

La medicina es Ciencia y Arte:

Ciencia en cuanto a saber.

Arte en cuanto a saber hacer.

Lain Entralgo.

PRIMERAS GUIAS ARGENTINAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDEA

OBJETIVOS Y METODOLOGIA

Introducción

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

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

- 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.

La Sociedad Argentina de Reumatología (SAR) presenta aquí las primeras guías sobre el tratamiento de la artritis reumatoidea (AR) en nuestro país.

La AR es una de las principales causas de discapacidad en personas en edad productiva. Numerosos estudios han demostrado que esta enfermedad tratada en forma inadecuada provoca limitación de la capacidad funcional, y deteriora la calidad de vida, siendo además una importante causa de mortalidad prematura. Esto tiene importantes repercusiones sociales provocando incapacidad laboral, aumento de los costos directos por atención y los indirectos por pérdida de productividad y subsidios.

En los últimos años ha habido un importante avance en el tratamiento de la AR, no solo por una mayor disponibilidad de productos farmacológicos sino también por un mejor

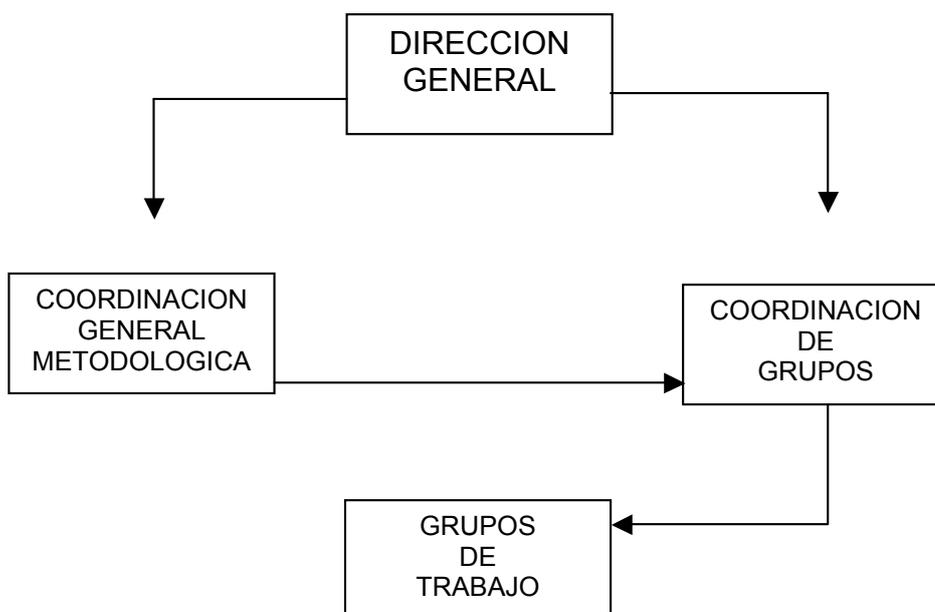
conocimiento de los reumatólogos sobre la evolución de la enfermedad. Existe considerable evidencia que un diagnóstico precoz, una adecuada evaluación y un tratamiento oportuno pueden alterar el curso natural de la enfermedad con gran beneficio no solo para el paciente sino para la sociedad en general.

La SAR considera apropiado que todas las estrategias disponibles sean evaluadas y adaptadas a las posibilidades de nuestro país teniendo en cuenta que la realidad de otros países puede no ajustarse a la nuestra. Consideramos que estas guías pueden ser de utilidad para revisar y brindar la información más completa y adecuada sobre el tratamiento de esta enfermedad.

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 GENERAL

La realización de las guías de práctica clínica para el tratamiento de la artritis reumatoidea (GPC-AR) siguieron la metodología de la medicina basada en la evidencia científica, a través de una estructura organizativa que se detalla en la siguiente figura.



La SAR cuenta con reumatólogos miembros titulares y adherentes distribuidos en todo el país. Todas las filiales de provincia que conforman la SAR estuvieron representadas en la realización de las presentes GPC.

Los directores generales y coordinadores metodológicos seleccionaron 7 áreas temáticas para el desarrollo de las GPC-AR, las cuales se denominaron “grupos de trabajo”.

GRUPO DE TRABAJO SOBRE “REALIDAD DE LA AR EN ARGENTINA”

Objetivos del Grupo:

Las diferencias étnicas, económicas y sociales entre diferentes países determinan que los datos obtenidos en un determinado país puedan no ser aplicables a otro. La experiencia de los países desarrollados de Europa y América del Norte, lugares donde se generan la mayoría de los estudios epidemiológicos y ensayos controlados en pacientes con AR no tienen en cuenta la realidad de nuestro país. Por lo tanto el principal objetivo de este grupo fue mostrar la realidad de la enfermedad en Argentina, considerando principalmente 4 aspectos:

- 1- Incidencia y prevalencia de la Artritis Reumatoidea
- 2- Factores genéticos propios del país
- 3- Costos de la enfermedad en Argentina
- 4- Evaluación del médico y manejo terapéutico de la AR en Argentina

GRUPO DE TRABAJO SOBRE “CRITERIOS DE EVALUACION EN AR”

Objetivos del grupo

Los pacientes con poliartritis que cumplen con los criterios clínicos para artritis reumatoidea constituyen un grupo heterogéneo en cuanto a su evolución y pronóstico a mediano y largo plazo. Muchos autores consideran que existen al menos 3 grupos de pacientes con AR.

Desafortunadamente, no existe un criterio clínico único o un test serológico que permita detectar a qué grupo pertenece un paciente al inicio de su enfermedad. Sin embargo, una correcta evaluación en los primeros 30 a 180 días de iniciada la enfermedad a través de determinados criterios clínicos, funcionales, bioquímicos y/o radiológicos pueden brindarle al médico herramientas útiles para clasificar adecuadamente a los pacientes y actuar en consecuencia.

Una mala evaluación de un paciente con AR conduce a un mal tratamiento y eso sin duda resulta en deterioro funcional y mortalidad prematura. Los principales objetivos de este grupo fueron determinar los principales factores pronósticos en pacientes con poliartritis, medidas de evaluación inicial y de seguimiento tanto clínicas como funcionales, bioquímicas y radiológicas.

GRUPO DE TRABAJO SOBRE “DROGAS 1”: Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), Corticoesteroides y Analgésicos

Objetivos del grupo

Los AINEs constituyen la primera línea farmacológica de tratamiento de la AR. Si bien ningún AINE ha demostrado ser superior en cuanto a eficacia, existen notables diferencias en cuanto a la tolerabilidad, costos, comodidad de uso. En los últimos tiempos el advenimiento de inhibidores específicos de COX-2 resultó en un importante avance terapéutico, por la posibilidad de minimizar ciertos efectos adversos y permitir su uso crónico en poblaciones de pacientes vulnerables.

Los corticoesteroides por su parte son utilizados en bajas dosis en casi el 80% de las series de pacientes con AR. Además de su gran poder antiinflamatorio existen en la actualidad evidencias que los esteroides pueden alterar el curso de la enfermedad, reduciendo la frecuencia 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. Los principales objetivos de este grupo fueron establecer las modalidades de uso de AINEs en pacientes con AR, determinar su lugar al inicio y en la enfermedad avanzada, su uso crónico continuo o sintomático, el tipo de AINE a utilizar considerando el grupo etario o enfermedades comórbidas asociadas. De igual manera se valoró el lugar de los esteroides tanto en bajas dosis como en dosis mayores, su uso crónico, su forma de descenso y/o mantenimiento.

GRUPO DE TRABAJO SOBRE “DROGAS 2”: Drogas modificadoras de AR (DMAR)

Objetivos del grupo

Las drogas específicas para la AR, también llamadas drogas inductoras de remisión o drogas modificadoras de la enfermedad (DMAR) han cambiado el curso y pronóstico, ya que existen evidencias suficientes que todo paciente con AR establecida debe ser tratado con DMAR. Sin embargo, en este caso existen diferencias en cuanto a su eficacia y tolerabilidad a largo plazo. Muchos autores consideran además que el curso y pronóstico de la enfermedad no se ve alterado simplemente por la utilización de una DMAR, sino por la rapidez con que la misma se instala una vez diagnosticada la enfermedad, el tipo de droga que se utiliza o bien si se utilizan asociadas o solas. Los principales objetivos de este grupo fueron analizar las evidencias sobre el beneficio de las diferentes DMAR en el tratamiento de la AR, el momento ideal de su inicio, el tipo de droga preferida, y la modalidad de su utilización, en aquellas drogas que tengan rango de dosis, la forma de iniciar y escalar la dosis, la utilización de combinaciones terapéuticas hacia arriba (“step up”) o hacia abajo (“step down”)

GRUPO DE TRABAJO SOBRE “DROGAS 3”: AGENTES BIOLÓGICOS

Objetivos del grupo

En los últimos años el tratamiento de la AR sufrió un cambio inesperado cuando por primera vez se actuó específicamente bloqueando las moléculas capaces de producir inflamación y erosionar el hueso. Los reumatólogos nos vimos sorprendidos y comenzamos a ser espectadores de mejorías del 50 y 70 % en un gran porcentaje de pacientes con la utilización de agentes biológicos y principalmente con los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α). Conjuntamente con ese beneficio terapéutico comenzaron también a aparecer efectos adversos poco frecuentes como infecciones oportunistas, insuficiencia cardíaca, esclerosis múltiple, etc. Por otra parte el costo de los agentes biológicos impide su utilización en la mayor parte de los pacientes, principalmente en países subdesarrollados económicamente como el nuestro. Los principales objetivos de este grupo fueron analizar la evidencia de la eficacia de los agentes biológicos en la tratamiento de la AR, las diferencias entre los mismos, el momento ideal de su utilización y que pacientes son los principales candidatos para utilizarlos.

GRUPO DE TRABAJO SOBRE “TOXICIDAD Y EFECTOS ADVERSOS”

Objetivos del grupo

Todas las drogas utilizadas en el tratamiento de la AR presentan en mayor o menor medida efectos indeseables. Un balance adecuado entre los beneficios y los riesgos nos permite la utilización juiciosa de este tipo de medicaciones. Los objetivos del grupo fueron analizar la evidencia y clasificar las diferentes drogas utilizadas en el tratamiento de la AR en base a su toxicidad y efectos adversos. Estos últimos asociados a la eficacia nos permitirán analizar adecuadamente la verdadera costo/efectividad de la mayor parte de las medicaciones utilizadas.

GRUPO DE TRABAJO SOBRE “TRATAMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS”: Terapia física y ocupacional y tratamientos alternativos

Objetivos del grupo

Además del tratamiento farmacológico los pacientes con AR deben recibir otras modalidades que permiten lograr una adecuada capacidad funcional y mejorar su calidad de vida. Los principales objetivos de este grupo fueron analizar y mostrar evidencias sobre el rol de las distintas modalidades no farmacológicas en estos pacientes, el tipo de tratamiento, su mejor lugar en el curso de la enfermedad, si este tipo de tratamiento debe ser para todos los pacientes o sólo para algunos casos seleccionados.

PROCEDIMIENTOS

Como se mencionó previamente la realización de las GPC-AR se realizó bajo un organigrama estructurado y en base a medicina basada en la evidencia.

Recolección de Información

Los coordinadores generales y metodológicos seleccionaron al menos 5 trabajos publicados en revistas internacionales (con revisión de sus artículos por jueces independientes), relacionados con las 7 áreas de trabajo especificadas previamente. La selección de estos trabajos científicos se realizó en base a la importancia y repercusión que los mismos han tenido en el conocimiento actual sobre la evaluación y tratamiento de los pacientes con AR, y que han modificado conceptos o actitudes mundialmente aceptadas. Estos artículos fueron entregados a los coordinadores de cada grupo como base inicial para su trabajo, pero cada coordinador pudo seleccionar tantos otros como consideró necesario para alcanzar el nivel de evidencia que permitiera llegar a conclusiones adecuadas de su grupo de trabajo.

Los coordinadores de grupo entregaron los artículos a los integrantes de su grupo junto a un set de preguntas, cuantas consideraron necesarias y con la menor ambigüedad posible para sacar conclusiones definitivas sobre “el mejor hacer en su área de trabajo frente a un paciente con AR”.

Las preguntas debían poder ser respondidas por “SI” o por “NO”, pudiendo existir una tercera opción “NO EXISTE EVIDENCIA”.

La calificación de las respuestas debía ajustarse a los “niveles de evidencia científica sobre intervenciones terapéuticas” propuestos por Cook DL y Sacket DL, que se detallan en la tablas 1 y 2 ^{2,3}.

Tabla 1

NIVELES DE EVIDENCIA CIENTIFICA SOBRE INTERVENCIONES TERAPEUTICAS

NIVEL DE EVIDENCIA I

Ensayo clínico controlado randomizado lo suficientemente grande como para ser:

- 1) Positivo, con bajo riesgo de conclusiones falso-positivas.
- 2) Negativo, con bajo riesgo de conclusiones falso-negativas.
- 3) Metaanálisis.

NIVEL DE EVIDENCIA II

Ensayos clínicos controlados randomizados pero con bajo número de pacientes 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 respetadas, basadas en la experiencia clínica no cuantificada, o en informes de grupos de expertos.

De estos niveles de evidencia surgieron grados de recomendación que cada uno de los grupos tuvo en cuenta para las respuestas y la calificación de las preguntas. Estos grados de recomendación se detallan en la tabla 2.

Tabla 2

GRADOS DE RECOMENDACIÓN PARA PRUEBAS O INTERVENCIONES TERAPEUTICAS

GRADO A

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

GRADO B

Hay evidencia regular (niveles II, III).

GRADO C

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

GRADO D

Hay evidencia regular (niveles II, III) que recomienda no incluir la intervención o la prueba en el cuidado de los pacientes.

GRADO E

Hay evidencia buena (nivel I) que recomienda no incluir la intervención o prueba en el cuidado de los pacientes.

Las respuestas codificadas por “si” o “no” de cada uno de los integrantes del grupo fueron volcadas en una ficha de excel especialmente diseñada para estas GPC-AR. El coordinador de grupo entregó las fichas a los coordinadores generales metodológicos, quienes realizaron un análisis de las respuestas en dos aspectos: El porcentaje de respuestas para cada una de las preguntas (lo que permitió determinar la ambigüedad o no de cada pregunta) y el índice de correlación interobservador, a través del coeficiente alfa. En el primer caso se estableció que todas las preguntas debían contar al menos con un 60% de respuesta concordante (SI, NO, NO EVIDENCIA), en caso contrario la pregunta era considerada ambigua y debía ser reemplazada. En el segundo caso se consideró significativo un nivel alfa menor o igual a 0.05. Se utilizó para el análisis el software SPSS versión 11.5.

Se realizó finalmente un consenso general de 2 días donde cada coordinador presentó el primer día sus conclusiones preliminares, las cuales fueron discutidas por todo el grupo y se realizaron las modificaciones o recomendaciones pertinentes. El segundo día cada grupo se reunió por separado y presentó el consenso final y las recomendaciones de su área de trabajo.

Los resultados escritos fueron revisados por los coordinadores generales y metodológicos y enviados a todos los miembros de la SAR para su revisión y sugerencias.

El documento que sigue es el resultado final del presente plan de trabajo.

Bibliografia

1. Guyatt GH, Sinclair J, Cook DJ, Glasziou P: Users' guides to the medical literature. XVI how to use a treatment recommendation. JAMA 1999;281:1836-43.
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.

EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDEA.

“Introducción”

La artritis reumatoidea (AR) es una enfermedad reumática crónica de etiología desconocida caracterizada por inflamación poliarticular y simétrica de pequeñas y grandes articulaciones, con posible compromiso sistémico ^{1,2}. Afecta del 0.2 al 2% de la población caucásica, principalmente al grupo etario con mayor capacidad laboral o productiva dentro de la 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 y nos permiten diferenciar la AR de otras enfermedades reumáticas como la osteoartritis (OA), las espondiloartropatías seronegativas (EASN) u otras enfermedades del tejido conectivo (ETC), pero no son útiles para diferenciar la AR de 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 la respuesta al tratamiento ⁵. (Tabla 3)

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, período en el cual tendremos alguna oportunidad de mejorar su pronóstico.

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

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

Tabla 3

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; 21:1385-7.

Bibliografia

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;76:573-7.
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;31:315-24.
5. Pincus T, Callahan LF: How many types of patients meet classification criteria for rheumatoid arthritis? *J Rheumatol* 1994;21:1385-7.
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;18:989-93.
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;45:373-8.
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;27:864-72.

1. “Realidad de la Artritis Reumatoidea en Argentina”

1.1 Prevalencia de AR en Argentina

En nuestro país, se han realizado dos estudios sobre prevalencia de artritis reumatoidea (AR). En uno de ellos, Spindler y col.¹ analizaron la prevalencia de la enfermedad en el municipio de San Miguel de Tucumán. Identificaron 695 casos de AR, 86% mujeres, con una edad media al diagnóstico de $45,2 \pm 13,7$ 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. Extrapolando los datos sobre la tasa de prevalencia de AR en la Argentina al censo del año 2001, podríamos considerar, que existen 41599 mujeres y 10335 varones que padecen AR en nuestro país.

1.2 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.

1.3 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 .

1.4 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 enfermedad ⁸.

El grupo de estudio de AR de la SAR realizó un estudio multicéntrico donde se observó que la demora de los pacientes con AR en visitar a un médico reumatólogo fue de 12 meses y el

tiempo mediano en que se inició una droga específica para la enfermedad fue de 13 meses desde el inicio de los síntomas.

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

Bibliografía

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

2. **“Criterios de evaluación en Artritis Reumatoidea”**

2.1 **Criterios de clasificación de la AR**

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

Según estos criterios, el diagnóstico de AR requiere la constatación de al menos cuatro de las siguientes manifestaciones:

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.

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.

2.2 **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 ²⁻⁵.

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

Por todo ello, como el pronóstico depende en bastante medida de un tratamiento precoz, el **diagnóstico rápido** probablemente es el factor pronóstico más importante ⁶.

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

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

Los factores de mal pronóstico en AR temprana son: Nivel de evidencia II,III.

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

1. **Factor Reumatoideo**: La positividad del FR, especialmente en altos títulos, se asocia con un curso clínico más desfavorable, con mayor daño estructural articular y con mayor frecuencia de manifestaciones extraarticulares. Predice además, persistencia de la enfermedad. El isotipo del FR más utilizado es el IgM. Un título de FR $>1/80$ por látex o > 60 UI por nefelometría se asocia al desarrollo de

erosiones (OR:4.2-12). Un FR persistentemente elevado se asocia con mayor número de erosiones a 6 años de seguimiento ⁸.

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 ⁹.
3. **Genotipo HLA**: La presencia del epitope compartido se asocia con mayor susceptibilidad para la enfermedad. La homocigosidad para el epitope, especialmente para los alelos DR 0401 y 0404 se asoció con mayor severidad en estudios Americanos y Europeos ^{10,11}. Esto no pudo ser confirmado en nuestro país, donde el único alelo asociado a mayor daño radiológico fue el HLA DR 1001 ¹².
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) ¹³.
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 estadíos tempranos de la enfermedad ⁶. Existe asociación entre mayor tiempo de tratamiento con 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 comparada a los pacientes que inician el tratamiento precozmente ¹⁴. Nivel de evidencia I
8. **Detección precoz de erosiones**: Hay evidencia que el daño articular ocurre tempranamente en el curso de la AR ^{15,16}. Nivel de evidencia II 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 ¹⁷.
9. **Grados elevados de discapacidad funcional**: La discapacidad funcional predice discapacidad laboral, cirugía de reemplazo articular y mortalidad. Un HAQ elevado en la visita inicial (≥ 1) se asocia a incapacidad a 4 años (OR:3.02). Por cada

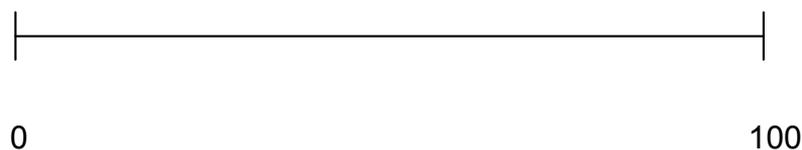
unidad de HAQ por encima de 0 en la visita basal, el OR para incapacidad aumenta entre 1.60 y 2.94 ¹⁸.

10. **Presencia de manifestaciones extraarticulares:** Se relacionan en general a la positividad del FR, por lo que su valor pronóstico aislado no está claro ¹⁹.
11. **Bajo nivel socioeconómico:** Pobre nivel de educación se ha asociado con peor pronóstico ²⁰.
12. **Presencia de otros autoanticuerpos:** Los anticuerpos anticitrulina (anti-CCP), tienen alta especificidad para AR de reciente comienzo, se han asociado al desarrollo de erosiones y progresión de las mismas y con un curso de la enfermedad más severo ²¹. Agalactosil IgA se ha relacionado con enfermedad progresiva, pero no sería un test de aplicación práctica ²².

2.3 **Criterios de evaluación en AR.**

El dolor deberá ser evaluado por el propio enfermo mediante una escala analógica visual (EAV) de 100 mm que va desde (0) ningún dolor a (100) máximo dolor. De la misma manera, el paciente puede consignar mediante una EAV, el grado de actividad de la enfermedad. La misma se consigna desde (0) ausencia de actividad a (100) máxima actividad.

Escala analógica visual.



También la evaluación global de la enfermedad por el paciente y el médico se deben realizar en base a EAV.

2.3.1 **Indices de actividad.**

Las medidas clínicas o de laboratorio utilizadas en la práctica diaria (recuentos articulares, ERS y PCR, EVA, etc.) no han demostrado un buen desempeño individual,

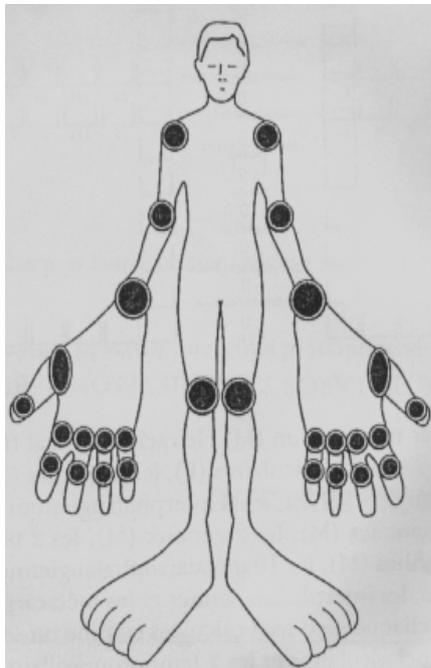
en la evaluación de la actividad en la AR. Sin embargo, incorporadas en índices compuestos alcanzan una mejor capacidad discriminativa. El DAS 28 es el que mejor califica para evaluar y discriminar entre alta y baja actividad de la enfermedad²³⁻²⁷.

Además, exhibe alta habilidad predictiva para detectar brotes de actividad de la enfermedad^{28,29}.

DAS 28

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 EAV.



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

Cálculo del DAS 28:

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

$$\text{DAS - 28 - 4 (4 variables)} = 0.56 (\sqrt{\text{N.A.D.-28}}) + 0.28 (\sqrt{\text{N.A.T.-28}}) + 0.70 (\ln \text{VSG}) + 0.014 (\text{E.G.P.})$$

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

El rango del DAS 28 va de 0 a 9.4.

Interpretación del DAS 28:

DAS 28 \leq 3.2 = baja actividad.

DAS 28 > 3.2 - \leq 5.1 = moderada actividad.

DAS 28 > 5.1 = alta actividad.

Cambio en el DAS 28 de 1.2 se considera significativo.

Se recomienda realizar el DAS 28 cada tres meses.

2.3.2 Evaluación funcional**Health Assessment Questionnaire (HAQ)**

Los cuestionarios de autoevaluación son indispensables para una adecuada evaluación del paciente con AR^{30,31}. El HAQ es un cuestionario de respuesta fácil y rápida y cálculo sencillo con buena reproducibilidad y consistencia interna³². Este cuestionario mostró buena correlación con recuento articular, ERS, fuerza de puño y radiografías^{33,34}. Es efectivo para predecir deterioro funcional, discapacidad laboral, cirugía articular y mortalidad prematura³⁵⁻³⁹.

Consta de 20 preguntas distribuidas en 8 categorías que incluyen (vestirse y arreglarse, levantarse, comer, caminar, higienizarse, alcanzar, prehensión y otras actividades)⁴⁰. 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 fuera de 0 o 1, el score ascendería a 2. Los valores de cada categoría son promediados y el resultado final tiene un rango desde 0 normal a 3 mayor grado de discapacidad. Para que el puntaje del score tenga validez, es fundamental que el número de categorías respondidas sea mayor a seis.

El HAQ ha sido traducido a más de 60 lenguas, incluyendo versiones en español. En Argentina, se ha realizado su validación en 200 pacientes pertenecientes a centros de Buenos Aires, Rosario y Tucumán⁴¹. 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 score: menos de 2 minutos.

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

Periodicidad: recomendamos realizarlo cada 3 meses.

Importancia clínica: Un cambio clínicamente significativo es igual a una variación de 0.25 unidades de HAQ. Un HAQ > 1.25 refleja enfermedad severa ³⁹.

2.3.3 Calidad de vida

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

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, recomendamos el uso del SF 36 (Short Form 36), un cuestionario multipropósito de 36 preguntas que se agrupan en 8 escalas que incluye función física, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, rol emocional y salud mental ⁴⁰.

El SF36 puede administrarse a personas mayores de 14 años. En pacientes con dificultades en la lectoescritura puede emplearse un entrevistador entrenado. El tiempo promedio para completarlo es de 20 minutos.

Los servicios de licencias y su costo pueden encontrarse en las siguientes páginas web: <http://www.sf-36.com> , <http://www.qualitymetric.com>.

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.

2.3.4 Laboratorio

El laboratorio basal de un paciente con diagnóstico de AR debe contemplar una rutina que incluya: ⁴²

- Hemograma completo (recuento de glóbulos rojos, hematocrito, hemoglobina, recuento y fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas)
- Reactantes de fase aguda: ERS o 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.

En cuanto a los anticuerpos presentes en la AR, el tradicional es el Factor Reumatoideo (FR) puede ser efectuado por varios métodos de aglutinación (látex, Rose Ragan), por ELISA o por nefelometría / turbidimetría. Es importante que se titule.

Si el FR es negativo basalmente, debe reiterarse a los 6 a 12 meses luego del comienzo de la enfermedad .

Si es positivo, se aconseja su repetición al año ya que la persistencia de FR positivo a títulos elevados se asocia a mal pronóstico ^{8,43} .

En caso de estar en presencia de un cuadro articular compatible con AR y el FR resulte negativo, se puede realizar la búsqueda de otros autoanticuerpos como:

-Antikeratina (AKA) por inmunofluorescencia indirecta (IFI). Es un anticuerpo dirigido a una proteína llamada profilagrina localizada en el estrato córneo del esófago de rata. La profilagrina es precursora de la filagrina, la cual se encuentra en los gránulos queratohialinos del citoplasma de las células epidérmicas.

-Anti Péptidos Cíclicos Citrulinados (Anti CCP) por ELISA ^{20,44}. Cuando la profilagrina, que nombramos anteriormente es clivada, sus residuos de arginina son deaminados a citrulina. Nivel de Evidencia II Grado de Recomendación B

2.3.5 Evaluación radiológica

Se recomienda realizar 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. Existen numerosos métodos para evaluar las alteraciones radiológicas articulares. Recomendamos la utilización del método de Sharp modificado por van der Heijde ya que incluye la evaluación de manos y pies y permite discriminar mejor el pinzamiento y las erosiones ⁴⁵.

Nivel de evidencia I Grado de recomendación A

Otras técnicas por imagen como la resonancia magnética (RM) o la ecografía pueden detectar precozmente erosiones óseas. Sin embargo, estas técnicas son operador dependiente, no están disponibles en la mayoría de los centros, y el costo es más elevado ^{46,47}. Nivel de evidencia III Grado de recomendación C

Score radiológico de Sharp modificado por van der Heijde

Erosiones : 16 áreas de cada mano (5 MCF, 4 PIF, 1 IF pulgar, 1er MCP, radio, cúbito, trapecio/trapezoide, escafoides y semilunar)
6 áreas de cada pie (5 MTF, 1 IF hallux)

Pinzamiento : 15 áreas de cada mano (5 MCF, 4 PIF, 3ra, 4ta y 5ta carpo-MCP, trapecioescafoidea, trapezoideoescafoidea y radiocarpiana)
6 áreas de cada pie (5 MTF, 1 IF hallux)

Puntuación de erosiones:

0 : ausente.

1 :discreta interrupción cortical.

2: interrupción cortical de mayor tamaño.

3:erosión grande que se extiende sobre una línea imaginaria hasta la mitad del hueso afectado.

4: erosión grande mayor de la mitad del hueso afectado.

5: colapso del hueso afectado.

➤ *en manos se puntualiza la articulación, el score máximo es 5.*

➤ *en pies se puntualiza cada superficie articular, por lo cual el score máximo es 10, 5 para cada lado de la articulación.*

Puntuación de pinzamiento

0: sin pinzamiento.

1: dudoso.

2: pinzamiento menor al 50 % de la superficie articular.

3: pinzamiento mayor al 50 % de la superficie articular o subluxación.

4: luxación completa o anquilosis ósea.

"Si una articulación tuvo cirugía quedará con el score máximo previo"

Puntaje ambas manos: 0-160 para erosiones.

0-120 para pinzamiento.

Puntaje ambos pies: 0-120 para erosiones.

0-48 para pinzamiento.

Puntaje total: 0 a 448.

2.3.6 Evaluación de respuesta al tratamiento

Los pacientes pueden clasificarse en: buenos respondedores, moderados respondedores y no respondedores (criterios de respuesta del European League Against Rheumatism –EULAR-) usando el cambio entre el DAS 28 basal y el nivel del mismo alcanzado luego del tratamiento ⁴⁸.

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

Es necesario advertir que si bien el DAS 28 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).

2.3.7 Criterios de remisión

Existen dos criterios de remisión de AR, uno establecido por el ACR y otro por el EULAR que se basa en la evaluación por DAS 28. Creemos importante tener en cuenta a ambos, ya que el primero se basa en una evaluación global y el segundo evalúa la remisión por el DAS 28.

Criterios de remisión de la AR según ACR: ⁴⁹

- 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.

Criterios de remisión de la AR según EULAR: ⁴⁹

DAS 28 < 2.6 se considera ingreso en remisión.

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

2.4 Derivación de la AR al reumatólogo.

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

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

Existe evidencia que los pacientes con AR tienden a tener una capacidad funcional y una calidad de vida mejor cuando su enfermedad es manejada por los reumatólogos ^{6,7}. Nivel de evidencia III

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;31:315-24.
2. Villaverde García V, Balsa Criado A: Factores pronósticos de la artritis reumatoidea. *Rev Española Reumatología* 2002;(1):10-15.
3. van der Heijde D: The continuing challenge of predictive factors in rheumatoid arthritis: prediction or association? *Journal Rheumatol* 1997;24:6-8.
4. Scott D: Pronostic factors in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000; 39(Suppl.1):24-29
5. Kirwan J, Quilty B: Pronostic criteria in rheumatoid arthritis: can we predict which patients will require specific anti-rheumatoid treatment? *Clin Exp Rheumatol* 1997;15 (Suppl. 17):S15- S25.
6. 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.
7. Houssien DA, Scott DL: Early referral and outcome in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1998;27:300-2
8. Möttönen T, Paimela L, Leirisalo M: 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; 57:533-439.
9. Zeben D, Hazes J, Zwinderman A: The severity of rheumatoid arthritis: a 6 year followup study of younger women with symptoms of recent onset. *J. Rheumatol* 1994;21:29
10. 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
11. 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;37:165-9.
12. 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.

13. 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;25:2324-30.
14. O`Dell JR: Treating rheumatoid arthritis early: a window of opportunity. *Arthritis Rheum* 2002;46:283-5.
15. 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.
16. 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;16:585-91.
17. Brook A, Corbet M: Radiographic changes in early rheumatoid disease. *Ann Rheum Dis* 1977;36:71-3.
18. Wolfe F: A reappraisal of HAQ disability in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheum* 2000;43:2751-61.
19. Zerben D, Hazes J, Zwinderman A: Factors predicting outcome of rheumatoid arthritis: results of a follow study. *J Rheumatol* 1993;20:1288-96.
20. Wolfe F, Michaud K, Geleffer O, Choi HK: Predicting mortality in patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48(6):1530-42.
21. 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;48:2741-9.
22. Zhang Z, Bridges L: Pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27:335-53.
23. van der Heijde DM, van't Hof MA, van Riel PLCM, et al: Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis* 1990;49:916-920.
24. 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.
25. 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.

26. 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.
27. 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.
28. 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;44:55-60.
29. 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):1-4.
30. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, et al: Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980;23:137-45.
31. Meenan RF, Gertman PM, Mason JH, et al: Measuring health status in arthritis: The Arthritis Impact Measurements Scales. *Arthritis Rheum* 1980;23:146-52.
32. Ramey DR, Raynauld JP, Fries JF: The health assessment questionnaire 1992: Status and review. *Arthritis Care Res* 1992;5:119-129.
33. 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.
34. 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;110:259-66.
35. 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.
36. Wolfe F, Cathey MA: The assessment and prediction of functional disability in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991;18:1298-1306.
37. Wolfe F, Hawley DJ: The longterm outcomes of rheumatoid arthritis work disability: A prospective 18 years study of 823 patients. *J Rheumatol* 1998;25:2108-17.

38. 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;28:982-9.
39. 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.
40. Pincus T, Sokka T: Quantitative measures for assessing rheumatoid arthritis in clinical trials and clinical care. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003;17:753-81.
41. 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;10:110-15.
42. American College of Rheumatology. Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis. 2002 Update *Arthritis Rheum* 2002;46:328-346.
43. van Leeuwen MA, Westra J, van Riel PLCM, et al: IgM,IgA,e IgG Rheumatoid Factors in Early Rheumatoid Arthritis predictive of radiological progression ? *Scand J Rheumatol* 1995;24:146-53.
44. Majka DS, Holers M: Can we accurately predict the development of Rheumatoid Arthritis in the Preclinical Phase?. *Arthritis Rheum* 2003;48:2701-5.
45. van der Heije DM: Plain X-ray in rheumatoid arthritis: overview of scoring methods, their reliability and applicability. *Bailliere's Clin Rheumatol* 1996;10:435-453.
46. Bird P, Kirkham B, Portek I, et al: Documenting damage progression in a two year longitudinal study of rheumatoid arthritis patients with established disease (the DAMAGE study cohort): Is there an advantage in the use of magnetic resonance imaging as compared with plain radiography? *Arthritis Rheum* 2004;50:1383-89.
47. Terslev L, Torp-Pedersen A, Sarnik P, et al: Doppler ultrasound and magnetic resonance imaging of synovial inflammation of the hand in rheumatoid arthritis: A comparative study. *Arthritis Rheum* 2003;48:2434-41.

48. van Gestel AM, Anderson JJ, van Riel PL, et al: ACR and EULAR improvement criteria have comparable validity in rheumatoid arthritis trials. *J Rheumatol* 1999;26:705-11.
49. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al: The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum* 1993;36:729-40.

“TRATAMIENTO: Introducción”

La Artritis Reumatoidea (AR) es una afección crónica de etiología desconocida para la cual no existe aún tratamiento curativo. Su curso variable y sujeto a exacerbaciones y mejorías espontáneas hace a veces difícil evaluar la eficacia de diferentes medicamentos. El tratamiento dependerá del grado de actividad inflamatoria, la extensión y severidad del daño articular y la limitación de la capacidad funcional. Estos factores, junto con el reconocimiento de ciertas manifestaciones sistémicas como anemia, serositis, escleritis, vasculitis, etc, pueden servir como guía útil para planificar la terapéutica.

Los objetivos del tratamiento son:

- Suprimir / disminuir la inflamación articular
- Aliviar el dolor
- Prevenir la destrucción articular
- Preservar / restaurar la capacidad funcional
- Corregir las deformidades articulares
- Mantener la calidad de vida
- Impedir la mortalidad prematura

En el paciente con enfermedad avanzada, además de los objetivos mencionados, podrán ser necesarias medidas especiales de rehabilitación, como asistencia en la marcha con elementos de descarga o incluso cirugías correctivas a fin de restablecer la pérdida de función.

Es importante determinar si los síntomas del paciente están principalmente relacionados con la actividad inflamatoria de la enfermedad, la fatiga o atrofia muscular, o a un mal uso de articulaciones ya irreversiblemente dañadas.

Una vez hecho el diagnóstico de AR es de fundamental importancia explicar la enfermedad al paciente y a sus familiares, presentándoles un cuadro optimista pero destacando la variabilidad del curso de la afección y la importancia de la continuidad del tratamiento como único medio de controlar la enfermedad y prevenir limitaciones o deformidades. Se deben explicar los objetivos del tratamiento y los beneficios y limitaciones de las diferentes modalidades terapéuticas disponibles.

El paciente debe comprender que la AR no es sinónimo de invalidez siempre que se tomen a tiempo las medidas adecuadas y también saber que el tratamiento será muy prolongado en el tiempo y que no deben esperar resultados espectaculares a corto plazo.

Esta concientización del paciente respecto a la naturaleza de la enfermedad ayuda a disipar temores, evita que el mismo deambule de médico en médico buscando curas milagrosas y facilita la adherencia del enfermo al plan terapéutico propuesto.

Se comienza entonces lo que denominamos “**plan básico**” de tratamiento, aplicable a todos los pacientes, y que consiste en reposo relativo, drogas antiinflamatorias no esteroideas, drogas modificadoras de la enfermedad, terapia física y ocupacional.

Reposo:

Todo paciente con AR debe lograr un adecuado balance entre la actividad que desarrolla y el reposo. Para ello es conveniente que descansa de 8 a 10 horas en cama durante la noche y alternar otro período de reposo de media a una hora al mediodía. Esto, además de disminuir el stress del uso continuado de las articulaciones, facilita que llegue a la noche con menos cansancio o agotamiento, otro síntoma de enfermedad activa. Nivel de evidencia III

Reposo absoluto en cama solo se indica en pacientes con enfermedad muy activa, ya sea por componentes sistémicos o brote poliarticular severo. Este reposo en cama nunca debe exceder períodos mayores de 1 a 2 semanas y siempre debe ser suplementado con ejercicios terapéuticos activos o activo-asistidos para evitar atrofia muscular y limitación articular. Solo pacientes muy activos y con complicaciones sistémicas requerirán hospitalización.

Se ha observado el beneficio con cortas hospitalizaciones para reactualizar el plan de rehabilitación, realizados a lo largo del curso de la enfermedad en los pacientes con AR severa en la prevención o mejoría de la discapacidad. Nivel de evidencia III

El reposo local de articulaciones muy sintomáticas puede efectivizarse mediante el uso de valvas o férulas especiales para manos, rodillas o tobillos, de uso habitualmente nocturno y nunca permanente.

El paciente debe ser instruido en los principios de protección articular y en evitar posiciones antálgicas viciosas durante el reposo, los que generalmente favorecen el desarrollo de contracturas en flexión. Esto será definido en detalle en la sección de tratamientos no farmacológicos.

Vacunación en pacientes con AR

Ya que la AR es una enfermedad crónica, recomendamos el uso de las siguientes vacunas:

- Vacuna antineumocócica, monodosis intramuscular.
- Vacuna antigripal (virus muertos), monodosis intramuscular anual. *

*Mounzer KC, Di Nubile MJ: Prophylactic use of antibiotics and vaccines in patients with rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23:259-75.

“Tratamiento farmacológico”

3. “Tratamiento: AINEs, analgésicos y corticoesteroides”

3.1 AINEs

3.1.1 Indicaciones

Los AINEs tienen clara indicación en el control de la inflamación y el dolor en la AR y son superiores a los analgésicos puros como por ejemplo el paracetamol ^{1,2}. Nivel de evidencia II

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 la COX 2 específicamente tienen un mejor perfil de seguridad a nivel gastrointestinal, pero la eficacia antiinflamatoria es comparable ³⁻⁹. Nivel

de evidencia I, Grado de recomendación A

En la siguiente tabla se detallan los AINEs más comúnmente usados en el país y la dosis recomendada para pacientes con AR.

3.1.2 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 mg
Ibuprofeno	1200 a 2400 mg	Nimesulida	100 a 200 mg	Rofecoxib	25 a 50 mg
Indometacina	75 a 150 mg			Valdecoxib	20 a 40 mg
Ketoprofeno	150 a 300 mg			Etoricoxib	90 a 120 mg
Naproxeno	500 a 1000 mg				

Piroxican	10 a 20 mg				
-----------	------------	--	--	--	--

3.1.3 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 a más AINEs
- Uso concomitante de corticoesteroides
- Uso concomitante de anticoagulantes
- Documentación de *Helicobacter pylori*

En estos grupos de riesgo, la evidencia ha demostrado que están indicados en primera instancia los AINEs específicos para ciclooxigenasa 2 (COX-2)⁷⁻⁹. Nivel de evidencia I Grado de recomendación A

Los AINEs con especificidad para COX-2 disponibles en el país son: Celecoxib, Rofecoxib, Valdecoxib, y Etoricoxib.

Alternativamente se pueden utilizar los AINEs no selectivos, o selectivos con profilaxis para daño GI pero los estudios de costo efectividad muestran que esta alternativa es menos ventajosa⁷⁻⁹. Nivel de evidencia I

Profilaxis para el daño GI:

- *Inhibidores de la bomba de protones:* Omeprazol 20 mg por día¹⁰⁻¹⁶. Nivel de evidencia I, grado de recomendación A
No hay evidencia con los otros inhibidores de la bomba pero podría esperarse que los efectos fuesen similares. No está definida la dosis en estos casos.
- *Prostaglandinas: Misoprostol:* 200 ug cada 6 horas. En el país no existe en forma independiente de otros medicamentos, es potencialmente abortivo por lo cual debe tenerse extrema precaución en mujeres fértiles y provoca diarrea frecuentemente en estas dosis.
- *Bloqueantes H2:* Ranitidina, hay evidencia que no es útil, ya que a pesar que disminuye los síntomas, no disminuye el daño GI por AINEs. Su uso se desaconseja¹³⁻¹⁵. Nivel de evidencia I, Grado de recomendación E

Atención en grupos de riesgo GI elevado:

Si bien los AINEs COX 2 específicos son menos gastrolesivos, en aquellos pacientes con antecedentes de sangrado o lesión ulcero-péptica, la profilaxis con omeprazol está indicada aunque se utilicen este tipo de AINEs. Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A

3.1.4 Indicación en pacientes con riesgo renal y vascular

Tanto los AINEs COX 2 específicos como los no selectivos afectan el filtrado glomerular. Este riesgo se incrementa en pacientes mayores de 60 años, ya que el filtrado glomerular es más dependiente de las prostaglandinas ¹⁷⁻²².

Grupos de riesgo para toxicidad renal y vascular con AINEs

- Bajo filtrado glomerular (edad > 60 años, uso de diuréticos, hipertensión arterial, enfermedad renal, insuficiencia cardíaca, cirrosis, hipoalbuminemia, etc.)
- Drogas nefrotóxicas (ciclosporina, anfotericina, etc.)
- Drogas que retienen potasio (amilorida, espironolactona, etc.)

Profilaxis del daño renal y vascular:

- Evitar el uso de AINE en estos pacientes.
- 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 otras drogas que puedan contribuir con su toxicidad (ej:diuréticos en hipertensos, etc.)

Nivel de evidencia I, Grado de recomendación D

3.1.5 Indicaciones en pacientes con riesgo cardiovascular y cerebrovascular

Los inhibidores específicos de la COX 2 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 aspirina en dosis bajas, en pacientes con indicación de antiagregación plaquetaria, independientemente del AINE que estén tomando.

Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A

3.2 Análgesicos

3.2.1 Paracetamol

No hay evidencia que sustente el uso de paracetamol asociado a los AINEs, pero el uso clínico generalizado hace que se recomiende cuando las dosis plenas de AINEs no alcanzan para calmar el dolor ^{1,2}. 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.

3.2.2 Opiáceos

Existe escasa evidencia para su uso. Hay limitada experiencia clínica, a diferencia del paracetamol ^{1,2}. Nivel de evidencia IV, Grado de recomendación C

3.3 Corticoesteroides

Desde su descubrimiento han sido utilizados como potentes antiinflamatorios en la artritis reumatoidea pero los efectos adversos, pronto llevaron a limitar su uso.

3.3.1 Indicaciones ,dosis y vías de administración

Corticoesteroides orales: en *dosis bajas* (5-10 mg de prednisona o equivalente) y junto con DMAR.

- Son útiles para calmar la inflamación y secundariamente el dolor.
- Retardan la progresión de erosiones radiológicas.
- En reemplazo de los AINEs en pacientes con riesgo vascular y renal ²².

Nivel de evidencia II, Grado de Recomendación B

Están particularmente indicados en los 2 primeros años de la enfermedad, preferentemente en dosis de 5 mg diarios de prednisona ²³⁻²⁶. Nivel de evidencia II, Grado de recomendación B

en *dosis altas* (> 20 mg prednisona)

- Manifestaciones extrarticulares severas y vasculitis necrotizante.

Nivel de evidencia V, Grado de recomendación C

Corticoesteroides en pulsos:

No hay evidencia que sugiera que sean superiores a las formas orales ²⁷⁻³³. 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:

No hay evidencia del uso intraarticular comparado con otras modalidades. Sin embargo, su uso en un número limitado de articulaciones cuando el resto de la enfermedad se encuentra bajo cierto control es difundido, la experiencia es exitosa, y la dosis administrada localmente es mucho menor y más localizada que la que se utilizaría en forma oral. Evidencia nivel IV,V, Grado de recomendación C. *“Si bien el grado de evidencia estricto es bajo debido a la dificultad metodológica para demostrar su eficacia, 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”^{34,35}. Nivel de evidencia II, Grado de recomendación B

3.3.2 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

3.3.3 Reemplazo corticoesteroideo

Suplementación corticoesteroidea ante situaciones de stress:

Si bien la evidencia no es contundente, las personas que reciben corticoesteroides exógenos pueden tener inhibición de eje hipofisario-suprarrenal. 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 corticoesteroides utilizando hidrocortisona parenteral.

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

“Si bien el nivel de evidencia es V, dada la baja prevalencia de efectos adversos con esta indicación y el potencial riesgo de supresión aguda de corticoesteroides, consideramos

que todo paciente con AR que esté expuesto a las condiciones antedichas debe recibir esta suplementación”.

3.3.4 Cuidado del hueso con el uso de corticoesteroides

Es bien conocido el efecto deletéreo de los esteroides en el metabolismo óseo. En personas con AR sin embargo continúa siendo debatido si el efecto beneficioso de los mismos sobre la inflamación articular y consecuentemente sobre la movilidad podría superar el efecto negativo sobre el hueso. Sin embargo hay evidencia del efecto tóxico sobre el hueso con 5 mg o más de prednisona por día o su equivalente administrados por más de 3 meses³⁶⁻⁴⁰.

Recomendaciones en pacientes con corticoterapia prolongada:

- Realizar Densitometría Osea de inicio por método DEXA en columna lumbar y cuello de fémur y laboratorio básico de metabolismo fosfocálcico con controles periódicos. *
- Realizar actividad física adecuada.
- Evitar alcohol y tabaco.
- Disminuir la ingesta de sodio.
- Recibir suplementos de calcio (1000 a 1500 mg/día) y suplementos de vitamina D (400 a 800 UI/día) ó alfacalcidol (1 microgramo/día) ó calcitriol (0.5 microgramos/día)

* Sugerimos que el control del metabolismo fosfocálcico incluya control de excreción de calcio en orina durante 24 hs, ya que los pacientes con corticoterapia pueden presentar hipercalcemia.

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):

- Agregar bifosfonatos en dosis habituales: alendronato (10 mg /día ó 70 mg/semana) o risedronato (5 mg/día ó 35 mg/semana).

Recomendaciones en pacientes con hipercalcemia:

- Indicar hidroclorotiazida (25-50 mg/día)

Nivel de Evidencia I, Grado de Recomendación A

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 ^{41,42}.

Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C

3.4 Uso de AINES y corticoesteroides durante la concepción, el embarazo y la lactancia

3.4.1 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 ⁴³⁻⁴⁴.

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, también se han reportado insuficiencia renal neonatal y oligohidramnios. Por otro lado, pueden prolongar el trabajo de parto y las hemorragias postparto ⁴³⁻⁴⁴.

Nivel de evidencia II, Grado de recomendación E

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 ⁴³⁻⁴⁴.

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) y dar la dosis al comenzar a amamantar ya que de esta forma hay una menor exposición del infante a la droga ⁴³⁻⁴⁴. Nivel de Evidencia II, Grado de recomendación B

3.4.2 Corticoesteroides

Efectos sobre fertilidad: No afecta la fertilidad. No existe evidencia que sean teratogénicos ⁴⁵. Grado de recomendación B

Uso en el embarazo: Se han asociado a ruptura prematura de membranas, diabetes gestacional e hipertensión. En cuanto a los efectos sobre el feto, se han reportado riesgo de supresión adrenal e infección. La prednisona y la metilprednisona no atraviesan la barrera placentaria por lo cual puede utilizarse con seguridad para el feto ⁴⁵.

Uso en la lactancia: Los corticoides son seguros y compatibles con la lactancia ⁴⁵.

Bibliografia

1. Katz WA: Use of nonopioid analgesics and adjunctive agents in the management of pain in rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:63-71.
2. Hochberg MC: New directions in symptomatic therapy for patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2002;32:4.
3. Wolfe F, Zhao S, Lane N: Preference for nonsteroidal antiinflammatory drugs over acetaminophen by rheumatic disease patients. *Arthritis Rheum* 2000;43:378-85.
4. Matsumoto A, Melian A, Mandel D, et al: A randomised controlled trial of etoricoxib in the treatment of RA. *J Rheumatol* 2002;32:1623-28.
5. Bensen W, Weaver A, Espinosa L, et al: Efficacy and safety of valdecoxib in treating the signs and symptoms of rheumatoid arthritis: a randomised controlled comparison with placebo and naproxen. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41:1008-16.
6. Geusens P, Truitt K, Sfigalds P, et al: A placebo and active comparator controlled trial of rofecoxib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Scan J Rheumatol* 2002;31:230-8.
7. Bombardier D, Laine L, Reicin A, et al: Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *New Eng J Med* 2000;343:1520-28.
8. 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;284:1247-55.
9. Emery P, Zedler H, Kvien KT, et al: Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double blind comparison. *Lancet* 1999;354:2106-11.
10. 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;123:1006-12.
11. Hansen J, Hanas J, Lauritsen J, et al: Nonsteroidal antiinflammatory drugs and complications: a risk factor analysis for decision making. *Scan J Gastroenterol* 1996;31:753-58.
12. Freeman H: Therapy for ulcers and erosions associated with nonsteroidal anti inflammatory drugs. *Can J Gastroenterol* 1998;12:537-39.

13. Yeomans N, Tulassay Z, Juharz L, et al: A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Acid suppression trial: Ranitidine versus omeprazole for NSAID associated ulcer treatment (Astronaut) study group. *N Engl J Med* 1998;338:719-26.
14. Hawkey C: Progress in prophylaxis against nonsteroidal antiinflammatory drug associated ulcers and erosions. Omeprazoles NSAID steering Committee. *Am J Med* 1998;104:67S-74S.
15. Agrawal NM, Campbell DR, Safdi MA, Lukasik NL, Huang B, Haber MM: Superiority of lansoprazole versus ranitidine in healing non steroidal antiinflammatory drug associated gastric ulcers: results of a double blind randomised multicenter trial. NSAID-associated gastric ulcer study group. *Arch In Med* 2000;160:1455-61.
16. Hawkey C, Karrasch J, Szczepanski L, et al: Omeprazol compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. OMNIUM study group. *N Engl J Med* 1998;338:727-34.
17. Whelton A, Schulman G, Wallemark C, et al: Effect of celecoxib and naproxen on renal function in the elderly. *Arch Intern Med* 2000;160:1645-70.
19. Catella-Lawson F, Mac Adams B, Morrison BW, et al: Effect of specific inhibition of ciclooxigenase 2 on sodium balance hemodynamics and vascular eicosanoids. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;289:735-41.
21. Swen SK, Rudy DW, Lasseter KC, et al: Effect of ciclooxigenase 2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low salt diet. A randomised , controlled trial. *Ann Int Med* 2000;133:1-9.
22. Pope JE, Anderson JJ, Felson DT: A metaanalysis of the effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on blood presure. *Arch Intern Med* 1993;153: 477-84.
23. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO: Do nonsteroidal antiinflammatory drug affect blood presure? A metaanalysis. *Arch Intern Med* 1994;121:289-300.
24. Gorwitz JH, Avorn J, Bohn RL, et al: Initiation of antihypertensive treatment during nonsteroidal antiinflammatory drug therapy. *JAMA* 1994;272:781-6.
25. Gotzche PC, Johansen HK: Metaanalysis of short term low dose prednisolone versus placebo and non-steroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *BMJ* 1998;36:811-18.
26. Kirwan JR: The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995;333:142-6.

27. 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.
28. 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.
29. Weiss MM: Corticosteroids in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1989;19:9.
30. 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;49:265-7.
31. 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 ; 301:446.
32. Inglehart IW, Sutton JD, Bender JC, et al: Intravenous pulsed steroids in RA. A comparative dose study. *J Rheumatol* 1990;17:159-62.
33. Radia M, Furst DE: Comparison of three pulse methylprednisolone regimen in the treatment of RA. *J Rheumatol* 1988;15:142.
34. 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;33:461-3.
35. 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.
36. Adachi JD, Saag KG, Delmas P, et al: Two-years effect of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids. *Arthritis and Rheum*, 2001;44:202-11.
37. Cohen S, Levy R.M, Keller M, et al: Risedronate therapy prevents corticosteroids-induced bone loss. *Arthritis and Rheum* 1999;42:2309-18.
38. ACR Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoids induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1496-1503.
39. Saag KG, Emkey N, Schnitzer T, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid induced osteoporosis. *New Eng J Med* 1998;339:292-9.

40. Saang KG, Criswell LA, Sems KM, et al: Low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis. A metaanalysis of their moderate term effectiveness. *Arthritis Rheum* 1996;39(11):1818-25.
41. 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.
42. 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;19:1520-6.
43. Slone D, Siskind V, Heinonen OP, et al: Aspirin and congenital malformations. *Lancet* 1976;1:1373-75.
44. Schoenfeld A, Bar Y, Merlob P, et al: NSAID's Maternal and fetal considerations. *Am J Reprod Immunol* 1992;28:141-147.
45. 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.

4. “Tratamiento: Drogas Modificadoras de la Artritis Reumatoidea (DMAR)”

4.1 Introducción

Las drogas específicas de la AR han sido clasificadas de acuerdo a su *supuesta acción beneficiosa* (modificadora de la enfermedad o inductoras de remisión), su *comienzo o duración de su acción* (acción lenta o acción prolongada), o su *supuesto modo de acción* (citotóxico, inmunosupresor o antiproliferativo) ¹. Aunque ellas puedan poseer propiedades en común, desde un punto de vista clínico cada una de estas drogas tienen algunos efectos característicos sobre el curso clínico de la AR, y en particular, toxicidad diferente. Otro aspecto compartido es que, por tradición, no eran en general las primeras drogas empleadas para tratar pacientes con AR. Por tal motivo, se las llamó también drogas de “**segunda línea**”. De acuerdo al consenso de los miembros de la SAR, el efecto más importante de estas drogas es modificar el curso natural de la enfermedad, por lo cual el nombre que las mismas recibirán de aquí en adelante será “**Drogas Modificadoras de la Artritis Reumatoidea (DMAR)**”.

Los mecanismos de acción de las DMAR, responsables de la mejoría clínica no han sido claramente identificados ^{2,3}. Las DMAR actúan a diferentes niveles en la patogenia de la enfermedad, y la mayoría lo hacen en múltiples sitios ².

Considerables esfuerzos se han dedicado a establecer la eficacia y toxicidad a corto plazo de las DMAR en evaluaciones clínicas de 6 a 12 meses de duración. Los pacientes incluidos en estos estudios generalmente han tenido AR de larga duración y eran resistentes a otros tratamientos. Mejoría clínica estadísticamente significativa se ha documentado para cada una de estas drogas comparadas con placebo, en por lo menos un estudio ⁴.

Aunque puede haber diferencias en eficacia entre las DMAR, tales diferencias han sido muy difíciles de documentar en estudios comparativos.

En un metaanálisis de 66 estudios comparativos controlados con placebo, usando como medida de eficacia el número de articulaciones doloridas, fuerza de puño y ERS no se encontraron diferencias en eficacia a corto plazo entre MTX, oro IM, penicilamina, sulfasalazina y antimaláricos. El oro oral fue significativamente menos efectivo que las otras DMAR, por lo cual en la actualidad se desaconseja su uso ^{4,5}. Nivel de evidencia I, Grado de

La relevancia de las evaluaciones a corto plazo con DMAR es cada vez más controvertida, debido principalmente a la discordancia entre mejoría clínica a corto plazo y el resultado alejado en muchos enfermos ⁶.

Las DMAR se agregan al régimen de antiinflamatorios o corticoides que el paciente ya esté recibiendo. La medición de la concentración plasmática de la droga o pruebas funcionales de su acción sobre los mecanismos inflamatorios o inmunológicos no tienen generalmente correlación con la respuesta clínica por lo que no son usados como guía terapéutica ¹. Nivel de evidencia I, Grado de recomendación E

La mejoría clínica con el tratamiento con DMAR típicamente se pone en evidencia después de varias semanas de iniciado y la respuesta es máxima solo luego de varios meses. La falta de mejoría luego de 4 a 6 meses de tratamiento generalmente requiere un cambio de tratamiento, como modificaciones en el régimen de AINEs o corticoesteroides, aumentos en la dosis o combinación de otra DMAR, o bien el agregado de un agente biológico.

Las variaciones en el grado de mejoría clínica entre los pacientes tratados con DMAR es considerable. Solo un pequeño porcentaje de pacientes entran en remisión completa, pero la mayoría de los enfermos, sin embargo, muestran una sustancial reducción del dolor y la sinovitis y mejoría en la capacidad funcional ^{1,7}.

Cuando las DMAR son suspendidas la mayoría de los pacientes reactivan su AR, irrespectivamente de la duración del tratamiento, por lo que la mayoría de los especialistas somos reacios a suspenderlo en aquellos enfermos que han tenido buena respuesta.

En 1996 Wolfe y col. realizaron un estudio controlado para evaluar el posible beneficio de suspender el tratamiento con drogas de segunda línea en un grupo de 285 pacientes con AR que habían logrado la remisión clínica. Los pacientes fueron divididos en 2 grupos, uno de ellos continuaba con la misma droga de segunda línea que había demostrado eficacia, mientras que otro grupo suspendió el tratamiento, recibiendo placebo en forma doble-ciego. Cuando ambos grupos fueron evaluados luego de un año, se observó que la frecuencia de rebrote de la enfermedad fue del 22% en el grupo que continuó con su DAM vs 38% en el placebo ($p= 0.02$), confirmando así que la suspensión del tratamiento aumentaba el riesgo de rebrote de la enfermedad ⁸. Otros estudios similares también demostraron que el porcentaje de pacientes con AR que se mantiene en remisión luego de suspender el tratamiento es menor al 10% luego de un año ⁷. De esto surge que el tratamiento con drogas de segunda línea debe mantenerse

crónicamente, en la menor dosis posible o bien modificando la frecuencia de administración con el objeto de preservar la remisión clínica obtenida ^{7,8}. Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A

4.2 Enfoque terapéutico actual de la AR

El enfoque terapéutico actual de la AR enfatiza el diagnóstico temprano, una terapéutica inicial intensiva para inducir una remisión y un tratamiento más agresivo para las formas resistentes ⁹⁻¹⁴.

Todo paciente con AR establecida debe ser tratado con DMAR, con un objetivo claro: “suprimir tempranamente la inflamación”.

Ha sido demostrado que existe un corto período de tiempo desde el inicio de la enfermedad para que el médico pueda actuar impidiendo el daño estructural (ventana de oportunidad).

El tratamiento con DMAR:

- Mejora significativamente los signos clínicos y la capacidad funcional comparado con AINE solos.
- El tratamiento temprano con DMAR es significativamente mejor que el tardío.
- El tratamiento temprano con DMAR reduce la mortalidad de los pacientes con AR.
- El tratamiento a largo plazo con DMAR, reduce la progresión radiológica y consecuentemente el daño estructural de los pacientes con AR.

Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A

4.3 Dosis recomendadas de DMAR

Las dosis recomendadas de las DMAR más frecuentemente utilizadas se describen en el siguiente cuadro ^{1,3,5,15-17}:

Dosis recomendadas de DMAR

TIPO DE DROGA	DOSIFICACION RECOMENDADA
.Sales de Oro -Aurotiosulfato de Sodio -Auroqueratinato de Calcio	50 mg/semana 50 mg/semana
.Antimaláricos -Sulfato de Cloroquina -Sulfato de Hidroxicloroquina	200 mg diarios (hasta 5 mg / Kg / día) 400 mg diarios (hasta 6.5 mg / Kg/ día)
.Sulfasalazina	500 mg/día, incrementando a un máximo de 3000 mg/día
.Metotrexato	7.5 a 25 mg, dosis única semanal
.Azatioprina	50-100 mg/día; dosis máxima 2.5 mg/Kg/día
.Ciclosporina	2.5 a 5 mg/Kg/día
.Leflunomida	100 mg/día por 3 días (dosis de carga) 20 mg/día (dosis de mantenimiento)

4.4 Elección de DMAR

El metotrexato (MTX) es reconocida como la DMAR de primera elección por:

- Su demostrada eficacia en estudios controlados a corto y largo plazo.
- Mayor adherencia al tratamiento a largo plazo comparado con las otras DMAR.
- Reducción de la mortalidad en estudios a largo plazo.
- Baja frecuencia de efectos adversos serios.
- Fácil dosificación.
- Bajo costo.

Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A

Se debe comenzar con las dosis mínimas de MTX de 7.5 a 10 mg por semana en una única toma por vía oral, pudiendo aumentarse la dosis en caso de falta de respuesta hasta 25 mg por semana. Es aconsejable que cuando las dosis sean superiores a 15 mg

se utilice la vía parenteral (IM o subcutánea) para mejorar la tolerabilidad gastrointestinal y la biodisponibilidad ^{2,15}.

La adición de ácido fólico 1 mg por día durante 5 días consecutivos alejados de la toma de MTX, reduce significativamente algunos de los efectos adversos de MTX ^{18,19}. Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A

Cuando existe contraindicación formal para el uso de MTX, otras DMAR como cloroquina o hidroxicloroquina (HCQ), sulfasalazina (SFZ), leflunomida (LFN) pueden ser usadas, sin que exista evidencia de superioridad de una sobre la otra ⁴.

El uso de oro parenteral si bien ha demostrado ser tan efectivo como las otras DMAR, presenta mayor frecuencia de efectos adversos y su uso no es recomendado si existen otras alternativas ^{1,20}. Nivel de evidencia II, Grado de recomendación D

La ciclosporina (CyA) tiene también eficacia comparable al resto de las DMAR, pero mayor frecuencia de efectos adversos y mayor costo. Estudios de costo efectividad la posicionan por debajo de las otras DMAR mencionadas como droga de primera elección ^{3,21}. La azatioprina también ha demostrado ser efectiva, pero el número de pacientes con AR tratados es menor que para las otras DMAR ²². Nivel de evidencia II

La ciclofosfamida y el clorambucilo no son recomendadas como DMAR por su alta toxicidad ²³. Nivel de evidencia II, Grado de recomendación E

4.5 Tratamientos combinados con DMAR

A pesar de la evidencia sobre la eficacia de las DMAR, un bajo porcentaje de pacientes logran alcanzar la remisión clínica, y aún en aquellos que lo logran, la misma puede perderse a lo largo del tiempo ⁷. Esto motivó que en los años `80 comenzaran a utilizarse con mayor frecuencia combinaciones de diferentes DMAR ²⁴.

O'Dell J. realizó 2 encuestas a reumatólogos de USA en 1995 y 1997, observando que el 90 a 99% de ellos utilizaban combinaciones terapéuticas en sus pacientes con AR; 33% las utilizaban en un porcentaje importante de pacientes y cerca del 40% consideraban esta modalidad apropiada para ser usada como terapia inicial. Por otra parte observó que el uso de combinaciones terapéuticas había aumentado significativamente entre 1995 y 1997 como se muestra en el siguiente cuadro ²⁵.

Resultados de dos encuestas randomizadas a reumatólogos de USA

PREGUNTA	1995	1997	p
<i>Uso de combinación</i>	90%	99%	0.002
MTX + HCQ	84%	98%	0.001
MTX +SFZ	52%	84%	0.001
SFZ + HCQ	36%	63%	0.001
Otras doble combinaciones	25%	32%	NS
Triple combinación MTX+SFZ+HCQ	30%	69%	0.0001
Uso de combinación en más del 30% de los pacientes	16%	33%	0.001
Considera apropiada la combinación como terapia inicial	-	39%	-

Resultados similares fueron observados recientemente en un estudio multicéntrico del grupo de estudio de AR de la SAR.

Los tratamientos combinados con DMAR pueden ser de 2 tipos:

- Tratamiento aditivo: tratamiento con 2 ó más DMAR en pacientes no respondedores a la droga inicial. (tiempos y modos variables).
- Tratamiento inicial: tratamiento combinado de inicio con 2 ó más DMAR (“combos”) estos a su vez han sido ensayados en pacientes con AR temprana (< 2 años de evolución) y en AR tardía.

Los estudios randomizados doble ciego controlados que aportaron evidencia de tipo I y II para el uso de combinaciones con superioridad sobre la terapia simple se detallan en los cuadros siguientes.

Tratamiento combinado con DMAR en AR tardía

Autor	Nº pacientes	seguimiento	Tratamiento
Tugwell, et al: 1995 ²⁶	148	6 meses	MTX vs MTX + CyA
O'Dell, et al: 1996 ²⁷	102	2 años	MTX vs SFZ+HQCL vs MTX+SFZ+HQC
O'Dell, et al: 2002 ²⁸	171	2 años	MTX+HQC vs SFZ+HQC vs MTX+SFZ+HQC
Weinblatt, et al:1999 ²⁹	30	1 año	MTX+ LFN
Kremer, et al: 2000 ³⁰	266	24 semanas	MTX vs MTX+LFN

Tratamiento combinado con DMAR en AR temprana

Autor	Nº pacientes	Duración	Tratamiento
Dougados, et al:1999 ³¹	209	1 año	MTX vs SFZ vs MTX+SFZ
Calgunery et al:1999 ³²	180	2 años	MTX+SFZ+HQC vs MTX+SFZ vs MTX+HQC
Boers, et al: 1997 ³³ COBRA	155	1.5 años seguimiento a 5 años	SFZ vs MTX+SFZ+Prednisona
Mottonen, et al 1999 ³⁴ FinRACo	199	2 años seguimiento a 5 años	MTX+SFZ+HQC vs 1 DMAR
Proudman, et al: 2000 ³⁵	82	1 año	SFZ vs MTX+CyA+prednisona

En conclusión, la mayor parte de los estudios de tratamiento combinado demostraron ser superiores a las drogas individuales en el manejo de pacientes con AR. Si bien muchas de estas experiencias no pueden aplicarse estrictamente al paciente individual en nuestra práctica clínica cotidiana, cumplen con el objetivo no solo de demostrar la eficacia terapéutica de 2 o más drogas de segunda línea asociadas sino de permitir cambiar nuestros conceptos sobre el pronóstico de la AR, confirmando que la agresión de la enfermedad por sí misma siempre supera cualquier alternativa terapéutica.

Aunque algunos pacientes pueden responder a un tratamiento con una droga única, los estudios descriptos previamente nos permitieron conocer que si la respuesta a esa droga era parcial, sin duda es mejor adicionar una segunda o tercera droga en lugar de cambiar el tratamiento hacia un segundo escalón como era habitual en el tratamiento piramidal convencional. Esto permite no perder el mínimo beneficio obtenido con una droga simple y probablemente potenciar su efecto con el agregado de otras.

En este tercer milenio y a la luz de los resultados obtenidos, debemos reconocer que con los tratamientos convencionales, no hemos sido muy efectivos para controlar la inflamación y la progresión del daño estructural y funcional de nuestros pacientes con AR. Debemos entender que el objetivo primario en el tratamiento de la AR es suprimir la inflamación, y esto se logra tempranamente en el curso de la enfermedad. No existen recetas mágicas ni algoritmos válidos que permitan dirigir el tratamiento de una enfermedad heterogénea y compleja como esta, por esta razón el tratamiento debe ser individualizado y dirigido por un médico especialista atendiendo numerosos aspectos en

forma coordinada con un equipo de trabajo que incluya kinesiólogos, terapeutas ocupacionales y psicólogos entre otros.

Bibliografía

1. Cash JM, Klippel JH: Second line drug therapy for Rheumatoid Arthritis. *N Eng J Med* 1994;330:1368-75.
2. Maldonado Cocco JA, Citera G: Tratamiento de la artritis reumatoidea en Reumatología, Maldonado Cocco JA. *AP Americana* 2000:191-205.
3. Yocum DE, Klippel JH, Wilder RL, et al: Cyclosporin A in severe, treatment refractory Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med* 1988;109:865-9.
4. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF: The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in Rheumatoid Arthritis: results of two metaanalysis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1449-61.
5. van der Heijde D, van Riel P, Nuvér-Swart E, et al: Sulphasalazine versus hydroxychloroquine in Rheumatoid Arthritis: 3-year follow-up. *Lancet* 1990;335:539-42.
6. Pincus T: Limitations of randomized clinical trials to recognize possible advantages of combination therapies in Rheumatoid Arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1993;(Suppl 1)23:2-10.
7. Wolfe F, Hawley DJ, Cathay MA: Termination of slow-acting antirheumatic therapy in Rheumatoid Arthritis: a 15 years prospective evaluation of 1017 consecutive starts. *J Rheumatol* 1990;17:994-1002.
8. Wolde S, Breedveld FC, Hermans J, et al: Randomized placebo-controlled study of stopping second-line drugs in Rheumatoid Arthritis. *Lancet* 1996;347:347-52.
9. Pincus T, Callahan LE: Remodeling the Pyramid or remodeling the paradigm concerning Rheumatoid Arthritis. Lessons from Hodgkin's disease and coronary artery disease. *J Rheumatol* 1990;17:1582-5.
10. Clements PJ: Alkylating agents. In: *Second line agents in the treatment of Rheumatic Diseases*. Dixon J., Furst D.E., eds. New York, Marcel Dekker, 1991.
11. Wilske KR, Healy LA: Challenging the therapeutic pyramid: a new look at treatment strategies for Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 1990;(Suppl 25)17:4-7.
12. Pincus T: Rheumatoid Arthritis: disappointing long-term outcomes despite successful short-term clinical trials. *J Clin Epidemiol* 1988;41:1037-41.
13. Wilske KR: Inverting the therapeutic pyramid: observation and recommendations on new directions in rheumatoid arthritis, therapy based on the author's experience. *Semin Arthritis Rheum* 1993;(Suppl 1)23:11-18.

14. Weinblatt ME: Rheumatoid Arthritis: treat now, not later. *Ann Intern Med* 1996;124:773-4.
15. Songsiridey N, Furst DE: Methotrexate. The rapidly acting drug. *Clin Rheum* 1990; 4:575-94.
16. Ballamy N, Brook PM: Current practice in antimalarial prescribing in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 1986;13:551-5.
17. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, et al: Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active Rheumatoid Arthritis: a double-blind, randomized, multicenter trial. *Lancet* 1999;353:259-66.
18. Morgan SL, Baggot JE, Vaughn WH, et al: Supplementation with folic acid during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. A double blind placebo controlled study. *Ann Intern Med* 1994;121:833-41.
19. van Ede A, Laan RFJM, 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;44:1515-24
20. Ward MM, Fries JF: Trends in antirheumatic medications use among patients with rheumatoid arthritis, 1981-1996. *J Rheumatol* 1998;25:408-16.
21. Choi HK, Seeger JD, Kuntz KM: A cost-effectiveness analysis of treatment options for patients with methotrexate-resistant AR. *Arthritis Rheum* 2000;43:2316-27.
22. Paulus HE, Williams HJ, Ward JR, et al: Azathioprine versus D-Penicillamine in Rheumatoid Arthritis patients who have been treated unsuccessfully with gold. *Arthritis Rheum* 1984;27:721-7.
23. Csuka ME, Carrera GF, Mc Carty DJ: Treatment of intractable Rheumatoid Arthritis with combined cyclophosphamide, azathioprine and hydroxychloroquine. *JAMA* 1986; 255:2315-9.
24. Paulus HE: The use of combination of disease modifying antirheumatic agents in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:113-20.
25. O'Dell JR: Combinations of conventional disease-modifying antirheumatic drugs. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27:415-26.
26. Tugwell P, Pincus T, Yocum D, et al: Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 1995;333:137-41.

27. 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;334:1287-91.
28. O'Dell JR, Leff R, Paulsen G, et al: Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and sulphasalazine or the combination of the 3 medications: result of a two year randomized, double blind, placebo control trial. *Arthritis Rheum* 2002;46:1164-70.
29. Weinblatt ME, Kremer JM, Coblyn JS, et al: Pharmacokinetics, safety and efficacy of combination treatment with methotrexate and leflunomide in patients with active Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:1322-8.
30. Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, et al: Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of metotrexate. A randomized, double blind, placebo controlled trial. *Ann Intern Med* 2002;137:726-33.
31. Dougados M, Combe B, Cantogrel A, et al: Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomized controlled double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and MTX compared with single components. *Ann Rheum Dis* 1999;58:220-25.
32. Calgunery M, Pay S, Caliskaner Z, et al: Combination therapy versus monotherapy for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999,17:699-704.
33. Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, et al: Randomized comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early Rheumatoid Arthritis. *Lancet* 1997;350:309-18.
34. Mottonen T, Hannonen P, Lerisalo-Repo M, et al: Comparison of combination therapy with single drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. FINRACo trial group. *Lancet* 1999,353:1568-73.
35. Proudman SM, Conaghan P, Richardson C, et al: Treatment of poor prognosis early RA: A randomized study treatment with MTX, Cya and intraarticular corticosteroids compared with sulphasalazine alone. *Arthritis Rheum* 2000;43:1809-19.

5. “Tratamiento: Agentes biológicos”

5.1 Introducción

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

Antes de indicar un tratamiento biológico es necesario brindar al paciente una detallada explicación sobre los potenciales beneficios y riesgos derivados de su empleo, como asimismo hacerle comprender que el tratamiento propuesto no cura la enfermedad y que el efecto terapéutico beneficioso se mantendrá en el tiempo mientras continúe la administración del agente biológico.

Si bien hay actualmente en desarrollo agentes biológicos con distinta composición y mecanismos de acción, las siguientes recomendaciones están dirigidas a aquellos actualmente disponibles en nuestro país, los agentes bloqueadores del Factor de Necrosis Tumoral Alfa, como Etanercept, Infliximab y Adalimumab.

5.2 Indicaciones de tratamiento con agentes biológicos

Los agentes biológicos pueden ser recomendados para el tratamiento de pacientes con AR activa que no han respondido en un tiempo adecuado (3 a 6 meses) al tratamiento combinado con al menos dos DMAR y/o al metotrexato en dosis máximas de hasta 25 mg/semana, o que han presentado intolerancia a las mismas ¹⁻⁸. Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A

Los agentes anti-TNF α pueden ser agregados o bien reemplazar al tratamiento con DMAR preexistente.

Teniendo en cuenta que los datos sobre efectividad y seguridad a largo plazo son aún limitados y debido además a su muy elevado costo, los agentes biológicos deberán ser considerados como drogas de primera elección únicamente en aquellos pacientes que presenten contraindicación formal para las DMAR.

5.3 Drogas, dosis e intervalos recomendados

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

- a) Etanercept : 25 mg por vía subcutánea dos veces por semana.
- b) Infliximab: se administra por infusión endovenosa lenta, en dosis de 3 mg/kg a 10 mg/kg/dosis, a pasar durante dos horas. Las infusiones se efectúan al inicio del tratamiento, luego en las semanas 2 y 6 y posteriormente cada 8 semanas.
- c) Adalimumab: 40 mg por vía subcutánea cada dos semanas.

Los agentes biológicos producen mejoría significativa de síntomas y signos clínicos y parámetros de laboratorio generalmente dentro de las primeras 12 semanas de su administración ⁹⁻¹². Nivel de evidencia I

La respuesta terapéutica parece ser sostenida en el tiempo , y son igualmente efectivos tanto en pacientes adultos como en ancianos ^{1-3, 6-8}. Nivel de evidencia I

Existen evidencias que retardan o detienen la progresión radiológica de la enfermedad ^{1-3, 6-8}. Nivel de evidencia I

La combinación de alguno de estos agentes biológicos con MTX aumenta la eficacia terapéutica. ^{7,8}. Nivel de evidencia I

No hay evidencias que alguno de los agentes bloqueantes del TNF α deba ser usado primero que otro, como tampoco hay evidencias de que uno de ellos sea superior al otro ¹². El cambio de un bloqueante TNF α por otro cuando no ha habido respuesta terapéutica adecuada es posible e indica que la falta de respuesta a uno de estos agentes no es sinónimo de falta de respuesta a los demás anti-TNF disponibles ^{13,14}.

Nivel de evidencia III

5.4 Contraindicaciones y Precauciones para el uso de agentes biológicos

Contraindicaciones: Los agentes bloqueadores anti-TNF α no deben ser indicados o deben ser suspendidos ante la presencia de cualquier infección severa en general y de infecciones oportunistas ^{15,16}. Nivel de evidencia I, Grado de Recomendación E

La mayor susceptibilidad a tuberculosis primaria o la reactivación de una tuberculosis latente merece una consideración especial, que se detalla más adelante ^{17,18}. (puntos 5.5 y 5.6)

Son también contraindicaciones formales la infección por VIH, el antecedente o presencia de neuritis óptica y de otras enfermedades desmielinizantes, la insuficiencia cardíaca severa o mal controlada ^{19,20}, el embarazo y la lactancia, como también el antecedente de desórdenes linfoproliferativos. Nivel de evidencia I, Grado de recomendación E

Precauciones: La seguridad a largo plazo de los agentes bloqueantes del TNF α no ha sido establecida en pacientes con infecciones virales o parasitarias crónicas como las debidas a hepatitis B y C, tripanosomiasis, o cuando se deban emplear vacunas a virus atenuados. Nivel de evidencia III, Grado de Recomendación D

5.5 Información que debe recibir el paciente acerca de la terapéutica con agentes biológicos

Se debe informar al paciente que a pesar de las evidencias de efectividad clínica, esta no se consigue en todos los pacientes o la misma puede ser de grado insuficiente como para justificar la continuidad de un tratamiento de tan alto costo. El paciente debe saber que el tratamiento no es curativo y que una vez suspendido, los síntomas de la artritis reaparecen en la gran mayoría de los casos.

Debe conocer que un número apreciable de pacientes desarrollan autoanticuerpos, que en raros casos son causantes de cuadros semejantes al lupus eritematoso sistémico, como asimismo que esta complicación desaparece al suspender el tratamiento biológico ²¹.

Debe informarse de la posibilidad de reacciones locales en el sitio de inyección en aquellos compuestos que se administran subcutáneamente (Etanercept, Adalimumab), y de reacciones generales a la infusión en aquellos administrados por vía endovenosa (Infliximab), las cuales ocasionalmente pueden ser serias.

Se debe concientizar al paciente sobre la posibilidad de infecciones serias, tanto por gérmenes comunes como por agentes oportunistas, y muy especialmente del aumento de susceptibilidad a la tuberculosis primaria o la reactivación de una infección tuberculosa latente.

La ocurrencia ocasional de desórdenes de tipo desmielinizante debe ser informada.

El desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes con factores de riesgo a la misma, o la descompensación en pacientes ya tratados también debe ser advertido.

Si bien la incidencia de linfomas está aumentada en pacientes con AR, aún no está bien aclarado si este aumento en pacientes en tratamiento con anti-TNF α excede a la de los pacientes con AR de igual severidad y duración.

Debido a la ausencia de datos sobre el efecto de estos agentes durante el embarazo, se debe aconsejar evitar el embarazo y la lactancia en pacientes que reciben tratamiento biológico.

5.6 Monitoreo a realizar previo al uso de terapia biológica

Se aconseja para conocer el estado basal del paciente y para tener como referencia con el fin de monitorear posibles eventos adversos relacionados con los agentes biológicos 22-24 .

1-Hemograma completo, hepatograma, serología para VIH, hepatitis B y C, autoanticuerpos (FAN, anti ADN, anticardiolipinas) y test de embarazo. El laboratorio de rutina se debe realizar al inicio cada 2 a 3 semanas para detectar posibles eventos idiosincrásicos y cada 3 a 4 meses como control de seguimiento aún en aquellos pacientes sin síntomas ni signos de eventos adversos.

2-Radiografía de Tórax y PPD (reacción de Mantoux) tomando como valor de corte 5 mm de pápula. El antecedente de vacunación BCG no debe tenerse en cuenta para la lectura de la PPD.

4-ECG y examen cardiológico. En 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 miocárdica.

5-Cuidadosa evaluación de signos y síntomas de infecciones oportunistas fuera de la TBC, y de posibles signos neurológicos que pudieran atribuirse a enfermedad desmielinizante.

5.7 Casos en los cuáles es necesario el tratamiento profiláctico con Isoniazida

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 biológico debe ser evaluado a fin de detectar una posible TBC latente mediante un examen físico y

un cuidadoso interrogatorio de sus antecedentes personales, familiares y de posibles contactos con TBC ^{22,23}.

El tratamiento profiláctico con isoniazida (ISH) se debe efectuar en el paciente que presente una PPD leída a las 48-72 hs:

a) Una pápula igual o mayor de 5 mm:

- ✓ Si presenta una radiografía anormal compatible con TBC previa.
- ✓ Si ha estado en contacto con personas infectadas con TBC.
- ✓ En aquellos pacientes que estén recibiendo prednisona en dosis mayores de 15 mg/día durante más de un mes.

b) Una pápula igual o mayor de 10 mm en todos aquellos que viven en áreas geográficas con alta prevalencia de TBC o si tienen otras afecciones médicas que aumenten el riesgo de TBC (trabajadores de la salud, drogadictos, residentes o trabajadores en asilos, cárceles, etc.) Nivel de evidencia II, Grado de recomendación B

Bibliografia

1. Lipsky P, van der Heijde D, St Clair E, et al: Infliximab and Methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1594-602.
2. Bathon J, Martin R, Fleischmann R, et al: A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Eng J Med* 2000; 343:1586-93.
3. Genovese M, Bathon J, Martin R, et al: Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. Two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002;46:1443-1450.
4. Weinblatt M, Keystone E, Furst D, et al: Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients with concomitant methotrexate. The Armada Trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:35-45.
5. Fleischmann R, Baumgartner S, Tindall E, et al: Response to etanercept (Enbrel) in elderly patients with rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of clinical trial results. *J Rheumatol* 2003,30:691-6.
6. Keystone E, Kavanaugh A, Sharp J, et al: Radiographic, clinical, and functional outcomes 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.
7. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager J, et al: Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomized controlled trial. *Lancet* 2004;363:675-81.
8. Maini R, Breedvelad F, Kalden J, 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;50:1051-1065.
9. Moreland L, Schiff M, Baumgatner S, et al: Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1999; 130:478-486.
10. Weinblatt M, Kremer J, Bankhurst A, et al: A trial of etanercept, a

- recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999;340:253-9.
11. Furst D, Schiff M, Fleischmann R, et al: Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol* 2003;30:2563-71.
 12. Hochberg M, Tracy J, Hawkins-Holt M, et al: Comparison of the efficacy of the tumor necrosis factor α blocking agents adalimumab, etanercept, and infliximab when added to methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(Suppl II):ii 13-ii 16.
 13. Hansen K, Hildebrand J, Genovese M, et al: The efficacy of switching from etanercept to infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:1098-102.
 14. Haraoui B: Is there a rationale for switching from one anti-tumor necrosis factor agent to another ?(Editorial). *J Rheumatol* 2004;31:1021-22.
 15. Kroesen S, Widmer A, Tyndall A, et al: Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF- α therapy. *Rheumatology* 2003;42:617-621.
 16. Mohan A, Coté T, Siegel J, et al: Infectious complications of biologic treatments of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:179-184.
 17. Carmona L, Hernández-García C, Vellido C, et al: Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:1436-9.
 18. Wolfe F, Michaud K, Anderson J, et al: Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis Rheum* 2004;50:372-379.
 19. Kwon H, Coté T, Cuffe M, et al: Case reports of heart failure after therapy with tumor necrosis factor antagonists. *Ann Intern Med* 2003;138:807-11.
 20. Khanna D, McMahon M, Furst D: Anti-tumor necrosis factor α therapy and heart failure. What have we learned and where do we go from here ?. *Arthritis Rheum* 2004;50:1040-50.
 21. Louis M, Rauch J, Armstrong M, et al: Induction of autoantibodies during prolonged treatment with infliximab. *J Rheumatol* 2003;30:2557-62.

22. Official statement of the American Thoracic Society: Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Resp Crit Care Med* 2000;161:S221-S247.
23. Jasmer R, Nahid P, Hopewell P: Latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2002;347:1860-66.
24. Furst D, Breedveld F, Kalden J, et al: Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis and other immune mediated inflammatory diseases (May 2003). *Ann Rheum Dis* 2003;62(Suppl II): ii2-ii9.

6. “Tratamiento: Toxicidad y efectos adversos”

6.1 AINEs

6.1.1 Efectos adversos.

Gastrointestinales: Náuseas, vómitos, dispepsia, diarrea, constipación, calambres abdominales, gastritis superficial, hemorragia digestiva, gastritis erosiva, úlcera péptica, úlcera gástrica perforada, erosiones en intestino delgado. Hepatitis tóxica y fallo hepático fulminante.

Renales: Alteraciones en flujo plasmático sanguíneo renal conduciendo a una caída en la tasa de filtración glomerular, interferencia con natriuresis inducida por diuréticos, edema, inhibición de la liberación de renina conduciendo a cambios en el balance de agua y electrolitos, alteraciones de la función tubular. Nefritis intersticial y glomerulopatías.

Hematológicos: Inhibición de la agregación plaquetaria (mayor susceptibilidad a hematomas, petequias, gingivorragias, etc), supresión medular ósea, anemia hemolítica.

Neurológicos: Cefaleas, vértigo, confusión, alucinaciones, depresión, temblor, tinnitus, mareos, neuropatías, ambliopía tóxica, meningitis aséptica y convulsiones.

Respiratorios: Broncoespasmo, edema laríngeo.

Cardiovasculares: Hipertensión.

Reacciones de hipersensibilidad: Rinitis, pólipos nasales, asma, urticaria, fotosensibilidad, síndrome de Stenvens Jonson ¹.

6.1.2 Interacciones medicamentosas

Desplazamiento de hipoglucemiantes orales y anticoagulantes orales de sitios de unión a proteínas. Interferencia en la metabolización de los mismos.

Interferencia con la acción de betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y algunos diuréticos ². Nivel de evidencia I

6.1.3 Monitoreo recomendado

Previamente a su indicación y en cada consulta evaluar la presencia de edemas, dificultad respiratoria, epigastralgia y pirosis.

Realizar antes de su indicación y luego repetir cada 6 meses las siguientes determinaciones de laboratorio: hemograma completo con recuento plaquetario, orina completa y pruebas de función renal y hepática. Durante los primeros 6 meses de

tratamiento, el control debe ser más estricto cada 4 a 8 semanas, dependiendo de la edad del paciente y las condiciones comórbidas.

Se recomienda reducir dosis de AINEs en caso de diabetes, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal y compromiso hepático.

Se aconseja no asociar AINEs entre sí ya que la asociación puede dar lugar a mayor toxicidad, sin mayor beneficio en su efectividad^{3,4}. Nivel de evidencia I

6.2 Corticoesteroides

6.2.1 Efectos adversos

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, 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)^{5,6}.

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 I

6.2.2 Monitoreo

Previamente a su indicación y luego cada 3 meses se sugiere realizar:

Glucemia y análisis de orina.

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

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.

Evaluación cardiovascular⁷⁻⁹.

6.3 Metotrexato

6.3.1 Efectos adversos

Toxicidad menor: estomatitis, náuseas, vómitos, diarreas, erupción cutánea y alopecia. También anemia megaloblástica, elevación de transaminasas hepáticas. La administración concomitante de ácido fólico, reduce significativamente algunos de los efectos adversos (estomatitis, elevación de transaminasas hepáticas, anemia) como fue mencionado en el apartado de DMAR. Se ha descrito el desarrollo de nodulosis, sobretodo en manos, durante el tratamiento con MTX.

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

Puede producir oligospermia reversible en hombres.

Si bien se han reportado casos aislados de linfoma en pacientes tratados con MTX, los estudios de casos y controles que evalúan un número importante de pacientes no fueron capaces de demostrar un aumento del radio estandarizado de linfomas mayor que el observado en pacientes con AR sin tratamiento con MTX ^{7,8,10}.

6.3.2 Contraindicaciones

Enfermedad hepática, renal o pulmonar y/o hematológica, abuso de alcohol, infección activa, embarazo y lactancia. El MTX está formalmente contraindicado durante el embarazo ya que se considera una medicación embriotóxica, también existen reportes de malformaciones fetales como defectos en miembros, anencefalia, hidrocefalia, mielomeningocele, etc.

Ante el deseo de embarazo, se aconseja suspender esta medicación, en el varón 4 meses antes de la concepción y en la mujer 6 meses antes y realizar rescate con ácido folínico. Si se produjera embarazo durante el tratamiento, se debe suspender el MTX y realizar rescate con ácido folínico ^{11,12}.

Está contraindicado, durante la lactancia ya que puede producir neutropenia, defectos en el crecimiento y carcinogénesis ^{11,12}.

Aconsejamos precaución con la combinación con drogas que interfieran en el metabolismo del ácido fólico (sulfasalazina, cotrimoxazol) ^{7,8}.

6.3.3 Monitoreo

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

Monitoreo posterior: Se recomienda realizar hemograma completo y evaluación de la función renal y hepática con una periodicidad mensual en los primeros 3 meses y luego cada 2 o 3 meses.

En caso de elevación persistente de transaminasas hepáticas, recomendamos realizar estudios pertinentes con el fin de descartar enfermedad hepática asociada (patología hepática autoinmune, hepatitis viral, etc), incluyendo punción biopsia hepática en caso de considerarse necesario ⁹.

6.4 Antimaláricos: Cloroquina e Hidroxicloroquina

6.4.1 Efectos adversos

Náuseas, vómitos, anorexia e irritabilidad. También se ha observado anemia hemolítica. Lo más relevante es la presencia de trastornos visuales como visión borrosa por ciclopegia y visión de halos alrededor de las luces que son reversibles y atrofia macular y retinopatía, ambos irreversibles.

Deben efectuarse estudios para evaluar sensibilidad macular que comprenden desde test con grilla de Amsler hasta campo visual computarizado. Se sugiere su realización en pacientes menores de 40 años y se recomienda en pacientes mayores de esa edad previo a su indicación ^{7,8,13}.

Estos agentes también pueden producir erupciones cutáneas, prurito ante la exposición solar y cambios de coloración en la piel ¹³.

6.4.2 Contraindicaciones

Retinopatía preexistente u otra enfermedad oftalmológica previa.

Los antimaláricos no tienen efectos sobre la fertilidad. Son compatibles con el embarazo y la lactancia ^{7,8,11}.

6.4.3 Monitoreo

Monitoreo basal: Hemograma y examen oftalmológico.

Monitoreo de seguimiento: Si no existe lesión previa ni factores de riesgo (edad avanzada, uso de dosis mayores a las recomendadas y enfermedades oculares

concomitantes) se debe efectuar control oftalmológico, cada 12 meses, 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 ^{7,8}.

6.5 Sulfasalazina

6.5.1 Efectos adversos

Náuseas, vómitos, anorexia, dispepsia y alteraciones del hepatograma. También se ha observado irritabilidad, cefaleas y mareos. En piel puede producir fotosensibilidad, urticaria y raramente síndrome de Stevens Johnson. En cuanto al compromiso hematológico puede producir leucopenia (más frecuente en los primeros 6 meses de tratamiento), trombocitopenia, anemia megaloblástica y / o hemolítica, esta última se da en pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD). Produce oligospermia en el hombre ^{7,8}.

6.5.2 Contraindicaciones

Reacción alérgica a sulfas o a aspirina, enfermedad hepática o hematológica severa. Los reportes en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) durante el embarazo y la lactancia no observaron alteraciones en la madre o el feto, sin embargo al igual que cualquier otra droga es conveniente ser cauto en la indicación en mujeres que planean un embarazo ^{7,8,11}.

6.5.3 Monitoreo

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

Monitoreo posterior: Hemograma y hepatograma cada mes hasta los primeros 6 meses y luego cada 2 a 3 meses ^{7,8}.

6.6 Leflunomida

6.6.1 Efectos adversos

Reacciones alérgicas, náuseas, vómitos, diarrea, anorexia, pérdida de peso, alopecia, hipertensión arterial, toxicidad hepática y mielosupresión. Estos efectos adversos pueden potenciarse con el consumo de alcohol y otras DMAR especialmente con el metotrexato. En caso de EA serio se aconseja discontinuar leflunomida y realizar lavado con colestiramina o carbón activado.

Produce esterilidad en ambos sexos. Se considera teratogénica ^{7,8,14}.

6.6.2 Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a leflunomida, pacientes con inmunosupresión, pacientes con disfunción hepática severa, pacientes con infecciones severas no controladas.

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 leflunomida en sangre.

Si se desea embarazo se debe suspender dos años antes de la concepción y realizar lavado con colestiramina y luego control de leflunomidemia ^{7,8,11}.

6.6.3 Interacciones

Presenta interacciones medicamentosas con: colestiramina, rifampicina, tolbutamida, warfarina y fenitoína ⁸.

6.6.3 Monitoreo

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

Monitoreo posterior: realizar hemograma y hepatograma mensualmente durante los seis primeros meses y luego cada dos meses ⁸.

6.6.4 Lavado de leflunomida

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

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

tener una concentración plasmática de leflunomida < 0.02 mg/ml. Si alguno de ellas presenta un valor superior al deseable se aconseja repetir el lavado.

En caso de desear embarazo, luego de cumplir los pasos antedichos, se recomienda un tiempo de espera para intentar concepción de 45 días en la mujer y 3 meses en el varón.

6.7 Azatioprina

6.7.1 Efectos adversos

Estomatitis, náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, alteraciones del hepatograma, rash y vértigo. Aumento del riesgo de infección. Mayor frecuencia de neoplasias, especialmente de enfermedades linfoproliferativas (dosis acumulada dependiente). También puede causar mielosupresión. Mayor frecuencia de infecciones ^{7,8}.

6.7.2 Contraindicaciones

Enfermedad hepática o hematológica severa, embarazo ^{7,8,11}.

6.7.3 Interacciones medicamentosas

Allopurinol e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina ^{7,8}.

6.7.4 Monitoreo

Monitoreo basal: Hemograma completo y función hepática.

Monitoreo posterior: Idem anterior con una periodicidad de 1 mes ^{7,8}.

6.8 Ciclosporina

6.8.1 Efectos adversos

Hipertricosis, sensación de frío / calor, enrojecimiento, dispepsia, náuseas, diarreas, temblor, parestesias, cefalea, hipertrofia gingival, hipertensión arterial, neoplasias, nefrotoxicidad, hiperkalemia, hipo e hipermagnesemia, anemia, hiperuricemia y gota y hepatotoxicidad ^{7,8}.

6.8.2 Monitoreo

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

Monitoreo posterior: Debe ser estricto, sobre todo en función renal y control de tensión arterial ^{7,8}.

6.8.3 Contraindicaciones

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

6.9 Terapias biológicas anti-TNF

6.9.1 Efectos adversos

Reacciones en el sitio de inyección o relacionadas a la infusión que según su grado de severidad pueden llevar a suspender la medicación en forma transitoria o definitiva.

Se han reportado infecciones serias y mayor incidencia de enfermedades granulomatosas, sobre todo de tuberculosis ^{15,16}.

Existen reportes de enfermedades desmielinizantes y neuritis óptica. En relación al uso de estos agentes, se han descrito anemia, leucopenia y trombocitopenia.

Se ha producido agravamiento de cuadros ya existentes de hipertensión arterial, angor e insuficiencia cardiaca aunque en relación a dosis mayores a las usuales.

También se ha observado desarrollo de anticuerpos como anti-DNA y anticardiolipinas y algunos pacientes han presentado cuadros símil lupus.

No existe evidencia suficiente para atribuir a estos agentes una mayor incidencia de linfomas en pacientes con AR que a la que se presenta en esta enfermedad sobre todo si esta es severa y de larga evolución ¹⁷.

No hay evidencia de mayor toxicidad usada en combinación con drogas modificadoras de la AR.

Si bien no existe evidencia de teratogenicidad, la falta de experiencia con estas drogas determina la recomendación de su no uso en pacientes que deseen un embarazo y si el mismo ocurre durante el tratamiento, se aconseja suspender el agente biológico ^{18,19,20,21}.

6.9.2 Monitoreo

Monitoreo basal:

- Realizar radiografía de tórax y PPD con el fin de descartar TBC activa o latente.
- Evaluar estado cardiovascular, idealmente con la realización de ecocardiograma 2B con el fin de medir la fracción de acortamiento miocárdica ²².

- Efectuar hemograma completo con el fin documentar el estado de la médula ósea.
- Descartar enfermedad hepática por medio de hepatograma y serología de hepatitis viral B y C ²³.

Monitoreo posterior:

Si bien hasta el momento no existen recomendaciones absolutas para el monitoreo de seguimiento en pacientes con tratamiento biológico ²³, sugerimos:

- Realizar hemograma, hepatograma y función renal cada 3 o 4 meses.
- De igual manera, es importante realizar una adecuada evaluación cardíaca y estar alerta principalmente ante la aparición de signos y / o síntomas sugestivos de infecciones o trastornos neurológicos.
- Dado que los tres agentes biológicos utilizados hasta el momento en nuestro país, se administran usualmente asociados a metotrexato el monitoreo de los mismos también debe seguir las pautas descriptas para esta DMAR.

6.9.3 Contraindicaciones

Procesos infecciosos activos, insuficiencia cardíaca, enfermedad desmielinizante. Ya que no hay datos sobre la seguridad de estos agentes durante embarazo y lactancia, es conveniente no usarlos.

Bibliografia

1. Wolfe MM, Lichtenstein DR and Gurkirpal S: Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999;340:1888-99.
2. La Corte R, Caselli M, Castellino G, et al: Prophylaxis and treatment of NSAID-induced gastroduodenal disorders. *Drugs Saf* 1999;20:227-43.
3. Gotzsche PC, Johansen, HK: Guideline for the management of pain in rheumatoid arthritis. American Pain Society, 2002. Cochrane collaboration database systematic reviews. NSAIDs-nonselctive. (2001). CD 000189.
4. Mandami M, Pharm MA, Rochon P, et al: Effect of selective cyclooxygenase 2 inhibitors and naproxen on short-term risk of acute myocardial infarction in the elderly. *Arch Intern Med* 2003;163:481-85.
5. Da Silva JAP: Long term glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis: an evidence-based review of potential adverse effects. *Ann Rheum Dis*, en prensa 2004
6. Bijlsma JWW: Glucocorticoids in the treatment of early and late RA. *Ann Rheum Dis*, 2003;62:1033-7.
7. American College of Rheumatology ad hoc committee on clinical guidelines. Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:723-731.
8. American College of Rheumatology ad hoc committee on clinical guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:713-22.
9. American College of Rheumatology ad hoc committee on glucocorticoid induced osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid induced osteoporosis 2001 updated. *Arthritis Rheum* 2001;44:1496-503.
10. Kremer JM, Alarcón GS, Lightfoot RW, et al: Metotrexate for rheumatoid arthritis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. *Arthritis Rheum* 1994;37:316-328.
11. Janssen NM, Genta MS: The effects of immunosuppressive and antiinflammatory medications on fertility, pregnancy and lactation. *Arch Intern Med* 2000;160:610-619.
12. Chakravarty EF, Sánchez-Yamamoto D, Bush TM: The use of disease modifying antirheumatic drugs in women with rheumatoid arthritis of childbearing age: a survey of practice patterns and pregnancy outcomes. *J Rheumatol* 2003;30:241-6.
13. Aletaha D, Kapral T, Smolen JS: Toxicity profiles of traditional disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:482-6.

14. Aletaha D, Stamm T, Kapral T, et al: Survival and effectiveness of leflunomide compared with methotrexate and sulfasalazine in rheumatoid arthritis: a matched observational study. *Ann Rheum Dis* 2003;62:944-51.
15. Mohan AK, Cote TR, Siegel JN, Braun MM: Infectious complications of biologic treatments of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:179-84.
16. Carmona L, Hernández-García C, Vadillo C, et al: Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:1436-39.
17. Wolfe WF, Michaud K: Lymphoma in rheumatoid arthritis: The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18572 patients. *Arthritis Rheum* 2004;50:1740-51
18. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al: Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis and other immune mediated inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis* 2003;62(Suppl 2):ii2-9.
19. Keystone EC: Advances in targeted therapy: safety of biological agents. *Ann Rheum Dis* 2003;62(Suppl II):ii34-ii36.
20. Flendrie M, Creemers MCW, Welsing PMJ, den Broeder, van Riel LCM: Survival during treatment with tumor necrosis factor blocking agents in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(Suppl II):ii30-ii33.
21. Weisman MH: What are the risks of biologic therapy in rheumatoid arthritis? An update on safety. *J Rheumatol* 2002;65:33-8.
22. Khanna D, McMahon M, Furst DE: Anti-tumor necrosis factor alpha therapy and heart failure, what have we learned and where do we go from here? *Arthritis Rheum* 2004;50:1040-1050.
23. Yazici Y, Erkan D, Paget SA: Monitoring by rheumatologists for methotrexate, etanercept, infliximab and anakinra-associated adverse events. *Arthritis Rheum* 2003;48:2769-72.

7. “Tratamientos no farmacológicos”

7.1 Introducción

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

Rehabilitación en Artritis Reumatoidea

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

El objetivo final del tratamiento de rehabilitación es el de preservar o mejorar la capacidad psicofísica de los pacientes con AR de acuerdo a las posibilidades y expectativas en relación a las características clínicas y evolutivas de la enfermedad.

Los pilares del tratamiento de rehabilitación son:

- **Ejercicios Terapéuticos**
- **Protección Articular**
- **Fisioterapia**

7.2 Ejercicios Terapéuticos

La terapia de ejercicios es considerada como una parte fundamental del tratamiento de la AR en todos los estadios de la enfermedad. El ejercicio tiene como objetivos preservar y recuperar la capacidad funcional al mejorar la movilidad articular, fuerza muscular, resistencia y capacidad aeróbica ¹.

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

realizan en un gimnasio habitual ².

Los ejercicios pueden clasificarse por el tipo de contracción y por el nivel de intensidad. De acuerdo a la contracción pueden ser a) isométricos o b) dinámicos o isotónicos. Una contracción isométrica es aquella en la cual el músculo mantiene una longitud constante y la articulación correspondiente mantiene la misma posición. En una contracción dinámica en cambio el alargamiento o acortamiento del músculo produce un movimiento de la articulación correspondiente. La intensidad del ejercicio puede modificarse aumentando la carga, la velocidad de contracción y/o el número de repeticiones. Clásicamente, los objetivos más importantes del tratamiento con ejercicios eran preservar la movilidad articular y mantener la fuerza muscular. Se recomendaban aquellos ejercicios que produjeran poco estrés en las articulaciones, como los ejercicios isométricos y de rango de movimiento (ROM), sin carga de peso ³.

En la dos últimas décadas, los ejercicios dinámicos, considerados como los más eficaces para aumentar la fuerza muscular y la capacidad aeróbica, son cada vez más recomendados, sobre todo en pacientes con enfermedad inactiva. Estas recomendaciones están basadas en los resultados de estudios que demuestran la eficacia y seguridad de los ejercicios dinámicos en pacientes con AR ⁴.

En ninguno de los estudios se observaron efectos negativos del ejercicio dinámico sobre el dolor u otros índices de actividad. Los ejercicios dinámicos contra resistencia progresiva deben ser aconsejados preferentemente en los períodos inactivos de la enfermedad para evitar el dolor y/o la exacerbación de la inflamación articular ⁵⁻⁷.

La aceleración del daño radiológico es la secuela más temida de los ejercicios dinámicos. Sin embargo, en el único estudio que evaluó la progresión radiológica, no se observaron diferencias entre los grupos que realizaron ejercicios dinámicos y el grupo control, pero cabe destacar que el estudio presentaba algunos errores metodológicos, ya que los valores basales no fueron comparables en ambos grupos y el tamaño de la muestra era pequeño. Nivel de evidencia III

En conclusión, hay suficiente evidencia que demuestra que la realización de ejercicios terapéuticos contribuye a preservar, recuperar y/o incrementar el rango de movimiento articular, fuerza muscular y la condición cardiovascular. Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A

La clase funcional mejora en los pacientes, que realizan ejercicios conservadores, dinámicos intensos y ejercicios dinámicos en agua.

Los ejercicios aeróbicos comúnmente indicados para mejorar el estado cardiovascular (gimnasia acuática , caminata, bicicleta, natación, danza) mejoran la capacidad funcional de los pacientes con AR, sin deteriorar la articulación y sin evidencia que aumenten el daño óseo medido radiológicamente.

En todos los pacientes con AR la realización de ejercicios tanto en los períodos de inactividad de la enfermedad como en presencia de inflamación, son más beneficiosos que el reposo absoluto, para el cual existen en la actualidad escasas indicaciones que fueron mencionadas en la sección de tratamiento general de la AR.

7.3 Protección Articular

Existen determinados elementos ortésicos como valvas, férulas, plantillas que permiten la protección de algunas articulaciones en pacientes con AR.

El objetivo de la utilización de los mismos es mantener o mejorar la función articular.

Algunos de ellos se usan en forma temporaria para mejorar el dolor y reducir la inflamación y otros en forma permanente para estabilizar y reducir el stress articular, mejorando así la función muscular y articular. Los elementos ortésicos más utilizados en pacientes con enfermedades reumáticas crónicas son: valvas de reposo, valvas funcionales, plantillas, calzado blando y collares.

Valvas y férulas

Las valvas tanto de reposo como las funcionales están indicadas para la protección de las articulaciones en los carpos y manos, codos, rodillas, tobillos y pies.

Hay evidencia basada en la experiencia clínica sobre la utilidad de las férulas de reposo y funcionales para carpos y dedos contribuyendo a reducir el dolor y mejorar la función de las articulaciones involucradas en pacientes con AR ⁸. Nivel de evidencia II, Grado de recomendación A

Las valvas son confeccionadas frecuentemente por las terapistas ocupacionales, utilizando distintos materiales como yeso, o materiales termomoldeables como el poliform. El rol del terapeuta ocupacional es de suma importancia en el manejo integral de los pacientes con AR, no solo por la confección de los elementos antedichos, sino porque son quienes realizan una evaluación funcional de los pacientes y en base a ello determinan un plan de acción que incluye:

- Identificación de limitaciones en las actividades de la vida diaria.

- Asesoramiento en medidas ergonómicas para facilitar las tareas cotidianas y laborales.
- Pautas de conservación de energía.
- Uso de adaptaciones.
- Plan de ejercicios terapéuticos principalmente del tren superior.

La realización de programas de actividades de terapia ocupacional mejora considerablemente la fuerza de puño, la destreza y consecuentemente la capacidad funcional de los pacientes con AR. Por lo cual, todo paciente con AR establecida requiere una evaluación por un terapeuta ocupacional ^{9,11,13,16}. Nivel de evidencia II, Grado de recomendación A

Plantillas

El uso de plantillas correctivas es muy importante para mejorar las alteraciones funcionales o estructurales tanto del antepié como del retropié. Estas alteraciones deben ser diagnosticadas y tratadas precozmente para mejorar el apoyo y la dinámica del pie, impidiendo el daño estructural definitivo. Existen diferentes materiales para la confección de plantillas (cuero, siliconas, goma eva, etc). No existe evidencia de superioridad de un material sobre el otro, si bien los más blandos proporcionan mayor confort ¹⁷⁻¹⁹.

Es importante el uso de calzado blando, ancho y liviano como complemento de las plantillas para tener mayor confort y mejorar la marcha.

Por lo tanto, si bien no existen evidencias contundentes de su utilidad, la experiencia clínica recomienda el uso de estos elementos en aquellos pacientes con AR y alteraciones del antepié o retropié. Nivel de evidencia IV,V, Grado de recomendación C

Collar cervical

En los pacientes con AR y compromiso de la columna cervical es frecuente la presencia de dolor y contractura de los músculos cervicales. El uso de collares blandos de gomaespuma si bien limita mínimamente los movimientos de la columna, es de utilidad para mantener el reposo de la misma y favorecer la relajación muscular calmando el dolor. Este tipo de collares no necesariamente deben ser usados en forma constante, sino por cortos períodos durante el día, principalmente cuando el paciente realiza tareas que demandan posturas fijas (trabajo de escritorio, viajes en automóvil, etc.).

Los collares más rígidos como el de Philadelphia, permiten una mayor restricción del movimiento y consecuentemente mayor reposo de la columna. Están particularmente indicados cuando existe mayor dolor o contractura así como ante la presencia de manifestaciones sensitivas en los miembros superiores ²⁰. Nivel de evidencia III,IV, Grado de recomendación B, C

7.4 Fisioterapia

La *Termoterapia* es la aplicación local de calor y / o frío. Reduce el dolor en las articulaciones inflamadas. La fuerza de puño, la rigidez articular y la función articular mejoran luego de la aplicación de calor o frío. La observación diaria permite sugerir que para el adecuado control del dolor y la inflamación en el momento agudo, la crioterapia, en forma de packs, por ejemplo, tiene un efecto analgésico-antiinflamatorio más intenso y duradero que el calor y que esto facilita la movilización posterior al reducir el espasmo muscular ^{21,22}.

Sin embargo, a pesar que a los pacientes les resulta grato o comfortable su aplicación, no hay evidencia suficiente que demuestre que la aplicación de calor superficial (packs calientes, baños de parafina, infrarrojo, hidrocollator) tengan efecto terapéutico sobre la inflamación y/ o dolor ²³⁻²⁵.

Más aún, varios estudios han demostrado que el aumento de la temperatura produce aumento de la actividad enzimática articular lo que incrementaría el daño a nivel de cartílago y otros tejidos articulares por lo que los agentes de fisioterapia que actúan aumentando la temperatura intraarticular tales como Onda Corta, Calor Superficial (Hidrocollator , y Baños de Parafina entre otros)están contraindicados en presencia de actividad inflamatoria ²⁶. Nivel de evidencia II, Grado de recomendación E

El frío (cold packs u otras formas en aplicación, durante 20 a 30 minutos) tendría indicación en AR activa . Algunas evidencias han sido presentadas en ese sentido aunque en forma no concluyente . La recomendación basada en la experiencia clínica es la aplicación local de frío para las articulaciones en el período agudo y calor para el compromiso articular crónico ²⁶.

No hay evidencia concluyente que la fisioterapia tenga eficacia en AR para mejorar la clase funcional. Comunicaciones aisladas y con poco número de pacientes han mostrado un efecto beneficioso de estos sobre el dolor, sin evidencia de efecto sobre la inflamación ^{27,29}. Nivel de evidencia III, Grado de recomendación D

El *TENS* (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation) ha demostrado reducir el dolor en pacientes con AR, principalmente en aquellos con neuropatía asociada.

Si bien la literatura no muestra evidencias concluyentes, la electroestimulación mejora la función y fuerza muscular, siendo su acción limitada al grupo muscular estimulado localmente. Puede ser utilizada como complemento de los ejercicios isotónicos en pacientes con mayor compromiso articular, donde la realización de ejercicios dinámicos se ve limitada³⁰. Nivel de evidencia III, Grado de recomendación B

La *Terapia con LASER de Bajo Nivel* (TLBN) se introdujo como un tratamiento alternativo no invasivo para la AR hace aproximadamente 10 años. La TLBN consiste en una fuente lumínica que genera luz sumamente pura, de una sola longitud de onda. El efecto no es termal, sino relacionado con las reacciones fotoquímicas en las células. La efectividad de la TLBN para la artritis reumatoidea es motivo de controversias. La TLBN puede usarse para el alivio del dolor a corto plazo para los pacientes con AR, particularmente porque tiene pocos efectos secundarios. A pesar de algunos hallazgos positivos, no existen datos suficientes para extraer conclusiones firmes, pero la evidencia sugiere que la TLBN alivia el dolor asociado en la AR. No se observó ningún efecto secundario³¹⁻³³. Nivel de evidencia III, Grado de recomendación B

La *Hidroterapia* es una forma de calor superficial de elección para el paciente con artritis una vez superado el período de inflamación aguda, ya que su alta temperatura puede aumentar la inflamación³⁴.

7.5 Terapias complementarias o alternativas

En medicina existen 3 tipos de tratamientos:

- a) aquellos que demostraron ser efectivos y seguros según un estricto rigor científico y por lo tanto el médico no duda en aconsejar a un paciente³⁵.
- b) Aquellos que son inefectivos e inseguros siguiendo el mismo rigor de análisis y de igual manera el médico no duda en desaconsejar a su paciente, y
- c) Aquellos en los cuales ciertos datos importantes desde el punto de vista científico no están disponibles y por lo tanto su eficacia y/o seguridad son “cuestionables”.

Las terapias que se incluyen dentro de este último grupo se engloban bajo el nombre de terapias complementarias o alternativas.

Es importante destacar que este tipo de tratamientos están fuera de la indicación científica rigurosa pero aún así pueden ser seguras y efectivas o bien inefectivas e

inseguras. La característica que define a los tratamientos alternativos es la falta de sustento metodológico científico ³⁵.

En muchos enfermos con patologías reumáticas los tratamientos convencionales no son efectivos o tienen importantes efectos colaterales. Estos enfermos buscan por lo tanto tratamiento alternativos para aliviar su sufrimiento. La SAR no critica la utilización de estos métodos por parte de aquellos pacientes que buscan una esperanza para aliviar su mal. Consideramos que aquellos pacientes con AR que buscan o realizan tratamientos alternativos requieren de nuestro cuidado y de nuestro mejor consejo. De igual manera también creemos que las terapias alternativas que buscan o realizan, necesitan de una adecuada evaluación científica. Consideramos que el desafío no es si estamos o no a favor de este tipo de terapias, sino de buscar cual es la manera más objetiva, confiable y responsable de comprobar si estos tratamientos son de utilidad para nuestros pacientes con AR.

Los tratamientos alternativos más comúnmente utilizados por los pacientes con AR son:

- Balneoterapia.
- Acupuntura.
- Homeopatía.

7.5.1 Balneoterapia

La balneoterapia, tratamiento con agua mineral de manantial [spa], para los pacientes con artritis es una de las formas más antiguas de tratamiento. Uno de sus objetivos es aliviar el dolor y, como consecuencia, aliviar el sufrimiento de los pacientes y brindarles confort.

No se pueden ignorar los resultados positivos informados en la mayoría de los ensayos. Sin embargo, la evidencia científica es débil, debido a la mala calidad metodológica. Por consiguiente, los "resultados positivos" mencionados deben considerarse con cautela. Debido a los defectos metodológicos, es difícil concluir sobre la eficacia de esta modalidad en pacientes con AR. Sin embargo, la mayor parte de los pacientes experimentan alivio del dolor, relajación muscular y no se han informado efectos secundarios. Por esta razón si el paciente desea realizar esta modalidad y su enfermedad no está activa no existe razón suficiente para impedirselo ³⁶⁻³⁹. Nivel de evidencia

IV, Grado de recomendación C

La hidroterapia como forma de aplicación de calor superficial, también es utilizada como complemento de muchos planes de rehabilitación en pacientes con AR. La aplicación

local de chorros de agua a presión regulada, permite disminuir la fuerza de gravedad sobre las articulaciones elegidas y facilitar el movimiento, produciendo además relajación muscular³⁶⁻³⁹.

7.5.2 Acupuntura

Un estudio americano demostró que aproximadamente 1 millón de personas utilizan acupuntura en USA con diferentes fines³⁵. De acuerdo con el Instituto Nacional de Salud de USA, la acupuntura es un componente del sistema de salud de China cuyos orígenes pueden rastrearse más de 2000 años atrás. La teoría de la acupuntura clásica está basada en la premisa que existen patrones de flujo de energía en el cuerpo, los cuales son esenciales para la salud y pueden ser estimulados por esta técnica^{35,40}.

La acupuntura occidental ha variado un poco en sus métodos y conceptos y sostiene que se obtiene analgesia a través de la estimulación de nervios pequeños en el músculo, los cuales envían mensajes a la médula y a los centros neurológicos específicos para la liberación de mediadores neuroquímicos que bloquean el dolor.

Existen varios estudios en la literatura que intentan demostrar que la acupuntura es efectiva en pacientes con AR, sin embargo solo uno de ellos es controlado y randomizado⁴¹. Este estudio incluyó solo 10 pacientes con poliartritis, pero se limitó a evaluar los resultados sobre “una rodilla”. Los investigadores reportaron una mejoría significativa en el dolor, lo cual se mantuvo por 1 a 3 meses. El número de pacientes y la metodología empleada nos inhibe de sacar conclusiones de este estudio.

La acupuntura pareciera ser un método seguro, ya que existen solamente 50 reportes de eventos adversos en 20 años de estudio en USA. Sin embargo la misma no está libre de complicaciones y se han reportado casos de hepatitis, contagio con VIH por la utilización de agujas no esterilizadas adecuadamente y otras infecciones⁴². También se reportó daño de nervios periféricos, ruptura de agujas con migración de fragmentos a otros tejidos, etc.

Dado la escasa evidencia que existe sobre el uso de acupuntura en AR: Nivel de evidencia IV y V, Grado de recomendación C

7.5.3 Homeopatía

La homeopatía nació en Alemania a mediados del siglo XVIII y creció progresivamente en popularidad. Un estudio americano demostró que en 1970 se realizaron 5 millones de visitas a médicos homeópatas en USA³⁵.

Un metanálisis efectuado en el año 2000, sobre homeopatía en pacientes con enfermedades reumáticas, identificó 6 ensayos controlados con un total de 392 pacientes de los cuales 226 eran AR. Dos de los estudios mejor diseñados con 46 y 44 pacientes tratados con homeopatía vs placebo no mostraron diferencias significativas entre los 2 grupos ⁴³.

Si bien no se han reportado efectos adversos con el uso de homeopatía, uno de los principales temores es que un paciente con AR esté expuesto a un tratamiento inefectivo por largos períodos permitiendo la progresión de la enfermedad y el daño estructural irreversible debido a los resultados obtenidos, el Nivel de evidencia es pobre III, IV y el Grado de recomendación es D.

Otras terapias alternativas sobre las cuales no existen estudios controlados y por lo tanto no es posible emitir un grado de recomendación incluyen:

Yoga, mesoterapia, quiropraxia, digitopuntura, terapia con ozono, cámara hiperbárica, aféresis, etc ^{35,44-52}.

En conclusión, uno de los objetivos básicos de la medicina es reducir la incertidumbre relacionada con las enfermedades y los diferentes tratamientos. La SAR está dispuesta a considerar cualquier evidencia científica que arroje luz sobre la efectividad y seguridad de las terapias alternativas, como parte de su interés en el bienestar de todas las personas que padecen enfermedades reumáticas.

Bibliografía

1. Hansen TM, Hansen G, Langaard AM and Rasmussen JO. Longterm physical training in rheumatoid arthritis: A randomized trial with different training programs and blinded observers. *Scand J Rheumatol* 1993;22:107-112.
2. Harkcom TM, Lampman RM, Banwell BF and Castor CW: Therapeutic value of graded aerobic exercise training in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1985;28:32-39.
3. Lyngberg KK, Harreby M, Bentzen H, Frost B and Danneskiold Samsøe B: Elderly rheumatoid arthritis patients on steroid treatment tolerate physical training without an increase in disease activity. *Arch Phys Med Rehabil* 1994;75:1189-95.
4. Minor MA and Brown JD: Exercise maintenance of persons with arthritis after participation in a class experience. *Health Educ Q* 1993;20:83-95.
5. Minor MA, Hewett JE, Webel RR, Anderson SK and Kay DR: Efficacy of physical conditioning exercise in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1989;32:1396-1405.
6. van den Ende CHM, Hazes JMW, Le Cessie S, Mulder WJ, Belfor DG, Breedveld FC, et al: Comparison of high and low intensity training in well controlled rheumatoid arthritis. Results of a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis* 1996;55:798-805.
7. van den Ende CHM, Vliet Vlieland TPM, Munneke M, Hazes JMW: Tratamiento con ejercicios dinámicos para la artritis reumatoidea *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004. Oxford: Update Software.
8. Phillips CA: Terapia para mano , en : Terapia ocupacional para enfermos incapacitados físicamente, Trombly CA. La prensa Médica Mexicana , SA de C.V.México 1990:pp 444-66.
9. Trombly CA: Artritis en: Terapia ocupacional para enfermos incapacitados físicamente , Trombly CA. La prensa Médica Mexicana , SA de C.V.México 1990 pp 483-95.

10. Davis FA: Orthotic treatment for arthritis of the hand. En : Rheumatic disease in adult and child: Occupational Therapy and Rehabilitation .Melvin JL. 3° Edition. Philadelphia, 1989:379-418.
11. Anderson K, Maas F: Immediate effect of working splints on grip strength of arthritic patients. Aust J Occup Ther 1987;34(1):26-31.
12. Callinan NJ, Mathiowetz V: Soft versus hard resting hand splints in RA: pain relief, preference, and compliance. Am J Occup Ther 1996;50(5):347-353.
13. Feinberg J, Brandt KD: Use of resting splints by patients with rheumatoid arthritis. Am J Occup Ther 1981;35(3):173-178.
14. Kjekken I, Moller G, Kvien TK: Use of commercially produced elastic wrist orthoses in chronic arthritis: a controlled study. Arthr Care & Res 1995;8(3):108-113.
15. Rennie HJ. Evaluation of the effectiveness of a metacarpophalangeal ulnar deviation orthosis. J Hand Ther 1996;9:371-377.
16. Stern EB, Ytterberg SR, Krug HE, Mullin GT, Mahowald ML: Immediate and short-term effects of three commercial wrist extensor orthoses on grip strength and function in patients with RA. Arthr Care & Res 1996;9(1):42-50.
17. Chalmers AC, Busby C, Goyert J, Porter B, Schulzer M: Metatarsalgia and RA. A randomized, single blind, sequential trial comparing two types of foot orthoses and supportive shoes. J Rheumatol 2000;27(7):1643-1647.
18. Conrad KJ, Budiman-Mak E, Roach KE, Hedeker D: Impacts of foot orthoses on pain and disability in rheumatoid arthritis. J Clin Epidemiol 1996;49(1):1-7.
19. Budiman-Mak E, Conrad KJ, Roach KE, Moore JW, Lertratanakul Y, Koch AE, et al: Can foot orthoses prevent hallux valgus deformity in rheumatoid arthritis? A randomized clinical trial. J Clin Rheumatol 1995;1(6):313-321.
20. Hicks JN: Treatments utilized in rehabilitation rheumatology. In : Handbook of Rehabilitative Rheumatology. American Rheumatism Association 1988,pp 31-79.
21. Bulstrode S, Clarke A, Harrison R: A controlled trial to study the effects of ice therapy on joint inflammation in chronic arthritis. Physiotherapy Practice 1986;2:104-108.
22. Kirk JA, Kersley GD: Heat and Cold in the Physical Treatment of Rheumatoid Arthritis of the Knee. A Controlled Clinical Trial. Ann Phys Med 1968;9(7):270-274.

23. Mainardi CL, Walter JM, Spiegel PK, Goldkamp OG, Harris ED: Rheumatoid Arthritis: Failure of Daily Heat Therapy to Affect its Progression. *Arch Phys Med Rehabil* 1979;60:390-393.
24. British Medicine Journal Clinical Evidence: A Compendium of the Available Evidence for Effective Health Care. BMJ, 1999.
25. Welch V, Brosseau L, Shea B, McGowan J, Wells G, Tugwell P: Termoterapia para el tratamiento de la artritis reumatoide (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004. Oxford: Update Software.
26. Vliet Vlieland T: Rehabilitation of people with rheumatoid arthritis. *Best Practice & Res Clin Rheumatol* 2003;17 (5):847-861.
27. Berliner M, Piegsa M: Effects of Therapeutic Ultrasound in a Water Bath on Skin Microcirculation and Skin Temperature in Rheumatoid Arthritis. *European Journal of Physical Medicine and Rehabilitation* 1997;7(2):46-49.
28. Bromley J, Unsworth A, Haslock I: Changes in Stiffness Following Short- and Long-term Application of Standard Physiotherapeutic Techniques. *Br J Rheumatol* 1994;33:555-561.
29. Konrad K: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Ultrasonic Treatment of the Hands of Rheumatoid Arthritis Patients. *European Journal of Physical Medicine and Rehabilitation* 1994;4(5):155-157.
30. Mannheimer C Lard S & Carlsson CA: The effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on joint pain in patients with rheumatoid arthritis. *Scan J Rheumatol* 1978;7:13-16.
31. Bliddal H, Hellesen C, Ditlevsen P, Asselberghs J, Lyager L. Laser therapy of rheumatoid arthritis. *Scan J Rheumatol* 1987;16:225-228.
32. Goats GC, Flett E, Hunter JA, Stirling A: Low intensity laser and phototherapy for rheumatoid arthritis. *Physiotherapy* 1996;82(5):311-20.
33. Hall J, Clarke AK, Elvins DM, Ring EFJ: Low level laser therapy is ineffective in the management of rheumatoid arthritis finger joints. *Br J Rheumatol* 1994;33:142-1477.

34. Hall J, Skevington SM, Maddison PJ, Chapman K: A randomized and controlled trial of hydrotherapy in rheumatoid arthritis. *Arth Care & Res* 1996;9:206-215.
35. Panush RS: Complementary and alternative therapies for rheumatic diseases II. *Rheum Dis Clin North Am* 2000;26:1-192.
36. Nicholls E, Ahern M, Simionato E, Bovill I: Assessment of hydrotherapy as a therapeutic modality in rheumatic diseases. *Proceedings 3rd Int Physiotherapy Congress, Hong Kong 1990: 630-635. :Link Printing Pty Ltd, 1990.*
37. Sukenik S, Neumann L, Buskila D, Kleiner-Baumgarten A, Zimlichman S, Horowitz J: Dead Sea salt baths for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1990;8:353-357.
38. Sukenik S, Neumann L, Flusser D, Kleiner-Baumgarten A, Buskila D: Balneotherapy for rheumatoid arthritis at the Dead Sea. *Isr J Med Sci* 1995;31:210-14.
39. Wigler I, Elkayam O, Paran D, Yaron M: Spa therapy for gonarthrosis: a prospective study. *Rheumatol Int* 1995;15:65-8.
40. Man SC, Baragas FD: Preliminary clinical study of acupuncture in rheumatoid arthritis. *J Rheum* 1974;1:26-30.
41. Shen AC, Whitehouse MJ, Powers TR, et al: A pilot study of the effects of acupuncture in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1973;16:569-73.
42. Spindler A, Muza H. *Clostridium Sordelli* septic arthritis. *J Rheumatol* 1987;14:874-875.
43. Linde K, Clusius N, Ramirez G, et al: Are the clinical effects of homeopathy all placebo effects? A meta-analysis of randomized placebo, controlled trials. *Lancet* 1997;350:834-43.
44. Belch JJF, Ansell D, Madhok R, O'Dowd A, Sturrock D: Effects of altering dietary essential fatty acids on requirements for non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with rheumatoid arthritis: a double blind placebo controlled study. *Ann Rheum Dis* 1988;47:96-104.
45. Brzeski M, Madhol R, Capell HA: Evening primrose oil in patients with rheumatoid arthritis and side-effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Rheumatol* 1991;30:370-372.

46. Deal CL, Schnitzer TJ, Lipstein E, Seibold JR, Stevens RM, Levy MD, et al: Treatment of arthritis with topical capsaicin: a double-blind trial. *Clin Therapeutics* 1991;13(3):383-395.
47. Jantti J, Seppala E, Vapaatalo H, Isomaki H: Evening primrose oil and olive oil in treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1989;8(2):238-234.
48. Leventhal LJ, Boyce EG, Zurier RB: Treatment of rheumatoid arthritis with Gammalinolenic Acid. *Ann Intern Med* 1993;119(9):867-873.
49. Leventhal LJ, Boyce EG, Zurier RB: Treatment of rheumatoid arthritis with blackcurrant seed oil. *Br J Rheumatol* 1994;33:847-852.
50. Mills SY, Jacoby RK, Chacksfield M, Willoughby M: Effect of a proprietary herbal medicine on the relief of chronic arthritic pain: a double-blind study. *Br J Rheumatol* 1996;35:874-878.
51. Pattrick M, Heptinstall S, Doherty M: Feverfew in rheumatoid arthritis: a double blind, placebo controlled study. *Ann Rheum Dis* 1989;48:547-549.
52. Zurier RB, Rossetti RG, Jacobson EW, et al. Gamma-linolenic acid treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheum* 1996;39(11):1808-1817.