cada 2 semanas. Se puede considerar 400 mg cada 4 semanas Vía subcutánea.

Golimumab: 50 mg cada 4 semanas. Vía subcutánea.

Conducta frente a la falla terapéutica

A pesar de las evidencias de efectividad clínica antes mencionadas, esta 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 3 a 6 meses de iniciado el tratamiento.³⁵⁻³⁸ Grado de recomendación C
- Se considera respuesta adecuada a una mejoría del DAS 28 $\geq 1,2$ con respecto al basal.
- En aquellos casos en que no se logra este objetivo con las dosis usuales mencionadas previamente, no se recomienda aumentar la dosis de ETN a 100 mg/sem³⁹ Nivel de evidencia I, Grado de Recomendación E ADA 40 mg/sem¹⁹ Nivel de evidencia III, Grado de evidencia B. Certolizumab⁴⁰ o Golimumab. Nivel de evidencia I, Grado de Recomendación E

Por el contrario, el aumento de la dosis con IFX parece ser efectivo⁴¹⁻⁴³ 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° o 3° Anti-TNF α parece ser eficaz y bien tolerado en pacientes que presentaron falta de respuesta o intolerancia a un 1° Anti-TNF α ⁴⁴⁻⁴⁷ Nivel de evidencia III, Grado de recomendación B
- El estudio **GO- AFTER** mostró que Golimumab es efectivo en pacientes con falla a 1° o 2° anti-TNF α (por falta de eficacia o eventos adversos) Nivel de evidencia I
- Tanto abatacept como rituximab mostraron ser eficaces en pacientes con falta de respuesta a un anti-TNF α .⁴⁸⁻⁵¹ Nivel de evidencia I,

Algunos estudios muestran que en pacientes con AR de reciente comienzo y establecida, luego de lograr la remisión sostenida se puede mantener la respuesta con MTX solo. Nivel de evidencia III

Estudio	Método	Resultados
HONOR <i>Tanaka Y</i> ⁵²	Adalimumab 40/156 pacientes AR establecida(7.8 años) DAS<2.6 semana 24	22(73%), 17(57%), y 21(79%) lograron DAS28<3.2, das28<2.6 y SDAI<3.3 respectivamente a los 6 meses de discontinuar
OPTIMA <i>Kavanaugh</i> ⁵³	Adalimumab 207/466 AR temprana(0.4años) DAS28<3.2 semana 24	A la semana 52 de discontinuar el 66% logra DAS28<2.6 Mtss y HAQ estables
HIT HARD <i>Detert J</i> ⁵⁴	Adalimumab 82/172 AR temprana (1.4 meses) DAS <2.6 semana 24	47% logro remisión a la semana 24 y el 43.8% se mantuvo en remisión luego de 6 meses de discontinuación
RRR <i>Tanaka Y</i> ⁵⁵	Infliximab 114 AR establecida(5.9) DAS<3.2 semana24	55% mantuvo DAS28<3.2 al año de discontinuar 43% mantuvo remisión. Rx y HAQ estable
BEST <i>Van Broker</i> ⁵⁶	Infliximab 104 AR temprana(0.8años) DAS44<2.4 semana24	52% mantuvo Del 48% que recayó lograron volver a LDA el 84%

Sin embargo la evidencia todavía no es concluyente por lo cual 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

- Se podría espaciar el intervalo entre dosis en aquellos que alcanzaron y mantuvieron la remisión completa por al menos un año.

Nivel de evidencia I (**Estudio PRESERVE**)⁵⁷

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 debe realizar:

1- 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- Serología para hepatitis B y C si el paciente no tiene uno reciente.

3- 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. Se deja a criterio del médico tratante la realización de booster o PPD seriada, ya que la evidencia no es concluyente sobre este aspecto.

4- Evaluación cardiológica. 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 además de la TBC, y posibles signos neurológicos que pudieran atribuirse a enfermedad desmielinizante.

También se “sugiere” realizar en base al contexto clínico y las características del paciente: serología para virus de inmunodeficiencia humana (HIV), autoanticuerpos como antinucleares (ANAs), antidesoxirribonucleico (anti-ADN), anticardiolipinas (acl) y test de embarazo.

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), de registros de seguimiento de pacientes bajo terapia biológica, así como también de una amplia experiencia en la práctica clínica. No obstante, con los cinco 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 que las infecciones no graves aumentan ligeramente (RR:2) cuando los pacientes reciben anti-TNF α ⁵⁸. Se encontró en poblaciones occidentales (Registros de USA⁵⁹, Reino Unido⁶⁰, Francia⁶¹ y Alemania⁶²), mayores tasas de infecciones serias en pacientes tratados con anti-TNF versus DMARs (HR entre 1.2-2.2), las cuales fueron más frecuentes durante el primer año de tratamiento.

En Argentina, el Registro BIOBADASAR⁶³ encontró un riesgo cinco veces mayor de padecer infecciones en los pacientes tratados con terapia biológica (RR Infecciones TB vs Controles: 5,49 (4.18 –7,19) P<0,05).

En otros trabajos sólo se observó un aumento de infecciones de piel, partes blandas y también infecciones pulmonares⁵⁸.

El uso concomitante de glucocorticoides se asoció con aumento de infecciones, en forma dosis dependiente⁶⁴.

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 mismos⁶⁵. 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 B, se recomienda el uso concomitante de antiretrovirales.⁶⁶⁻⁶⁸ Si bien el tratamiento profiláctico se realizó en varios ensayos con lamivudine, la resistencia a la misma en tratamientos crónicos es muy alta, por lo cual se aconseja en pacientes con AR que reciben tratamiento crónico con anti-TNF el uso de entecavir o tenofovir⁶⁹. Se recomienda iniciar la profilaxis 2-4 sem previas al biológico y continuar de 3-6 meses luego de la suspensión. En todos los casos se debe hacer el seguimiento estrecho con hepatólogos.⁷⁰⁻⁷⁶

En caso de infección nueva por virus hepatitis B durante el tratamiento con anti-TNF α , está indicado suspender dicho tratamiento y consultar con el hepatólogo para evaluar el mejor tratamiento.

El tratamiento con anti-TNF α parece ser seguro durante la infección con virus de hepatitis C⁷⁶⁻⁸¹ 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 limitados⁸²⁻⁸⁶.

Se sugiere solicitar serología para HIV en todo paciente antes de iniciar tratamiento con terapia biológica y evaluar cuidadosamente su uso en combinación con el infectólogo y dependiendo de las necesidades estrictas del paciente. 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 agentes 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 desus 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 comenzarse 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 durante el tratamiento crónico con anti-TNF α (más allá del año) debe realizarse ante la evidencia de un posible contacto o situación clínica de sospecha de TBC.

Debido a la pobre evidencia disponible en relación a la utilidad de la realización de PPD seriada, la misma se realizará según criterio del médico para cada paciente en particular⁸⁷⁻⁹⁰. Nivel de evidencia III

En relación al uso de la técnica de quantiferon para la detección de TBC latente, el mismo no se encuentra disponible en Argentina a la fecha⁹¹⁻⁹⁴.

Infecciones oportunistas no tuberculosas.

Se ha encontrado mayor riesgo de padecer otras infecciones oportunistas diferentes a la tuberculosis en pacientes que reciben anti-TNF versus DMARs y la población general, tales como legionelosis, nocardiosis, e infecciones por listeria monocitógenas, sobre todo patógenos intracelulares. El uso concomitante de glucocorticoides se asocia a mayor riesgo de padecer dichas infecciones oportunistas⁹⁵⁻⁹⁸.

El Registro Alemán no encontró mayor riesgo de herpes zoster en los pacientes que reciben terapia biológica en general, si estuvo aumentado el mismo, en el grupo separado de IFX⁹⁹. En Argentina el Registro BIOBADASAR encontró un riesgo relativo para padecer herpes zoster en los pacientes que reciben terapia biológica vs Controles de 5,29¹⁰⁰.

Al igual que con las infecciones generales, es necesario tener un alto nivel de sospecha de infección y pesquisa permanente de las mismas en pacientes tratados con anti TNF.

Nivel de evidencia IV, Grado de recomendación C.

Parasitosis y micosis crónicas

No existen 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 incidencia¹⁰¹⁻¹⁰⁹. 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

En reportes de casos se ha demostrado que atraviesan la barrera placentaria y pasan a la leche materna, si bien el impacto en el outcome materno y fetal no está del todo establecido¹¹⁰. Nivel de evidencia IV

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 lactancia¹¹¹⁻¹¹⁹. 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 contra influenza y neumococo por ser una enfermedad crónica¹²⁰. 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 menores¹²¹⁻¹²⁶.

Nivel de evidencia II. Grado de recomendación B

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

Cirugía

Nuevos estudios con nivel de evidencia IV, revelan resultados contradictorios sobre el rol de los anti-TNF como factor de riesgo para complicaciones postquirúrgicas, e infecciones del sitio quirúrgico. Por la cual, aún no está claro el riesgo de infección perioperatoria, ni cuanto tiempo antes de una intervención quirúrgica deben suspenderse estos fármacos¹²⁷⁻¹³³.

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^{134,135}. Nivel de evidencia I

En dosis habituales los bloqueantes anti-TNF no aumentan el riesgo de insuficiencia cardíaca¹³⁶⁻¹³⁸. 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 ¹³⁹ 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, y en 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 exacerbación de la patología pulmonar intersticial preexistente¹⁴⁰⁻¹⁴². 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- $\text{TNF}\alpha$ 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 inespecíficas¹⁴³⁻¹⁴⁵. Nivel de evidencia IV,

Grado de recomendación C

Patología neoplásica

Aún no está bien establecido si existe ó no un aumento del riesgo total de cáncer en pacientes con AR tratados con inhibidores del $\text{TNF}\alpha$. 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 misma.

Si bien existe un metaanálisis¹⁴⁶ que evidencia mayor riesgo de malignidad (JAMA 2006), diversas bases de datos, metaanálisis y otros estudios posteriores no encontraron aumento del riesgo de tumores sólidos¹⁴⁷⁻¹⁴⁸.

El único estudio que evaluó la posibilidad de desarrollar linfomas en pacientes con AR tratados con antagonistas del $\text{TNF}\alpha$, no mostró aumento del riesgo al compararlo con el grupo control con AR¹⁴⁹.

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 linfoproliferativos¹⁵⁰.

No se documentó aumento de la incidencia con cetolizumab y golimumab¹⁵¹.

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 neoplasias¹⁵²⁻¹⁶⁰.

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.

Con ETN, ADL, IFX y CTZ, se han reportado casos de psoriasis nueva o exacerbación de preexistente en pacientes en tratamiento con anti-TNF α , siendo la forma más frecuente la pustulosis palmoplantar.

La misma, se puede presentar en cualquier momento del curso del anti-TNF, variando la media de tiempo de presentación de 4-17.1 meses luego del inicio del tratamiento según los diversos reportes¹⁶¹⁻¹⁶⁴. Nivel de evidencia IV

Uveítis

Los episodios de uveítis no son mayores a los esperados para la población general¹⁶⁵⁻¹⁶⁷.

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, Breedvelt 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. Klarenbeek NB, Güler-Yüksel M, van der Kooij SM, et al: The impact of four dynamic, goal-steered treatment strategies on the 5-year outcomes of rheumatoid arthritis patients in the BeSt study. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jun;70(6):1039-46
9. 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.
10. 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.
11. Emery PB, F. Hall C, Durez S, et al: Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet* 2008; 372 (9636):375-8
12. Emery PB, F. Hall C, Durez S, et al: Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet* 2008; 372 (9636):375-8
13. 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.

14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, et al: Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: Result of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol* 2003;30:2563-2571.
19. 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 methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54(1):26-37.
20. Kavanaugh A, Fleischmann RM, Emery P, et al Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26-week results from the randomised, controlled OPTIMA study *Ann Rheum Dis* 2013;72:64–71
21. Hørslev-Petersen K, Hetland ML, Junker P, et al. Adalimumab added to a treat-to-target strategy with methotrexate and intra-articular triamcinolone in early rheumatoid arthritis increased remission rates, function and quality of life. The OPERA Study: an investigator-initiated, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2013 Mar 7. [Epub ahead of print]
22. Keystone E, Heijde D, Mason D Jr, et al Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum*. 2008 Nov;58(11):3319-29
23. Smolen J, Landewé RB, Mease P, et al Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):797-804
24. Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven RF, et al Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):805-11.

25. Choy E, McKenna F, Vencovsky J, et al. Certolizumab pegol plus MTX administered every 4 weeks is effective in patients with RA who are partial responders to MTX. *Rheumatology*. 2012 Jul; 51(7):1226-34
26. Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, Hsia EC, et al: Golimumab, a Human Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody, Injected Subcutaneously Every Four Weeks in Methotrexate-Naive Patients With Active Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 60 (8): 2272–2283.
27. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, et al: Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:789–796
28. Keystone E, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC et al: Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: 52-week results of the GO-FORWARD study. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(6):1129-35
29. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landewé R et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor α inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet* 2009; 374: 210–21.
30. Conaghan PG, Emery P, Østergaard M, Keystone EC, et al: Assessment by MRI of inflammation and damage in rheumatoid arthritis patients with methotrexate inadequate response receiving golimumab: results of the GO-FORWARD trial. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:1968–1974.
31. Genovese MC, Han CH, Keystone EC, Hsia EC et al: Results from the GO-FORWARD Study - Effect of Golimumab on Patient-reported Outcomes in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2012; 39:1185-1191.
32. Guías Argentinas de práctica clínica en el tratamiento de la Artritis Reumatoidea 2008.
33. Greenberg JD, Reed G, Decktor D, et al. A comparative effectiveness study of adalimumab, etanercept and infliximab in biologically naive and switched rheumatoid arthritis patients: results from the US CORRONA registry. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(7) 1134-42
34. Du Pan SM, Dehler S, Ciurea A, et al. Comparison of Drug Retention Rates and Causes of Drug Discontinuation Between Anti-Tumor Necrosis Factor Agents in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheum* 2009; 61 (5) 560–568
35. Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, et al. Direct Comparison of Treatment Responses, Remission Rates, and Drug Adherence in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Adalimumab, Etanercept, or Infliximab. *Arthritis Rheum* 2010; 62(1) 2–32.
36. Curtis JR, Yang S, Chen L, et al. Predicting low disease activity and remission using early treatment response to antitumour necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis: exploratory analyses from the TEMPO trial. *Ann Rheum Dis* 2012 71:206–212.
37. Curtis JR, Luijckens K, Kavanaugh A. Predicting Future Response to Certolizumab Pegol in Rheumatoid Arthritis Patients: Features at 12 Weeks Associated With Low Disease Activity at 1 year. *Arthritis Care Research* 2012; 64 (5): 658–667
38. Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Reserch* 2012; 64(5): 625-639.

39. Weinblatt ME, Schiff MH, Ruderman EM, et al. Efficacy and Safety of Etanercept 50 mg Twice a Week in Patients With Rheumatoid Arthritis Who Had a Suboptimal Response to Etanercept 50 mg Once a Week Arthritis Rheum 2008; 58 (7):1921–1930.
40. Curtis JR, Chen L, Luijckens K, et al. Dose Escalation of Certolizumab Pegol From 200 Mg to 400 Mg Every Other Week Provides No Additional Efficacy in Rheumatoid Arthritis: An Analysis of Individual Patient-Level Data. Arthritis Rheum 2011 63 (8): 2203–2208
41. 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.
42. 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.
43. Sidiropoulos P, Bertsias 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.
44. Blom MK, Fransen W, Kuper J, et al. The Reason for Discontinuation of the First Tumor Necrosis Factor (TNF) Blocking Agent Does Not Influence the Effect of a Second TNF Blocking Agent in Patients with Rheumatoid. Arthritis J Rheumatol 2009;36;2171-2177
45. Sarzi-Puttini Caporali R, Atzeni P, Gorla F, et al. Switching TNF-alpha antagonists in rheumatoid arthritis: The experience of the LORHEN registry. Autoimmunity Reviews 2010 (9)465–469
46. Virkki LM, Valleala H, Takakubo Y, et al Outcomes of switching anti-TNF drugs in rheumatoid arthritis study based on observational data from the Finnish Register of Biological Treatment (ROB-FIN) Clin Rheum 2011; 30 (11):1447-54
47. 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.
48. Blom M, Donders W, den Broeder A, et al. Effectiveness of a Third Tumor Necrosis Factor- α -blocking Agent Compared with Rituximab After Failure of 2 TNF-blocking Agents in Rheumatoid Arthritis. J Rheumatol 2011;38;2355-2361
49. Moetaza M. SOLIMAN, KIMME L, et al. Rituximab or a Second Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy for Rheumatoid Arthritis Patients Who Have Failed Their First Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy? Comparative Analysis From the British Society for Rheumatology Biologics Register. Arthritis Care & Research 2012 64, 8 1108–1115
50. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al: Rituximab for RA Refractory to Anti – TNF. REFLEX Study. Arthritis Rheum 2006;54(9): 2793-2806.
51. Schiff M, Pritchard C, Huffstutter JE, et al. The 6-month safety and efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis who underwent a washout after anti-tumour necrosis factor therapy or were directly switched to abatacept: the ARRIVE trial. Ann Rheum Dis 2009;68:1708–1714
52. Tanaka Y, Hirata S, Nawata M, et al. I. Discontinuation of adalimumab without functional and structural progress after attaining remission in patients with rheumatoid arthritis (an interim report of HONOR study) [abstract]. ACR 2011; #2468

53. Kavanaugh A, Emery P, Fleischman R, et al. Withdrawal of adalimumab in early rheumatoid arthritis patients who attained stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate: results of a phase 4, double-blind, placebocontrolled trial [abstract]. ACR2011;#1699.
54. Detert J, Bastian H, Listing J, et al. Efficacy of an induction therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate monotherapy in recent onset rheumatoid arthritis: an investigator initiated randomized controlled trial [abstract]. ACR2011;#1697.
55. Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T, et al. Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis, RRR (remission induction by remicade in RA) study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1286–1291
56. van den Broek M, Klarenbeek NB, Dirven L, et al. Discontinuation of infliximab and potential predictors of persistent low disease activity in patients with early rheumatoid arthritis and disease activity score-steered therapy: subanalysis of the BeSt study. *Ann Rheum Dis*. 2011Aug;70(8):1389-94
57. Smolen JS, Nash P, Durez P, et al Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2013 Mar 16;381(9870):918-29.
58. Listing J, Strangfeld A, Kary S et al: Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum* 2005; 52:3403-3412.
59. Lane MA, McDonald JR, Zeringue AL, Caplan L, et al: TNF- Antagonist Use and Risk of Hospitalization for Infection in a National Cohort of Veterans With Rheumatoid Arthritis. *Medicine* 2011;90: 139-145
60. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, Dixon WG, FuB, et al: Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology* 2011;50:124–131.
61. Salliot, L. Gossec, A. Ruysse-Witrand, M. Luc, et al: Infections during tumour necrosis factor- blocker therapy for rheumatic diseases in daily practice: a systematic retrospective study of 709 patients. *Rheumatology* 2007;46:327–334.
62. Listing J, Strangfeld A, Kary S, et al: Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum* 2005;52:3403.3412.
63. Segundo reporte de efectos adversos con tratamientos biológicos en Argentina. Informe del registro BIOBADASAR. Sociedad Argentina de Reumatología. Año 2012.
64. 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
65. Kroessen S, Widmer F, Tyndall A. et al: Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti- TNF alfa therapy. *Rheumatology* 2003;42(5)617-621.
66. Calabrese L, Zein N, Vassilopoulos D, et al: Safety of antitumour 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.
67. 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.

68. 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.
69. Vassilopoulos D, Apostolopoulou A, Hadziyannis E, Papatheodoridis GV et al: Long-term safety of anti-TNF treatment in patients with rheumatic diseases and chronic or resolved hepatitis B virus infection. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1352–1355.
70. Charpin C, Guis S, Colson P, Borentain P, et al: Safety of TNF-blocking agents in rheumatic patients with serology suggesting past hepatitis B state: results from a cohort of 21 patients. *Arth Res & Ther* 2009, |11:R179.
71. Chung SJ, Kim JA, Park MC, PARK YB et al: Reactivation of Hepatitis B Viral Infection in Inactive HBsAg Carriers Following Anti-Tumor Necrosis. *The Journal of Rheumatology* 2009; 36:2416-2420.
72. Kim YJ, Bae SCH, Sung YK, Kim TH et al: Possible Reactivation of Potential Hepatitis B Virus Occult Infection by Tumor Necrosis Factor- α Blocker in the Treatment of Rheumatic Diseases. *J Rheumatol* 2010;37:346-350.
73. Urata Y, Uesato R, Tanaka D, Kowatari K, Nitobe T, et al: Prevalence of reactivation of hepatitis B virus replication in rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol* (2011) 21:16–23
74. Lan JL, Chen YM, Hsieh TY, Chen YH et al: Kinetics of viral loads and risk of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B core antibody-positive rheumatoid arthritis patients undergoing anti-tumour necrosis factor alpha therapy. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1719–1725.
75. Pérez-Alvarez R, Díaz-Lagares C, García-Hernández F, Lopez-Roses L, et al: Hepatitis B Virus (HBV) Reactivation in Patients Receiving Tumor Necrosis Factor (TNF)-Targeted Therapy Analysis of 257 Cases. *Medicine* 2011; 90(6): 359-371.
76. Viganò M, Degasperis E, Aghemo A, Lampertico P et al: Anti-TNF drugs in patients with hepatitis B or C virus infection: safety and clinical management. *Expert Opin. Biol. Ther* 2012; 12:193-207
77. 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.
78. Aslanidis S, Vassiliadis T, Pyrasopoulou 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.
79. 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.
80. Cavazzana I, Ceribelli A, Cattaneo R, Franceschini F et al: Treatment with etanercept in six patients with chronic hepatitis C infection and systemic autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews* 2008; 8: 104–106.
81. Ferri C, Ferraccioli G, Ferrari D, Galeazzi M, et al: Safety of Anti-Tumor Necrosis Factor- α Therapy in Patients with Rheumatoid Arthritis and Chronic Hepatitis C Virus Infection. *J Rheumatol* 2008;35:1944-1949.
82. 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.
83. 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.

84. Ting P, Koo JY, et al: Use of etanercept in human immunodeficiency virus (HIV) and acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) patients. *International Journal of Dermatology* 2006, 45, 689–692
85. Cepeda EJ, Williams FM, Ishimori ML, Weisman MH, et al: The use of anti-tumour necrosis factor therapy in HIV-positive individuals with rheumatic disease. *Ann Rheum Dis*. 2008 ;67(5):710-2.
86. Cabrera Villalba SR, Hernández Miguel MV, Sanmartí Sala R, et al: How does one manage patients with rheumatoid arthritis and positive serology to hepatitis B, hepatitis C, human immunodeficiency virus? *Reumatol Clin*. 2011;7(3):203-207
87. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, Allanore Y, et al: Risk of Tuberculosis Is Higher With Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody Therapy Than With Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor Therapy. *Arthritis & rheumatism* 2009 60, 1884–1894.
88. Ponce de Leon D, Acevedo-Vasquez E et al: Attenuated response to purified protein derivative in patients with rheumatoid arthritis: study in a population with a high prevalence of tuberculosis *Ann Rheum Dis* 2005;64:1360–1361.
89. Park JH, Young Seo G, Lee JS, Kim TH et al. Positive Conversion of Tuberculin Skin Test and Performance of Interferon Release Assay to Detect Hidden Tuberculosis Infection During Anti-Tumor Necrosis Factor Agent Trial. *J Rheumatol* 2009;36:2158-2163
90. Fuchs I, Avnon L, Freud T, Abu-Shakra M, et al: Repeated tuberculin skin testing following therapy with TNF-alpha inhibitors. *Clin Rheumatol* 2009 Feb;28(2):167-72
91. Chen DY, Shen GH, Chen YM, Chen HH, et al. Biphasic emergence of active tuberculosis in rheumatoid arthritis patients receiving TNF α inhibitors: the utility of IFN γ assay *Ann Rheum Dis* 2012;71:231–237
92. Chang B, Park HY, Jeon K, Ahn JK, et al: Interferon- γ release assay in the diagnosis of latent tuberculosis infection in arthritis patients treated with tumor necrosis factor antagonists in Korea. *Clin Rheumatol* 2011; 30:1535–1541
93. Hsia EC, Schluger N, Cush JJ, Chaisson RE, et al: Interferon- γ release assay versus tuberculin skin test prior to treatment with golimumab, a human anti-tumor necrosis factor antibody, in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, or ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2012 Jul;64(7):2068-77.
94. Kwakernaak AJ, Houtman PM, Weel JF, Spoorenberg JP, et al: A comparison of an interferon-gamma release assay and tuberculin skin test in refractory inflammatory disease patients screened for latent tuberculosis prior to the initiation of a first tumor necrosis factor α inhibitor. *Clin Rheumatol*. 2011 Apr;30(4):505-10
95. Peña-Sagredo JL, Hernández MV, Fernandez-Llanio N, Giménez-Ubeda E, et al: *Listeria monocytogenes* infection in patients with rheumatic diseases on TNF-alpha antagonist therapy: the Spanish Study Group experience. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2008; 26: 854-859.
96. Garcia-Vidal C, Rodríguez-Fernández S, Teijón S, Esteve M, et al: Risk factors for opportunistic infections in infliximab-treated patients: the importance of screening in prevention. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (2009) 28:331–337
97. Salmon-Ceron D, Tubach F, Lortholary O, Chosidow O, et al: Drug-specific risk of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis* 2011;70:616–623

98. Mariette X, Gottenberg JE, Ravaud P, Combe B, et al: Registries in rheumatoid arthritis and autoimmune diseases: data from the French registries. *Rheumatology* 2011;50:222–229
99. Strangfeld A, Listing J, Herzer P, Liebhaber A, et al: Risk of Herpes Zoster in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Anti–TNF- Agents. *JAMA*. 2009;301(7):737-744
100. Segundo reporte de efectos adversos con tratamientos biológicos en argentina. Informe de registro BIOBADASAR. Sociedad Argentina de Reumatología. Año 2012. ARGENTINA
101. 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.
102. Wallis R, Broder M, Wong J, et al: Granulomatous infections diseases associated with tumor necrosis factor antagonist. *Clin Inf Dis* 2004;38:1261-1265
103. Geraghty EM, Ristow B, Gordon SM, Aronowitz P, et al: Overwhelming Parasitemia with Plasmodium falciparum Infection in a Patient Receiving Infliximab Therapy for Rheumatoid Arthritis. *CID* 2007:44
104. Revuelta Evrard E, García Morales PV, Gallego Flores A, Sánchez Trenado A, et al: Strongyloides stercoralis in a Patient With Rheumatoid Arthritis Undergoing Treatment With Etanercept. *Reumatología Clínica* 2008, 4 (2): 77-79.
105. Kritikos K, Haritatos E, Tsigkos S, Gounari P, et al: An Atypical Presentation of Visceral Leishmaniasis Infection in a Patient With Rheumatoid Arthritis Treated With Infliximab. *J Clin Rheumatol* 2010;16: 38–39.
106. Mertz LE, Blair JE. Coccidioidomycosis in Rheumatology Patients Incidence and Potential Risk Factors. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1111: 343–357 (2007).
107. Dweik M, Baethge BA, Duarte AG, et al: Coccidioidomycosis Pneumonia in a Nonendemic Area Associated with Infliximab. *South Med J* 2007;100: 517-518
108. Narayana N, Gifford R, Giannini P, Casey J, et al: Oral histoplasmosis: an unusual presentation. *Head Neck* 31: 274–277, 2009.
109. Honda H, Kida H, Yoshida M, Tomita T, et al: Recurrent allergic bronchopulmonary aspergillosis in a patient with rheumatoid arthritis treated with etanercept and tocilizumab. *Mod Rheumatol* (2011) 21:660–664
110. Murashima A, Watanabe N, Ozawa N, Saito H et al: Etanercept during pregnancy and lactation in a patient with rheumatoid arthritis: drug levels in maternal serum, cord blood, breast milk and the infant's serum. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1793–1794.
111. Roux C, Brocq O, Breuil V, et al: Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti TNF alpha therapy. *Rheumatology* 2007;46(4):695- 698.
112. Rosner I, Haddad A, Brounan N, et al: Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti TNF alpha therapy. *Rheumatology* 2007;46:1508
113. 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.
114. 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.
115. 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.
116. 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(Suppl11):317.

117. A Oussalah, Bigard MA, Peyrin-Biroulet L. Certolizumab use in pregnancy. *Gut* 2009;58:608
118. Verstappen SM, King Y, Watson KD, Symmons DP, et al: Anti-TNF therapies and pregnancy: outcome of 130 pregnancies in the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2011;70:823–826.
119. Scioscia C, Scioscia M, Anelli MG, Praino E, et al: Intentional etanercept use during pregnancy for maintenance of remission in rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2011; 29: 93-95.
120. Ellerin T, Robin RH, Weinblatt M, et al: Infections and anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Arthritis and Rheum* 2003;48:3013-3022.
121. 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.
122. Salemi S, Picchianti-Diamanti A, Germano V, Donatelli I et al: Influenza vaccine administration in rheumatoid arthritis patients under treatment with TNFalpha blockers: safety and immunogenicity. *Clin Immunol.* 2010 Feb;134(2):113-20
123. Brezinschek HP, Hofstaetter T, Leeb BF, Haindl P, et al: Immunization of patients with rheumatoid arthritis with antitumor necrosis factor alpha therapy and methotrexate. *Curr Opin Rheumatol.* 2008 May;20(3):295-9.
124. Gelinck LB, van der Bijl AE, Beyer WE, Visser LG, et al: The effect of anti-tumour necrosis factor alpha treatment on the antibody response to influenza vaccination. *Ann Rheum Dis.* 2008 May;67(5):713-6
125. Visvanathan S, Keenan GF, Baker DG, Levinson AI, et al: Response to pneumococcal vaccine in patients with early rheumatoid arthritis receiving infliximab plus methotrexate or methotrexate alone. *J Rheumatol.* 2007 May;34(5):952-7.
126. Kaine JL, Kivitz AJ, Birbara C, Luo AY, et al: Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. *J Rheumatol.* 2007 Feb;34(2):272-9
127. 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.
128. Giles JT, 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.
129. Ruysse-Witrand A, Gossec L, Salliot C, Luc M, et al: Complication rates of 127 surgical procedures performed in rheumatic patients receiving tumor necrosis factor alpha blockers. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2007; 25: 430-436.
130. Hirano Y, Kojima T, Kanayama Y, Shioura T, et al: Influences of anti-tumour necrosis factor agents on postoperative recovery in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* (2010) 29:495–500.
131. Gilson M, Gossec L, Mariette X, Gherissi D, et al: Risk factors for total joint arthroplasty infection in patients receiving tumor necrosis factor a-blockers: a case-control study. *Arthritis Research & Therapy* 2010, 12:R145
132. Kawakami K, Ikari K, Kawamura K, Tsukahara S, et al: Complications and features after joint surgery in rheumatoid arthritis patients treated with tumour

- necrosis factor- α blockers: perioperative interruption of tumour necrosis factor- α blockers decreases complications?. *Rheumatology* 2010;49:341–347.
133. Momohara S, Kawakami K, Iwamoto T, Yano K, et al: Prosthetic joint infection after total hip or knee arthroplasty in rheumatoid arthritis patients treated with nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *Mod Rheumatol* (2011) 21:469–475
 134. 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.
 135. 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 α in patients with moderate to severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003; 107: 3133-3140.
 136. Wolfe F, Michaud MS: Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of antitumor necrosis factor therapy. *Am J Med* 2004;116:305-311.
 137. Cole J, Busti A, Kazi S. The incidence of new onset congestive heart failure and heart failure exacerbation in Veteran's affairs patients receiving tumor necrosis factor α antagonists. *Rheumatol Int* (2007) 27:369–373.
 138. Listing J, Strangfeld A, Kekow J, Schneider M, et al: Does Tumor Necrosis Factor Inhibition Promote or Prevent Heart Failure in Patients With Rheumatoid Arthritis? *Listing J. Art & Rheum* Vol. 58, No. 3, March 2008, pp 667–677
 139. Khanna D, Mc Mahon M, Furst D: Safety of tumor necrosis α antagonist. *Drug Safety* 2004;27:307-324.
 140. Taki H, Kawagishi Y, Shinoda K, Hounoki H, et al: Interstitial pneumonitis associated with infliximab therapy without methotrexate treatment. *Rheumatol Int* 2009; (30) 2: 275-6.
 141. Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, Diaz-Lagares C, Pego-Reigosa JM, et al. Interstitial Lung Disease Induced or Exacerbated by TNF-Targeted Therapies: Analysis of 122 Cases. *Semin Arthritis Rheum* 2011; (41) 2: 256-264
 142. Pearce F, Johnson SR, Courtney P. Interstitial lung disease following certolizumab. *Rheumatology* 2012; (51) 3: 578-80
 143. 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
 144. Alsheklee A, Basiri K, Miles JD, Ahmad SA, et al: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with tumor necrosis factor- α antagonists. *Muscle Nerve* 2010, 41 5: 723-7
 145. Kameda T, Dobashi H, Kittaka K, Susaki K, et al: A case of rheumatoid arthritis complicated by demyelination in both cerebral cortex and spinal cord during etanercept therapy. *Mod Rheumatol* 2008; 18 4: 399-402
 146. 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.
 147. Askling J, Forred 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.
 148. 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.
149. 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.
 150. Wolfe F, Michaud K: Biologic Treatment of Rheumatoid Arthritis and the Risk of Malignancy. *Arthritis Rheum* 2007;56(9):2886-2895.
 151. LE Blay P, Mouterde G, Barnetche T, Morel J, et al: Short-term risk of total malignancy and non-melanoma skin cancers with certolizumab and golimumab in patients with rheumatoid arthritis: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol*. 2012 Apr;39(4):712
 152. Keystone EC. Does anti-tumor necrosis factor- α therapy affect risk of serious infection and cancer in patients with rheumatoid arthritis?: a review of long term data. *J Rheumatol*. 2011 Aug;38(8):1552-62.
 153. Thompson A, Rieder SW, Pope JE. Tumor necrosis factor therapy and the risk of serious infection and malignancy in patients with early rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheum*. 2011 Jun;63(6):1479-85.
 154. Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, McIlraith MJ, et al: Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis*. 2013 Apr;72(4):517
 155. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Mercer LK, et al: Influence of anti-tumor necrosis factor therapy on cancer incidence in patients with rheumatoid arthritis who have had a prior malignancy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Care Res*. 2010 Jun ;62
 156. Mariette X, Tubach F, Bagheri H, Bardet M, et al: Lymphoma in patients treated with anti-TNF: results of the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2010 Feb;69(2):400-8.
 157. Pallavicini FB, Caporali R, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, et al: Tumour necrosis factor antagonist therapy and cancer development: analysis of the LORHEN registry. *Autoimmun Rev*. 2010 Jan;9(3):175-80.
 158. Strangfeld A, Hierse F, Rau R, Burmester GR, et al: Risk of incident or recurrent malignancies among patients with rheumatoid arthritis exposed to biologic therapy in the German biologics register RABBIT. *Arthritis Research & Therapy* 2010, 12:R5
 159. Askling J, Baecklund E, Granath F, Geborek P, et al: Anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignant lymphomas: relative risks and time trends in the Swedish Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2009 May;68(5):648-53
 160. Le Blay P, Mouterde G, Barnetche T, Morel J, et al: Risk of malignancy including non-melanoma skin cancers with anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis: meta-analysis of registries and systematic review of long-term extension studies. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 Sep-Oct;30(5):756-64
 161. Harrison MJ, Dixon WG, Watson KD, King Y, et al: Rates of new-onset psoriasis in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumour necrosis factor a therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2009;68:209–215

162. Exarchou SA, Voulgari PV, Markatseli TE, Zioga A, et al: Immune-mediated skin lesions in patients treated with anti-tumour necrosis factor alpha inhibitors. *Scand J Rheumatol* 2009;38:328-331.
163. Collamer AN, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and possible immunopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum*. 2010 Dec;40(3):233-40.
164. Klein RQ, Spivack J, Choate KA. Psoriatic skin lesions induced by certolizumab pegol. *Arch Dermatol*. 2010 Sep;146(9):1055-6
165. Lim L, Fraunfelder F, Rosenbaum J: Do Tumour Necrosis Factor Inhibitors Cause Uveitis? A registry-Based Study. *Arthritis Rheum* 2007;56(10):3248- 3252.
166. 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.
167. Wendling D, Paccou J, Berthelot JM, Flipo RM, et al: New onset of uveitis during anti-tumor necrosis factor treatment for rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 2011 Dec;41(3):503-10

Rituximab

Dra. Verónica Bellomio.
Servicio de Reumatología, Hospital A.C.Padilla. Tucumán.

Agentes Biológicos Rituximab

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 ó 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 deber 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.

AGENTES BIOLOGICOS II

“RITUXIMAB

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}.

METODOLOGIA

RITUXIMAB

Estrategia de búsqueda (hasta 2007)

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

Estrategia de búsqueda para actualización (2007-2012)

La búsqueda bibliográfica se realizó mediante una “Comprehensive search” (búsqueda exhaustiva): electrónica en

1: Pubmed,

2: Web of Knowledge (current contents)

3: Cochrane.

Se realizó posteriormente, búsqueda manual mediante revisión de citas de meta-análisis y revisiones sistemáticas para detectar estudios potencialmente elegibles, no indexados en las bases de datos. Además, se seleccionó “literatura gris”, es decir, literatura no publicada, en lo referente a la industria, gobierno, conferencias, sociedades médicas, investigaciones de expertos, fundaciones, etc. También se buscaron citas en LILACS y Revista Argentina de Reumatología.

Los resultados de la búsqueda electrónica, se volcaron en un software de manejo de referencias (endnote) y de ahí a un Access para la selección de referencias.

SELECCIÓN DE ESTUDIOS:

Del total de 289 abstracts ingresados en Access, se excluyeron 224: 62 por outcome de no interés, 12 revisiones no sistemáticas o cartas al editor, 31 casos reportados o serie de casos, 21 con intervenciones que no evaluaban Rituximab, 55 trabajos que estudiaban patologías diferentes de Artritis Reumatoidea, 20 guías/inseguros y 23 abstracts duplicados.

Se incluyeron 65 para análisis de los textos completos, de los cuales, se eliminaron 20.

De los 45 textos relevantes analizados se obtuvieron las siguientes conclusiones, principalmente de 27 con Nivel de evidencia I-II y III.

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

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 500mg. 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.

Eficacia

La mayoría de los pacientes incluidos en los estudios presentaban al menos enfermedad moderadamente activa: DAS 28 \geq 3.2 , CDAI > 10 o SDAI >11 de inicio ^{5,6}. Los primeros estudios controlados con RTX incluyeron un número bajo de pacientes FR (-) con respuestas diferentes: el estudio fase III (REFLEX) mostró eficacia en este grupo de pacientes, mientras que el estudio fase II (DANCER) 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 seronegativos ⁷⁻¹². Nivel de Evidencia II, Recomendación C. El menor n° de anti TNF previos, títulos elevados de anti-CCP y PCR, factor reumatoideo positivo y elevación de IgG ayudan a seleccionar los mejores candidatos a RTX (predictores de respuesta terapéutica)¹³⁻¹⁵. Nivel de Evidencia I-III.

RTX asociado a MTX mejoró la actividad inflamatoria, clase funcional y calidad de vida comparado con RTX monoterapia ³. Nivel de Evidencia I

La eficacia clínica de RTX evaluada a través de ACR 20/50/70 y DAS 28, fue comparable a la mejoría de calidad de vida evaluada por HAQ, SF-36 e índice de Fatiga ⁷. Nivel de Evidencia I

El 33% de los pacientes mantuvo la respuesta ACR 20 a las 104 semanas. de seguimiento ⁴. Nivel de Evidencia II

Aunque está aprobado para pacientes con AR refractaria a anti-TNF α , RTX también fue efectivo en pacientes con AR activa refractaria a una o más DMAR ^{3,5,10}. Nivel de Evidencia I . También mostró eficacia en pacientes con AR temprana sin MTX previo, como primer DMAR (estudio IMAGE)¹⁶ mejorando HAQ, SF 36, FACIT y PGA, comparado con MTX, y estos PRO's tuvieron buena correlación con la mejoría de DAS28, ACR 20, 50 y 70, tanto en dosis de 500mg como de 1000 mg. Hallazgos similares con buena

respuesta funcional a ambas dosis de RTX se describen en las extensiones del DANCER¹⁷ y REFLEX¹⁸. Nivel de Evidencia I

Si bien las dosis de RTX de 500 mg (en 2 infusiones) y las de 1000 mg (en 2 infusiones) tuvieron similar respuesta EULAR y ACR comparadas con placebo, la dosis de 1000 mg logró mayor frecuencia de respuesta ACR 70^{5, 19-21}. Nivel de Evidencia I. No existen estudios que comparen la respuesta terapéutica de RTX con otro agente biológico.

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 1º infusión^{5,10}. El uso de prednisona oral no tuvo efecto sobre las reacciones adversas durante la 2º infusión. Nivel de Evidencia I

El uso de ciclofosfamida asociada a RTX no produjo aumento en la eficacia³. Nivel de Evidencia I- Recomendación E. Rituximab se usa en forma concomitante a MTX, pero en el estudio colaborativo europeo CERRERA, el uso de leflunomida en lugar de MTX, no sólo fue seguro sino que se presentó además, como un predictor de buena respuesta terapéutica²². Nivel de Evidencia III.

Progresión radiológica

El estudio REFLEX, en pacientes con agentes biológicos previos, había demostrado retraso en la progresión del daño articular (evaluado por score Sharp modificado) a las 54 semanas de seguimiento^{6,23}. Nivel de Evidencia I. Del mismo modo, la extensión de dicho estudio²⁴, en un análisis post-hoc, confirmó la inhibición del daño estructural con RTX a las 104 semanas (2 años) de seguimiento.

En el estudio IMAGE (pacientes naive de MTX) también se evaluó la progresión radiológica a las 52 semanas²⁵ y a las 104 semanas²⁶ y se encontró significativa

reducción en la rama de pacientes tratados con 2 dosis de 1000 mg de RTX comparados con la rama MTX. La progresión del daño estructural no fue diferente a MTX en pacientes con 2 dosis de 500 mg de Rituximab. 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 CD20 ²⁷. Nivel de Evidencia IV

La medición de anticuerpos humanos anti-quiméricos (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) ²⁸. El paciente NO respondedor al primer curso de RTX, no responde a los siguientes²⁹. Nivel de Evidencia IV, Recomendación C

Un estudio abierto del 2007, evaluó 1039 pacientes (de 3 cohortes: IIb de Edwards, DANCER y REFLEX) 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) y demostró respuesta clínica sostenida sin incremento de

eventos adversos³⁰. Se recomienda entonces la evaluación de la respuesta terapéutica a las 24 semanas de la infusión.

En 2010, 3 estudios fase III (SERENE³¹, MIRROR³² y SUNRISE³³) evaluaron la eficacia de reinfusiones de RTX en diferentes dosis (2 x 500 mg o 2 x 1000 mg), con o sin anti-TNF previos, siempre a partir de la semana 24 de la primera infusión. En todos los casos los pacientes con cursos repetidos presentaron mayor frecuencia de respuesta ACR 20 a la semana 24 y 48, y comparable seguridad tanto en dosis de 500 mg como de 1000 mg. En general los pacientes no retratados presentan mayor riesgo de pérdida de eficacia a RTX. El aumento del número de infusiones no aumenta el riesgo de eventos adversos. Nivel de Evidencia I

Ya que se ha observado que hasta un 20% de pacientes mantienen respuesta ACR 50 dos años después de la primera infusión⁴, los pacientes que permanecen con buena respuesta no deben ser retratados hasta que presenten recaída Grado de recomendación C . Sin embargo, un análisis retrospectivo de 4 estudios con reinfusiones, comparó pacientes en 2 regímenes de tratamiento: aquellos bajo el régimen "Treat to Target" con reinfusión a las 24 semanas y aquellos con reinfusiones a demanda, según actividad de la AR. Los pacientes en el régimen "Treat to Target" llegaron con mayor frecuencia a la 5ª reinfusión, con mayor eficacia, menor tasa de abandonos por falta de respuesta y similares eventos adversos³⁴. Nivel de Evidencia III.

Seguridad

El evento adverso más frecuente es la reacción de hipersensibilidad durante la infusión, siendo más común durante la primera de ellas (15-29%) 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

Un análisis observacional de 9 estudios controlados y 2 extensiones, con 2578 pacientes, 133 con más de 5 cursos de RTX, mostró que sólo el 5% suspendió por evento adverso (EA), 2% por EA serio, que las infecciones más frecuentes fueron las neumonías y que éstas no aumentaban con nuevos cursos de RTX³⁵. Sin embargo, infecciones serias fueron más frecuentes con dosis de 1000 mg comparadas con placebo ⁵. Nivel de Evidencia I.

Estudios controlados con RTX no describieron infecciones oportunistas ni TBC, por lo cual los pacientes no requieren chequeo con PPD previa al tratamiento ^{3,5,6,10,35,36}. Diferentes meta-análisis confirmaron que RTX no aumenta la incidencia de infecciones ni el riesgo de tumores. ^{37, 21, 19.}

Hepatitis virales

No existe evidencia sobre las consecuencias del tratamiento con RTX en pacientes con AR y hepatitis B o C.

Se han descrito reactivaciones fatales de hepatitis B a pesar de la profilaxis con lamivudine ^{38, 39}.

RTX fue utilizado con buena respuesta en pacientes con hepatitis C y se encuentra indicado incluso como tratamiento de rescate en crioglobulinemia ^{40,41}.

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 caso de tener serología positiva para virus B. Nivel de Evidencia V, Recomendación C

Embarazo

No existen estudios sobre RTX en pacientes embarazadas con AR. La mayoría de los casos descritos en la literatura corresponden a pacientes hemato-oncológicas u otras enfermedades del tejido conectivo y en ninguna de ellas se describieron complicaciones materno-fetales como consecuencia del uso del RTX ⁴²⁻⁴⁴..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) ⁴⁵. Sin embargo, no se recomienda utilizar RTX durante el embarazo y lactancia en mujeres con AR. Nivel de Evidencia V, Recomendación E

Vacunación

Actualmente existen 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 contraindica su uso^{46,47}. Grado de recomendación C. La sugerencia general es vacunar antes de la infusión con RTX, ya que afecta los títulos de IgG post vacunación^{48,49}. Nivel de Evidencia I

En AR se aplican las recomendaciones de oncología ¹⁰: 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

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. Lal P, Su Z, Holweg C, Silverman G, Schwartzman S., Kellman A, et al: Rituximab inhibits structural joint damage in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3681-91.
14. Narváez J, Díaz-Torné C, Ruiz JM, Hernández MV, Torrente-Segarra V, Ros S, et al: Predictors of response to rituximab in patients with active

- rheumatoid arthritis and inadequate response to anti-TNF agents or traditional DMARDs. *Clin Exp Rheum* 2011; 29: 991-7.
15. Sellam J, Hendel-Chavez H, Rouanet S, Abbed K, Combe B, Le Loet X, et al: B Cell Activation Biomarkers as Predictive Factors for the Response to Rituximab in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2011; 63 (4): 933-8.
 16. Rigby W, Ferraccioli G, Greenwald M, Zazueta-Montiel B, Fleischmann R, Wassenberg S, et al. *Arthritis Care Res* 2011; 63 (5): 711–20
 17. Mease P, Revicki DA, Szechinski JI, Greenwald M, Kivitz A, Barile-Fabris S 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 (1): 20-30
 18. Keystone E, Burmester R, Furie R, Loveless JE, Emery P, Kremer J, et al. Improvement in Patient-Reported Outcomes in a Rituximab Trial in Patients With Severe Rheumatoid Arthritis Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy. *Arthritis Rheum* 2008; 59 (6): 785-93.
 19. Volkmann E, Agrawal H, Maranian P and Furst D. Rituximab for Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Clin Med Insig Ther* 2010; 2 (3): 749-60
 20. Hernandez-Cruz B, Miriam Garcia-Arias M, Rafael Ariza Ariza R y Emilio Martin Mola EM. Rituximab en artritis reumatoide: una revision sistematica de eficacia y seguridad. *Reumatol Clin* 2011; 7 (5): 314-22.
 21. Lee YH, Bae S, Song GG. The efficacy and safety of rituximab for the treatment of active rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatol Int* 2011; 31 (11): 1493-9.

22. Chatzidionysiou K, Elisabeth Lie E, Evgeny Nasonov E, Lukina G, Hetland M, Tarp U, et al. Effectiveness of disease-modifying antirheumatic drug co-therapy with methotrexate and leflunomide in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients: results of a 1-year follow-up study from the CERERRA collaboration. *Ann Rheum Dis* 2012; 71 (3): 374-7.
23. 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* 2009; 68 (2): 216-21.
24. Cohen S, Keystone E, Genovese M, Emery P, Peterfy CG, Tak PP, et al. Continued inhibition of structural damage over 2 years in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in combination with methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (6): 1158-61.
25. Tak PP, Rigby WF, Rubbert-Roth A, Peterfy CG, van Vollenhoven RF, Stohl W, et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (1): 39-46
26. Tak PP, Rigby W, Rubbert-Roth A, Peterfy C, van Vollenhoven RF, Stohl W, et al. Sustained inhibition of progressive joint damage with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: 2-year results from the randomised controlled trial IMAGE. *Ann Rheum Dis* 2012; 71 (3): 351-7
27. 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.
28. Cohen SB: Updates from B cells trials: Efficacy. *J Rheumatol* 2006;33 Suppl 77:12-17.

29. Thurlings RM, Vos K, Gerlag DM, and Tak PP. Disease Activity–Guided Rituximab Therapy in Rheumatoid Arthritis. The Effects of Re-Treatment in Initial Nonresponders Versus Initial Responders. *Arthritis Rheum* 2008; 58 (12): 3657-64
30. 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.
31. P Emery,¹ A Deodhar,² W F Rigby,³ J D Isaacs,⁴ B Combe,⁵ A J Racewicz, et al. Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naïve with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX iNadequate rEsponders (SERENE). *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (9): 1629-35
32. Rubbert-Roth A, Tak PP, Zerbini C, Tremblay JL, Carreño L, Armstrong G, et al. Efficacy and safety of various repeat treatment dosing regimens of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: results of a Phase III randomized study (MIRROR). *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49 (9): 1683-93.
33. Mease PJ, Cohen S, Gaylis NB, Chubick A, Kaell A, Greenwald M, et al. Efficacy and Safety of Retreatment in Patients with Rheumatoid Arthritis with Previous Inadequate Response to Tumor Necrosis Factor Inhibitors: Results from the SUNRISE Trial. *J Rheumatol* 2010; 37 (5): 917-27
34. Emery P, Mease PJ, Rubbert-Roth A, Curtis JR, Muller-Ladner U, Gaylis NB, et al. Retreatment with rituximab based on a treatment-to target approach provides better disease control than treatment as needed in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective pooled analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50 (12): 2223-32.

35. van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO, Keystone EC, Fleischman R, Furst DE, et al. Longterm Safety of Patients Receiving Rituximab in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *J Rheumatol* 2010; 37 (3): 558-67.
36. Kimby E: Tolerability and safety of rituximab (MabThera). *Cancer Treat Rev* 2005; 31:456-473.
37. Lopez-Olivo MA, Tayar JH, Martinez-Lopez JA, Pollono E, Polo Cueto J, Gonzales-Crespo MR, et al. Risk of Malignancies in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Biologic Therapy. A Meta-analysis. *JAMA* 2012; 308 (9): 898-908
38. 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.
39. 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.
40. 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
41. 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.
42. 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.

43. 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.
44. 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.
45. Lockshin MD: Treating rheumatic diseases in pregnancy: do's and don'ts. *Ann rheum Dis* 2006; 65(Suppl III):iii58-iii60.
46. Gelinck LB, Teng YK, Rimmelzwaan GF, van den Bemt BJJ, 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
47. Oren S, Mandelboim M, Braun-Moscovici Y, Paran D, Ablin J, Litinsky I, et al: Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis patients: the effect of rituximab on the humoral response. *Ann Rheum Dis*. 2008 Jul; 67(7): 937-41.
48. Bingham III CO, Looney RJ, Deodhar A, Halsey N, Greenwald M, Coddling C, et al. Immunization Responses in Rheumatoid Arthritis Patients Treated With Rituximab. Results From a Controlled Clinical Trial. *Arthritis Rheum* 2010; 62 (1): 64-74.
49. van Assen S, Holvast A, Benne C, Posthumus MD, van Leeuwen MA, Voskuyl AE, et al. Humoral Responses After Influenza Vaccination Are Severely Reduced in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Rituximab. *Arthritis Rheum* 2010; 62 (1): 75-81

Abatacept

Dra. Maria Josefina Molina.
Consultorios de Medicina Integral.
Yerba Buena, Tucuman

Agentes Biológicos Abatacept

Resumen

- **Abatacept** es una proteína humana recombinante que bloquea la señal coestimuladora 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 o por vía subcutánea una vez por semana; 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).
- A largo plazo (2 a 5 años) mantiene eficacia clínica, inhibición de progresión radiológica, con buen perfil de seguridad
- **Abatacept SC** tiene la misma indicación que abatacept EV.
- **Dosis:** 125 mg/semanal SC
- Se demostró la NO inferioridad de abatacept SC en relación a abatacept EV
- Tiene similar perfil de seguridad a abatacept EV
- Presenta leve inmunogenicidad que no afecta eficacia ni seguridad

AGENTES BIOLÓGICOS II

“ABATACEPT: ACTUALIZACIÓN”

Estrategia de búsqueda (hasta el 2008)

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 meta-análisis
 - 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**, se orientó la búsqueda 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 meta-análisis 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

Estrategia de búsqueda 2008 al 2013:

La búsqueda bibliográfica se realizó mediante una “Comprehensive search” (búsqueda exhaustiva) electrónica en:

1. Pubmed
2. Web of Knowledge (current contents)
3. Cochrane.

Se realizó posteriormente, búsqueda manual mediante revisión de citas de meta-análisis y revisiones sistemáticas para detectar estudios potencialmente elegibles, no indexados en las bases de datos. Además, se seleccionó “literatura gris”, es decir, literatura no publicada, en lo referente a la industria, gobierno, conferencias, sociedades médicas, investigaciones de expertos, fundaciones, etc. Así como también en LILACS y Revista Argentina de Reumatología.

Los resultados de la búsqueda electrónica, se volcaron en un software de manejo de referencias (endnote) y de ahí a un Access para la selección de referencias.

SELECCIÓN DE ESTUDIOS:

Del total de 287 abstracts ingresados en Access, se excluyeron 206. Noventa y uno por outcome de no interés, 80 revisiones no sistemáticas, 17 casos reportados o serie de casos, 9 experimentos en no humanos, 7 guías, 1 carta y 1 abstract duplicado.

Se incluyeron 80 para análisis de los textos completos, de los cuales, se eliminaron 14.

De los sesenta y seis textos relevantes analizados se obtuvieron conclusiones.

Las principales conclusiones se obtuvieron de aquellos estudios con evidencia I-II y de los consensos de expertos publicados previamente (Nivel de Evidencia V) (3-10).

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 B ¹⁻³.

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)³.

La segunda señal está caracterizada por la unión de CD80/86 de la célula presentadora de antígenos con CD28 del LT ⁴. En la respuesta inmune normal, la activación del LT está regulada por el receptor antígeno-4 del LT citotóxico (CTLA-4) con alta avidéz por CD80 o CD86 ligando que se unen al CD28 del LT ⁴. 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-4Ig 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 u otros DMARs, o a agentes anti-TNF- α . Se puede utilizar como tratamiento solo o combinado con DMAR⁵⁻⁸. Nivel de evidencia I

Recientemente abatacept fue aprobado por ANMAT en formulación subcutánea (la misma fue aprobada por FDA en 2011) con la misma indicación que para abatacept endovenoso.

Presentación, dosis e intervalos de administración

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

La dosis recomendada es 10mg/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.

Abatacept subcutáneo (SC) se presenta en jeringa prellenada de 1 ml = 125 mg.

La dosis recomendada es 125 mg/semanal SC en todos los rangos de peso investigados⁹. En esta dosis fija, se alcanzaron concentraciones séricas terapéuticas (en >90% de pacientes) comparables al régimen EV, en todos los rangos de peso^{9,10}.

Una única dosis de abatacept EV, 10 mg/kg, puede ser administrada el día 1 del tratamiento con abatacept SC como dosis de carga. Sin embargo, un reciente análisis *post hoc* de los estudios ACQUIRE y AMPLE (con y sin carga EV, respectivamente) y otros dos estudios, ALLOW y ACCOMPANY, con y sin carga EV respectivamente, evidenciaron comparables respuestas en ACR20, HAQ-DI y mejoría del DAS28-CRP a los 6 meses, a la vez, que no hubo compromiso de cinética en los pacientes que no recibieron abatacept en carga EV¹¹⁻¹⁵. Nivel de evidencia I

ABATACEPT EV

Eficacia

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 año⁵⁻⁸. Nivel de evidencia I Además permite alcanzar bajos niveles de actividad de la enfermedad en un alto porcentaje de pacientes (DAS28 ≤ 3.2)^{5-8,16}. Nivel de evidencia I A sí mismo, estos datos fueron comprobados en varias extensiones abiertas a largo plazo (2, 3 y 5 años)^{5,17-23}. Nivel de evidencia III Estos datos son corroborados por un meta-análisis de varios estudios de abatacept²³. Nivel de evidencia I

Abatacept combinado con MTX demostró mejoría en eficacia clínica (respuestas ACR-50 y remisión por DAS8) y en scores de HAQ-DI comparable a otros agentes biológicos: anti-TNF (infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumab pegol y golimumab) en pacientes con AR^{24,25}. 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 SF36 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 adversos²⁶.

En una extensión abierta a largo plazo de este estudio, los pacientes en tratamiento con Infliximab pasaron a recibir abatacept. Se observó que al cabo de 2 años de seguimiento, los pacientes en abatacept desde el inicio mantuvieron la eficacia, mientras el cambio directo de infliximab a abatacept mejoró la eficacia, no presentó incremento en los eventos adversos y fue bien tolerado. La seguridad fue similar que en el estudio doble ciego²⁷. Nivel de evidencia III

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-DI²⁷. 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^{5,-8, 28,29}. 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 físico²⁶. Nivel de evidencia III De estos pacientes, cuatrocientos cuarenta completaron 3 años de seguimiento, durante los cuales se mantuvo la mejoría clínica, función física medida por HAQ-DI y calidad de vida²⁹. Así como, se observó mayor inhibición en la progresión radiológica cuando se comparó los 3 años vs. 2 años con buen perfil de seguridad²⁹.

Nivel de evidencia III

Li y col. evaluaron la participación en actividades diarias de pacientes con falla terapéutica a algún anti-TNF o a MTX de dos estudios randomizados (estudios ATTAIN y AIM, respectivamente) quienes recibieron abatacept EV. Concluyeron que abatacept mejora significativamente la participación en actividades diarias y ésta ganancia de actividad se relaciona con mejoría clínica, funcional y de calidad de vida³⁰. Nivel de evidencia I

En dos extensiones abiertas a 2 y 5 años del estudio ATTAIN, así como en otro estudio abierto a largo plazo (5 años), todos los pacientes que originalmente recibieron placebo al cambiar a abatacept mantuvieron la eficacia clínica (respuestas ACR, baja actividad y remisión por DAS28-CRP), la mejoría en la función física por HAQ-DI, la calidad de vida, disminuyeron el dolor, la fatiga y los problemas del sueño^{5,23-26}. La incidencia general de eventos adversos serios, infecciones, infecciones serias, neoplasias malignas y eventos autoinmunes no aumentaron con respecto a los períodos doble ciego^{5,25-30}. Nivel de evidencia III Otro estudio, demostró aceptable seguridad y eficacia clínica en pacientes con switch directo de anti-TNF a abatacept³¹. Nivel de evidencia III

Por otro lado, abatacept más MTX mostró ser más efectivo y disminuir significativamente la progresión radiológica en pacientes con AR temprana. Esto se evidenció en un estudio randomizado (estudio AGREE) donde al año, estos pacientes alcanzaron una mayor proporción de remisión y presentaron menor progresión radiológica comparada con MTX solo. El perfil de seguridad fue comparable en ambos grupos⁸². Nivel de evidencia I Estos datos fueron corroborados en una extensión abierta de este estudio a 2 años de seguimiento³³. 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 adhesión molecul-1 (ICAM-1) a los 6 meses, y la misma es sostenida durante año³⁴.

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 erosiones⁶. 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 seguimiento²⁶⁻³². Nivel de evidencia III

En la extensión abierta a 3 años del estudio AIM, se observó una progresiva reducción en el daño estructural, significativamente mayor durante el tercer año en comparación con el segundo año de seguimiento¹⁹. Nivel de evidencia III

Por otro lado, el estudio ADJUST, un estudio exploratorio, fase II, randomizado, doble ciego, placebo controlado evaluó pacientes con artritis indiferenciada y artritis reumatoidea muy temprana, demostró inhibición en el daño estructural tanto en radiografías como en resonancia magnética nuclear de carpos que se mantuvo luego de 6 meses de suspendido abatacept. Además, evidenció que después de suspender el tratamiento los niveles de anti-CCP disminuyeron a los 6 y 12 meses³⁶. Nivel de evidencia II

Seguridad

No es recomendado su uso en combinación con otros agentes biológicos: etanercept, infliximab, adalimumab o anakinra^{5,15,32}. 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^{5-9,30}. Un meta-análisis evaluó 7 estudios de abatacept randomizados, doble ciego con 5 extensiones a largo plazo y uno abierto, evidenciando que abatacept EV tiene aceptable perfil de seguridad, es bien tolerado y no encontraron asociación entre inmunogenicidad y eventos adversos³⁵. Nivel de evidencia I

Los eventos adversos más frecuentes son: cefalea, infecciones de vías respiratorias altas(principalmente nasofaringitis y neumonía), infección urinaria, dolor

musculoesquelético, náuseas, vómitos y diarrea^{55-58, 81, 82, 86-88}. Las reacciones durante la infusión son, principalmente, cefalea y sudoración de leve a moderada intensidad³⁰⁻³⁶. En varios seguimientos abiertos a largo plazo (2 a 5 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 placebo^{26,28,38}. Nivel de evidencia III

Infecciones

La mayoría de los procesos infecciosos observados en pacientes tratados con abatacept fueron leves, principalmente infecciones respiratorias altas^{5-8, 31-36-38}. Las infecciones serias consistieron en casos aislados de celulitis, abscesos intestinales, bursitis infecciosa, neumonía y pielonefritis. Pero al comparar varios estudios de abatacept con rituximab o anakinra en pacientes con AR, abatacept no demostró incremento en la frecuencia de infecciones serias⁹⁰. Nivel de evidencia II La presencia de infecciones serias se asoció más frecuentemente a tratamiento combinado de abatacept con otros agentes biológicos^{5, 37, 40}.

Simon TA y col, demostraron una incidencia infecciones que requirieron hospitalización de 3.05/100 pacientes/año principalmente por neumonías, con muy escasa incidencia de TBC al evaluar 7 estudios clínicos de abatacept⁴¹. Nivel de evidencia I

Durante las extensiones abiertas de varios estudios randomizados, la frecuencia de infecciones e infecciones serias no fue superior a la observada durante los períodos doble ciegos²⁸⁻³⁴. Nivel de evidencia III

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 VA pesar de no existir evidencia, la FDA menciona ciertas infecciones con especial interés como aspergillosis, 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 pulmón³⁹⁻⁴⁵.

Nivel de evidencia I Un estudio observacional de 7 estudios de abatacept evidenció la presencia de 5 casos de linfoma, además de 13 cánceres de pulmón, 7 de mama y 2 de colon, pero la frecuencia de neoplasias malignas no superó la esperada para otros cohortes de pacientes con AR tratados con drogas modificadoras de enfermedad (DMARs) y la población general⁹². Nivel de evidencia III

Por otra parte, un meta-análisis de terapia biológica en pacientes con AR, evidenció que el uso de estos agentes no está asociado a mayor riesgo de neoplasias malignas comparados con DMARs⁴⁴ Nivel de evidencia I

Todos los estudios de seguimiento a largo plazo (2 a 5 años) evidenciaron comparable frecuencia de neoplasias que durante los períodos a doble ciego³⁶⁻⁵⁰. 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 escamosas⁵⁰. Nivel de evidencia II

Enfermedades autoinmunes

En el seguimiento a dos a 5 años de pacientes tratados con abatacept con o sin MTX, se describieron síntomas o desórdenes autoinmunes, principalmente psoriasis, vasculitis, queratoconjuntivitis sicca, eritema nodoso, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico (LES) y hepatitis autoinmune. Todos fueron de intensidad leve o moderada, excepto un paciente cuyo LES fue considerado severo al momento del diagnóstico³³⁻⁵².

Nivel de evidencia III

ABATACEPT SC

Eficacia clínica

Abatacept SC en monoterapia o combinado con MTX presenta comparable mejoría clínica y funcional que abatacept SC con similar perfil de seguridad (94 Genovese MC, et al. A&R 2011 ACQUIRE)⁹⁵⁻⁹⁷. Nivel de evidencia I

El estudio ACQUIRE (fase IIIb, doble ciego randomizado) demostró la no inferioridad de abatacept SC vs. EV, comparando eficacia, seguridad, farmacocineses e inmunogenicidad en pacientes con AR resistentes a MTX. Ambos grupos alcanzaron respuesta ACR20 a los 6 meses, soportado por el análisis de IT (intención de tratar), además, se observó mejoría en la actividad de la enfermedad (comparable frecuencia de remisión y baja actividad por DAS28-CRP) y en la función física. El perfil de seguridad fue comparable en ambos grupos de tratamiento. Los eventos adversos más frecuentes fueron cefalea, nasofaringitis, infección del trato respiratorio superior, diarrea y náusea. Discontinuaron por eventos adversos serios 1.1% vs. 1.9% en abatacept SC y EV, respectivamente. La frecuencia de infecciones fue similar en ambos grupos y no se observaron infecciones oportunistas. Tres pacientes en abatacept SC presentaron neoplasias malignas (2 carcinomas de células basales y 1 linfoma de células B) que no fue superior a abatacept

EV. Los pacientes presentaron baja inmunogenicidad sin afectar la eficacia ni se relacionó con mayores eventos adversos⁹⁴. Nivel de evidencia I

Las reacciones infusionales y en el sitio de la inyección fueron similares en pacientes tratados con abatacept SC vs. EV, principalmente de intensidad leve: prurito, eritema y hematoma⁹⁴. Nivel de evidencia I

A su vez, Keystone y col. evidenciaron que el cambio de abatacept EV mensual por largo plazo (≥ 4 años) a una dosis fija de 125 mg/sema SC es seguro, bien tolerado, con alto porcentaje de retención ($>90\%$), mantuvo la eficacia clínica y funcional y tuvo bajo riesgo de inmunogenicidad a los 12 meses de tratamiento⁹⁶. Nivel de evidencia III

En varias extensiones a largo plazo (estudio ACQUIRE, estudio ACCOMPANY y estudio ATTUNE) a la eficacia clínica se mantuvo en pacientes tratados con abatacept SC⁹⁴⁻⁹⁶.

Nivel de evidencia III

Eficacia comparable con otro agente biológico

Recientemente, el estudio AMPLE demostró la no inferioridad de abatacept SC vs. adalimumab. Después de 1 año de seguimiento, los pacientes en tratamiento con abatacept SC alcanzaron comparable proporción de respuestas ACR50, ACR70, remisión y baja actividad y función física. Así mismo, presentaron similar cinética, seguridad e inhibición de progresión radiológica que el grupo adalimumab⁹⁸. Nivel de evidencia I

Progresión radiológica

El estudio AMPLE, es el primero que evalúa daño estructural en pacientes con AR tratados con abatacept SC, demostrando inhibición de progresión radiológica similar al grupo adalimumab⁹⁸. Nivel de evidencia I

Seguridad

El perfil de seguridad (eventos adversos, eventos adversos serios, infecciones, neoplasias malignas y eventos autoinmunes) observado en pacientes con AR tratados con abatacept SC es comparable a aquellos que reciben abatacept EV⁹⁴⁻⁹⁷. Nivel de evidencia I

Los eventos adversos más frecuentes son cefalea, nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior, diarrea y náuseas.

La frecuencia de discontinuación por eventos adversos serios fue ligeramente menor en el grupo abatacept SC⁹⁴. Nivel de evidencia I

Infecciones

Las infecciones generalmente, son de leves a moderadas y principalmente infección respiratoria alta y urinaria. Las infecciones serias casos aislados de neumonía, gastroenteritis, celulitis e infección urinaria^{94, 96, 98}. Nivel de evidencia I

En el estudio ACQUIRE, no se observaron infecciones oportunistas, incluyendo TBC⁹⁴.

Neoplasias

El riesgo de desarrollar neoplasias malignas es similar en pacientes tratados con abatacept SC vs. EV⁹⁴. Nivel de evidencia I

Las más frecuentes fueron carcinoma de células basales, mama y carcinoma de células escamosas de piel.

Eventos autoinmunes

Los eventos autoinmunes son reportados en $\leq 1\%$ de pacientes tratados con abatacept tanto SC como EV y son de intensidad leve a moderada. El evento autoinmune más frecuente es psoriasis, mientras que eritema nodoso, epiescleritis, uveítis y síndrome de Sjögren pueden presentarse menos frecuentemente⁹⁴. Nivel de evidencia I

Reacciones en el sitio de la inyección

Las reacciones en el sitio de la inyección son eritema, dolor local, prurito y hematoma y todas son de intensidad leve^{50,51}. Nivel de evidencia I

Inmunogenicidad

Abatacept SC genera baja frecuencia de inmunogenicidad, por lo general transitoria, leve y no parece afectar eficacia clínica ni seguridad⁵²⁻⁵⁴. Nivel de evidencia I

Al comparar abatacept SC vs. adalimumab, se demostró que la seguridad fue comparable en ambos tratamientos. La frecuencia de infecciones, neoplasias malignas y eventos autoinmunes fue similar en ambas terapias biológicas. Sin embargo, pacientes tratados con adalimumab presentaron mayores reacciones en el sitio de la inyección y mayor presencia de autoanticuerpos. Por otro lado, a pesar de que el rango de discontinuación por eventos adversos y eventos adversos serios fue bajo en ambos grupos, los pacientes tratados con abatacept SC experimentaron mayor rango de discontinuación⁵⁴. Nivel de evidencia I

Consideraciones especiales sobre abatacept:

Hepatitis B y C

En una revisión de expertos recomienda el screening para hepatitis B previo a la administración de abatacept, pero la seguridad del uso de este agente biológico en tales pacientes no fue establecida hasta la fecha⁵². Nivel de evidencia V

A su vez, un estudio retrospectivo de 8 pacientes con AR y hepatitis B crónica determinó que el empleo de abatacept parece ser seguro y eficaz si estos pacientes reciben concomitante, al inicio de la terapia biológica, profilaxis antiviral⁵⁵. Nivel de evidencia IV

No hay evidencia de las consecuencias de la utilización de abatacept en personas con hepatitis C ni enfermedades desmielinizantes.

Embarazo y lactancia

No hay evidencia en humanos. Sin embargo, abatacept no está recomendado en embarazo y lactancia, es categoría C por FDA. Pacientes (mujeres y varones) que van a recibir terapia con abatacept deberán discontinuar la misma y usar métodos contraceptivos efectivos durante las 18 semanas antes de planear el embarazo^{54,55}. Nivel de evidencia IV

Vacunación

Un reciente estudio de pacientes con enfermedades reumáticas (AR, espondilitis anquilosante, enfermedad mixta del tejido conectivo y vasculitis) evidenció un fuerte efecto negativo de abatacept sobre la respuesta de la vacunación de influenza A/H1N1. Por lo tanto, estos pacientes deberían recibir esta vacuna antes de iniciar tratamiento con abatacept⁵⁵. Nivel de evidencia IV

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

50. Choy EH, Panayi GS: Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2001;344:907-916.
51. Goldring SR, Gravallese EM: Pathogenesis of bone erosions in rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheumatol 2000;12:195-199.

52. Goronzy JJ, Weyand CM: T-cell regulation in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:212-217.
53. Lenschow DJ, Walunas TL, Bluestone JA: CD28/B7 system of T cell costimulation. *Ann Rev Immunol* 1996;14:233-258.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. Kremer JM, Dougados M, Emery P, Durez P, Sibilia 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.
59. Corbo M, Valencia X, Raymond R, Summerill R, Agrawal S, Townsend R, et al. Subcutaneous administration of abatacept in patients with rheumatoid arthritis: Pharmacokinetics, safety and immunogenicity. *Ann Rheum Dis* 2009;68:S574.

60. Murthy B, Gao L, Yin J, et al. Pharmacokinetics of subcutaneous abatacept support a fixed dosing regimen in adult patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(Suppl 3):FRI0347.
61. Schiff M, Alten R, Weinblatt M, et al. Weekly subcutaneous abatacept confers comparable onset of treatment response and magnitude of efficacy improvement over 6 months when administered with or without an intravenous abatacept loading dose. *Arthritis Rheum* 2012;64(Suppl):S1076.
62. Nash P, Ludivico C, Delaet I, et al. Improvements in disease activity and physical function in patients with RA receiving subcutaneous abatacept in the presence or absence of an initial IV loading dose. *Ann Rheum Dis* 2011;70:SAT0287.
63. Nash P, Ludivico C, Delaet I, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of subcutaneous abatacept in patients with rheumatoid arthritis, with or without and intravenous (IV) loading dose. *Arthritis Rheum* 2011;63:S151.
64. Murthy B, Gao L, Vakkalagadda B, et al. Clinical pharmacokinetics of subcutaneous abatacept in the presence or absence of an intravenous loading of dose in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(Suppl3):SAT0284
65. Kaine J, Glasdstein G, Strusberg I, Robles M, Louw I, Gujrathi S, et al. Evaluation of abatacept administered subcutaneously in adults with active rheumatoid arthritis: impact of withdrawal and reintroduction on immunogenicity, efficacy and safety (Phase IIIb ALLOW study). *Ann Rheum Dis* 2012;71:38-44.
66. Schiff M. Subcutaneous abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52:986-997. doi:10.1093/rheumatology/ket018
67. Schiff M, Keiserman M, Coddling C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S, et al: Efficacy and safety of abatacept or infliximab versus placebo in ATTEST: a phase III, multi-center, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with

- rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1096 – 1103.
68. Schiff M, Keiserman M, Coddling C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S, et al. Clinical response and tolerability to abatacept in patients with rheumatoid arthritis previously treated with infliximab or abatacept: open-label extension of the ATTEST Study. *Ann Rheum Dis* 2011;70:2003-2007.
69. Kremer JM, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, Szechinsky J, Westhovens R, et al. Long-term safety, efficacy and inhibition of radiographic progression with abatacept treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: 3 years results from the AIM trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1826-1830.
70. Genovese MC, Schiff M, Luggen M, Becker J-C, Aranda R, Teng J, et al. Efficacy and safety of the selective co-stimulation modulator abatacept following 2 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-tumor necrosis factor therapy. *Ann Rheum Dis* 2008;67:547-554.
71. Genovese MC, Schiff M, Luggen M, Le Bars M, Aranda R, Elegbe A, et al. Longterm safety and efficacy of abatacept through 5 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitor therapy. *J Rheumatol* 2012;39:1546-1554.
72. Westhovens R, Kremer JM, Moreland LW, Emery P, Russell S, Li T, et al. Safety and efficacy of the selective costimulation modulator abatacept in patients with rheumatoid arthritis receiving background methotrexate: A 5-year extended phase IIB study. *J Rheumatol* 2009;36:736-742.
73. Maxwell LJ, Singh JA. Abatacept for rheumatoid arthritis: A Cochrane Systematic Review. *J Rheumatol* 2010;37:234-245.

74. Guyot P, Taylor P, Christensen R, Pericleous L, Poncet C, Lebmeier M, et al. Abatacept with methotrexate versus other biologic agents in treatment of patients with rheumatoid arthritis despite methotrexate: a network meta-analysis. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R204.
75. Guyot P, Taylor PC, Christensen R, Pericleous L, Drost P, Eugelshoven I, et al. Indirect treatment comparison of abatacept with methotrexate versus other biologic agents for active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy in the United Kingdom. *J Rheumatol* 2012;39:1198-1206.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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 Rheu Dis* 2007;66:189-194.

80. Li T, Wells G, Westhovens R, Emery P, Becker JC, Tugwell P. Improvements in participation in usual daily activities in patients with rheumatoid arthritis treated with abatacept. *Value Health* 2011;14:361-370.
81. Schiff M, Pritchard S, Huffstutter JE, Rodríguez-Valverde V, Durez P, Zhou X, et al. The 6-month safety and efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis who underwent a washout after anti-tumour necrosis factor therapy or were directly switched to abatacept: the ARRIVE trial. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1708-1714.
82. Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, Nayiager S, Wollenhaup J, Durez P, et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis and poor prognosis factors. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1870-1877.
83. Bathon J, Robles M, Ximenes AC, Nayiager S, Wollenhaupt J, Durez P, et al. Sustained disease remission and inhibition of radiographic progression in methotrexate-naïve patients with rheumatoid arthritis and poor prognostic factors treated with abatacept: 2 years outcomes. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1949-1956.
84. 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.
85. 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* 2008;67:1084-1089.
86. Emery P, Durez P, Dougados M, Legerton CW, Becker J-C, Vratsanos G, et al. Impact of T-cell costimulation modulation in patients with undifferentiated inflammatory arthritis or very early rheumatoid arthritis: a clinical and imaging study of abatacept (the ADJUST trial). *Ann Rheum Dis* 2010;69:510-516.

87. 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.
88. 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.
89. Kraishi M, Russell A, Olszynski WP. Safety profile of abatacept in rheumatoid arthritis: A review. *Clin Ther* 2010;32:1855-1870.
90. Salliot C, Dougados M, Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomized placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2009;68:25-32.
91. Simon TA, Askling J, Lacaille D, Franklin J, Wolfe F, Covucci A, et al. Infections requiring hospitalization in the abatacept clinical development program: an epidemiological assessment. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R67.
92. Simon TA, Smitten AL, Franklin J, Askling J, Lacaille, Wolfe F, et al. Malignancies in the rheumatoid arthritis abatacept clinical development programme: an epidemiological assessment. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1819-1826.
93. López-Olivo MA, Tayar JH, Martínez-López JA, Pollono EN, Polo Cueto J, González-Crespo MR, et al. Risk of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic therapy. A Meta-analysis. *JAMA* 2012;308:898-908.
94. Genovese MC, Covarrubias A, Leon G, Mysler E, Keiserman M, Valente R, et al. Subcutaneous abatacept versus intravenous abatacept. A phase IIIb noninferiority

- study in patients with and inadequate response to methotrexate. *Arthritis Rheum* 2011;63:2854-1864.
95. Nash P, Nayiager S, Genovese MC, Kivitz AJ, Oelke K, Ludivico C, et al. Immunogenicity, safety, and efficacy of abatacept administered subcutaneously with or without background methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: results from a phase III, international, multicenter, parallel-arm, open-label study. *Arthritis Care Res* 2013; 65:718-728.
96. Keystone EC, Kremer JM, Russell A, Box J, Abud-Mendoza C, Garza Elizondo M, et al. Abatacept in subjects who switch from intravenous to subcutaneous therapy: results from the phase IIIb ATTUNE study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:857-861.
97. Kaine J, Gladstein G, Strusberg I, Robles M, Lown I, Gujrathi S, et al. Evaluation of abatacept administered subcutaneously in adults with active rheumatoid arthritis: impact of withdrawal and reintroduction on immunogenicity, efficacy and safety (Phase IIIb ALLOW study). *Ann Rheum Dis* 2012;71:38-44.
98. Weinblatt ME, Schiff M, Valente R, van der Hiejde D, Citera G, Zhao C, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis. Findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis Rheum* 2013;65:28-38.
99. Carroll MB. The impact of biologic response modifiers on hepatitis B virus infection. *Expert Opin Biol Ther* 2011;11:533-544.
100. Kim PS, Ho GY, Prete PE, Furst DE. Safety and efficacy of abatacept in eight rheumatoid arthritis patients with chronic hepatitis B. *Arthritis Care Res* 2012;64:1265-1268.

101. Gogia M, Furst DE. Rheumatoid arthritis and pregnancy: Disease activity, pregnancy outcomes, and treatment options during pregnancy and lactation. *Drug Dev Res* 2011;72:689-702.
102. Makol A, Wright K, Amin S. Rheumatoid arthritis and pregnancy. *Drugs* 2011;71:1973-1987.
103. Østensen M, Förger F. Management of RA medications in pregnant patients. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5:382-390.
104. Partlett R, Roussou E. The treatment of rheumatoid arthritis during pregnancy. *Rheumatol Int* 2011;31:445-449.
105. Adler S, Krivine A, Weix J, Rozenberg F, Launay O, Huesler J et al. Protective effect of A/H1N1 vaccination in immune-mediated disease – a prospectively controlled vaccination study. *Rheumatology* 2012;51:695-700.

Tocilizumab

Dr. Fernando Dal Pra
Sección Reumatología, Instituto de Rehabilitación
Psicofísica
Buenos Aires

Dr. Hernán Maldonado Ficco,
Sección Reumatología, Instituto de Rehabilitación
Psicofísica
Buenos Aires

Tocilizumab

El Tocilizumab (TCZ) es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante dirigido contra el receptor humano de la interleukina 6 (IL-6). TCZ está indicado en combinación con metotrexato (MTX) para el tratamiento de la AR activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a un tratamiento previo con uno o más drogas modificadoras de la enfermedad (DMARs) o con antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF). En estos pacientes TCZ puede ser administrado como monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento con MTX es inadecuado.

La dosis recomendada es de 8 mg/kg de peso corporal por infusión intravenosa, a pasar en una hora, siendo la dosis mínima para adultos de 480 mg y la máxima de 800mg mientras que los intervalos entre infusiones deben ser de 4 semanas.

La dosis recomendada es de 8 mg/kg de peso corporal por infusión intravenosa, a pasar en una hora, siendo la dosis mínima para adultos de 480 mg y la máxima de 800mg mientras que los intervalos entre infusiones deben ser de 4 semanas.

Los eventos adversos más comunes incluyeron infecciones, elevación de enzimas hepáticas, cefaleas y reacciones durante la infusión.

La perforación gastrointestinal ocurrió con una frecuencia de 0.18/100 pacientes-año, (12) y la misma sería inferior que la frecuencia de perforaciones gastrointestinales de pacientes tratados con corticoides (0.39/100 pacientes-año)

Se recomienda en los pacientes que reciban TCZ monitoreo clínico, de laboratorio y radiológico (para evaluar la progresión del daño). En la práctica diaria las transaminasas pueden medirse antes de cada infusión durante los 3 primeros meses (4 primeras infusiones) y luego si no existen alteraciones cada 3 meses.

Agentes biológicos: Tocilizumab

El Tocilizumab (TCZ) es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante dirigido contra el receptor humano de la interleukina 6 (IL-6), que se suministra a los pacientes por vía endovenosa².

Estrategia de la búsqueda

Se realizó una revisión sistemática en la literatura con la siguiente estrategia de búsqueda: “((((("rheumatoid arthritis") OR arthritis, rheumatoid[MeSH Major Topic])) OR ("arthritis") AND "rheumatoid")) AND (((tocilizumab[All Fields] OR tocilizumab'[All Fields] OR tocilizumab's[All Fields]) OR ("atlizumab"[Supplementary Concept] OR "atlizumab"[All Fields]) OR ("tocilizumab"[Supplementary Concept] OR "tocilizumab"[All Fields] OR "actemra"[All Fields]))”. De la misma se seleccionaron nuevos artículos sobre la base de la actualización de 2011 de las Guías Argentinas de Práctica Clínica en el Tratamiento de la Artritis Reumatoidea.

Se obtuvieron 111 artículos (Pubmed 75, Cochrane 36).

Se descartaron 92 artículos:

- **29 por búsqueda duplicada.**
- **50 por título/abstract.**
- **13 por ser revisiones sistemáticas o análisis post-hoc de estudios controlados previos que no aportaron nuevos datos relevantes.**

Se incluyeron 19 artículos más 3 artículos por aporte propio, que se publicaron posteriormente al momento de realizada la búsqueda.

Indicaciones

TCZ está indicado en combinación con metotrexato (MTX) para el tratamiento de la AR activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a un tratamiento previo con uno o más drogas modificadoras de la enfermedad (DMARs) o con antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF). En estos pacientes TCZ puede ser administrado como monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento con MTX es inadecuado (Disposición de ANMAT N° 5468).

Dosis e intervalos recomendados

La dosis recomendada es de 8 mg/kg de peso corporal por infusión intravenosa, a pasar en una hora, siendo la dosis mínima para adultos de 480 mg y la máxima de 800mg mientras que los intervalos entre infusiones deben ser de 4 semanas.

Eficacia

Se seleccionaron estudios fase III.

Estudio	Métodos	Pacientes	Tratamiento	Desenlace	NE
SAMURAI ⁵	Doble ciego controlado, aleatorizado, multicéntrico, duración 52 semanas	306 AR < 5 años duración (105 TCZ 8/mg/kg, 145 PBO)	DMARs o TCZ 8/mg/kg	ACR20,50,70, Score Sharp –vdH. TCZ eficaz en falla a DMARS y disminuye progresión radiológica	I
OPTION ⁴	Doble ciego controlado, aleatorizado,	623 (214 TCZ 4mg/kg, 205 TCZ	MTX + (PBO o TCZ 4mg/kg o	ACR20,50,70, FACIT, SF36, HAQ. TCZ eficaz en falla a	I

	duración 24 semanas	8mg/kg, 204 PBO)	TCZ 8 mg/kg)	DMARS	
TOWARD ⁵	Doble ciego controlado, aleatorizado, multicéntrico, duración 24 semanas	1220 (802 TCZ 8mg/kg, 414 PBO)	DMARS +PBO o DMARS + TCZ 8mg/kg	ACR20,50,70, DAS28, HAQ, FACIT, SF36, Seguridad. TCZ eficaz en falla a DMARS	I
RADIATE ⁶	Doble ciego controlado, aleatorizado, duración 24 semanas	499 (163 TCZ 4mg/kg, 175 8mg/kg, 161 PBO)	MTX + (PBO o TCZ 4mg/kg o TCZ 8mg/kg)	ACR20,50,70, HAQ, DAS28. TCZ eficaz en falla a anti-TNF	I
AMBITION ⁷	Doble ciego, duración 24 semanas	673 (265 TCZ 8mg/kg, 259 MTX)	MTX TCZ 8 mg Placebo + TCZ	ACR20,50,70, DAS28, remisión por DAS28, HAQ. Monoterapia con TCZ mayor tasa de respuesta ACR20,50,70 que monoterapia con MTX	I
SATORI ⁸	Doble ciego controlado, aleatorizado, multicéntrico, duración 24 semanas	125 (61 TCZ 8mg/kg, 64 PBO)	TCZ 8mg/kg + PBO o MTX + PBO	ACR20,50,70, DAS28, VEGF. TCZ eficaz en falla a DMARS	I
LITHE ⁹	Doble ciego controlado, aleatorizado, multicéntrico, duración 52 semanas	1196 (398 TCZ 8mg/kg, 399 TCZ 4mg/kg, 393 MTX)	MTX + (TCZ 8mg/kg o TCZ 4mg/kg o PBO)	ACR20,50,70, remisión por DAS28, HAQ, daño radiológico. TCZ eficaz en falla a DMARS y disminuye progresión radiológica	I
ACT-RAY ¹⁷	Doble ciego, aleatorizado, controlado, multicéntrico. Resultados a 24 semanas	556 pacientes. (TCZ + MTX 279, TCZ + PBO 277)	TCZ 8 mg/Kg + MTX vs TCZ 8 mg/Kg + PBO	Remisión por DAS28. TCZ + MTX no fue superior a TCZ + PBO en porcentaje de remisión por DAS28.	I
ADACTA ¹⁸	Estudio multicéntrico, controlado, aleatorizado, doble ciego, 24 semanas	325 pacientes. (163 TCZ VS 162 ADA)	TCZ 8 mg/Kg + PBO VS ADA 40 mg + PBO.	Cambios en el DAS28. Cambio medio en DAS28 fue mayor en TCZ que en ADA. Más pacientes en TCZ tuvieron aumento del LDL, TGP y reducción de plaquetas y neutrófilos	I

NE: Nivel de Evidencia

TCZ: Tocilizumab

MTX: Metotrexato

PBO: Placebo

FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue

VEGF: Vascular Endotelial Growth Factor

Adicionalmente dos estudios observacionales, abiertos, no aleatorizados sobre pacientes no seleccionados de la práctica habitual tratados con tocilizumab 8 mg/kg, a 24 semanas

(TAMARA¹⁹) y 52 semanas (REACTION²⁰), demostraron resultados similares en cuanto a eficacia y seguridad respecto a los estudios controlados aleatorizados. Nivel de evidencia III.

Seguridad

Los eventos adversos más comunes incluyeron infecciones, enfermedades gastrointestinales, cefaleas y reacciones durante la infusión. (12)

Las infecciones serias ocurrieron más frecuentemente en la monoterapia con TCZ comparada con la monoterapia con MTX. Las más comunes fueron: neumonía, infección urinaria, diverticulitis y celulitis. Las infecciones fatales fueron raras en el orden de 0,13 eventos por 100 personas. (12)

La perforación gastrointestinal ocurrió con una frecuencia de 0.18/100 pacientes-año, (12) y la misma sería inferior que la frecuencia de perforaciones gastrointestinales de pacientes tratados con corticoides (0.39/100 pacientes-año)²¹. Nivel Evidencia IV.

El aumento de enzimas hepáticas fue dosis dependiente y alcanzó su pico máximo dentro de las dos semanas luego de la infusión. Fue más pronunciado cuando se administró en forma combinada con MTX, pero en la mayoría de los casos retornó al nivel basal durante el seguimiento.

Las reacciones adversas durante la infusión incluyeron hipertensión arterial, cefalea, prurito o erupción cutánea ocurriendo dentro de las 24 hs post-infusión. Generalmente fueron transitorias y de intensidad leve. Las reacciones anafilácticas ocurrieron en el 0,2% de los pacientes con TCZ.

En los estudios controlados la neutropenia con cifras menores a 2000/mm³ se observaron en el 16 a 39% de los pacientes que recibieron TCZ 8 mg/kg siendo de proporciones mayores que en el grupo control. En la mayoría de los casos se caracterizaron por ser leves y no asociados a riesgo de infección. La neutropenia con cifras menores a 500 mm³ fue extremadamente rara excepto en el estudio RADIATE en el que se observó en el 1,5 % y en pacientes que habían fracasado a terapias con antagonistas del TNF. El cuadro neutropénico se desarrolló dentro de las 4 a 8 semanas del inicio del tratamiento.

También se ha descrito trombocitopenia con cifras menores a 100000/mm³ en el grupo TCZ versus el grupo control pero no se ha asociado a eventos con sangrado.

Los datos clínicos son insuficientes hasta la fecha para evaluar la incidencia de neoplasias en la terapia con TCZ.

Incrementos en los niveles de colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos se han descrito y coincidieron con la disminución de los parámetros inflamatorios, tales como la PCR (11) Sin embargo, el índice aterogénico permaneció constante. No hubo asociación directa entre los niveles lipídicos elevados y la incidencia de enfermedad cardiovascular, pero se requieren estudios prospectivos a largo plazo con puntos finales cardiovasculares para arribar a alguna conclusión definitiva.

Estudios de seguimiento a largo plazo que incluyeron 12293 pacientes-año de 5 estudios fase III (OPTION, TOWARD, RADIATE, AMBITION, LITHE) y extensiones (GROWTH95, GROWTH96, y la extensión del estudio LITHE), no identificaron nuevas señales en cuanto a la seguridad, siendo las infecciones el evento adverso más frecuente, y con una incidencia de infecciones serias de 4.5 cada 100 pacientes-año²².

Cirugía

La vida media y persistencia del TCZ es de 4 semanas después de la infusión, por lo que los expertos recomiendan suspender TCZ 4 semanas antes de la cirugía siempre y

cuando no requiera 5 vidas medias (70 días) en caso de cirugía contaminada. Nivel de Evidencia V

Embarazo y mujeres en edad fértil

En mujeres en edad de procrear se sugiere la anticoncepción. Se establece que 3 meses de suspensión constituyen un intervalo razonable para permitir la concepción debido a que el 97,5% de la droga es eliminada a los tres meses de suspendida(12). Es desconocido el efecto de TCZ sobre la espermatogénesis por lo tanto los hombres deberían adoptar también la precaución de no embarazarse a su pareja y suspender TCZ al menos 3 meses antes de la concepción.

No existen estudios sobre la administración de TCZ en pacientes embarazadas con AR, por lo tanto no se recomienda su utilización. Nivel de Evidencia V

Vacunación

Existen escasos datos en la literatura sobre vacunación en pacientes con AR tratados con TCZ.

Las vacunas inactivadas pueden administrarse durante la terapia con TCZ. A pesar de ello la producción de anticuerpos en respuesta a la inmunización profiláctica puede estar alterada. (13, 14, 15, 16)

Las vacunas a virus vivos atenuados idealmente deberían administrarse 4 semanas antes de comenzar el tratamiento y estarían contraindicadas en pacientes que reciben TCZ.

Si se requiere una vacuna a virus vivos atenuados en pacientes con TCZ se deberá suspender el tratamiento 70 días antes (5 vidas media de la droga) y el intervalo recomendado para recomenzar el tratamiento sería de 4 semanas.

Nivel de Evidencia V

Monitoreo

Se recomienda en los pacientes que reciban TCZ monitoreo clínico, de laboratorio y radiológico.

En la práctica diaria las transaminasas pueden medirse antes de cada infusión durante los 3 primeros meses (4 primeras infusiones) y luego si no existen alteraciones cada 3 meses.

Monitoreo de enzimas hepáticas ALT y AST.

Valor de laboratorio	Acción
> 1-3 x límite superior del rango de normalidad (LSN) mayor o igual a 3 meses (infusiones) monitorear con intervalos no mayor de 1 mes	Modificar la dosis del metotrexato concomitante, si corresponde y drogas hepatotóxicas. Si los aumentos se mantienen en este rango, disminuir la dosis de TCZ a 4 mg/kg o interrumpirla hasta que los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) se hayan normalizado. Reiniciar con 4 u 8 mg/kg, según sea adecuado clínicamente.

>3-5 x LSN (confirmado al repetir la prueba) monitorear cada 15 días	Interrumpir la dosis de TCZ hasta que los valores sean <3 x LSN. Cuando los valores alcancen <3 x LSN, reiniciar TCZ a una dosis de 4 u 8 mg/kg. Si los incrementos siguen siendo >3 x LSN, discontinuar TCZ.
>5 x LSN	Discontinuar TCZ.

TCZ incrementa el riesgo de neutropenia recomendándose el monitoreo de neutrófilos cada 4 a 8 semanas y en los pacientes que experimenten un recuento menor que 500 células se sugiere discontinuar la medicación.

Manejo del paciente con neutropenia (< de 2000/mm³) y plaquetopenia (<150000) durante el tratamiento con TCZ para AR.(13)

Valor de laboratorio	Acción
Neutrófilos >1000/mm ³ y Plaquetas > 100000	Mantener la dosis Monitorear recuento celular cada 15 días.
Neutrófilos 500-1000/ mm ³ Plaquetas 50000 a 100000/mm ³	Interrumpir la dosis deTCZ Monitorear recuento celular cada 15 días. Recomenzar TCZ a dosis de 4 mg/kg cuando los neutrófilos estén en 1000/mm ³ y las plaquetas en 100000. Incrementar la dosis a 8 mg/kg, si resulta adecuado clínicamente.
Neutrófilos < de 500/mm ³ Plaquetas < 50000/mm ³	Discontinuar TCZ Monitorear recuento celular una vez por semana. Recomenzar TCZ a dosis de 4 mg/kg cuando los neutrófilos estén en 1000/mm ³ y las plaquetas en 100000. Incrementar la dosis a 8 mg/kg, si resulta adecuado clínicamente.

Bibliografía

1. Ministerio de Salud . Secretaria de Políticas. Regulación e Institutos. ANMAT. Disposición N° 5468. Buenos Aires. 23 de Octubre de 2009.
2. Oldfield V., Dhillon S and Plosker G. Tocilizumab: A review of its use in the management of Rheumatoid Arthritis. *Drugs* 2009, 69 (5): 609-623.
3. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor—Evidence of clinical and radiographic benefit from an X-ray reader-blinded randomized controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1162–1167.
4. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 987–997.
5. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the Tocilizumab in Combination with Traditional Disease-modifying Antirheumatic Drug Therapy Study. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2968–2980.
6. Emery P, Keystone E, Tony HP, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF biologics: results from a 24-week multicentre randomised placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:1516–1523.
7. Jones G, Sebba A, Gu J, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(1): 88-96.
8. Norihiro Nishimoto, Nobuyuki Miyasaka, Kazuhiko Yamamoto, et al. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod Rheumatol* 2009; 19(1): 12–19.
9. Kremer JL, Blanco R, Brzosko M, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate at 1 year: The LITHE study. *Arthritis Rheum* 2010; 19. [Epub ahead of print]
10. Singh J., Beg S., Lopez Olivo MA. Tocilizumab for rheumatoid arthritis. *Cochrane database of systematic reviews*, Issue 10, 2010.

11. Schafer JA, Kjesbo NK, Gleason PP. Formulary review of 2 new biologic agents: tocilizumab for rheumatoid arthritis and ustekinumab for plaque psoriasis. *J Manag Care Pharm* 2010; 16(6): 402-16.
12. Nurmohamed M T. Newer biologicals agents in the treatment of rheumatoid arthritis: Do the benefits outweigh the risks? *Drugs* 2009; 69: 2035-2043.
13. Pham T, Claudepierre P, Constantin A, et al. Tocilizumab: therapy and safety management. *Joint Bone Spine* 2010; 77 Suppl 1: S3-100.
14. Ravikumar R, Anolik J, Looney RJ. Vaccine responses in patients with rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2007; 9: 407-415.
15. Tsuru T, Suzaki M, Yoshio N et al. Immune response to influenza vaccine in patients during the treatment with tocilizumab – comparison with conventional DMARDs and TNF inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 (Suppl 2): 339.
16. Tsuru T, Terao K, Suzaki M et al. Immune Response to Pneumococcal Vaccine in Patients with Rheumatoid Arthritis under IL-6 Receptor Inhibition Therapy with Tocilizumab. *Arthritis Rheum* 2007; 56(suppl 9): S423.
17. Dougados M, Kissel K, Sheeran T, et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24 week symptomatic and structural results from a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 43-50.
18. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase IV trial. Published on-line March 18 2013 www.thelancet.com.
19. Burmester GR, Feist E, Kelner H, et al. Effectiveness and safety of the interleukin 6-receptor antagonist tocilizumab after 4 and 24 weeks in patients with active rheumatoid arthritis: the first phase IIIb real-life study (TAMARA). *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 755-759.
20. Takeuchi T, Tanaka Y, Amano K, et al. Clinical, radiological and functional effectiveness of tocilizumab for rheumatoid arthritis patients. REACTION 52-week study. *Rheumatology* 2011; 50: 1908-1915.
21. Gout T, Ostor AJ, Nisar MK. Lower gastrointestinal perforation in rheumatoid arthritis patients treated with conventional DMARDs or tocilizumab: a systematic literature review. *Clin Rheumatol* 2011; 30: 1471-1474.
22. Genovese NC, Rubbert-Roth A, Smolen JS, et al. Longterm safety and efficacy of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: A cumulative analysis of up to 4.6 years of exposure. *J Rheumatol* 2013; 40: 4

Biosimilares

Dr. Rafael Chaparro del Moral.
Servicio de Reumatología, Hospital Dr. E. Tornú.

Buenos Aires

Dr. Christian Alfredo Waimann
Hospital DrHector Cura, Olavarria
Buenos Aires

Biofármacos y biosimilares

Introducción:

El desarrollo de medicamentos biológicos para el tratamiento de la artritis reumatoidea ha mejorado significativamente su pronóstico.(1)

El vencimiento de las patentes de medicamentos biológicos innovadores, la mayor inversión en la industria de la biotecnología y la necesidad de los sistemas de salud y gobiernos en reducir costos, han promovido el interés en la producción e ingreso al mercado de medicamentos biológicos similares, también conocidos como biosimilares. (2, 3)

Se ha cuestionado si los biosimilares conferirán idénticas funciones biológicas, eficacia y toxicidad que el medicamento biológico de referencia a corto y largo plazo. En particular, debido a la complejidad en la manufactura de copias de estas moléculas. (3, 4)

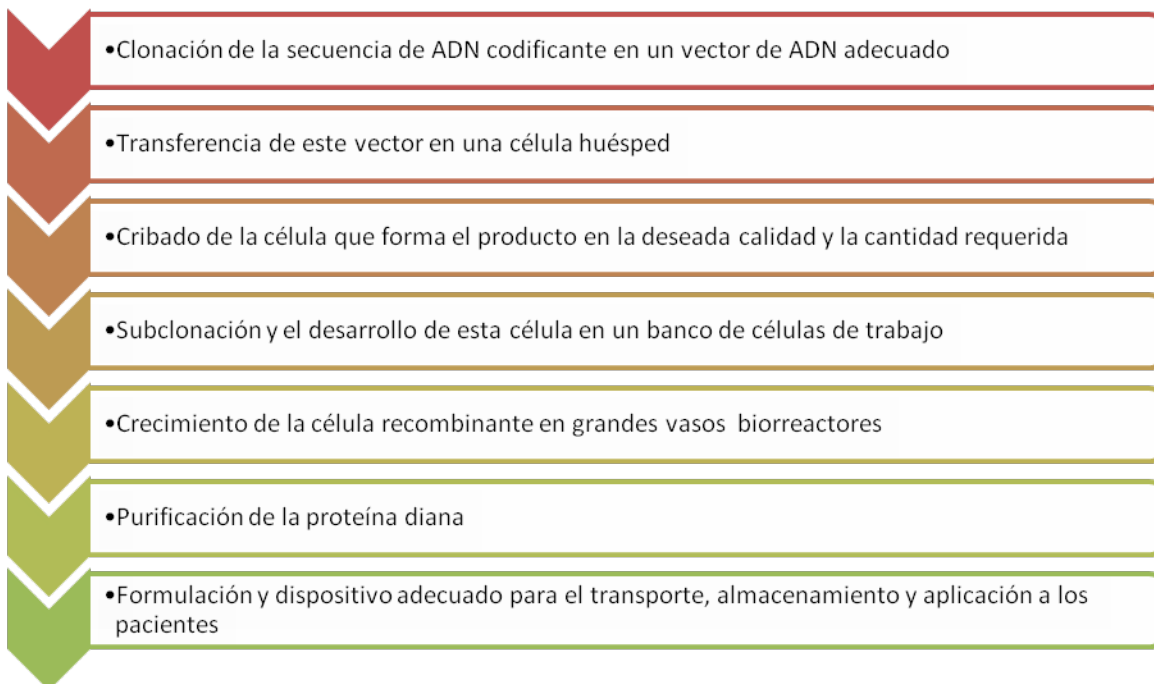
¿Qué es un medicamento biológico o producto bioterapéutico?

Los productos biológicos son predominantemente grandes proteínas recombinantes producidas o aisladas a partir de sistemas vivos. En un sentido más amplio, los medicamentos biológicos han sido definidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como: *“Medicamentos obtenidos a partir de microorganismos, sangre u otros tejidos vivientes, cuyo proceso de manufactura incluye uno de los siguientes elementos: crecimiento de microorganismos, cepas en diferentes tipos de sustrato, uso de células eucariotas, sustancias biológicas extraídas de tejidos, incluyendo tejidos humanos, animales o de plantas, y también productos obtenidos a través de ADN recombinante o tecnología de hibridoma, y la propagación de microorganismos en embriones o animales, entre otros”*. Dentro de los productos biológicos se incluyen: vacunas, alérgenos, antígenos, hormonas, citocinas, enzimas, derivados de sangre y plasma humanos, suero

inmunológico, inmunoglobulinas monoclonales, anticuerpos, productos de fermentación y reactivos utilizados para diagnóstico in vitro.(5)

Si bien representan una gran diversidad de productos, tienen dos denominadores comunes: origen biológico y complejidad estructural. Debido a esto, su proceso de producción resulta mucho más complejo (Gráfico 1), traduciéndose en generación de impurezas, sustancias relacionadas a la droga y cambios postraduccionales (glicosilación, metilación, oxidación, etc).(3, 6)

Gráfico 1. Proceso (simplificado) de producción de una droga biológica.



¿Qué es un medicamento biológico similar, producto bioterapéutico similar o biosimilar?

Un biosimilar ha sido definido por la OMS y la Unión Europea como: *“Un producto bioterapéutico el cual es similar en términos de calidad, seguridad y eficacia a un producto bioterapéutico de referencia ya comercializado”* (5, 7-9). La FDA lo define como *“un producto biológico que es altamente similar a un producto bioterapéutico de referencia a pesar de pequeñas diferencias en componentes clínicamente inactivos y que no muestra diferencias clínicamente relevantes en términos de seguridad, pureza y potencia”*.(10)

En términos prácticos un biosimilar es un agente biológico que ha demostrado ser similar o **COMPARABLE** a la medicación original en términos de eficacia, seguridad y calidad del producto, habiendo sido esto demostrado por **EJERCICIOS COMPARATIVOS RIGUROSOS**. Un biosimilar **NUNCA PUEDE SER IDENTICO** a la medicación biológica original, **PERO SI CONSIDERADO SIMILAR LUEGO DE HABER CUMPLIDO CON LOS EJERCICIOS DE COMPARACION RIGUROSA**. Aquellas drogas biológicas que posean estructura similar a una droga de referencia, pero que no hayan completado los ejercicios comparativos requeridos, no gozan de los beneficios regulatorios aplicables a los biosimilares (eliminación o salto de diferentes pasos en el desarrollo de la droga), debiendo cumplir todos los requisitos correspondientes a una droga biológica de referencia u original, para su aprobación.(5, 7-9)

Al hablar de biosimilares, hay diferentes conceptos importantes que deben conocerse (4, 5):

- **Medicamento genéricos:** productos de estructura simple. Son una copia química exacta de la molécula original, por lo cual **son consideradas IDÉNTICAS** a la

droga original, del punto de vista de su estructura y perfil terapéutico. Para su comparación con las drogas de referencia, métodos fisicoquímicos y ensayos de bioequivalencia resultan suficientes.

- **Biológico de segunda generación o producto bioterapéutico mejorado.** Los *productos biofarmacéuticos de segunda generación* son moléculas con una estructura química diferente de los medicamentos biológicos de referencia, modificados para mejorar los atributos funcionales conservando el mecanismo de acción. Los *bio-mejorados* son proteínas recombinantes que se encuentran dentro de la misma clase que un producto biofarmacéutico pero que han sido mejorados con respecto al original. En el caso de los anticuerpos los *bio-mejorados* actúan sobre el mismo epítipo que el anticuerpo comercializado pero han sido diseñados para tener mejores propiedades. Estos productos biofarmacéuticos no son considerados biosimilares.
- **Pseudo-biosimilar o intención de copia de una droga biológica:** Productos biológicos con estructura similar a un medicamento biológico de referencia, pero que **NO HAN REALIZADO Y APROBADO LOS EJERCICIOS COMPARATIVOS RIGUROSOS, POR LO TANTO NO PUEDEN SER CONSIDERADOS BIOSIMILARES.**
- **Medicamento biológico de referencia o producto bioterapéutico de referencia.** Un medicamento biológico de referencia es aquel empleado como el comparador para estudios de comparabilidad cabeza-a-cabeza con el Biosimilar con el objetivo de mostrar similitud en términos de calidad, seguridad y eficacia. Únicamente un producto original que haya sido aprobado con base en un dossier completo de registro puede ser considerado medicamento biológico de referencia.

- **Ejercicio de comparabilidad:** comparación entre un producto que se postula como biosimilar de otro producto bioterapéutico de referencia con el objetivo de establecer similitud en calidad, seguridad y eficacia.

¿Por qué son importantes los ejercicios de comparación para la aprobación de un fármaco biosimilar?

Los cambios sutiles en la conformación de proteínas pueden dar lugar a alteración de la función, insolubilidad o inmunogenicidad, lo cual puede potencialmente afectar el perfil de seguridad y eficacia de la droga.(11) Estas diferencias son inherentes a todos los fármacos biológicos, incluso entre diferentes lotes de una misma droga de referencia (microheterogenicidad). Estas variaciones ocurren incluso con pleno conocimiento del proceso de fabricación original, a diferencia del desarrollo de un biosimilar donde datos propietarios de la fabricación no están completamente disponibles. Es por esto, que resulta de suma importancia un ejercicio de comparación riguroso, cuyo objetivo es no solo detectar la presencia de diferencias entre la droga de referencia y el biosimilar, sino evaluar si dichas diferencias son clínicamente relevantes.(4)

Las exigencias y la rigurosidad de los requerimientos en cada nivel dependen de la regulación específica de cada jurisdicción, sin embargo, algunos aspectos de la evaluación de calidad y la evaluación no-clínica responden a estándares universales que deberían ser considerados dentro de las regulaciones y requisitos en todas las jurisdicciones (7). (Tabla 1)

Tabla 1. Principales características y estudios clínicos que deben cumplirse para la aprobación de un biosimilar en Argentina, Estados Unidos y la Unión Europea.(4, 7, 10, 12, 13)

Características	Requerimiento de las agencias regulatorias		
	ANMAT	FDA	EMA
Secuencia de aminoácidos	Cambio en una aminoácido resulta en la negativa de biosimilitud		
Potencia	Debe coincidir con el producto de referencia		
Vía de administración	Debe ser el mismo que el producto de referencia, aunque el dispositivo de administración puede ser diferente		
Estructuras de orden superior, Modificaciones postraduccionales u otras variaciones	Debe ser lo más parecido posible al producto de referencia, con análisis adecuados para demostrar que las diferencias no hacen impacto sobre la eficacia clínica, la seguridad o la inmunogenicidad		
Parámetros clínicos	ANMAT	FDA	EMA
Estudios farmacocinéticos (FC)	Estudios comparativos en humanos	Estudios comparativos en humanos	Estudios comparativos en humanos de dosis única
Estudios farmacodinámicos (FD)	Estudios donde se demuestre la actividad terapéutica	Estudios comparativos en humanos cuando puedan realizarse mediciones clínicamente relevantes	Combinado con estudios FC cuando un punto final FD esté disponible.
Eficacia	Estudios de Fase III (ensayos clínicos controlados) en un número de pacientes significativo y plan de vigilancia post comercialización	Al menos un ensayo clínico de equivalencia* con adecuado poder	Estudios FD comparativos de dosis altamente sensibles, de lo contrario al menos un ensayo clínico de equivalencia con adecuado poder
Seguridad		Al menos un ensayo clínico de equivalencia con adecuado poder	Al menos un ensayo clínico de equivalencia con adecuado poder
Inmunogenicidad	Estudios preclínicos de	Al menos dos ensayos clínicos	Debe ser evaluada durante el estudio

toxicidad,
antigenicidad e
inmunotoxicidad

comparativos
uno pre y otro
post
comercialización

de seguridad

*El agente biológico es considerado similar o comparable en eficacia a la droga de referencia ("no inferior" y "No superior") cuando su eficacia se encuentra dentro del intervalo de confianza de 95% de los márgenes predefinidos)

ANMAT, Administración Nacional de Medicamentos, alimentos y tecnología médica; Agencia EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration; NE, no especificado.

El ejercicio de comparabilidad se comprende de diferentes niveles: calidad (caracterización de la estructura primaria y de orden superior de las proteínas, caracterización de la actividad biológica, propiedades inmunológicas y perfil de impurezas), evaluación no-clínica y evaluación clínica.(5, 7, 8, 10)

La evaluación no clínica hace referencia a la evaluación tóxico-farmacológica del biosimilar. La evaluación clínica comprende los estudios farmacocinéticos (para las rutas de administración y la dosis terapéutica recomendadas para el medicamento biológico de referencia). Los ensayos clínicos deben estar dirigidos a la evaluación de seguridad, eficacia e inmunogenicidad de biosimilar con la droga de referencia. Los mismos deberán ser controlados, aleatorizados, en una población representativa y con adecuado poder para detectar diferencias dentro de márgenes preestablecidos, preferiblemente ensayos doble ciego o al menos con cegamiento del observador. Estos estudios tienen como objetivo la similitud o equivalencia entre la droga de referencia y el biosimilar, lo cual no solo se traduce en no inferioridad, sino que también en no superioridad.

Aun habiendo demostrado eficacia y seguridad de un biosimilar, la inmunogenicidad puede ser distinta a la del producto bioterapéutico de referencia. Las consecuencias de la inmunogenicidad podrían incluir efectos adversos o el desarrollo de anticuerpos anti medicamento que pueden afectar la eficacia del producto biológico. El periodo de observación requerido para el estudio de la inmunogenicidad depende de la duración de la terapia y el tiempo esperado para la generación de anticuerpos anti medicamento. En el caso de administración crónica, un año de seguimiento es apropiado pre-autorización, con un adecuado plan de seguimiento post-marketing.

¿Qué es la sustitución e Intercambiabilidad entre un biosimilar y la droga de referencia?

Algunos aspectos de la regulación de los biosimilares son todavía inciertos, controversiales, o específicos de cada país. Uno de ellos es la cuestión de la intercambiabilidad, o sustitución automática del producto original por el biosimilar. Se entiende por intercambiabilidad aquella situación en la que dos productos bioequivalentes (es decir que son idénticos desde el punto de vista farmacéutico) pueden ser intercambiados, uno por el otro, sin un riesgo significativo de un resultado adverso para la salud.(3, 5, 7, 9, 10)

Los genéricos (en principio, idénticos al producto de referencia) son intercambiables. El principal dilema que se plantea con los biosimilares es que por definición son diferentes (pero comparables) a la droga de referencia original, siendo por lo tanto no intercambiables.(4)

Idealmente un fármaco biosimilar para ser acreditado como intercambiable, debería demostrar la eficacia, seguridad y perfil de inmunogenicidad en estudios comparativos, controlados, randomizados y cruzados, entre el biosimilar y la droga de referencia. (14)

Otro concepto que ha resultado ser conflictivo, es la sustitución directa. Por sustitución automática se entiende aquella práctica donde la sustitución ocurre en el momento de la dispensación, cuando el farmacéutico (farmacia o en el hospital) elige cambiar un producto sin el consentimiento previo del médico tratante y mucho menos del paciente. En efecto, la complejidad de los medicamentos biológicos trae consigo la inexactitud de las copias y, por ese motivo, la intercambiabilidad, necesaria para la sustitución automática, no puede ser fácilmente establecida. Adicionalmente, la sustitución automática dificultaría el proceso de farmacovigilancia, necesario para todos los medicamentos biológicos y biosimilares, a fin de resguardar la seguridad de los pacientes.

Por todo lo expuesto, se considera que son los médicos quienes eventualmente deben decidir respecto de la sustitución de un producto biosimilar, luego de evaluar la evidencia disponible y la situación clínica de cada paciente en particular. De los 27 países miembros de la Unión Europea , 19 actualmente prohíben, desaconsejan fuertemente o evitan la sustitución de biológicos en la práctica clínica. La ANMAT no ha brindado lineamientos con respecto a este punto.(12, 13)

¿Qué es la extrapolación a otras indicaciones?

Extrapolación de indicaciones se refiere a la utilización de los resultados de los ejercicios de comparación previamente efectuados sobre una patología determinada, para justificar o demostrar la comparabilidad del biosimilar a la droga de referencia en otra patología para la cual esta última está aprobada.

La EMA se ha expedido respecto a este tema, argumentando que la extrapolación de datos y seguridad es posible, siempre y cuando exista adecuada evidencia y justificación. A su vez, menciona que dicha extrapolación será de difícil justificación en caso de enfermedades con fisiopatogénia y mecanismo de acción de la droga diferentes (por ej: cáncer y AR).(7)

¿Cómo deben ser llamados o identificados los fármacos biosimilares?

El nombre farmacéutico (no comercial) de una droga sintética es el mismo para todos los medicamentos genéricos ("nombre genérico"). Pero como ya hemos mencionado, los biosimilares no pueden ser considerados idénticos a la droga original, por lo tanto no se consideran genéricos. Idealmente el etiquetado del biosimilar debería identificar a la droga como tal, indicando toda diferencia encontrada con la droga original.

¿Cuáles son las regulaciones locales en Argentina? Disposiciones de la Administración Nacional de Alimentos, Medicamentos y Tecnología Médica (ANMAT).

La ANMAT, en su Disposición N° 7729 (14 Nov 2011) (13), estableció los requisitos y lineamientos para el registro de medicamentos de origen biológico cuya composición cualicuantitativa, indicación terapéutica y vía de administración propuestas, tienen antecedentes en otro medicamento biológico autorizado y registrado por ANMAT (medicamento biológico de referencia o comparador). El medicamento biológico tomado como de referencia debe estar comercializado con un tiempo y volumen tal que permita tener una suficiente caracterización de su perfil riesgo-beneficio.

El solicitante del registro del producto que se postula como biosimilar deberá presentar la información fisicoquímica, farmacéutica y biológica descrita en la Disposición A.N.M.A.T 7075/11, conjuntamente con estudios efectuados que permitan, por un lado, demostrar similar comportamiento en términos de identidad, potencia y perfil de pureza del producto a registrar con el seleccionado como comparador o referente del mismo (ejercicio de comparabilidad), y por otro lado generar la evidencia que permita juzgar comportamiento similar en cuanto a su seguridad y eficacia. (12)

El ejercicio de comparabilidad, deberá estar diseñado de forma tal que permita demostrar que el medicamento que se pretende registrar tiene atributos de calidad muy similares al medicamento de referencia. La caracterización de producto a registrar deberá realizarse

con aplicación de técnicas apropiadas para la determinación de las propiedades físico-químicas, actividad biológica, inmunoquímica (de corresponder) e impurezas. El ejercicio de comparabilidad será acompañado de estudios pre-clínicos y clínicos cuya extensión dependerá de los resultados obtenidos durante dicho ejercicio.

La forma farmacéutica, concentración, vía de administración de la especialidad medicinal cuya autorización se solicita, deben ser los mismos que la del producto del producto utilizado como referente

Las indicaciones de uso deberán ser las mismas para las cuales fuera aprobado el tomado como referente. Para cada indicación deberá disponerse de los datos científicos de sustenten cada una de ellas.

El titular del registro deberá garantizar durante el proceso de aprobación, que se haya establecido un sistema apropiado de vigilancia post-comercialización, con un profesional capacitado a cargo de su supervisión y medidas adecuadas para la notificación de todos los efectos adversos que ocurran localmente y en otros países donde el mismo producto pudiera estar en comercialización, de forma tal de obtener información de calidad, seguridad y eficacia.

¿Qué fármacos biosimilares se encuentran aprobados para su comercialización en pacientes con Artritis Reumatoidea? ¿Qué evidencia los avala?

En la actualidad solo unos pocos biosimilares han sido aprobados por diferentes agencias regulatorias, la mayoría de ellos sin evidencia que avale su comparabilidad con la droga de referencia.(3)

De nuestro conocimiento, solo cinco drogas AUTODENOMINANADAS biosimilares son actualmente comercializadas para el tratamiento de la AR: ETANAR (etanercept, Lafranco), Reditux (Rituximab, Dr Reddy's), Kikuzubam (Rituximab, Probiomed), Yisaipu

(Etanercept, Shanghai CP Guojian Pharmaceutical Co. Ltd.), CT-P13 (Infliximab, Celltrion).

En 2006, Etanar fue importado a Colombia desde China, y aprobado para el tratamiento de la AR. Aunque Etanar se autoproclama biosimilar de etanercept, EL MISMO NO HA REALIZADO NINGUNO DE LOS EJERCICIOS COMPARATIVOS REQUERIDOS, NI DEMOSTRADO EFICACIA Y SEGURIDAD VERSUS EL TRATAMIENTO ESTÁNDAR EN PACIENTES CON AR (Metotrexato u otra DMAR). La evidencia actualmente disponible para esta droga se reduce a un abstract presentado en el congreso americano, que describe un estudio observacional, no controlado, no randomizado, de una sola rama, en el cual se sigue por un periodo de 52 semanas a 110 pacientes con Artritis Reumatoidea tratados con Etanar 25 mg bisemanal asociado a tratamiento de base (DMARs +/- esteroides +/- aines). Este estudio informa una reducción en el DAS28 y HAQ de 2.28 y 1.4 puntos, respectivamente(15). Este estudio no solo resulta insuficiente para la determinación de biosimilitud con la droga de referencia, sino que incluso resulta insuficiente para evaluar la eficacia de la droga per se.

La otra droga AUTODENOMINADA biosimilar de ETANERCEPT, es el Yisaipu, el cual se encuentra aprobado para el tratamiento de la Artritis Reumatoidea en China. Para el cual no hemos podido hallar información o estudios científicos disponibles en idioma ingles y/o español.

Las otras dos drogas disponibles en latinoamerica, autodenominadas biosimilares de Rituximab, son el Reditux, comercializada en Bolivia, Chile, India, Peru, Ecuador, y el Kikuzubam comercializado en Bolivia, Chile, Mexico y Peru. Luego de una búsqueda sistemática y exhaustiva incluyendo Pubmed, Chocrane, ISI-Web of Science, sitios web de las empresas productoras de las mismas, Congreso Americano y Europeo de Reumatología, y literatura gris; no se ha encontrado ninguna publicación respecto a estas

drogas, SIENDO POR LO TANTO DESCONOCIDA SU SEGURIDAD, EFICACIA Y COMPARABILIDAD CON LA DROGA ORIGINAL. Un solo estudio se encuentra actualmente en marcha, para la evaluar la farmacodinamia, farmacocinética y seguridad de kuzubam vs Rituximab (Roche) en pacientes con linfoma no Hodgkin difuso de células B CD20 positivo (16).

Por ultimo Celltrion ha desarrollado un biosimilar de infliximab, que a diferencia de las demás ha demostrado farmacocinética, farmacodinamia y eficacia comparable a la droga de referencia. La droga ha sido aprobada para el tratamiento de la AR en Korea, quedando pendiente la aprobación por la EMA, lo cual se encuentra en proceso (17-19).

¿Cuál es la postura de la Sociedad Argentina de Reumatología?

El comité de desarrollo de estas guías, en base a la evidencia consultada y La Sociedad Argentina de Reumatología no están en contra del desarrollo de biosimilares, lo cual esperamos fomente una libre competencia, descenso de precios, y por lo tanto mayor accesibilidad de productos terapéuticos a todos los pacientes con Artritis Reumatoidea que requieran este tipo de medicaciones. Sin embargo, nos genera una gran preocupación la situación en países vecinos donde drogas autodenominadas "biosimilares" han sido aprobadas para su comercialización sin haber cumplido con ninguno de los estudios de comparabilidad requeridos, siendo desconocido su perfil de eficacia y seguridad, lo cual representa un peligro potencial para la seguridad de los pacientes.

La Sociedad Argentina de Reumatología, solo considerara como biosimilar a aquellas drogas que hayan demostrado ser comparables a la droga de referencia, en términos de calidad, seguridad y eficacia, de acuerdo a los estándares internacionales (EMA, FDA, OMS). Idealmente estas drogas deberían ser identificadas con un prefijo (por ej: B1-etanercept) lo cual facilitaría al médico y paciente su identificación y un mejor seguimiento

post-comercialización. A su vez creemos que la intercambiabilidad no sería una opción conveniente, al menos durante los primeros 5 años de comercialización de la droga, debido a que esto entorpecería la farmacovigilancia, dificultando la identificación y atribución de eventos adversos poco frecuentes. Desaconsejamos la implementación de sustitución directa para este tipo de drogas. Debido a su complejo mecanismo de acción y perfil de seguridad (especialmente inmunogenicidad), el cambio de una droga de referencia por un biosimilar debe ser evaluado en el contexto clínico y antecedentes patológicos de cada paciente, lo cual solo puede ser realizado por el médico reumatólogo a cargo del paciente.

Referencias

1. Burgos-Vargas R, Catoggio LJ, Galarza-Maldonado C, Ostojich K, Cardiel MH. Current therapies in rheumatoid arthritis: A Latin American perspective. *Reumatol Clin*. 2013;9(2):106-12.
2. Schneider CK. Biosimilars in rheumatology: the wind of change. *Ann Rheum Dis*. 2013 Mar;72(3):315-8.
3. Desanvicente-Celis Z, Caro-Moreno J, Enciso-Zuluaga M, Anaya J-M. Similar biotherapeutic products in Latin America. Regulation and opportunities for patients with autoimmune diseases. Dovepress. 2013.
4. Dornier T, Strand V, Castaneda-Hernandez G, Ferraccioli G, Isaacs JD, Kvien TK, et al. The role of biosimilars in the treatment of rheumatic diseases *Ann Rheum Dis*. 2013 Mar;72(3):322-8.
5. World Health Organization. Guidelines On Evaluation Of Similar Biotherapeutic Products (SBPs). 2009. http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf
6. Strohl WRK, D. M. Discovery and development of biopharmaceuticals: current issues Editorial overview. *Current Opinion in Biotechnology*. 2009;20(6):668-72.
7. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128686.pdf
8. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products5 containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/05/WC500127960.pdf
9. European Medicines Agency. Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2009/12/WC500020062.pdf
10. Food and Drug Administration. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf>
11. European Medicines Agency. Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical

use.http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128688.pdf

12. A.N.M.A.T. Disposicion 7075.
http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/octubre_2011/Dispo_7075-11.pdf
13. A.N.M.A.T. Disposicion 7729/11.
http://www.anmat.gov.ar/webanmat/retiros/noviembre/Disposicion_7729-2011.pdf
14. European Medicines Agency. Guideline On Immunogenicity Assessment Of Biotechnology-Derived Therapeutic Proteins.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003946.pdf
15. Rondon, Federico, Bautista, Alain, Salazar, Juan Carlos, Casas, Nohemí, Santos, Pedro, Vargas, Francisco, et al; Etaner Therapy in Real-Life Patients with Rheumatoid Arthritis. [abstract]. Arthritis Rheum 2010;62 Suppl 10 :1811DOI: 10.1002/art.29576
16. Treatment of degenerative and neoplastic diseases With Rituximab (TREND).
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01277172?term=PBO-326&rank=1>
17. D. Yoo, P. Miranda, M. Piotrowski, et al. A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study Demonstrates Clinical Equivalence Of CT-P13 To Infliximab When Co-Administered With Methotrexate In Patients With Active Rheumatoid Arthritis. Ann Rheum Dis 2012;71(Suppl3):111.
18. An Open-Label, Single-Arm, Extension Study to Demonstrate Long-Term Efficacy and Safety of CT-P13 When Co-Administered With Methotrexate in Patient With Rheumatoid Arthritis Who Were Treated With infliximab (Remicade or CP-P13) in Study CT-P13 3.1.
<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01571219>
19. Program evaluating the Autoimmune Disease iNvestigational Drug cT-p13 in RA Patients (PLANETRA). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01217086>