

---

# 1. Introducción

## 1.1 Epidemiología

La artritis reumatoidea (AR), es una enfermedad crónica inflamatoria autoinmune y multisistémica, cuyo principal órgano blanco es la membrana sinovial.

Afecta a todas las razas y ha sido descrita en grupos de poblaciones de todo el mundo. Aunque su prevalencia varía de acuerdo con la población estudiada, se ha determinado que la misma oscila entre 0.5 y 1% de la población. Sin embargo, en un estudio comunitario realizado en México (2 500 pacientes), la prevalencia fue de 0.3% (IC 95% 0.1-0.6) (1-5). Las mujeres se ven afectadas tres veces más frecuentemente que los hombres; esta diferencia disminuye a medida que la población envejece (1). La prevalencia de la AR aumenta con la edad y se desarrolla con mayor frecuencia hacia la cuarta y quinta décadas de la vida (2). El pico de incidencia se presenta entre los 35 y los 50 años de la vida (80% de los casos). En Colombia no disponemos de información fidedigna sobre la prevalencia y la incidencia de la AR, aunque se han hecho esfuerzos aislados para su estimación (4). La publicación reciente del estudio EPISER cuyo objetivo fue determinar la prevalencia de las principales afecciones reumáticas en la población española, mostró una prevalencia de la AR de 0.5% para la población general, 0.8% para mujeres y 0.2% para hombres. En 1997 el grupo de trabajo *National Data Workgroup* publicó la prevalencia estimada de las enfermedades reumáticas en los Estados Unidos en 1990, encontrando que la de la AR era de 1%, siendo 2.5 veces más frecuente en las mujeres que en los hombres (2).

El hecho de que los familiares en primer grado de consanguinidad de pacientes con AR desarrollen la enfermedad cuatro veces más frecuentemente que la población general, ha insinuado la existencia de una predisposición genética importante en el desarrollo de la AR, sin que esto se constituya en toda la explicación de la etiología de la enfermedad, en la cual están implicados factores del huésped y del medio en el cual se desenvuelve. La asociación genética más definida ha sido informada con los alelos HLA-DR4 \*0401, \*0404.

## 1.2 Criterios de clasificación de la AR

En 1987 el Colegio Americano de Reumatología revisó los criterios de clasificación de la AR de 1958. En esta revisión se

**Tabla 1. Criterios revisados del Colegio Americano de Reumatología de 1987 para la clasificación de la artritis reumatoidea**

<b>Criterio</b>	<b>Descripción</b>
<b>Rigidez matinal</b>	Rigidez de las articulaciones y alrededor de las mismas durante por lo menos una hora, antes de la mejoría máxima.
<b>Artritis de tres o más articulaciones</b>	Datos clínicos de inflamación observada por un médico. Áreas articulares inflamadas durante por lo menos 6 semanas. Propuestas: IFP, MCF, muñecas, codos, rodillas, tobillos y MTF derechas e izquierdas.
<b>Artritis de las manos</b>	Al menos un área inflamada, en muñeca, MCF o IFP.
<b>Artritis simétrica</b>	Afección simultánea de las mismas áreas articulares de ambos lados del cuerpo (se acepta la afección bilateral de IFP, MCF o MTF sin simetría absoluta).
<b>Nódulos reumatoideos</b>	Nódulos subcutáneos sobre las prominencias óseas, superficies extensoras o regiones yuxtaarticulares, observadas por un médico.
<b>Factor reumatoideo</b>	Detectado por un método en el que se encuentra positividad en menos de 5% de los controles normales.
<b>Cambios radiológicos</b>	Típicos de AR en las radiografías de manos y muñecas en proyección posteroanterior (erosiones, osteopenia yuxtaarticular).
1. Los cuatro criterios iniciales deben tener una duración mínima de 6 semanas	
2. Se deben reunir al menos cuatro criterios para clasificar la enfermedad	
3. No se excluyen aquellos pacientes que reúnen dos criterios clínicos.	
IFP= interfalángicas proximales	
MCF= metacarpofalángicas	
MTF= metatarsofalángicas	

Tomado de: Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA. The American Rheumatism Association 1987 Revised Criteria for the Classification of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 31:315-324

eliminaron los términos *probable*, *definida* y *clásica*. Para establecer los criterios se determinó la sensibilidad y la especificidad de los diferentes síntomas, signos, pruebas de laboratorio y radiografías. Se definieron finalmente siete criterios (Tabla 1).

Para propósitos de clasificación, un paciente tendrá AR si presenta cuatro de los siete criterios. Los criterios 1 a 4 deben estar presentes por lo menos durante seis semanas. Con esta clasificación la sensibilidad obtenida es de 93.5% y la especificidad de 89.3%.

### **1.3 Costos sociales y económicos de la AR**

La AR ha sido considerada como una enfermedad benigna; sin embargo en los últimos años se ha determinado su verdadero impacto en diferentes estudios en poblaciones con seguimiento a largo plazo (hasta 20 a 25 años) en los Estados Unidos, Canadá y diferentes países Europeos.

---

El tratamiento tradicional ha demostrado no ser efectivo para prevenir el deterioro funcional de los pacientes. El uso de instrumentos multidimensionales como el HAQ (*Health Assessment Questionnaire*), ha confirmado que la mayoría de ellos presenta, después de 15 a 20 años de enfermedad, severas limitaciones para desarrollar actividades de la vida diaria (6). Aunque es difícil de cuantificar, el impacto psicológico y social de la AR no se puede desestimar.

El tratamiento clásico de la AR no detiene la destrucción, la deformación, ni la pérdida de la función articular (6, 7). Un estudio publicado recientemente indica que 25% de los pacientes con AR requieren algún tipo de cirugía de reemplazo articular después de 20 años de enfermedad, entendiendo el reemplazo articular como el fracaso de los tratamientos instaurados (8).

Los costos de la AR pueden ser directos, indirectos e intangibles. Dentro de los costos directos se incluyen la atención médica y paramédica, los tratamientos y los procedimientos diagnósticos, las hospitalizaciones, la pensión temprana, etc. Dentro de los costos indirectos se incluyen la pérdida de la productividad y la disminución de los ingresos, entre otros. Dentro de los costos intangibles se incluye todo aquello que se relaciona con el deterioro de la calidad de vida de los pacientes.

Un estudio reciente estima que los costos de la AR pueden oscilar entre US\$ 12 100 y 15 238 por paciente y por año (9). Sin embargo otros estudios han considerado los costos hasta en 50 000 dólares americanos al año. En 1992 se estableció el costo anual de la AR en los Estados Unidos en 14000 millones de dólares, lo que incluyó costos directos, indirectos e intangibles, equiparando los costos de la AR al de las enfermedades cardiovasculares. En Suecia el costo directo en salud de un paciente con AR es 2.5 veces superior al de un sujeto sin esta enfermedad y en los Estados Unidos este costo es tres veces mayor (10). No existe información fidedigna sobre los costos de la AR en países latinoamericanos, excepto por una publicación hecha en México, en la cual se evaluaron los costos del tratamiento de la AR en la Ciudad de México en 1996. A diferencia de los estudios en países industrializados, el mayor costo correspondió a los medicamentos (90% del tratamiento), lo que constituye un serio problema para lograr la adherencia a la terapia por parte del paciente (5).

En Colombia la AR es la segunda causa de pérdida de años de vida saludable por discapacidad en mujeres entre los 15 y los 44 años (11). Se ha determinado que la incapacidad para laborar 5 a 10 años después del inicio de la enfermedad oscila entre 43 y 50% en diferentes países (12). En conclusión, los costos directos, indirectos e intangibles de la AR son enormes.

---

## 2. Evaluación, severidad y factores pronósticos de la AR

La evolución y el pronóstico de la AR se relacionan inicialmente con la detección de la enfermedad. Los pacientes con AR atendidos en hospitales de referencia usualmente tienen un curso clínico más grave que aquéllos atendidos en centros de primer nivel; esta diferencia no se puede predecir con los criterios de clasificación. La variedad en la presentación y evolución de esta enfermedad ha motivado a diferentes investigadores a considerar la existencia de subgrupos de AR (13).

Pincus ha propuesto una clasificación epidemiológica de la AR, en tres grupos. El Grupo I corresponde a los pacientes evaluados en el primer nivel de atención en quienes el factor reumatoideo es usualmente negativo, con frecuentes y prolongados períodos de remisión y que por lo tanto podrían no requerir tratamiento a largo plazo. El Grupo II es el más frecuente de todos, 60% a 90% de los pacientes de este grupo tienen factor reumatoideo positivo, requieren de tratamiento prolongado y la respuesta al mismo puede ser catalogada como buena en manos expertas y con el apoyo de un grupo multidisciplinario liderado por el médico reumatólogo. El Grupo III corresponde a la enfermedad progresiva, con factor reumatoidea positivo en 80% de los pacientes, que presentan un deterioro progresivo con mala respuesta al tratamiento. Para este grupo es imperativo el desarrollo de más y mejores modalidades de tratamiento que cambien el pronóstico sombrío que acompaña en ocasiones a esta enfermedad (14).

Las anteriores formas de clasificación de la enfermedad son netamente epidemiológicas y no corresponden a la presentación clínica individual, a partir de la cual el clínico experimentado debe tomar las decisiones de tratamiento y seguimiento del paciente.

La mortalidad es difícil de estimar en Colombia dado el registro deficiente de la AR en los libros oficiales (certificados de defunción), que utiliza el Departamento Nacional de Estadística. Las causas globales de muerte en los pacientes con AR son similares a las de la población general, siendo las muertes cardiovasculares las más frecuentes. Algunos estudios demuestran un exceso de muertes debido a infecciones,

---

enfermedad renal y gastrointestinal. En los últimos años, a raíz de la realización de estudios en poblaciones seguidas a largo plazo, se ha establecido que la supervivencia de los pacientes con AR se encuentra disminuida, llegando a ser de 40 a 60% a 5 años para los pacientes con formas severas (más de 30 articulaciones inflamadas y pobre estado funcional). Esta supervivencia es similar a la de la enfermedad coronaria de tres vasos o de la enfermedad de Hodgkin (15).

En un estudio de una cohorte de 112 pacientes con AR seguida durante 20 años, la mortalidad fue de 35%. De los sobrevivientes, 19% estaban severamente discapacitados (clase funcional III y IV), y sólo 18% tenían una vida normal (7).

Los siguientes parámetros han sido identificados como elementos de predicción del mal pronóstico en la AR:

- Tiempo prolongado entre el inicio de los síntomas y el establecimiento del diagnóstico.
- Inicio tardío del tratamiento adecuado
- No evaluación por reumatólogo
- Severidad de la enfermedad
- Presentación a edades extremas. Temprana: adulto joven. Tardía: mayor de 65 años
- Comorbilidad asociada
- Bajo nivel educativo
- Bajo nivel socioeconómico
- Múltiples articulaciones inflamadas (16)
- Factor reumatoideo (17-19)
- Proteína C reactiva y eritrosedimentación elevadas (18)
- Presencia de nódulos reumatoideos

Instrumentos multidimensionales que evalúan la calidad de vida como el *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) han demostrado ser un marcador útil para la detección de la actividad y daño en la AR a corto, mediano y largo plazo (14,18). La combinación de algunos de estos parámetros tiene una precisión entre 70 y 80% para predecir el desenlace de la AR.

Se ha encontrado que la presencia del alelo HLA-DR4 está asociada a la enfermedad progresiva ya que estos pacientes tienen un mayor número de articulaciones inflamadas, HAQ más alto y mayores alteraciones radiológicas (20).

---

### 3. Estrategias actuales en el tratamiento de la AR

**D**e manera global el tratamiento incluye aspectos farmacológicos y no farmacológicos, con la participación activa de un grupo multidisciplinario liderado por el médico reumatólogo. El tratamiento integral es de trascendental importancia para motivar el interés, el apego y la adaptación del paciente al tratamiento. Este es un requisito fundamental para lograr un control adecuado de la enfermedad, con desaparición de la inflamación para evitar la destrucción articular y preservar la función, la productividad y la independencia del enfermo.

El principio fundamental del tratamiento de la AR se basa en la terapia farmacológica, la cual en parte sigue siendo empírica dado el desconocimiento de la patogénesis de la enfermedad y del mecanismo de acción de algunos medicamentos. En la década de los 50, a partir de la premisa de minimizar la toxicidad y manejar conservadoramente una enfermedad "relativamente benigna" que no se asociaba a mortalidad temprana, se impuso el esquema de la pirámide, que consistía en utilizar únicamente antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como terapia inicial, considerando la adición de manera lineal o secuencial, siempre de manera tardía en el curso de la enfermedad, de las llamadas drogas modificadoras del curso de la AR (DMARD), más eficaces, pero tradicionalmente percibidas como de mayor toxicidad. Una serie de publicaciones en los años 80 iniciaron el cambio del concepto acerca de la AR como una enfermedad benigna, por el de una enfermedad seria, progresiva, incapacitante desde los primeros años de su aparición, asociada con altos costos directos e indirectos, mala calidad de vida y muerte prematura (21-24). Adicionalmente se ha comparado el índice de toxicidad ponderado de diversos medicamentos, demostrando que algunos AINE administrados de manera crónica pueden ser más tóxicos que los DMARD (25). Estos conceptos apoyaron la modificación del esquema tradicional por el de una intervención más temprana y eficaz (26, 27), encaminada a alcanzar y mantener las metas terapéuticas que se expondrán a continuación. Debe hacerse un especial énfasis en el diagnóstico temprano y la identificación del paciente de alto riesgo. Las recientes Guías del Colegio Americano de Reumatología (28), recalcan el

---

cambio en el concepto de la pirámide y la intervención temprana con DMARD, tal como se muestra en el Anexo 1.

### **3.1 Metas terapéuticas**

La principal meta en el tratamiento de la AR es obtener la remisión completa (ausencia de inflamación) con el fin de prevenir el daño articular progresivo (29-33). Esto rara vez ocurre, en especial en la población de alto riesgo, donde se presenta desde le principio una enfermedad poliarticular, persistentemente activa y factor reumatoidea positivo. La probabilidad de desarrollar erosiones de la superficie articular con el correspondiente daño y pérdida de la función articular durante los primeros dos años de la enfermedad, es de 70%.

En orden de prioridades las metas terapéuticas en todos los pacientes con AR son:

- Aliviar el dolor
- Controlar la inflamación o la actividad de la enfermedad
- Preservar la función para las actividades de la vida diaria y laboral
- Mejorar al máximo la calidad de vida
- Retardar o prevenir el daño articular a través de una intervención temprana que evite la progresión de la enfermedad
- Inducir la remisión completa de la AR

El cuidado médico primario es de crucial importancia en este proceso, debe llevar a un temprano reconocimiento de los síntomas y conducir a un diagnóstico precoz, para de esta forma establecer una intervención temprana que permita alcanzar estas metas.

### **3.2 Tratamiento sintomático inicial**

Antes de iniciar un tratamiento en un paciente con AR debe evaluarse la actividad de la enfermedad y la extensión de la sinovitis, el daño estructural, el estado funcional y psicosocial, la respuesta a los tratamientos previos, la disponibilidad de medicamentos en el medio del cual procede el paciente, con quien deben considerarse y discutirse los posibles efectos adversos, los riesgos, el monitoreo y los costos del tratamiento seleccionado.

---

Los AINE constituyen el grupo de medicamentos de primera elección para el alivio sintomático del dolor y la inflamación en la AR, pero con frecuencia no eliminan por completo esta sintomatología; tampoco alteran el curso de la enfermedad ni previenen la progresión del daño articular.

Los glucocorticoides son agentes antiinflamatorios más potentes y pueden ser utilizados por vía intraarticular o sistémica en dosis bajas fraccionadas, en cualquier fase de la enfermedad. Pueden usarse cuando se presenta un cuadro clínico refractario oligoarticular o poliarticular.

Se recomiendan los glucocorticoides como tratamiento sintomático inicial:

- En pacientes con actividad leve a moderada después de una terapia adecuada con AINE (esperando al menos dos o tres semanas).
- En casos de una enfermedad poliarticular severa, durante la “ventana” de inicio de acción de los fármacos modificadores de la enfermedad, después de lo cual se retiran gradualmente. Este esquema es el más aceptado y se denomina “terapia puente” con esteroides.

No se recomiendan los glucocorticoides como monoterapia o en combinación de manera indefinida debido al potencial de toxicidad acumulativa, aun a dosis bajas, y porque su capacidad de modificar el curso de la enfermedad es motivo de controversia. En casos excepcionales en que no se puedan suspender por intolerancia a todos los DMARD, enfermedad refractaria, o por motivos socioeconómicos, se deben administrar a la mínima dosis posible y prevenir sus efectos adversos a largo plazo en ambos sexos, en especial sobre el metabolismo óseo.

### **3.3 Terapia individual con drogas modificadoras de la AR (DMARD)**

La terapia con DMARD ofrece el mejor potencial para cumplir las metas terapéuticas y se asocia con reducción de la morbilidad y la mortalidad en la AR. Se recomienda su uso en el paciente con diagnóstico establecido, lo más temprano posible, antes de la aparición de cambios erosivos (34). El inicio de los DMARD no debe demorar más de tres meses en pacientes con factores de mal pronóstico (alto riesgo) o en aquéllos con signos de actividad persistente a pesar del tratamiento antiinflamatorio, independientemente de la presencia del factor reumatoideo.

Los DMARD se caracterizan por el inicio de acción gradual (entre uno y seis meses), mecanismos de acción diferentes y en muchos casos no bien comprendidos, perfiles de eficacia

---

y toxicidad particulares, y por el efecto principal, que es la inmunomodulación de la enfermedad y no la analgesia.

En pacientes con diagnóstico reciente de enfermedad leve, usualmente es de primera elección la terapia con antimaláricos (cloroquina, hidroxiclороquina), por conveniencia, costo y seguridad, ya que no requieren monitorización diferente de las evaluaciones oftalmológicas regulares para detectar alteraciones retinianas irreversibles.

Otros agentes más eficaces como el metotrexate (MTX), la leflunomida, la sulfasalazina (SSZ), las sales de oro parenterales, la D-penicilamina y la azatioprina, son equipotentes y están indicados en pacientes con actividad poliarticular moderada a severa al inicio de la enfermedad. Los factores que pueden influenciar la elección de la terapia individual son la disponibilidad, el costo del medicamento y los requerimientos de monitoreo, el tiempo de espera para evaluar el beneficio, la frecuencia y el potencial de reacciones graves (35-37). El MTX es considerado por la mayoría de reumatólogos como el DMARD de elección inicial, solo o combinado, debido a su perfil favorable de eficacia y toxicidad, además de ofrecer el beneficio más predecible, al demostrarse en una amplia experiencia que más de 50% de los pacientes continúan recibiendo este tratamiento después de tres años, a diferencia de los otros DMARD (28,38) (Nivel de evidencia I, recomendación A).

### **3.4 Terapia combinada**

Para optimizar el control de la enfermedad la mayoría de los reumatólogos utilizan combinaciones de dos o tres DMARD, especialmente en aquellos pacientes con respuesta parcial o incompleta a la terapia, o en quienes la enfermedad se ha tornado previamente refractaria a varios DMARD. Diferentes estudios clínicos han mostrado resultados alentadores con un claro incremento de la eficacia y un aceptable perfil de toxicidad, cuando se utilizan combinaciones como la de hidroxiclороquina, metotrexate y sulfasalazina. Por lo anterior es recomendable considerar también el inicio de la terapia combinada en forma temprana en los pacientes con marcadores de mal pronóstico desde la evaluación inicial (39-42) (Nivel de evidencia II, recomendación B).

En pacientes con actividad persistente, la forma de hacer las combinaciones de manera secuencial o aditiva sigue generando controversia (24) y se realizan según el criterio y preferencia del reumatólogo tratante, ya que aún se requieren estudios para demostrar cuál es la combinación de DMARD más efectiva. Los esquemas más utilizados se han evaluado en diversos estudios clínicos como se presenta a continuación.

---

*Escala descendente o cascada*, en la cual se comienza con dos o más medicamentos y a medida que se controla la actividad inflamatoria, estos pueden ser retirados gradualmente (42).

*Escala ascendente o escalera*, consistente en adicionar gradualmente uno o más medicamentos, después de obtener pocos beneficios con el anterior y persistiendo un control inadecuado de la inflamación. Se ha utilizado esta estrategia en pacientes con respuesta inadecuada al MTX, para la administración de medicamentos recientemente disponibles como la terapia biológica dirigida contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-  $\alpha$ ).

En *la terapia paralela* se administran varios medicamentos simultáneamente; con este esquema se informó mayor efectividad. La combinación de MTX, sulfasalazina e hidroxicloroquina, mostró mayor eficacia que la utilización del MTX de manera individual o que la combinación de hidroxicloroquina más sulfasalazina.

*La estrategia de la sierra*, ideada por Fries (34) al inicio de la década de los 90 con el fin de mantener bajos niveles de actividad de la enfermedad, consiste en iniciar tempranamente y a largo plazo diversas combinaciones de DMARD, las cuales se modifican cuando el efecto de la anterior disminuye. Esta estrategia ha sido evaluada en cohortes prospectivas de pacientes con AR de reciente comienzo, encontrándose beneficios hasta por seis años, con buena tolerancia y remisión de la enfermedad en 32% de los pacientes, aunque en una cuarta parte hubo una falla terapéutica, presentando progresión de la enfermedad.

En general se han establecido algunos beneficios de la terapia combinada para la AR que vale la pena tener en cuenta (43):

- La terapia combinada no necesariamente implica toxicidad aditiva
- El MTX es la base de la terapia, sobre la cual se pueden adicionar antimaláricos, SSZ o ciclosporina a dosis ascendentes con el propósito de alcanzar un mejor efecto terapéutico, sin que necesariamente implique un mayor costo en el monitoreo de la toxicidad acumulada
- La combinación de MTX con antimaláricos parece disminuir la toxicidad hepática del primero
- El uso del MTX y la SSZ reduce la inflamación, lo que se traduce en una disminución de los efectos secundarios gastrointestinales (úlceras, perforación o hemorragia) asociados al consumo de AINE.
- La adición de glucocorticoides al inicio de la terapia con sales de oro podría disminuir algunas de las reacciones alérgicas asociadas a dicha terapia.

- 
- La combinación de MTX y azatioprina parecería aumentar la posibilidad de generar reacciones febriles y vasculitis.

### **3.5 Pacientes de alto riesgo**

La presencia de una o más de las características enumeradas a continuación, al inicio de la enfermedad o durante su evolución, implica que la AR va a tener un carácter más agresivo, con una mayor posibilidad de causar discapacidad funcional y pérdida de la calidad de vida. Las erosiones óseas están relacionadas con discapacidad y mortalidad; la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR) están significativamente asociadas con el incremento de las manifestaciones clínicas, limitación funcional y mortalidad. En general, los pacientes con factor reumatoideo tienen una evolución más agresiva que los que no presentan este hallazgo

Estas características permitirán identificar al paciente que requerirá una terapia agresiva de manera temprana.

### **3.6 Criterios de referencia al especialista**

El médico de atención primaria es pieza fundamental en el tratamiento integral de la AR, ya que su aporte es esencial en lo que se refiere al diagnóstico precoz y a la referencia al especialista. El reumatólogo, por su conocimiento y experiencia en esta patología, se considera el indicado para encabezar el equipo de manejo multidisciplinario. Los estudios de Emery y colaboradores han demostrado que los pacientes con AR tratados por reumatólogos presentan una menor progresión de la enfermedad y evolucionan hacia un mejor pronóstico (43).

Es importante recordar que al inicio de la enfermedad hasta 60% de los pacientes no presentan los factores de mal pronóstico. Generalmente se suman al cuadro clínico en un período variable dependiendo del tipo de presentación de la enfermedad. La presencia de estos indicadores hace necesaria una evaluación pronta por parte del reumatólogo, con el fin de establecer una intervención precoz que permita modificar el curso de la enfermedad.

Criterios de referencia temprana (43):

- Factor reumatoideo positivo
- Elevación de los reactantes de fase aguda (VSG, PCR)
- Alteraciones radiológicas
- Poliartritis de pequeñas y grandes articulaciones

- 
- Síntomas constitucionales que incluyan febrícula, fatiga, astenia, anorexia
  - Rigidez matutina mayor de una hora
  - Monoartritis u oligoartritis seronegativa.

Otros criterios de referencia son:

- Necesidad de iniciar un tratamiento con DMARD solo o combinado
- Mujeres embarazadas o en períodos de lactancia
- Artritis refractaria persistente independientemente del tratamiento
- Enfermedad avanzada o terminal
- Alteraciones en los resultados de laboratorio que incluyan factor reumatoideo y reactantes de fase aguda persistentemente elevados
- Presencia de alteraciones radiológicas.

---

## 4. Fármacos para el tratamiento de la AR

Como se estableció en la introducción de la presente guía, el resultado de los tratamientos instaurados en forma convencional para el tratamiento de la AR es desalentador, si se tienen en cuenta los últimos 30 años. En efecto, estos tratamientos han tenido un pobre impacto sobre el deterioro del estado funcional, la calidad de vida y el estado global de salud de los pacientes. Diversos factores podrían explicar los resultados mediocres obtenidos con la terapia convencional:

- La incapacidad de los pacientes para continuar tomando los medicamentos antirreumáticos durante períodos prolongados.
- Los efectos iatrogénicos de la terapia prolongada con glucocorticoides.
- La relativa ineficacia de las terapias antirreumáticas.

Actualmente se acepta a nivel internacional el término de droga o medicamento modificador del curso de la artritis reumatoidea (DMARD), para designar los fármacos que disminuyen la inflamación, retardan la aparición del daño radiológico y reducen la progresión del deterioro articular. En 1991 la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Liga Internacional de Lucha Contra el Reumatismo (ILAR), constituyeron un grupo de trabajo con el fin de establecer una clasificación adecuada de los medicamentos utilizados en el tratamiento de la AR y que fue publicada en el año de 1993 (44).

Es por eso que el término “control de la enfermedad” es difícil de atribuir a un medicamento y en la actualidad, el resultado que más se aproxima a un verdadero control de la enfermedad se obtiene gracias a una estrategia terapéutica multidisciplinaria liderada por el médico reumatólogo. Se considera que el plazo mínimo para obtener este control es de 12 meses y la referencia al éxito del mismo debe expresarse en términos de “un año de control”, “dos años de control”, etc (44).

Gracias al conocimiento de los mecanismos etiopatogénicos de la enfermedad, al advenimiento de nuevos medicamentos más eficaces y seguros, a la mejor adhesión a los tratamientos por parte de los pacientes y a la comprensión de la necesidad de un abordaje multidisciplinario para esta enfermedad sistémica, el pronóstico de los enfermos con AR está cambiando.

---

## 4.1 Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Han sido designados tradicionalmente como antiinflamatorios no esteroideos los medicamentos que ejercen su acción mediante la inhibición de la síntesis de prostaglandinas a través del bloqueo de la enzima ciclooxigenasa, por lo cual sus principales efectos son: analgésico, antipirético y antiinflamatorio.

Los AINE han sido utilizados por años en el tratamiento de la artritis reumatoidea sin evidencia de que puedan modificar el curso de la misma. El objetivo de la administración de AINE debe ser el control del dolor y de la inflamación. Estos fármacos reducen los signos y los síntomas de la inflamación, pero no tienen efecto sobre los factores desencadenantes, no actúan en las lesiones de tipo proliferativo que acompañan a esta enfermedad y que son responsables del daño articular, ni sobre la sinovitis persistente; por lo tanto, no deben ser considerados como una monoterapia suficiente para el control adecuado de la enfermedad (28). La suspensión de los mismos va seguida de una rápida reaparición de los síntomas.

Recientemente se ha dilucidado el mecanismo de acción de los AINE a través de la inhibición de las dos isoformas de la enzima ciclooxigenasa (COX): COX -1 y COX -2 (45). En este sistema, la COX-1 es una enzima constitutiva o estructural, distribuida en los diferentes tejidos (estómago, riñón, etc.), sobre la cual no tienen efecto los glucocorticoides. Esta enzima regula varias funciones fisiológicas mediadas por prostaglandinas, dentro de las cuales se incluyen la modulación de la resistencia vascular periférica y del flujo renal, la excreción renal de sodio y la producción de renina.

La COX-2 es inducida por interleuquinas y mitógenos (interleuquina -1, factor de crecimiento transformante beta, factor de necrosis tumoral alfa, endotoxinas y factores de crecimiento de fibroblastos). Los glucocorticoides ejercen un efecto inhibitorio sobre esta enzima, localizada principalmente en los monocitos, los macrófagos activados, las células sinoviales y los fibroblastos, y cuya función sería primordialmente la de responder a ciertos procesos inflamatorios.

La inhibición selectiva de la COX-2 ocasiona una importante disminución del proceso inflamatorio, sin algunas de las consecuencias asociadas a la inhibición de las funciones fisiológicas de la COX-1. La repercusión clínica de este fenómeno es la inhibición del dolor y la inflamación con menor toxicidad en ciertos órganos o sistemas en los que las prostaglandinas tienen una importante actividad, principalmente a nivel gástrico. Actualmente se sabe que la COX-2 se puede expresar de manera constitutiva en algunos tejidos, como el riñón.

Se han postulado dos requisitos básicos para definir la selectividad de un AINE sobre la isoenzima COX-2:

- A concentraciones terapéuticas, el medicamento no debe inhibir la actividad de la COX-1 en los sitios más representativos: mucosa gástrica y agregación plaquetaria.
- La expresión clínica de lo anterior es una disminución de los eventos adversos más comunes producto de la inhibición de la COX-1, principalmente a nivel gastrointestinal: úlceras, obstrucción, perforación o hemorragia (46).

La aparición reciente de productos con efecto predominante sobre la isoforma COX-2 o con una alta relación: inhibición COX-2/inhibición COX-1, ha llevado a algunos autores a proponer una nueva clasificación para los AINE dependiendo de su selectividad sobre la isoenzima COX-2 (46):

- I. AINE convencionales: ver Tabla 2
- II. AINE selectivos COX-2: meloxicam, diclofenac, nimesulide, nabumetona, acetaminicina
- III. AINE específicos COX-2: celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, etoricoxib

#### 4.1.1 AINE convencionales

Se dispone en el mercado de un número importante de AINE con diferentes características en su estructura, aunque todos actúan a través de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas mediante el bloqueo de la enzima ciclooxigenasa (COX). La frecuencia de administración de los AINE dependerá en gran parte de la vida media. En la Tabla 2 se mencionan las dosis, la vida media y el nivel de evidencia de los principales AINE.

**Tabla 2. AINE convencionales, selectivos y específicos**

Clase Nombre genérico	Dosis/día	Nombre comercial y presentación	Vida media	Nivel de evidencia
<i>AINE convencionales</i>				
<i>Derivados del ácido salicílico</i>				
Acido acetil salicílico	2-3 g	Aspirina, Asawin, Rodhine tab x 500 mg Ascriptin tab x 300 mg Bufferin tab x 324 mg Ecotrin grag x 324 y 650 mg	15 min	N.D.

Continúa

Clase Nombre genérico	Dosis/día	Nombre comercial y presentación	Vida media	Nivel de evidencia
<i>Derivados del ácido acético</i>				
<b>Diclofenac</b>	150 mg	Voltaren grag x 50mg, amp x 75 mg y sup. X 100 mg. Voltaren Retard grag x100 mg. Diclofenac grag x 25 y 50 mg, ampx 75 mg. Artrites grag x 75 mg. Artrites Retard grag x 120 mg, amp x 75 y 100 mg. Fenamed grag x 50 mg, amp x 75 mg.	1 hora	Evidencia I, recomendación A
<b>Indometacina</b>	150 mg	Indocid cap x 25, 50 y 75 mg, sup x 100 mg, amp x 50 mg Indometacina cap x 25 mg.	2,4 hr +/- 0,4	N.D.
<i>Derivados del ácido propiónico</i>				
<b>Ibuprofeno</b>	2,4 g	Motrin, Diantal, Advil grag x 200, 400, 600, 800 mg.	2 hr +/- 0,5	Evidencia I, recomendación A
<b>Naproxeno</b>	1 g	Naprosyn cap x 250 mg, tab x 500 mg. Naprosyn Retard tab x 750 y 1.000 mg, amp x 500 mg. Apronax tab x 275 y 100 mg, susp x 125mg/5ml. Duk tab x 300 mg	14 hr +/- 1	Evidencia I, recomendación A
<b>Ketoprofeno</b>	225 mg	Profenid cap x 100 mg, tab x 100 y 200 mg, amp x 100 mg, sup x100 mg.	1,8 hr +/- 0,3	N.D.
<i>Derivados del oxicam</i>				
<b>Piroxicam</b>	40 mg	Feldene cap x 10 y 20 mg, amp x 20 y 40 mg. Feldene-D tab solubles x 20 mg, cap x10 y 20 mg. Stopen cap x 20 mg. Monidem cap x 20 mg. Proxi-gel cap x 10 y 20 mg. Medop-til tab x 20 mg.	48 hr +/- 8	N.D
<b>Tenoxicam</b>	20 mg	Tilcotil, Drugxicam, Mitrotilk, Zolimin tab x 20 mg		N.D
<i>Inhibidores selectivos de la COX-2</i>				
<b>Meloxicam</b>	15 mg	Mobic tab x 7,5 mg y 15 mg, amp x 15 mg		Evidencia I, recomendación A
<b>Nimesulide</b>	200 mg	Ainex, Suprein, Nimesulid tab x 100 mg		N.D
<b>Nabumetona</b>	1-2 g	Naburen, Ainetone, Nadorex, Visadol tab x 500 y 1.000 mg	23 hr +/- 4	N.D
<i>Inhibidores específicos de la COX-2</i>				
<b>Celecoxib</b>	400 mg	Celebrex cap x100 y 200 mg		Evidencia I, recomendación A
<b>Rofecoxib</b>	25 mg	Vioxx tab x 12.5 y 25 mg		Evidencia I, recomendación A
N.D. Sin información disponible; tab = tabletas; grag = grageas; sup = supositorios; amp = ampollas; cap = cápsulas.				

---

Los efectos adversos se pueden presentar a muchos niveles y es necesaria la monitorización estricta para prevenirlos. Los más importantes de todos son los efectos gastrointestinales, hematológicos y renales.

Los efectos gastrointestinales de los AINE adquieren trascendental importancia en los pacientes con AR, por ser uno de los grupos con mayor consumo. Prácticamente son prescritos durante todas las etapas de evolución de la enfermedad (47-50).

Estos efectos pueden ser clasificados en tres grandes grupos:

- Dispepsia: náuseas, vómito, epigastralgia, dolor abdominal, distensión abdominal. Puede estar presente hasta en 50% de los pacientes que los toman y es una causa frecuente de su interrupción (20% al cabo de seis meses)
- Lesiones de la mucosa: úlceras establecidas diagnosticadas por endoscopia o radiografía, las cuales en su gran mayoría son asintomáticas
- Complicaciones gastrointestinales severas: hemorragia catastrófica y perforación

En 1996 fueron informados los resultados de un estudio prospectivo que contempló el seguimiento de 1921 pacientes por un periodo de 2.5 años (51). La incidencia global de reacciones gastrointestinales fue de 15%; de éstas, 2.2% requirieron hospitalización por ser reacciones severas. Se considera que la mortalidad por hemorragia gastrointestinal en pacientes reumáticos que consumen AINE puede ser de 0.22% por año (OR 6.77), cifra al parecer baja, pero que se ve potenciada por la inmensa cantidad de consumidores durante períodos prolongados. En Estados Unidos la mortalidad por hemorragia gastrointestinal asociada a los AINE fue comparada a la del SIDA en el año de 1998, lo que refleja la magnitud del problema.

Se han identificado algunos factores de riesgo para desarrollar hemorragia gastrointestinal en pacientes que consumen AINE (48):

- Edad mayor de 65 años
- Problemas médicos coexistentes
- Uso de glucocorticoides orales
- Historia de úlcera péptica
- Historia de hemorragia gastrointestinal
- Uso de anticoagulantes
- Uso combinado de AINE
- Presencia de *Helicobacter pylori*.

---

#### 4.1.2 AINE selectivos COX-2

##### *Meloxicam*

Se han informado los resultados de varios ensayos clínicos controlados por sorteo (Nivel de evidencia I, recomendación A) que han establecido la seguridad y la eficacia terapéutica del meloxicam en pacientes con AR activa (52-55). Estos estudios evaluaron 830 pacientes que recibieron dosis de 7.5 y 15 mg al día. Se consideraron como puntos primarios la incidencia de eventos gastrointestinales y el estado de actividad global de la enfermedad evaluado por el paciente y por el médico, así como el número de articulaciones sensibles o dolorosas. Se utilizó como comparador activo el naproxeno a dosis de 500 y 750 mg al día por vía oral. El promedio de seguimiento fue de seis meses. Los eventos gastrointestinales en general se presentaron en 30% de los pacientes que recibieron meloxicam y en 44% de los que recibieron naproxeno. Los retiros por eventos adversos gastrointestinales graves fueron de 0.8% y de 3.9%, respectivamente. En cuanto a la eficacia terapéutica no se encontraron diferencias significativas en los parámetros evaluados. Los resultados de estos estudios sustentan que la eficacia terapéutica del meloxicam es comparable a la del naproxeno, con un mejor perfil de seguridad gastrointestinal.

##### *Nimesulide*

No existen en la literatura estudios publicados con un nivel de evidencia importante como el que respalda los resultados de la eficacia y seguridad terapéutica de otros AINE. Sin embargo, estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que el nimesulide tiene una selectividad 5 a 20 veces superior sobre la COX-2 que sobre la COX-1 (56).

Los resultados de un estudio clínico controlado, multicéntrico de brazos cruzados (Nivel de evidencia II, recomendación B), comparó la seguridad gastrointestinal y el efecto sobre la actividad de la COX-1 y la COX-2, de 100 mg de nimesulide dos al veces día con 500 mg de naproxeno dos veces al día, en 36 voluntarios sanos por un período de dos semanas. La endoscopia al final del estudio demostró la presencia de úlceras en uno de los individuos durante el régimen con nimesulide comparado con 16 en el de naproxeno ( $p < 0.001$ ). Cuando se determinó la caída de la producción de prostaglandinas (actividad COX-1) en una biopsia de la mucosa gástrica, fue mucho mayor en el grupo de naproxeno ( $p < 0.01$ ). La producción sérica de tromboxano A1 (actividad COX-1) fue inhibida en 98% en el grupo de naproxeno contra 29% en el de nimesulide ( $p < 0.001$ ). La actividad sobre la COX-2 fue establecida mediante el blo-

---

queo de la producción sérica de prostaglandina (PG)E2 secundaria a la inducción con lipopolisacárido, la cual disminuyó en 93% en el grupo del nimesulide en comparación con 64% en el grupo de naproxeno ( $p < 0.05$ ). Estos resultados parecen respaldar la selectividad COX-2 del nimesulide, basados en la presencia de menos eventos gastrointestinales y una relación favorable: inhibición COX-2/inhibición COX-1, en los marcadores séricos (57).

#### **4.1.3 AINE específicos COX- 2**

##### ***Celecoxib***

Para evaluar la seguridad gastrointestinal del celecoxib se realizaron estudios clínicos controlados (58-61) que contemplaron un total de 4469 pacientes con diagnóstico de AR y osteoartritis (OA), quienes recibieron 400 mg al día de celecoxib por vía oral, durante un período promedio de seis meses. Se utilizó como comparador activo el ibuprofeno (2400 mg al día) o el diclofenac (150 mg al día), y se permitió el consumo de aspirina (ASA) a dosis menores de 325 mg día. Los resultados mostraron una disminución significativa en el total de úlceras gastrointestinales sintomáticas y en la incidencia de úlceras complicadas (perforación, hemorragia, obstrucción) en el grupo de pacientes que recibieron celecoxib (2.8% vs 3.54%,  $p = 0.04$  y 0.76% vs 1.45%,  $p = 0.02$ ). Esta diferencia se mantuvo al estratificar a los pacientes que no recibieron ASA. Con los resultados obtenidos se puede establecer que el celecoxib mostró una menor incidencia de eventos gastrointestinales, para un nivel de eficacia terapéutica similar al de los AINE.

##### ***Rofecoxib***

La experiencia con el rofecoxib fue informada recientemente con la publicación del estudio VIGOR (Nivel de evidencia I, recomendación A). Se trata de un estudio clínico controlado (62, 63) adelantado en 8076 pacientes, con un seguimiento promedio de nueve meses durante los cuales se evaluó la incidencia de eventos gastrointestinales con 50mg/día de rofecoxib comparado con 1gr /día de naproxeno. Aun cuando se trata de un estudio de seguridad, se evaluó la eficacia terapéutica utilizando el grado de actividad global de la enfermedad medida por el médico y por el paciente, así como el estado global de salud; los resultados de estas evaluaciones fueron similares para los dos grupos durante el seguimiento. La incidencia de tales eventos fue de 2.1/100 pacientes-año en el grupo de rofecoxib, en comparación con 4.5/100 pacientes-año de seguimiento en el grupo de naproxeno. Los eventos gastrointestinales mayores como hemorragia, perforación y obstrucción, fueron de 0.6/100 pacientes-año para el rofecoxib en comparación con 1.4/100 pacientes-año para el

---

naproxeno. La incidencia de infarto agudo del miocardio en quienes recibieron naproxeno fue de 0.1%, en comparación con 0.4% de los que recibieron rofecoxib; este hallazgo no tuvo sin embargo impacto en la mortalidad general o cardiovascular. En este estudio no se permitió el uso de ácido acetil salicílico a bajas dosis como profilaxis para eventos cardiovasculares. Los resultados sustentan que la eficacia del rofecoxib fue similar a la del naproxeno para el tratamiento de pacientes con AR, y se asoció de forma significativa a una baja frecuencia de eventos gastrointestinales en el grupo que recibió el primer medicamento.

La eficacia y la seguridad terapéutica del rofecoxib han sido establecidas en varios estudios que lo comparan con el ibuprofeno, el diclofenac y el placebo (64). En general los resultados han sido similares en cuanto al control del dolor y de la actividad general de la enfermedad informada por el paciente y el médico, al grado de rigidez, al número de articulaciones sensibles, y la incidencia de eventos gastrointestinales ha sido similar a la obtenida en los pacientes que recibieron placebo (Nivel de evidencia II, recomendación B).

Recientemente han sido publicados los resultados de un metaanálisis acerca de la seguridad cardiovascular de los coxib (65), teniendo en cuenta los resultados obtenidos en un estudio con celecoxib, el CLASS (58) (*Long-Term Arthritis Safety Study*), y con rofecoxib, el VIGOR (62) (*Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research*). Los autores proponen como posible mecanismo para explicar los eventos cardiovasculares la pérdida del efecto protector por el bloqueo de la síntesis de prostaglandina I<sub>2</sub> (PG I<sub>2</sub>) dependiente de la isoenzima COX-2, la cual tiene una actividad vasodilatadora y antiagregante, sin que se afecte la producción de tromboxano A<sub>2</sub>, agregante plaquetario dependiente de la COX-1. Dado que los datos con los cuales se establecieron los resultados del metaanálisis son producto de estudios cuyo objetivo primario no fue determinar el número de eventos cardiovasculares, deben interpretarse con precaución. Mientras no existan otras evidencias, se recomienda:

- Que el uso de los coxib obedezca a un juicio racional; deben indicarse en aquellos pacientes que realmente tengan una mayor posibilidad de presentar una complicación gastrointestinal.
- Asociar siempre cardioprotección con ASA u otros antiagregantes plaquetarios, en las personas en que esté indicada.
- Elegir la terapia antiinflamatoria más adecuada para cada paciente, evaluando siempre los riesgos cardiovasculares y el estado clínico.

- 
- Deben utilizarse con precaución en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, falla renal o hipovolemia.

Es claro que los AINE selectivos para la COX-2 constituyen un avance en el tratamiento de la AR y que su mayor beneficio es la mejor seguridad gastrointestinal, producto de su mecanismo de acción. En los pacientes que requieren una terapia antiagregante concomitante por riesgo cardiovascular, se podría perder este efecto. El costo de estos medicamentos limita su utilización indiscriminada en nuestra población, por lo que deben reservarse básicamente para los individuos con factores de riesgo para toxicidad gastrointestinal o con intolerancia a los AINE tradicionales.

## 4.2 Glucocorticoides

Tradicionalmente los glucocorticoides han sido considerados como medicamentos eficientes y de rápida acción en el control de los síntomas y los signos de la inflamación en pacientes con AR. A grandes dosis han demostrado ser eficaces en el control de complicaciones severas de esta enfermedad, como las vasculitis y el compromiso renal o pulmonar agudos. Sin embargo su papel a mediano y largo plazo ha sido objeto de discusión (66). Existe alguna evidencia de que los glucocorticoides a bajas dosis (10mg/día), pueden disminuir la aparición de erosiones. En una revisión de la literatura realizada por la Biblioteca Cochrane (67,68) se identificaron nueve estudios (Evidencia I, recomendación A), que evaluaron la eficacia terapéutica de bajas dosis de esteroides administradas durante seis meses. Aunque la mayoría de los estudios no fueron aleatorizados, el metaanálisis concluyó que los esteroides controlaron de manera adecuada con respecto al placebo el número de articulaciones inflamadas y dolorosas, el dolor y el estado funcional del paciente. Su eficacia terapéutica fue comparable o ligeramente superior a la de la cloroquina.

En general, existen datos que indican que la administración de glucocorticoides a bajas dosis durante los períodos tempranos de la enfermedad (69-71) puede potenciar el efecto de otros antirreumáticos y retardar la aparición de la destrucción articular (Evidencia II, recomendación B). Su uso en la práctica clínica dependerá del balance establecido entre el beneficio y los efectos secundarios a largo plazo.

Existen indicaciones claras para la administración de glucocorticoides en los pacientes con AR:

- Complicaciones extraarticulares. Tratamiento de las vasculitis, la mononeuritis múltiple, la fibrosis intersticial pulmonar rápidamente progresiva, la arteritis coronaria, la glomerulonefritis asociada a la AR y el

---

compromiso sistémico grave dado por fiebre y dolor articular intenso. Las dosis aceptadas oscilan entre 40 y 120 mg/día

- Terapia puente. El establecimiento de la llamada terapia puente es útil para el control de los síntomas mientras se alcanza la respuesta terapéutica con los DMARD. La dosis aceptada es de 7.5mg/día
- Exacerbaciones de la enfermedad. La administración de 1mg/kg/día está justificada durante las exacerbaciones graves de la enfermedad en las cuales pueda existir un compromiso sistémico
- Terapia intraarticular. El uso de inyecciones intraarticulares con componentes de liberación lenta es particularmente útil en pacientes que presentan una actividad inflamatoria restringida a unas pocas articulaciones.

La toxicidad de los glucocorticoides es ampliamente conocida y familiar para la mayoría de los médicos; dentro de los principales efectos colaterales se destacan:

- Los efectos gastrointestinales, con la formación de úlceras pépticas cuyas complicaciones, como la hemorragia, pueden comprometer severamente al paciente
- La osteopenia y la aparición de fracturas secundarias a la osteoporosis adquieren trascendental importancia
- Los efectos secundarios oculares con la formación de cataratas y glaucoma
- El compromiso musculoesquelético: miopatía, necrosis aséptica de los huesos
- En el sistema nervioso central: los trastornos psiquiátricos y el pseudotumor cerebri
- En los sistemas cardiovascular y renal: hipertensión arterial y retención de agua y sodio con producción de edemas
- A nivel endocrinológico: alteración del crecimiento con cierre temprano de las epífisis, amenorrea secundaria, supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales y síndrome de Cushing secundario.

Una vez se decida utilizar glucocorticoides en el tratamiento de la AR, concomitantemente se deben adelantar esfuerzos para prevenir la aparición de osteoporosis. La razón para lo anterior es clara: la pérdida ósea asociada a este tratamiento es mayor durante los primeros meses que durante los períodos subsecuentes. Conscientes de este efecto, en 1996 los expertos del Colegio Americano de Reumatología publicaron una

serie de recomendaciones para la prevención de la osteoporosis inducida por estos medicamentos (72).

- En general la pérdida ósea producida por los esteroides puede ser detenida y es reversible si se suspenden antes de la semana 20 de tratamiento
- Las mujeres menopáusicas o perimenopáusicas deben recibir terapia de reemplazo hormonal si ésta no está contraindicada
- Todos los pacientes deben recibir suplencia de calcio y vitamina D
- En pacientes con osteoporosis establecida se debe considerar la adición de una terapia antirresortiva: terapia de reemplazo hormonal, calcitonina de salmón o bisfosfonatos (alendronato, etidronato o risedronato).

En la Tabla 3 se describen los glucocorticoides más utilizados en Colombia para el tratamiento de la AR.

**Tabla 3. Glucocorticoides**

Clase Nombre genérico	Dosis/día	Presentación comercial	Vida media	Nivel de evidencia
<b>De acción corta</b>				
<i>Hidrocortisona</i>	20 mg	Solucortef amp x 100 mg y 500 mg.	< 12 hrs	N.D
<b>De acción intermedia</b>				
<i>Prednisona</i>	5 mg	Prebital tab x 5 mg	12 - 36 hrs	Nivel de Evidencia I, recomendación A*
<i>Prednisolona</i>	5 mg 5 mg	Scherisolona tab x	12 - 36 hrs	Nivel de Evidencia I, recomendación A*
<i>Metilprednisolona</i>	4 mg 16 mg	Medrol tab x 4mg	12 - 36 hrs	Nivel de Evidencia I, recomendación A*
<i>Triamcinolona</i>	4 mg	Kenacort IM, amp x 40mg/ml (5ml)	12 - 36 hrs	N.D
<b>De acción larga</b>				
<i>Betametasona</i>	0,60 mg	Celestone tab x 0,5 mg y 2 mg. Amp x 1 y 2 ml 4mg/ml. Diprospan, Inflacor fco- amp 12mg/2ml.	> 36 hrs	N.D
<i>Dexametasona</i>	0,75 mg	Decadron, Oradexon amp x 2ml con 4mg/ml	> 36 hrs	N.D.
*Metaanálisis estructurados respaldan el uso de bajas dosis de prednisona (<7.5 mg. día) N.D. No se dispone de información.				

---

### 4.3 Medicamentos modificadores del curso de la AR (DMARD)

Todos los pacientes con AR son candidatos para el uso de DMARD, aunque no presenten actividad inflamatoria y el comienzo de su acción se prolongue durante semanas o meses. Estos agentes han demostrado moderar el progreso de la enfermedad, afectando los niveles séricos de los marcadores de la inflamación (VSG y PCR), disminuyendo la progresión radiológica y preservando la función. Su interrupción generalmente va seguida de una recaída de la enfermedad.

Aun cuando todavía los pacientes demoran en acudir donde el especialista, debe considerarse la introducción temprana de estos medicamentos en el tratamiento, especialmente si se está ante pacientes con una de las siguientes características:

1. Que tengan factores de mal pronóstico.
2. Que no respondan a un período de tratamiento con AINE de dos a cuatro semanas.
3. Que tengan un diagnóstico de certeza de AR según los criterios del Colegio Americano de Reumatología.

Los DMARD son medicamentos que tienen varias características como grupo:

1. No se conoce bien, o al menos con certeza, el mecanismo de acción exacto de la mayoría de los DMARD, en especial de los “antiguos”.
2. Tardan en realizar su efecto entre cuatro semanas y seis meses.
3. Son inmunomoduladores de la enfermedad de base.
4. Se denominan modificadores porque algunos como el metotrexate, las sales de oro y los más recientes, han demostrado que pueden disminuir la actividad de la enfermedad, retardar la aparición de erosiones óseas y mejorar la funcionalidad del paciente con AR.
5. No tienen efecto analgésico.
6. Como tienen efectos diferentes a nivel del sistema inmune, pueden utilizarse en combinación.
7. Pueden tener una toxicidad elevada si no se utilizan apropiadamente y requieren monitorización periódica.

#### 4.3.1 Metotrexate

El uso del metotrexate (MTX) por vía oral a bajas dosis cada

---

semana ha permanecido como el esquema fundamental en el tratamiento de la AR activa, existiendo un número importante de razones de peso que así lo sustentan:

- Los pacientes lo continúan tomando, más que cualquier otro medicamento antirreumático, después de dos a cinco años de su inicio, hecho justificado por su eficacia terapéutica y su toxicidad relativamente baja
- El inicio de acción es generalmente evidente después de las primeras semanas
- La posología es cómoda y es un medicamento bien tolerado
- La mayoría de los médicos que lo usan para el tratamiento de la AR conocen bien este medicamento, lo que facilita su monitoreo y genera confianza en el médico y en el paciente que lo recibe
- El bajo costo frente a otros medicamentos antirreumáticos es fundamental en los países en los que los recursos para la salud son limitados, como en Colombia
- La facilidad de consecución en el medio garantiza la continuidad del tratamiento por la mayoría de los pacientes.

Los estudios metodológicamente bien estructurados (73-77) (Niveles de evidencia I, grado de recomendación A), han sido adelantados desde la década de los 70. La dosis utilizada en estos ensayos fue en promedio de 12.5 a 15 mg semanales. Dichos estudios incluyeron la mayoría de las recomendaciones actualmente aceptadas como medidas de seguimiento en el control de la enfermedad, OMERACT (*Outcome Measurement in Rheumatoid Arthritis Clinical Trial*). En general el MTX ha demostrado producir mejoría al reducir en 25% las articulaciones inflamadas o dolorosas en un corto período de tiempo (12 a 24 semanas), al disminuir en 46% la duración de la rigidez matutina independientemente de la edad y al reducir en 15% en promedio la VSG de todos los pacientes tratados. Otras medidas en las cuales se obtuvo mejoría fueron: Evaluación Global de la Enfermedad por el Paciente y el Médico, el Tiempo de Marcha y el Estado Funcional. En cuanto a los pacientes que se retiraron del tratamiento, fueron más numerosos en el grupo del MTX (OR 3.47, IC 95% 1.82-6.64), la mayoría de los casos estuvieron relacionados con el incremento de la elevación de las enzimas hepáticas .

Algunas de las desventajas del MTX incluyen:

- La necesidad de efectuar controles de laboratorio frecuentes al inicio de la terapia, aunque la periodicidad de los mismos disminuye en el tiempo, aceptándose entre seis y nueve durante el año. Estos controles deben comprender las pruebas de funcionamiento hepático, renal y la biometría hemática completa

- 
- La aparición de efectos gastrointestinales como estomatitis, náusea, vómito, diarrea y en algunos pacientes caída del cabello
  - Algunas reacciones adversas severas a nivel hepático, pulmonar, renal y hematológico, afortunadamente poco frecuentes
  - La contraindicación de su uso en pacientes con estados congestivos, función renal empobrecida, antecedentes de alcoholismo y diabetes mellitus
  - La posibilidad de la toxicidad de este medicamento exige que su seguimiento y monitorización estén a cargo de una persona experta en su administración.

En los últimos años se ha tratado de disminuir la frecuencia y la intensidad de algunas de las reacciones adversas más comunes del MTX especialmente las gastrointestinales y hematólogicas, mediante la administración de dosis pequeñas por vía oral de ácido fólico (5mg) y folínico (1mg). Una reciente revisión de la Biblioteca Cochrane (Evidencia I, recomendación A), sustenta claramente el efecto protector de dicha suplementación sobre las mucosas y los efectos gastrointestinales, mas no así para las reacciones hematólogicas (78-80).

Es importante anotar que se ha establecido por el Colegio Americano de Reumatología una serie de recomendaciones para el seguimiento y la evaluación de la toxicidad hepática producida por el MTX, ampliamente aceptadas por la comunidad médica universal y que hacen necesario el control estricto de este medicamento por médicos expertos (78) .

#### **4.3.2 Sales de oro parenterales**

Como para la mayoría de los DMARD, la introducción de las sales de oro como medida terapéutica para el tratamiento de la AR se remonta a varias décadas atrás, sin que su uso regular haya producido beneficios convincentes por largos períodos de tiempo. Se acepta que aproximadamente 60% de los pacientes presentan una mejoría después de un período relativamente largo de administración parenteral, entre dos y seis meses. Los compuestos más comúnmente utilizados son el aurotiomalato y la aurotioglucosa, que se administran con una periodicidad semanal. En los pacientes en quienes se obtengan beneficios, su aplicación puede realizarse cada cuatro semanas. En la década de los 60 se desarrolló un preparado efectivo por vía oral denominado Auranofin®, con menos toxicidad que los compuestos parenterales, pero mucho menos efectivo. En la actualidad ha caído en desuso por su poca eficacia con respecto al MTX y otros DMARD.

La toxicidad de las sales de oro es frecuente y seria. Las manifestaciones mucocutáneas en particular son muy comunes.

---

Las reacciones hematológicas incluyen leucopenia, trombocitopenia y en casos raros anemia aplásica. Los efectos renales incluyen una proteinuria que con frecuencia obliga a la discontinuación de la droga. En un estudio retrospectivo con 10 años de seguimiento en 376 pacientes con terapia de oro parenteral, 42% después de un año, 55% a los dos años, 74% a los cinco años y 92% a los 10 años, habían discontinuado el tratamiento por reacciones adversas o falta de eficacia terapéutica (79) (Nivel de evidencia II, recomendación B).

En nuestro medio la terapia con sales de oro sigue siendo una alternativa de tratamiento aunque su costo, la incomodidad de su administración, la necesidad del monitoreo estricto y la frecuencia de las reacciones adversas lo ponen en desventaja frente al MTX y otros DMARD. La adición de sales de oro en la terapia de algunos pacientes en los cuales el MTX no ha logrado el control de la enfermedad resulta ser una herramienta efectiva, pero la toxicidad de esta combinación aumenta en forma significativa y hace necesario que su seguimiento esté a cargo de personas expertas. Su disponibilidad dentro del grupo de medicamentos incluidos en el Formulario Nacional de Medicamentos, hace que este antirreumático sea una opción real de tratamiento en los pacientes con AR en nuestro medio.

Deben tenerse en cuenta las siguientes recomendaciones y observaciones (43):

- Están indicadas en pacientes con sinovitis activa que no toleran el MTX o en quienes existe contraindicación
- Se recomienda la administración de terapia puente con bajas dosis de esteroides por varias semanas o meses, hasta que aparezca el efecto de las sales de oro
- Pueden ser usadas en el síndrome de Felty o en los casos de eosinofilia asociada a la actividad de la enfermedad
- El antecedente de dermatitis o proteinuria contraindican su uso
- Una reacción nitritoide puede ser observarse con el uso de los compuestos parenterales
- La aparición del síndrome nefrótico obliga a suspender el medicamento
- Su administración obliga al monitoreo continuo con biometría hemática, uroanálisis, pruebas de función hepática y de función renal
- Algunas reacciones graves aunque poco comunes pueden llegar a ser fatales, en particular aquellas que comprometen el pulmón, el intestino y el sistema nervioso central y periférico.

---

### 4.3.3 Antimaláricos

Han sido drogas utilizadas durante décadas en el tratamiento de la AR; sin embargo el entusiasmo inicial alcanzado en la década de los 60 fue frenado por la aparición de la toxicidad oftalmológica. Los dos compuestos más comúnmente utilizados son la cloroquina y la hidroxiclороquina, cuyo uso reciente a dosis que no sobrepasen los 200mg y 400mg respectivamente, ha disminuido la aparición de los efectos adversos. En un análisis de los principales ensayos clínicos, aleatorizados, controlados con placebo (80-82), los cuales incluyeron un total de 300 pacientes con hidroxiclороquina y 292 con placebo (Nivel de evidencia I, recomendación A), los resultados terapéuticos alcanzados favorecen a la hidroxiclороquina con niveles de significancia estadística ( $p < 0.005$ ) en la mayoría de las medidas recomendadas por OMERACT. La diferencia media estandarizada fue: para las articulaciones dolorosas, -0.33; las articulaciones infamadas, -0.52; el dolor, -0.45; la evaluación global del médico, -0.45; la evaluación global del paciente, -0.39. Sin embargo, el impacto de la terapia con hidroxiclороquina en el estado funcional de los pacientes (83) y en la progresión radiológica (82) no fue significativo con respecto al placebo. Las reacciones adversas se presentaron en 4.7% del grupo tratado contra 5.5% del grupo placebo. La causa más frecuente de abandono de la terapia fue la ineficacia terapéutica para los dos grupos.

Los antimaláricos se ven limitados en su uso por las reacciones adversas que suelen ser frecuentes a nivel dermatológico (dermatitis medicamentosa), gastrointestinal (náuseas, vómito, diarrea y epigastralgia) y del sistema nervioso central (mareo). Pueden llegar a comprometer alrededor de 25% de los pacientes. Las reacciones oftalmológicas obligan al monitoreo continuo de los pacientes, se recomienda una valoración por el oftalmólogo al inicio y cada año durante el tratamiento. La retinitis pigmentaria obliga a su suspensión definitiva.

En Colombia los antimaláricos permanecen como un recurso terapéutico valioso, generalmente usado en combinación con otros DMARD. Su acción antirreumática, aunque leve, parece potenciar la del MTX y disminuir su toxicidad a nivel hepático. La cloroquina parece ser más efectiva en el control del compromiso articular pero es más tóxica desde el punto de vista oftalmológico que la hidroxiclороquina (84).

El bajo costo y la disponibilidad hacen que la cloroquina sea en términos generales el medicamento más utilizado para el tratamiento de la artritis reumatoidea en Colombia, aunque la toxicidad oftalmológica obliga a un control estricto de las reacciones adversas. La necesidad de estudios complementa-

---

rios en estos pacientes puede justificar el uso de la hidroxiquina, teniendo en cuenta la relación costo/beneficio. En general, se ha establecido un mejor perfil de seguridad oftalmológica con el uso de la hidroxiquina.

#### **4.3.4 Sulfasalazina**

La sulfasalazina (SSZ) se introdujo en el tratamiento de la AR en 1939, bajo la presunción de que el origen de la enfermedad era infeccioso. Su utilización ha perdurado a través del tiempo y ha llegado a ser el medicamento más frecuentemente utilizado en algunos países de Europa. La SSZ parece ejercer un efecto benéfico en el tratamiento de la artritis con un comienzo de acción más rápido que los antimaláricos, las sales de oro y la D-penicilamina, pero no que el MTX. Su eficacia ha llegado a ser comparada con las sales de oro y el MTX, produciendo una mejoría significativa en el conteo de las articulaciones inflamadas y dolorosas, en la fuerza de prensión, la rigidez matutina y el dolor articular.

En una revisión sistemática de la literatura publicada recientemente, se analizaron seis estudios clínicos controlados (85-90) (Nivel de evidencia I, recomendación A) en los cuales se incluyeron 468 pacientes que recibieron el medicamento y se compararon sus efectos con un placebo. Se encontró un beneficio estadísticamente significativo en lo relacionado con el número de articulaciones inflamadas, dolorosas y la velocidad de sedimentación eritrocitaria. La principal diferencia se observó en el control del dolor y la inflamación articulares. Los retiros por reacciones adversas fueron significativamente superiores en el grupo de la SSZ (OR=3.0). Las reacciones adversas más frecuentemente responsables del abandono del tratamiento fueron las gastrointestinales en 10% de los pacientes y las mucocutáneas en 7%. Dos por ciento de los pacientes tuvieron anomalías hematológicas que requirieron la discontinuación del tratamiento.

La combinación con otros DMARD como el MTX y los anti-maláricos ha mostrado un beneficio significativo, ya que el control de la enfermedad durante el primer año de seguimiento se obtuvo en aproximadamente 60% de los pacientes, aunque la tasa de abandono por efectos adversos es considerable (40).

En Colombia la SSZ está disponible en la lista de medicamentos del POS. Sin embargo su tolerabilidad gastrointestinal y su forma de administración (mínimo tres veces al día) limita de manera importante su uso. Su administración es por vía oral, a una dosis que oscila entre 500 mg y 3 g diarios. En promedio la dosis para obtener una respuesta es de 2 g al día.

---

Su presentación es en tabletas de 500 mg. La administración concomitante de ácido fólico es útil para evitar algunos de los efectos adversos de esta medicación.

### 4.3.5 Ciclosporina

Su introducción como agente para el tratamiento de la artritis reumatoidea se remonta a la década de los años 70. Desde entonces múltiples estudios clínicos, adelantados en América y Europa, han permitido establecer su eficacia en el tratamiento de la AR activa. Sin embargo, su toxicidad a nivel renal ha limitado en forma significativa su uso. A partir de los primeros estudios de Tugwell (91) se estableció que debe iniciarse a dosis bajas empezando con 2.5mg/kg/día, y realizando incrementos progresivos hasta obtener la respuesta terapéutica deseada o hasta que aparezcan efectos adversos, sin sobrepasar los 5mg/kg/día, dosis a la cual la toxicidad renal parece inevitable.

La eficacia y la seguridad de la ciclosporina en el tratamiento de la AR han sido determinadas en tres estudios clínicos controlados (91-93) que reunieron un total de 318 pacientes y compararon sus efectos con los obtenidos por el placebo (Nivel de evidencia II, recomendación B). Hubo mejoría significativa en el número de articulaciones inflamadas con una diferencia media estandarizada de -0.969; para las articulaciones sensibles fue de -0.60. Se observó una reducción en el dolor, una mejoría en el estado funcional y una disminución de la progresión del daño articular (16 semanas de tratamiento). Los efectos adversos informados más frecuentemente fueron: dolor de cabeza (OR= 3.4, IC 95%; 1.1-10.4), temblor distal (OR= 5.3, IC 95%; 2.8-9.9), dispepsia (OR= 2.0, IC 95%; 1.1-3.6), náuseas (OR= 2.2, IC 95%; 1.2-3.8) y parestesias (OR= 2.3, IC 95%; 1.1-4.9).

Recientemente fueron publicadas las recomendaciones para el uso de la ciclosporina en los pacientes con AR (94):

- En pacientes con enfermedad activa y refractaria a las terapias convencionales
- En pacientes con enfermedad activa a pesar de dosis máximas de MTX
- En pacientes con factores de riesgo que condicionan un mal pronóstico en la evolución de la enfermedad
- Su uso obliga a un control estricto de su toxicidad.

Son contraindicaciones para su uso (94):

- Antecedente de malignidad
- Situaciones clínicas identificadas como premalignas (leucoplasia, paraproteinemia monoclonal, síndrome mielo-

---

displásico)

- Hipertensión no controlada
- Disfunción renal y hepática
- Inmunodeficiencia
- Disfunción orgánica severa (insuficiencia cardiaca congestiva, por ejemplo)
- Anormalidades en el cuadro hemático (conteo celular).

En Colombia la ciclosporina aparece como alternativa terapéutica en el POS, pero los costos del medicamento y del monitoreo de la toxicidad restringen su uso a pacientes muy seleccionados en quienes otras drogas modificadoras han fallado. La combinación de MTX y ciclosporina puede ser una opción, sin embargo superada por otras alternativas de terapia combinada dado su costo.

#### **4.3.6 Penicilamina**

El uso de este medicamento para el tratamiento de la AR se inició en la década del 60 y se popularizó en el Reino Unido al comienzo de la década del 70. Actualmente se considera que está limitado a los pacientes en los cuales han fallado otros DMARD como la hidroxicloroquina, el MTX o las sales de oro, o que no los han tolerado.

Al realizar un análisis sistemático de la literatura (Nivel evidencia II, grado de recomendación B), se pueden identificar seis estudios (95-100) en los cuales se incluyen 425 pacientes comparando la D-penicilamina y el placebo para el tratamiento de la AR. La D-penicilamina resultó ser efectiva a dosis de 250 a 500mg/día, tal como se constató en la disminución del número de articulaciones dolorosas, la evaluación global del médico y la velocidad de sedimentación globular (VSG). La mayor diferencia se estableció en este último parámetro. Los retiros por efectos adversos fueron significativos en el grupo de la D-penicilamina (OR=4.95), siendo las reacciones renales y hematológicas las más frecuentes. Los beneficios de la D-penicilamina en el tratamiento de la AR parecen ser comparables con aquellos obtenidos con otros DMARD, aunque su toxicidad es significativamente más alta.

Deben tenerse en cuenta algunas consideraciones sobre la toxicidad de la D-penicilamina:

- Reacciones urticariformes frecuentes
- Proteinuria significativa y desarrollo de síndrome nefrótico en 10% de los pacientes
- Trombocitopenia y neutropenia, que pueden llegar a ser complicaciones fatales

- 
- Desarrollo de enfermedades autoinmunes como la miastenia gravis, la dermatopolimiositis, el lupus eritematoso generalizado y el pénfigo.

En Colombia, la D-penicilamina es un medicamento incluido en el POS. Su uso se restringe a pacientes con enfermedad refractaria a otros DMARD, solos o en combinación. Puede tener algún valor en los procesos vasculíticos asociados a la artritis reumatoidea, aunque su toxicidad es la principal barrera para un uso más frecuente.

#### **4.3.7 Medicamentos citotóxicos e inmunosupresores: azatioprina y ciclofosfamida**

Estos fármacos han sido utilizados para el tratamiento de la AR, pero entraron en desuso tras la aparición del MTX en la década de los 80.

Pocos estudios bien estructurados (101,102) (ensayos clínicos controlados; Evidencia II, recomendación B), con un número reducido de pacientes, han comparado la azatioprina con el placebo. Los resultados favorecen a la azatioprina (disminución en el número de articulaciones inflamadas), aunque las reacciones adversas se incrementaron de manera significativa, obligando al abandono del tratamiento con un OR=4.56 (IC 95%; 1.16-17.85). Las dosis inferiores a 1mg/kg/día parecen ser inefectivas. La toxicidad hematológica, hepática y renal de este medicamento obliga a un monitoreo estricto y a la administración por un médico experto en su manejo.

La ciclofosfamida es un agente alquilante que inhibe la síntesis del ADN y afecta a las células en crecimiento por interrupción del ciclo celular. La dosis administrada es de 1-2 mg/kg/día por vía oral o de 500 mg a 1 g por m<sup>2</sup> de superficie corporal en pulsos intravenosos. Su uso en el tratamiento de la AR es limitado y hay pocos estudios estructurados que lo sustenten (103,104), debido a la frecuencia y severidad de los efectos adversos. La eficacia parece ser similar a la de la mayoría de los DMARD, pero su utilización debe restringirse a los pacientes en quienes han fallado todas las opciones terapéuticas.

#### **4.3.8 Leflunomida**

La leflunomida es el más reciente DMARD introducido para el tratamiento de la AR y actúa como un agente inmunomodulador. El mecanismo de acción está basado en la inhibición de la dihidroorotato deshidrogenasa (105), una enzima fundamental para la biosíntesis de las pirimidinas. Las células como los linfocitos T activados, que predominantemente sintetizan pirimidinas por este mecanismo, parecen ser especialmente sensibles al efecto de la leflunomida. Esta medicación

---

igualmente inhibe el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) mediado por la activación del factor de transcripción NF $\kappa$ B. La leflunomida puede interferir con algunos efectos de los linfocitos T, incluyendo los mecanismos mediados por el TNF- $\alpha$  (106).

Los ensayos clínicos controlados por sorteo incluyeron un total de 1839 pacientes (107-110) a quienes se administró la leflunomida a una dosis de carga de 100mg/día durante tres días, continuando con una dosis de mantenimiento de 20mg/día. En estudios multicéntricos internacionales realizados en América, Europa, Australia y Sudáfrica, se realizó el seguimiento a los 12 y 24 meses y se utilizaron como comparadores activos el MTX y la SSZ. Para la evaluación del desenlace se utilizaron los criterios de mejoría del Colegio Americano de Reumatología (ACR) (Nivel de evidencia I, grado de recomendación A). Estos estudios demostraron que la leflunomida es efectiva y segura para la reducción de los signos y los síntomas de la AR activa. Sus efectos son comparables a los de la SSZ y el MTX en todos los parámetros clínicos evaluados. Se destacó su rápido comienzo de acción y el retardo en la progresión del daño radiológico en un término de 6 a 12 meses. Llamó la atención la mejoría en la capacidad funcional de estos pacientes cuando se comparó con el placebo, el MTX y la SSZ (111).

En general es un fármaco relativamente bien tolerado, aunque se han presentado reacciones gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómito), mucocutáneas (caída del cabello, rash, úlceras orales) y hepáticas. Estas últimas obligan a un monitoreo estricto con pruebas de función hepática y renal.

En vista de que la circulación enterohepática juega un papel preponderante en el metabolismo de la leflunomida, ésta tiene una vida media larga. Sin la aplicación del protocolo consistente en la administración de colestiramina, la eliminación de este fármaco puede tardar hasta dos años. La leflunomida es un potente teratógeno y las mujeres que la toman y desean un embarazo deben discontinuar la medicación y tomar colestiramina antes de la concepción. La enfermedad obstructiva hepática, la hepatitis viral, la inmunodeficiencia severa, el inadecuado control de la natalidad y el tratamiento con rifampicina (que incrementa los niveles de leflunomida), son contraindicaciones para el uso de esta droga.

En 1999 fueron publicados los resultados de un pequeño ensayo clínico abierto no controlado de pacientes con AR activa a pesar de recibir dosis altas de MTX (15mg/sem). Estos pacientes recibieron adicionalmente 20mg/día de leflunomida durante un período de 52 semanas; se observó una

---

notable mejoría en los criterios de respuesta del Colegio Americano en 53% de los casos. Catorce por ciento de los pacientes fueron retirados del estudio por elevación significativa de las aminotransferasas. Este estudio parece sugerir que la combinación de MTX y leflunomida es eficaz en los pacientes que se han tornado refractarios al MTX (112) (Evidencia II, recomendación C) Sin embargo debe tenerse en cuenta que ambos medicamentos son hepatotóxicos y que se desconocen los resultados a largo plazo, por lo que esta combinación sólo debe utilizarse por manos expertas después de una adecuada valoración riesgo/beneficio.

En septiembre de 2001 se publicaron los resultados de dos años de seguimiento de 98 pacientes que recibieron leflunomida para el tratamiento de la AR (113) . En este estudio se compararon los resultados con 101 pacientes que recibieron 12.5 mg semanales de MTX. Los porcentajes de mejoría con los criterios del Colegio Americano fueron comparables para los dos esquemas de tratamiento, al igual que la disminución de la progresión en el daño radiológico. Al comparar la función física mediante el HAQ, hubo una diferencia significativa en favor de la leflunomida. En este estudio se pudo concluir que la seguridad de la leflunomida y el MTX se mantuvo a los dos años de tratamiento, con resultados muy similares para los dos medicamentos (Evidencia I, recomendación A).

#### **4.3.9 Terapia biológica**

Como resultado de la mejor comprensión de la patogenia de la AR y del papel preponderante que en ella desempeña el TNF -  $\alpha$ , se han desarrollado agentes que bloquean los efectos de esta citoquina. Actualmente se encuentran disponibles en nuestro medio el etanercept y el infliximab.

Recientemente han sido publicados los resultados de un estudio clínico controlado en el que se ha establecido la eficacia y la seguridad terapéutica del etanercept en pacientes con AR activa. Se trata de un receptor recombinante del TNF- $\alpha$ . En un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado en individuos con enfermedad activa a pesar del tratamiento con metotrexate, los pacientes continuaron recibiendo esta medicación a dosis estables (15 a 25 mg/semana), y fueron divididos en dos grupos: uno recibió etanercept y el otro placebo. En la semana 24 de seguimiento, 71% de los pacientes que recibieron etanercept alcanzaron el ACR 20, comparados con 39% del grupo control (114) (Evidencia I, recomendación A). La eficacia y la seguridad del infliximab fueron establecidas en el estudio ATTRACT (115) (Nivel de evidencia I, recomendación A), cuyos resul-

---

tados fueron recientemente publicados. Cincuenta y ocho por ciento de los pacientes alcanzaron el ACR 20 a la semana 30 de seguimiento, en comparación con 20% del grupo control, que recibió MTX a dosis plenas. Recientemente un grupo de expertos reumatólogos bajo el auspicio de la Asociación Colombiana de Reumatología emitió una serie de recomendaciones sobre el uso de la terapia biológica como alternativa de tratamiento en los pacientes con AR (116) (Nivel de evidencia I, recomendación A). Las indicaciones son:

1. Pacientes con AR activa que incluye:
  - Cinco o más articulaciones inflamadas o dolorosas
  - Elevación de los reactantes de fase aguda.
2. Clase funcional II a IV.
3. Estado anatómico recuperable.
4. Respuesta fallida al tratamiento con MTX (utilizado solo o en combinación con uno o más DMARD), después de tres meses de tratamiento continuo con dosis mayor o igual a 12.5 mg semanales.
5. Contraindicaciones para el uso del MTX u otros DMARD.

Igualmente se han establecido una serie de contraindicaciones para el uso de esta terapia que deben tenerse en cuenta de manera estricta:

- Infección aguda o crónica: los bloqueadores del TNF -  $\alpha$  no deben iniciarse, o deben discontinuarse en situaciones específicas tales como la artritis séptica, infección protésica, neumonía, pielonefritis, osteomielitis, infecciones sistémicas micóticas o por micobacterias. El tratamiento debe reiniciarse si la infección se ha resuelto y el riesgo de recurrencia es bajo
- Enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central
- Embarazo y lactancia
- Debe descartarse la presencia de una tuberculosis activa o de cualquier estado de infección subclínica.

En las Tablas 4, 5 y 6 se encuentra la información pertinente al mecanismo de acción, las indicaciones, las dosis y el monitoreo de los diferentes DMARD.

**Tabla 4. DMARD. Mecanismo de acción, indicaciones y nivel de evidencia**

<b>Droga</b>	<b>Mecanismo de acción</b>	<b>Indicaciones</b>	<b>Nivel de evidencia</b>
<b>Metotrexate</b>	Antagonista del ácido fólico por inhibición de la dihidro-folato reductasa. Inhibe la acción de polimorfonucleares activados. Suprime la síntesis de FR tipo IgM Inhibe síntesis de IL 1, 6, 8 y TNF, LTB4, PCR.	AR Miopatías inflamatorias LES Artritis juvenil Vasculitis Psoriasis	Evidencia I, recomendación A
<b>Sales de oro</b>	No se conoce completamente. Se observa alteración en la actividad de los macrófagos e inhibición de la actividad enzimática de los lisosomas y un efecto inmunoregulatorio.	AR	Evidencia II, recomendación B
<b>Sulfasalazina</b>	Disminución de linfocitos CD3, Ig G, Ig A, IL 6 e inhibición de la hiperreactividad de linfocitos B. Efecto antibacteriano, no relevante en AR.	AR Espondilitis anquilosante	Evidencia I, recomendación A
<b>Cloroquina Hidroxicloroquina</b>	No es claro. Parece que actúa en vacuolas intracelulares del macrófago, elevando el pH e interfiriendo con la síntesis proteica y el procesamiento del antígeno, reduciendo la estimulación de linfocitos T CD4.	AR LES	Evidencia I, recomendación A
<b>Leflunomida</b>	Inhibe la síntesis de pirimidinas. Tiene actividad antiproliferativa.	AR	Evidencia I, recomendación A
<b>Azatioprina</b>	Inhibe la proliferación de linfocitos por mitógenos. Activa linfocitos T CD8 Inhibe linfocitos T CD4	Previene rechazos a transplantes AR LES	Evidencia II, recomendación B
<b>Ciclosporina</b>	Suprime síntesis y secreción de IL2	Inhibe rechazos a transplantes AR Psoriasis	Evidencia II, recomendación B
<b>Ciclofosfamida</b>	Deprime inmunidad humoral, IL2 y linfocitos T CD4	LES Vasculitis AR Esclerosis múltiple	No determinado
<b>D-Penicilamina</b>	Bloquea la síntesis de colágeno	Escleroderma AR	Evidencia II, recomendación B

FR= factor reumatoideo; IL= interleuquina; LES= lupus eritematoso sistémico

**Tabla 5. DMARD. Dosis y tiempo aproximado para obtener el beneficio con el uso de drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad.**

<b>Droga</b>	<b>Tiempo aproximado de beneficio</b>	<b>Dosis usual de mantenimiento</b>
Cloroquina	2-6 meses	150 mg/día de cloroquina base
Hidroxicloroquina	2-6 meses	200 mg (1-2/día)
Sulfasalazina	1-3 meses	1000 mg (2-3/día)
Metotrexate	1-2 meses	Oral 7.5-20 mg/semana; inyectable 7.5-20 mg /semana
Leflunomida	4-12 semanas	20 mg/día una sola dosis, si es tolerado. Si no, 10 mg/día(1)
Etanercept	Unos pocos días a 12 semanas	25 mg SC 2 veces/semana
Infliximab y metotrexate	Unos pocos días a 4 meses	3 mg/kg IV cada 8 semanas(2)
D-Penicilamina	3-6 meses	250-750 mg /día
Sales de oro (IM)	3-6 meses	25-50 mg IM cada 2-4 semanas(3)
Ciclosporina	2-4 meses	25-4 mg/kg/día(4)

IM=intramuscular; SC=subcutáneo; IV=intravenoso.

(1) La dosis inicial recomendada para la leflunomida es 100 mg/día por 3 días.

(2) Infusión inicial en la primera visita (semana 0) seguida por infusiones a las semanas 2 y 6, y de ahí en adelante cada 8 semanas. Se puede considerar aumentar la frecuencia de infusiones de 8 semanas a cada 4-6 si hay una respuesta incompleta. (3) Comenzar con 10 mg IM (dosis de prueba), seguido por una carga de dosis de 50 mg IM cada semana hasta acumular una dosis de 1000 mg. Luego disminuir la frecuencia de las aplicaciones. (4) Empezar con 2.5 mg/kg/día en 2 dosis divididas cada 12 horas y aumentar la dosis en 0.5 mg/kg/día cada 2-4 semanas hasta que se note respuesta clínica o alcanzar una dosis máxima de 5 mg/kg/día.

**Tabla 6. Monitoreo de la toxicidad de las drogas usadas en la artritis reumatoidea.**

Medicamento y categoría	Principal toxicidad	Evaluación basal requiriendo monitoreo	Revisión sistémica
<b>Salicilatos; AINE</b>	Ulceración y hemorragia a nivel gastrointestinal.	Hemograma completo, creatinina, pruebas de función hepática.	Dispepsia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, edema, disnea.
<b>Cloroquina Hidroxicloroquina</b>	Daño macular	Ninguna, a menos que el paciente sea >40 años o tenga alguna enfermedad ocular previa.	Cambios visuales.
<b>Metotrexate</b>	Hepatotoxicidad, mielosupresión	Pruebas de función hepática, hemograma	Hepatotoxicidad Mielosupresión Raramente, síntomas respiratorios (neumonitis).
<b>Sulfasalazina</b>	Mielosupresión	Hemograma completo, pruebas de función hepática en pacientes con riesgos.	Mielosupresión, fotosensibilidad y erupción cutánea.
<b>Lefunomida</b>	Diarrea, alopecia, erupción cutánea, cefalea, riesgo teórico de infección.	Serología para hepatitis B y C en pacientes con alto riesgo. Hemograma completo de función hepática.	Diarrea, alopecia, problemas de hígado, vesícula biliar y enfermedad renal.
<b>Etanercept Infliximab</b>	Ninguna reconocida	Evaluar infecciones o factores de riesgo para infección.	Infección aguda o crónica.
<b>D- penicilamina</b>	Mielosupresión, proteinuria.	Hemograma completo, creatinina, proteína urinaria.	Mielosupresión, edema y erupción cutánea.
<b>Sales de oro</b>	Mielosupresión, proteinuria.	Hemograma completo y proteína urinaria.	Mielosupresión, edema, erupción cutánea, diarrea.
<b>Ciclosporina</b>	Insuficiencia renal, anemia, hipertensión.	Hemograma completo, creatinina, pruebas de función hepática, uricemia, presión arterial.	Parestesias, hipertricotosis, náuseas, hiperplasia gingival, edema. Medir la presión arterial cada dos semanas hasta que se establezca la dosis.
<b>Glucocorticoides</b>	Hipertensión, hiperglicemia, osteoporosis.	Presión arterial, densitometría ósea en pacientes con alto riesgo de osteoporosis.	Poliuria, polidipsia, edema, disnea, cambios en la visión, fractura.

---

## 5. Evaluación y seguimiento de los pacientes con AR

La AR es una enfermedad crónica, que afecta la esfera biológica, psicológica y social del paciente. Como en todas las enfermedades crónicas, la evaluación del progreso de la enfermedad y el efecto del tratamiento son de vital importancia para el médico y el paciente. La AR es un proceso multidimensional y por lo tanto cualquier evaluación debe ser capaz de recoger información de todos los aspectos susceptibles de cambio.

Tradicionalmente se han utilizado para la evaluación los signos y síntomas de mayor impacto de la enfermedad como: conteo de articulaciones inflamadas y dolorosas, fuerza de prensión y rigidez matutina entre otros, asociados a parámetros de laboratorio como los marcadores de inflamación y las radiografías. (Tabla 7).

Esta evaluación ha sido superada por cuestionarios autoadministrados que indagan acerca del grado de dificultad para realizar actividades de la vida diaria, los cuales se han correlacionado directamente con los marcadores individuales previamente numerados. El *Health Assessment Questionnaire* o HAQ (117) (Anexo 2), es fácil de realizar sin que se requiera de tiempo adicional con las ventajas de que es sensible al cambio en cortos períodos de tiempo. Una versión en español ha sido traducida, validada y adaptada (118).

El HAQ es utilizado como una medida sensible de incapacidad y pronóstico funcional en la AR. Ha probado ser útil en múltiples aplicaciones, desde el monitoreo en la práctica clínica diaria, hasta la predicción de mortalidad, incapacidad, utilización de servicios de salud, reacciones adversas, eficacia terapéutica y discapacidad a largo plazo.

Algunos autores creen que en el abordaje integral del paciente es necesario incluir otros aspectos de la enfermedad como la evaluación del dolor, la ansiedad, las alteraciones del sueño, la severidad global de la enfermedad y el estado de depresión. El AIMS (119) en español, Cuestionario de Impacto de la AR, es una combinación de escalas del estado de salud que evalúa aspectos físicos, emocionales y el bienestar social. El AIMS también ha sido ampliamente validado y su reproducibilidad ha sido bien documentada (120).

**Tabla 7. Evaluación basal de la actividad y daño de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoidea**

**Subjetivo:**

- Grado de dolor articular
- Duración de la rigidez matutina
- Duración de la fatiga
- Limitación de la función

**Examen físico:**

- Articulaciones activamente inflamadas (cuentan las articulaciones delicadas e hinchadas)
- Problemas articulares mecánicos (disminución de movimiento, inestabilidad, deformación)
- Manifestaciones extraarticulares

**Laboratorio:**

- Niveles de VSG / PCR
- Factor reumatoideo (1)
- Hemograma completo (2)
- Niveles de electrolitos (2)
- Nivel de creatinina (2)
- Nivel de enzimas hepáticas (ALT, AST y albúmina) (2)
- Uroanálisis
- Análisis del líquido sinovial (3)
- Guayaco (examen de las heces) (2)

**Otros:**

- Estado funcional o valoración de la calidad de vida, usando cuestionarios estandarizados
- Evaluación global de la actividad de la enfermedad por parte del médico
- Evaluación global de la actividad de la enfermedad por parte del paciente

**Radiografía:**

- Radiografías de las articulaciones involucradas seleccionadas(4)
- (1) Realizar sólo como evaluación basal para establecer el diagnóstico. Si inicialmente sale negativo repetir 6-12 meses después de iniciada la enfermedad.
  - (2) Realizar antes de empezar el tratamiento farmacológico para evaluar disfunción del órgano debido a comorbilidad de la enfermedad. AST (aspartato aminotrasferasa) y ALT (alaninoaminotrasferasa)
  - (3) Realizar si es necesario para descartar otra patología, debe ser repetido durante el transcurso de la enfermedad para descartar artritis séptica.
  - (4) Ayuda a establecer la línea base para monitorear la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

Los autores de las Guías consideran necesario introducir en la evaluación y el seguimiento de los pacientes uno de estos cuestionarios multidimensionales, apropiadamente validados. Por su corta extensión y comodidad de aplicación, se recomienda el HAQ (Anexo 2). De manera individual existen algunos factores que pueden ser utilizados para evaluar la respuesta a los tratamientos y la actividad de la enfermedad en el tiempo, implementados como parámetros de seguimiento clínico (Tabla 8).

Algunos estudios han mostrado que los pacientes con AR activa, poliarticular y factor reumatoideo positivo, tienen más de 70 % de probabilidad de desarrollar daño articular o erosiones dentro de los dos años siguientes al comienzo de la enfermedad. Como se ha demostrado que el tratamiento con

---

DMARD puede alterar el curso de la enfermedad de comienzo reciente, particularmente cuando existen factores pronósticos desfavorables, el tratamiento agresivo debe ser iniciado tan pronto como el diagnóstico haya sido establecido.

Algunos de los anteriores han sido considerados por los textos clásicos de reumatología como criterios de actividad y han servido para la evaluación individual de la respuesta a la terapia. La persistencia de estos indicadores por más de dos o tres meses a pesar de alcanzar las dosis máximas establecidas para un DMARD, ha sido catalogada de manera tradicional como falla terapéutica de dicho medicamento.

Para la evaluación epidemiológica, la realización de investigaciones clínicas y farmacológicas, el Colegio Americano de Reumatología ha tratado de unificar los parámetros de evaluación y seguimiento mediante la publicación de Guías que determinan la actividad de enfermedad y el grado de mejoría clínica. Remitimos al lector a dichas Guías (121,122).

### **Tabla 8. Valoración de la actividad de la enfermedad en artritis reumatoidea**

---

En cada visita, evaluar la evidencia subjetiva y objetiva de la actividad de la enfermedad

- Grado de dolor articular (por escala análoga visual)
- Duración de la rigidez matutina
- Duración de la fatiga
- Presencia de articulaciones inflamadas activas (conteo de articulaciones hinchadas y delicadas), limitación de la función.

---

Evaluación periódica de actividad o de progresión de la enfermedad

- Evidencia de progresión de la enfermedad al examen físico (pérdida del movimiento, inestabilidad, o deformidad)
- Elevación de la velocidad de sedimentación globular o de la proteína C reactiva
- Progresión del daño radiológico de articulaciones comprometidas.

---

Otros parámetros para valorar respuesta al tratamiento (resultados)

- Evaluación global de la actividad de la enfermedad por parte del médico
  - Evaluación global de la actividad de la enfermedad por parte del paciente
  - Valoración del estado funcional o calidad de vida usando cuestionarios estandarizados
-

---

## 6. Aspectos nutricionales

**E**l paciente con AR frecuentemente pregunta al médico acerca de las recomendaciones nutricionales o las restricciones dietéticas. En términos generales, la pregunta es si existe algún papel en cuanto a las modificaciones dietéticas en el tratamiento de rutina de los pacientes con artritis reumatoidea. En 1981 la *Arthritis Foundation* publicó su posición considerando que ningún alimento influye en la presentación de la artritis, ni es efectivo para tratarla o curarla (123).

Aunque mucho se ha escrito al respecto, no existe suficiente evidencia para sacar información concluyente referente al efecto de las dietas en la artritis reumatoidea. Está claro que los pacientes deben recibir un aporte de nutrientes que garantice un óptimo estado nutricional, ya que éste ejerce una profunda influencia sobre la respuesta inmunológica y la expresión de la enfermedad (124,125). Los pacientes con sobrepeso y obesidad se benefician de una restricción calórica con el objetivo de disminuir el peso. De igual manera, sabiendo que la AR incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular, se deben aconsejar dietas bajas en colesterol. Los consejos con relación a la dieta son básicos dentro del enfoque terapéutico del paciente con artritis reumatoidea.

Una revisión amplia y reciente de las publicaciones en las que se ha estudiado la relación entre la dieta y la artritis se puede resumir de la siguiente manera (126):

- El ayuno produce efectos antirreumáticos por corto tiempo
- Los suplementos nutricionales hasta ahora muestran resultados inconsistentes
- Ninguna dieta específica ha demostrado consistentemente efectos benéficos para el paciente con enfermedades reumáticas
- Las vitaminas, los minerales y los suplementos nutricionales no han demostrado efectos antirreumáticos de manera consistente.

---

Con la evidencia actual no se pueden sacar conclusiones definitivas. Se deben realizar más estudios para concluir si existe un vínculo entre la dieta y la artritis, lo que permitiría encontrar nuevas estrategias terapéuticas y nuevas luces con relación a la patogénesis de la enfermedad.

---

## 7. Aspectos psicológicos y educación del paciente

**M**uchas veces el paciente con AR, desde el comienzo de los síntomas articulares, se ve obligado a asumir una serie de cambios en su entorno que comprometen aspectos de su estilo de vida, su trabajo, sus actividades diarias, sus distracciones y sus relaciones personales. En esta etapa es necesario un apoyo apropiado por parte del reumatólogo y el equipo multidisciplinario comprometido en el tratamiento del enfermo, que le permita alcanzar una adecuada confianza y adherencia al tratamiento, para garantizar un buen desenlace de la enfermedad (127).

La adecuada relación médico-paciente debe permitir que el tratamiento se realice en forma concertada. El paciente debe formar parte activa en la toma de decisiones; es importante entonces que tenga fácil acceso a un grupo de personas comprometidas, que le ayuden a solucionar las inquietudes que surgen al enfrentar una enfermedad que “no tiene cura”.

El impacto psicológico generalmente se ve reflejado en alteraciones emocionales (ansiedad, depresión, pérdida de autoestima), déficit en la motivación con respecto al tratamiento y alteraciones cognitivas que le dificultan el adecuado manejo del entorno.

La forma de garantizar que el paciente afronte y supere de manera adecuada estas dificultades es el aprendizaje de los diferentes aspectos de la AR. Es conocido el efecto de los grados de escolaridad en el desenlace. Es importante brindar consejería permanente y desde del inicio del tratamiento dar muestras de la efectividad del mismo, con el control adecuado de los síntomas.

Es útil comparar la naturaleza de la AR con otras enfermedades crónicas, así como estimular la ayuda entre pacientes con la enfermedad. Esta debe involucrarse a la pareja y al grupo familiar en el proceso global del tratamiento y en especial en los aspectos referentes a la educación del paciente, lo cual redundará de manera significativa en efectos benéficos a corto y largo plazo. El médico tiene tendencia a creer que el conocimiento del paciente sobre la enfermedad es mayor de lo que realmente es. El médico y su equipo deben disponer del

---

tiempo necesario para resolver las inquietudes que puedan suscitarse.

Otro aspecto importante a considerar en el tratamiento del paciente con AR es lo relacionado con la actividad sexual, la cual se ve comprometida por una serie de dificultades como la incapacidad física, el dolor, la pérdida de arcos de movimiento articular y la depresión. Debe considerarse dentro del manejo integral una adecuada consejería. El aprendizaje por parte del paciente y de su pareja acerca de la enfermedad y las medicaciones utilizadas, pueden influenciar de manera positiva el afecto y la respuesta sexual.

---

## 8. Participación de la rehabilitación y la terapia física en el tratamiento de la AR

**D**entro del tratamiento integral e interdisciplinario es indispensable la consideración de la rehabilitación y la terapia física desde las etapas más tempranas de la enfermedad. La comunicación entre los miembros del grupo de tratamiento debe ser constante y las decisiones deben ser tomadas considerando el impacto de la AR en cada paciente, las articulaciones comprometidas, el compromiso funcional, la marcha y la capacidad de desplazamiento (128).

Inicialmente la rehabilitación será preventiva, estimulando al paciente a una independencia en el aspecto personal, laboral y social. Se debe pretender que el paciente obtenga soluciones adecuadas a sus propios problemas permitiendo la posibilidad de consultar cuando sea necesario.

Los siguientes son algunos de los aspectos fundamentales en la rehabilitación del paciente con AR:

- La primera consideración debe ser el control del dolor
- Los programas de tratamiento deben ser lo más cortos y sencillos posible
- No deben ser continuos sino en forma cíclica de acuerdo a la evolución del paciente
- La fisioterapia en pacientes con una enfermedad muy activa puede ser contraproducente
- La adherencia dependerá de la motivación y ésta a su vez del adecuado conocimiento de la enfermedad por parte del paciente
- El reposo puede aliviar el dolor y la inflamación pero puede producir debilidad y contracturas
- La protección articular es importante para evitar deformaciones
- La transferencia de habilidades generará independencia, seguridad y conservación de energía

- 
- Los objetivos del ejercicio deben ser: preservar y restaurar el movimiento, incrementar la fuerza, incrementar el movimiento, lograr bienestar, mantener buena una condición cardiovascular y proveer recreación
  - Las férulas pueden disminuir el dolor y mejorar la función, pero su uso prolongado puede estimular las contracturas

---

## 9. Aspectos quirúrgicos en el tratamiento de la AR

La participación del ortopedista es fundamental en el plan integral de tratamiento del enfermo con AR. Es importante consultar en forma temprana al cirujano experto en los aspectos quirúrgicos de la enfermedad, no necesariamente con la expectativa de la cirugía, pero sí con la necesidad de recibir una evaluación adecuada para prevenir y corregir, de ser necesario, la deformación y la destrucción articular. Se han considerado en forma clásica una serie de recomendaciones en lo referente al lugar de la cirugía en el tratamiento de la AR:

- El tratamiento quirúrgico generalmente es electivo, producto de un período de observación prolongado en el que han participado de manera conjunta el reumatólogo y el ortopedista
- Son consideradas urgencias la necesidad de estabilización o corrección de la subluxación atlo-axoidea o la ruptura de un tendón extensor de la muñeca
- Las opciones quirúrgicas deben ser consideradas en forma profiláctica y terapéutica
- Las decisiones quirúrgicas sobre una articulación deben tomarse teniendo en cuenta el contexto de las otras articulaciones comprometidas y el nivel de actividad física de cada paciente
- La efectividad de los procedimientos quirúrgicos, sobre todo en lo concerniente a los reemplazos articulares, debe evaluarse con base en la experiencia y evidencia acumuladas; no se puede generalizar el éxito alcanzado en la cirugía de cadera o de rodilla y extrapolarlo a las artroplastias de codos y tobillos (129).

---

## 10. Terapias futuras

**E**l objetivo de mencionar algunos tratamientos futuros para la AR es brindar al lector una visión global y dar a conocer las nuevas alternativas en el tratamiento integral del paciente. Algunos de estos tratamientos cuentan ya con ensayos clínicos controlados de fase III y se ha considerado su aprobación para el tratamiento de los pacientes con AR. Es de esperar que en un futuro cercano se cuente en Colombia con estas nuevas opciones terapéuticas.

### 10.1 Inhibición de la interleuquina-1(IL-1)

La IL-1, al igual que el TNF- $\alpha$ , juega papel importante en la fisiopatogenia de la AR. Es parte fundamental en el inicio y la amplificación de la inflamación, responsable del daño articular. Su mecanismo de acción se realiza a través de un receptor anclado en la superficie de las células blanco. El descubrimiento de una forma de IL-1 que se une a este receptor sin producir efectos proinflamatorios, ha abierto la posibilidad de bloquear parte de la inflamación en pacientes con AR. Este tipo de interleuquina ha sido denominado “antagonista del receptor de IL-1” (IL-1Ra) (130).

En la AR existe una deficiencia relativa del IL-1Ra, por el aumento en la producción de IL-1 (131). Recientemente han sido publicados los resultados de varios estudios clínicos controlados en los que se ha evaluado la eficacia y la seguridad del IL-1Ra en más de 2000 pacientes con AR activa, con una duración de 24 semanas, demostrando mejoría en los parámetros clínicos y radiológicos. Cuarenta y tres por ciento de los pacientes tuvieron una respuesta significativa (ACR20) sin efectos adversos serios. La irritación en el sitio de aplicación es el evento más frecuentemente informado (estudios de Fase II y III) (132,133).

Tanto en modelos animales como en humanos la administración de 1mg/kg/día por vía subcutánea en asociación con MTX ha demostrado resultados positivos (134).

A pesar de que la evidencia es alta, falta un mayor tiempo de seguimiento, estudios de costo-beneficio y costo-efectividad para recomendar ampliamente este agente biológico. Por último es importante señalar que si la inhibición del TNF suprime la inflamación sinovial, y el bloqueo de la IL-1 reduce el daño

---

articular, resulta racional ensayar esta terapia biológica combinada en modelos animales (135).

## **10.2 Antagonista del receptor de la interleuquina - 6 (IL-6)**

La IL-6 es una citoquina pleiotrópica con un amplio rango de actividades biológicas que regula actividades inmunológicas, inflamatorias, hematopoyéticas y oncológicas (136). Su sobreproducción conlleva a síntomas y hallazgos propios de las enfermedades inflamatorias crónicas como la AR.

Recientemente se ha administrado el antagonista humanizado de la IL-6 en un estudio abierto en 11 pacientes con AR refractaria, obteniéndose una repuesta clínica importante durante 8 semanas y sin efectos adversos significativos (137). Lo anterior ha generado una nueva expectativa terapéutica, que necesita ser evaluada.

## **10.3 Trasplante de médula ósea**

El trasplante autólogo de células precursoras hematopoyéticas (TACH) es una terapia que se ha aplicado a enfermedades autoinmunes sistémicas y resistentes a múltiples tratamientos, como la esclerosis múltiple, las vasculitis, el lupus eritematoso sistémico, la polimiositis, etc (138). Los pacientes con enfermedades como la AR y la artritis idiopática juvenil han sido considerados como candidatos para recibir esta terapia. Es así como la Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR) y el Grupo Europeo para Sangre y Trasplante de Médula Osea han venido trabajando para definir condiciones de cómo, a quién y cuándo practicar el TACH en este tipo de pacientes, basados en la experiencia con la anemia aplásica por medicamentos para la AR (70 pacientes con AR y 36 con artritis idiopática juvenil). De los pacientes con AR se informa que la mayoría responden y en ocasiones dramáticamente, pero 50% han recaído. Muchas de estas reactivaciones responden a un único DMARD como el MTX, la leflunomida o la ciclosporina (139). En la actualidad se adelanta el estudio ASTIRA (*Autologus Stem-cell Transplantation International Rheumatoid Arthritis*) cuyos pacientes son seleccionados con base en:

- Falta de respuesta al tratamiento por lo menos durante tres meses, con una combinación de tres o más DMARD, incluyendo el MTX
- Falla al tratamiento con antagonistas del TNF
- AR de dos años de evolución, pero menor de diez
- Enfermedad seropositiva, destructiva y progresiva.

En el Consenso de Basilea se determinó que los pacientes no deben ser trasplantados si tienen falla definitiva de órgano y el concepto de falla terapéutica se amplió a los casos en los que, cuando a pesar de alcanzarse un control de la enfermedad,

---

la remisión se logra con dosis altas de glucocorticoides, otros inmunosupresores o citotóxicos.

## **10.4 Terapia génica**

La transferencia de genes en humanos es una estrategia por medio de la cual el repertorio genético de las células somáticas es modificado con propósitos terapéuticos o de ayuda en la comprensión de fenómenos biológicos.

Representa una estrategia terapéutica que utiliza la información genética como agente farmacológico. Originalmente concebida para tratar enfermedades hereditarias, hoy sus aplicaciones se extienden a cáncer, infecciones, enfermedades neurovegetativas, autoinmunes, metabólicas, etc.

En la actualidad se consideran blancos de intervención en la AR los siguientes genes: el gene que codifica el IL-1Ra, el gene que codifica la IL-10, el gene de la IL-12 (140).

---

## 11. Conclusiones

**L**a artritis reumatoidea es una enfermedad poliarticular crónica asociada de manera significativa a pérdida de la capacidad física y de la productividad económica. El tratamiento exitoso para prevenir el daño articular y la limitación funcional requiere de un diagnóstico oportuno y del inicio temprano de un medicamento modificador. El éxito del tratamiento debe ser la remisión de la enfermedad, para lo cual deben considerarse medidas farmacológicas y no farmacológicas adelantadas por un equipo multidisciplinario liderado por el reumatólogo.

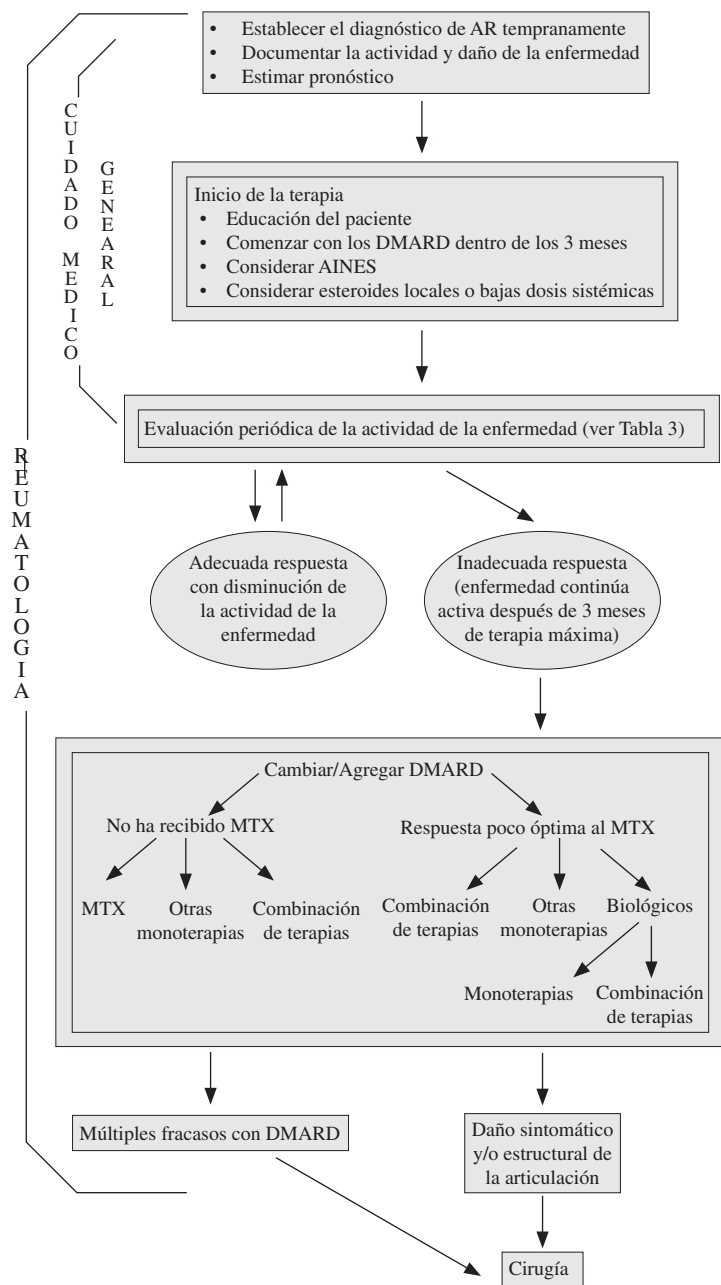
Es fundamental en el tratamiento de la AR

- Establecer un diagnóstico preciso y oportuno
- Evaluar de manera sistemática y regular la enfermedad
- Que el paciente reciba educación y rehabilitación en forma temprana
- Considerar apropiadamente los factores de mal pronóstico, tanto para la enfermedad como para su terapéutica, individualizando el tratamiento de acuerdo a esas consideraciones
- Usar de manera racional los agentes antiinflamatorios como coadyuvantes de la terapia con modificadores, teniendo en cuenta sus propiedades, factores de riesgo para toxicidad y costo/beneficio de la terapia establecida
- Iniciar de manera temprana la terapia con DMARD. La evidencia disponible sustenta la necesidad de la evaluación temprana por el reumatólogo de los pacientes con AR
- Iniciar el tratamiento, de acuerdo a la lista de medicamentos del Plan Obligatorio de Salud, con cloroquina, metotrexate o sulfasalazina. La hidroxiclороquina y la leflunomida, infortunadamente ausentes de esta lista, constituyen una opción costo/efectiva para comenzar la terapia

- 
- Tener en cuenta que los nuevos medicamentos disponibles en nuestro medio como la leflunomida y la terapia biológica tienen indicaciones específicas y deben considerarse como una terapia alterna en pacientes refractarios al tratamiento convencional. Actualmente se postula también el inicio temprano de estos medicamentos en el tratamiento de la AR. Cualquier decisión al respecto debe ser tomada por alguien con experiencia en el manejo de la enfermedad (ej: reumatólogo), considerando cada caso particular
  - La leflunomida es una alternativa con mejor evidencia clínica, menor toxicidad y costo que la ciclosporina que está incluida en el listado de medicamentos del Plan Obligatorio de Salud. Debe vigilarse la hepatotoxicidad de esta droga, en especial cuando se combina con metotrexate
  - Considerar el uso de glucocorticoides a bajas dosis o en forma local de acuerdo al estado clínico del paciente
  - Preservar al máximo la función física y la independencia del paciente con AR
  - Evaluar de manera adecuada los resultados del programa de tratamiento
  - Mantener un buen estado de salud

Finalmente, somos conscientes de que la medicina está en constante evolución y que los conceptos expresados en este documento deben actualizarse periódicamente. Aunque el tratamiento de la AR ha evolucionado, dista de ser óptimo, por lo que deben evaluarse periódicamente las nuevas terapias, con las cuales es necesario tener experiencia a largo plazo. Deben tenerse en cuenta los aspectos no farmacológicos que incidan en la respuesta terapéutica deseada y que permitan brindar a nuestros pacientes el mejor tratamiento integral. El costo de los nuevos medicamentos es una limitante para nuestros países; sin embargo, esto no debe privar a los enfermos de las mejores alternativas terapéuticas siempre que se tenga una apropiada evidencia científica, estén disponibles en el país, haya criterios racionales de utilización, experiencia del médico tratante con la enfermedad y se haga un concienzudo análisis de los riesgos y beneficios. Toda decisión debe ser discutida con el paciente.

## Anexo 1. Algoritmo del manejo de la AR



Cada paso está detallado en el texto. Los cuadros con doble borde representan puntos decisivos en el tratamiento. La respuesta poco óptima al metotrexate es definida como intolerancia, ausencia de eficacia satisfactoria por encima de 12.5 mg/sem, o contraindicación para la toma del medicamento (Tomado de las guías de tratamiento del *American College of Rheumatology*) (28).

## Anexo 2. HAQ en español

### Evaluación de pacientes con artritis reumatoidea HAQ

Nombre \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Marque con una X la opción que mejor describa su situación actual

Puede usted	Sin dificultad	Con dificultad	Con ayuda de otro	No puede hacerlo	
<b>1. Vestirse y arreglarse</b> •¿Sacar la ropa del armario (ropero) y cajones? •¿Vestirse solo(a) incluso abotonarse y usar cierre? •¿Lavarse el cabello?					
<b>2. Levantarse</b> •¿Levantarse de una silla recta sin apoyarse con los brazos?					
<b>3. Comer</b> •¿Cortar la carne? •¿Llevarse a la boca un vaso con líquido?					
<b>4. Caminar</b> •¿Caminar en terreno plano?					
<b>5. Higiene</b> •¿Lavar y secar todo su cuerpo? •¿Abrir y cerrar la llave del agua? •¿Sentarse y levantarse de la taza del water?					

Continúa

Continuación

Puede usted	Sin dificultad	Con dificultad	Con ayuda de otro	No puede hacerlo	
<b>6. Alcance</b> •¿Peinarse? •¿Alcanzar y bajar una bolsa de 2kg que esté por arriba de su cabeza?					
<b>7. Agarrar</b> •¿Abrir las puertas de un carro? •¿Abrir un tapón de rosca no muy apretado? •Escribir?					
<b>8. Actividad</b> •¿Conducir un carro o coser en máquina (no eléctrica)? •¿No puede por causas ajenas a su artritis? •¿Salir de compras?					
<b>9. Sexo</b> ¿Tiene pareja?	SI		NO		
	Sin ninguna dificultad	Algo molesto	Muy incómodo, limitado a ciertas posiciones	Me es imposible por la artritis	Puntaje
Puntaje: 0= Sin dificultad 1= Con dificultad 2= Con ayuda de otro 3=No puedo hacerlo Puntaje total _____ Elaborado por _____					

---

## Referencias

1. **Silman AJ, Hochberg MC**, eds. *Epidemiology of Rheumatic Diseases*. Oxford: Oxford University Press; 1993.
2. **Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC**. Estimates of the Prevalence of Arthritis and Musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 778-799.
3. **Cardiel MH, Rojas-Serrano J**. Community-based study to estimate prevalence, burden of illness and help seeking behavior in rheumatic diseases in Mexico City. A COPCORD study. *Clin Exp Rheumatol* (in press).
4. **Anaya JM, Correa PA, Mantilla RD, Arcos-Burgos M**. Rheumatoid arthritis association in Colombian population is restricted to HLA-DRB1\* 04 QRRAA alleles. *Genes and Immunity* 2002;3: 56-58.
5. **Ariza Ariza R, Mestanza Peralta M, Cardiel MH**. Direct cost of medical attention to Mexican patients with rheumatoid arthritis in a tertiary care center. *Clin Exp Rheum* 1997;15:75-78.
6. **Pincus T, Callahan LF**. Rheumatology function test grip Strength, walking Time, Button Test and Questionnaires Document and Predict Long-term Morbidity and Mortality in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 1992; 19:1051-1057.
7. **Scott DL, Coultton BL, Simmons DP, Popert AJ**. Long-Term Outcome of Treating Rheumatoid Arthritis: Results After 20 Years. *Lancet* 1987; II:1108-1111.
8. **Wolfe F, Zwillich SH**. The Long-Term Outcomes of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1998, 41: 1072-1082.
9. **Pugner KM, Scott DI, Holmes JW, Hieke K**. The Cost of Rheumatoid Arthritis: An International Long-term View. *Semin Arthritis Rheum* 2000;29:305-320.
10. **Callahan LF**. The Burden of Rheumatoid Arthritis: Facts and Figures. *J Rheumatol* 1998; 25 (supl 53): 8-12.
11. **Ministerio de Salud**. Dirección de Estudios Económicos e Inversión Pública de Minsalud. 1998.
12. **Rueda J, González H, Abello-Banfi M**. Evaluación y Seguimiento de Pacientes con Artritis Reumatoide. En: Ramírez LA, Anaya JM, eds. Medellín: Edimeco S A; 1998: 129-145.
13. **Wolfe F**. The Natural History of Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 1996; 23:13-22.
14. **Pincus T, Callahan LF**. Reassessment of 12 traditional Paradigms Concerning the Diagnosis, Prevalence, Morbidity and Mortality of Rheumatoid Arthritis. *Scand J Rheumatol* 1989; 18(suppl 79):67-95.
15. **Pincus T**. Why Should Rheumatologist Collect Patients Self-report Questionnaires in Routine Rheumatologic Care. *Rheum Dis Clin North Am* 1995;21:271-319.

- 
16. **Van Zeben D, Hazes JM, Zwiderman AH.** Factors predicting Outcome of Rheumatoid Arthritis: Results of a Follow up Study. *J Rheumatol* 1993; 20: 1288-1296.
  17. **Plant MJ, Jones P,W, Saklatvala J.** Patterns Of Radiological progression in early rheumatoid Arthritis: Result of an 8 year prospective study. *J Rheumatol* 1998; 25: 417-246.
  18. **Scott DL.** Prognostic Factors in Early Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology* 2000; 39 (suppl 1): 24-29.
  19. **Rueda J, Chalem F, Sánchez A.** Autoantibodies as Severity Indicators in Rheumatoid Arthritis. Book of Abstracts XVII ILAR Congress. Rio de Janeiro. Septiembre 1989.
  20. **Van Zeben D, Hazes JM, Zwiderman A** Association of HLA DR4 With a More Progressive Disease Course in Patients With Rheumatoid Arthritis. Result of a Follow up Study. *Arthritis Rheum* 1991;34:822-830.
  21. **Sherrer YS, Bloch DA, Mitchell DM, Fries JF.** The Development of Disability in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1986; 29:494-500.
  22. **Pincus T, Callahan LF, Sale WG.** Severe Functional Decline: Work Disability and Increased Mortality in 75 Rheumatoid Arthritis Patients Studied over 9 Years. *Arthritis Rheum* 1984;27:864-872.
  23. **Gabriel SE, Crowson CS, O' Fallon WM.** Mortality in Rheumatoid Arthritis. Have We Made an Impact in 4 Decades? *J Rheumatol* 1999;26:2529-2533.
  24. **Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT.** The Mortality of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:481-494.
  25. **Fries JF, Williams CA, Ramey D, Bloch D.** The Relative Toxicity of Disease Modifying Antirheumatic Drugs. *Arthritis Rheum* 1993;36:297-306.
  26. **Wilske KR, Healey LA.** Remodeling the Pyramid: A Concept Whose Time Come. *J Rheumatol* 1989;16:555-567.
  27. **Pincus T, Callahan LF.** Remodeling the Pyramid of the Paradigms Concerning Rheumatoid Arthritis. Lesson from Hodgkin's Disease and Coronary Artery Disease. *J Rheumatol* 1990; 17:1582-1585.
  28. **American College of Rheumatology ad Hoc Committee on Clinical Guidelines.** Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 713-722.
  29. **Pincus T, O'Dell JR, Kremer JM.** Combination Therapy with Multiple Disease-modifying Antirheumatics Drugs in Rheumatoid Arthritis: a Preventive Strategy. *Ann Intern Med* 1999;131:768-774.
  30. **Matteson EL.** Current Treatment Strategies for Rheumatoid Arthritis (Concise review for Clinicians). *Mayo Clin Proc* 2000;75: 69-74.
  31. **Fuchs HA, Kaye JJ.** Evidence of Significant Radiographic Damage in Rheumatoid Arthritis Within the First 2 years of Disease. *J Rheumatol* 1989; 16: 585-591.
  32. **Van Der Heide DM, Van Der Leuwen MA, Van Riel PL.** Biannual Radiographic Assessments of Hands and Feet in Three-year Prospective Follow-Up of Patients with Early Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1992;35:26-34.

- 
33. **Plant MJ, Sklatvala J, Borg AA.** Measurement and Prediction of Radiological Progression in Early Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 1994; 21: 1808-1813.
  34. **Fries JF, Williams CA, Morfeld D, et al.** Reduction in Long-term Disability in Patients with Rheumatoid Arthritis by Disease-modifying Antirheumatic Drug-based Treatment strategies. *Arthritis Rheum* 1996;39:616-622.
  35. **Wolfe F, Hawley DJ, Cathey MA.** Termination of Slow Acting Antirheumatic Therapy in Rheumatoid Arthritis: a 14-year Prospective Evaluation of 1017 Consecutive Charts. *J Rheumatol* 1990;17:994-1002.
  36. **Morand EF, McCloud PI, Littlejohn GO.** Lifetable Analysis of 879 Treatment Episodes With Slow Acting Antirheumatic Drugs in Community Rheumatology Practice. *J Rheumatol* 1992; 19:704-708.
  37. **Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF.** Use of Short Term Efficacy/Toxicity tradeoffs to Select Second Line Drugs in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1992;35:1117-1125.
  38. **Weinblatt ME, Kaplan H, Germain BF.** Methotrexate in Rheumatoid Arthritis: a Five Year Prospective Multicenter Study. *Arthritis Rheum* 1994;34:1492-1498.
  39. **Mottonen T, Paimela L, Ahonen J.** Outcome of Patients with Early Rheumatoid Arthritis Treated According to the "Sawtooth Strategy". *Arthritis Rheum* 1996;39:996-1005.
  40. **O'Dell JR, Haire CE, Erikson N.** Treatment in Rheumatoid Arthritis with Methotrexate alone, Sulfasalazine and Hydroxychloroquine, or combination of three medications. *N Engl J Med* 1996; 334:1287-1291.
  41. **Tugwell P, Pincus T, Yocum D.** Combination Therapy with Cyclosporine and Methotrexate in Severe Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 1995;333: 137-141.
  42. **Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM.** Randomized Comparison of Combined Step-down Prednisolone, Methotrexate and Sulfasalazine in Early Rheumatoid Arthritis. *Lancet* 1997;350:309-318.
  43. **Harris Edward.** Second Line Treatment. In: Rheumatoid Arthritis. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1997:373-375.
  44. **Edmonds J, Scott D, Furts E, et al.** Antirheumatic Drugs: a proposed New Classification. *Arthritis Rheum* 1993;36: 336-338.
  45. **Fu JY, Masferrer JL, Seibert K, Raz A.** The Induction and Suppression of Prostaglandin H2 Synthase (Cyclooxygenase) in Human Monocytes. *J Biol Chem* 1990;256:16737-16740.
  46. **Fitzgerald GA, Patrono C.** The Coxibs, Selective Inhibitors of Cyclooxygenase-2. *N Eng J Med* 2001;345:433-442.
  47. **Lagman MJS, Weil J, Wainwright P.** Risks of Bleeding Peptic Ulcer Associated with Individual non-steroid anti-inflammatory Drugs. *Lancet* 1994;343:1075-1077.
  48. **Gabriel SE, Bombardier C.** NSAID Induced Ulcers: an Emerging Epidemic? *J Rheumatol* 1990; 17:1-4.
  49. **Singh G, Triadafilopoulos G.** Epidemiology of NSAID Induced Gastrointestinal Complications. *J Rheumatol* 1999;26 (suppl 56):18-24.
-

- 
50. **Fries JF, McShane DJ.** ARAMIS (The American Rheumatism Association Medical Information System): a Prototypical National Chronic-disease Data Bank. *West J Med* 1986;145:798-804.
  51. **Singh G, Ramey DR, Morfeld D, Shi H, Hatoum H, Fries JF.** Gastrointestinal Track Complications of Non-steroidal Anti-inflammatory Drug Treatment in Rheumatoid Arthritis - A Prospective Observational Study. *Arch Intern Med* 1996;156:1530-1536.
  52. **Renginster JY, Distel M, Bluhmki E.** A Double-Blind Three-week Study to Compare the Efficacy and Safety of Meloxicam 7.5 mg and Meloxicam 15 mg in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Br J Rheumatol* 1996; 35 (Suppl 1):17-21.
  53. **Wojtulewski JA, Schattenkirchner M, Barcelo P, et al.** A Six-Month Double-Blind Trial to Compare the Efficacy and Safety of Meloxicam 7.5 mg Daily and Naproxen 750 mg Daily in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Br J Rheumatol* 1996;35 (suppl 1): 22-28.
  54. **Huskisson EC, Ghozlan R, Kurthen R, et al.** A Long-Term Study to Evaluate The Safety and Efficacy of Meloxicam Therapy in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Br J Rheumatol* 1996; 35 (Suppl 1): 29-34.
  55. **Lemmel EM, Bolten W, Burgos-Vargas R, et al.** Efficacy and Safety of Meloxicam in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 1997; 24: 282-290.
  56. **Warner T W.** Introduction to Nimesulide: beyond COX-2. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19 Suppl 22: S1-S2.
  57. **Shah A, Thjodleifsson B, Murray E, et al.** Selective Inhibition of COX-2 in Humans is Associated with Less Gastrointestinal Injury: a Comparison of Nimesulide and Naproxen. *Gut* 2001; 48:339-346.
  58. **Silverstein FE, Faich G, Simon L, et al.** Gastrointestinal Toxicity with Celecoxib vs Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis. The CLASS Study. *JAMA* 2000; 283: 1247-1255.
  59. **Goldstein JL, Correa P, Zhao W, et al.** Reduced Incidence of Gastrointestinal Ulcers with Celecoxib, a Novel Cyclooxygenase-2 Inhibitor, Compared to Naproxen in Patients with Arthritis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:1019-1027.
  60. **Emery P, Zeider H, Tore K, et al.** Celecoxib Vs Diclofenac in Long-Term Management of Rheumatoid Arthritis: Randomized Double-blind Comparison. *Lancet* 1999; 354:2106-2111.
  61. **Zhao SZ, Fiechtner JI, Tindall J, et al.** Evaluation of Health Related Quality of Life of Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Celecoxib. *Arthritis Care Res* 2000;13:112-121.
  62. **Bombardier C, Loren L, Reicin A, et al.** Comparison of Upper Gastrointestinal Toxicity of Rofecoxib and Naproxen in Patients with Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343:1520- 1528.
  63. **Day R, Morrison B, Luza A, et al.** A Randomized Trial of the Efficacy and Tolerability of the COX-2 Inhibitor Rofecoxib vs Ibuprofen in Patients with Osteoarthritis. *Arch Intern Med* 2000, 160:1781-1787.
  64. **Hawkey C, Laine I, Simon T, et al.** Comparison of the Effect of

- 
- Rofecoxib, Ibuprofen and Placebo of The Gastroduodenal Mucosa of Patients with Osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43:370-377.
65. **Mukherjee D, Nissen S, Topol E.** Risk of Cardiovascular Events Associated with Selective COX-2 Inhibitor. *JAMA* 2001; 286:954-959.
66. **Kirwan J.** Systemic Low-Dose Glucocorticoid Treatment in Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27:389-403.
67. **Criswell LC, Saag KG, Sems KM.** Rheumatoid Arthritis: Moderate-term Low Dose Corticosteroids for Rheumatoid Arthritis: The Cochrane Library. Oxford, Update Software 1999.
68. **Saag KG, Criswell LA.** Low-dose Corticosteroids in Rheumatoid Arthritis. A Meta-analysis of Their Moderate-term Effectiveness. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1818-1825.
69. **Hansen M, Podenphant J, Florescu A.** A Randomized Trial of Differentiated Prednisolone Treatment in Active Rheumatoid Arthritis. Clinical Benefits and Skeletal Side Effects. *Ann Rheum Dis* 1999;58:713-718.
70. **Hickling P, Kirwan J, Jakoby R.** Joint Destruction after Glucocorticoid are Withdrawn in Early Rheumatoid Arthritis. *Br J Rheumatol* 1998;37:930-936.
71. **Kirwan JR.** For the Arthritis and Rheumatism Council Low Dose Glucocorticoid Study Group: The Effect of Glucocorticoids on Joint Destruction in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 1995; 333:142-146.
72. **American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines.** Recommendations for the Preventions and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheum* 1996;39:1791-1801.
73. **Andersen PA, West SG, O'Dell JR, et al.** Weekly Pulse Methotrexate in Rheumatoid Arthritis. Initial and Immunologic Effects in Randomized, Double Blind Study. *Ann Intern Med* 1995;103:489-496.
74. **Furst DE, Erikson N, Clute L, et al.** Adverse Experience with Methotrexate During 176 Weeks of Long-term Prospective Trial in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 1990;17: 1628-1635
75. **Weinblatt ME, Coblyn JS, Fox D.A, et al.** Efficacy of Low-dose of Methotrexate in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 1985;312: 818-822.
76. **Alarcón GS, Billingsley LM, Clegg DO, et al.** Lack of Association Between HLA-DR2 and Clinical Response to Methotrexate in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1987;30: 218-220.
77. **Tugwell P, Bombardier C, Buchanan WW, et al.** Methotrexate in Rheumatoid Arthritis. Impact on Quality of Life Assessed by Traditional Standard-item and Individualized Patient Preference Health Status Questionnaires. *Arch Intern Med* 1990; 150: 59-62.
78. **Hassan W.** Methotrexate and Liver Toxicity: Role of Surveillance Liver Biopsy. Conflict Between Guidelines for Rheumatologist and Dermatologist. *Ann Rheum Dis* 1996;55: 273 - 275.
79. **Bendix G, Bjelle A.** A 10 Year follow up of parenteral gold the-
-

- 
- rapy in patients with Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 169-176.
80. **Blackburn WD, Prupas Jr, Silverfield J, et al.** Tenidap in Rheumatoid Arthritis. A 24-week Double Blind Comparison with Hydroxichloroquine-plus-piroxicam alone. *Arthritis Rheum* 1995;38: 1447-1456.
  81. **Clark P, Casas E, Tugwell P, et al.** Hydroxichloroquine compared with Placebo in Rheumatoid Arthritis. A Randomized Controlled Trial. *Ann Intern Med* 1993;119:1067-1071.
  82. **Davis M, Dawes P, Fowler P, et al.** Should Disease-modifying Agents be Used in Mild Rheumatoid Arthritis? *Br J Rheumatol* 1991;30:451-454.
  83. **The HERA Study Group.** A Randomized Trial of Hydroxichloroquine in Early Rheumatoid Arthritis. *Am J Med* 1995; 98:156-168.
  84. **Felson D, Anderson J, Meenan R.** The Comparative Efficacy and Toxicity of Second-line Drugs in Rheumatoid Arthritis. Result of Two Metaanalyses. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1449-1461.
  85. **Danis V, Franic G, Rathjen D, et al.** Circulating Cytokine Level in Patients with Rheumatoid Arthritis: Result of a Double Blind Trial with Sulphasalazine. *Ann Rheum Dis* 1992;51:946-950.
  86. **Ebringer R, Ahern M, Thomas D, et al.** Sulphasalazine in Early Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 1992;19:1672-1677.
  87. **Farr M, Waterhouse L, Johnson A, et al.** A Double Blind Controlled Study Comparing Sulphasalazine With Placebo in Rheumatoid Factor (RF) Negative Rheumatoid Arthritis. *Clin Rheumatol* 1995;14:531-536.
  88. **Hannonen P, Mottonen T, Hakola M, Oka M.** Sulphasalazine in Early Rheumatoid Arthritis. A 48-week Double-blind, Prospective, Placebo-controlled Study. *Arthritis Rheum* 1993;36:1501-1509.
  89. **Pullar T, Hunter J, Capell H.** Sulphasalazine in Rheumatoid Arthritis: A Double Blind Comparison of Sulphasalazine with Placebo and Sodium Aurothiomalate. *BMJ* 1983;287:1102-1104.
  90. **Skosey J.** Comparison of Responses to and Adverse Effects of Graded Doses of Sulphasalazine in the Treatment of Rheumatoid Arthritis *J Rheumatol* 1988 (suppl);16:5-8
  91. **Tugwell P, Bombardier C, Gent M, et al.** Low Dose Cyclosporine Versus Placebo in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Lancet* 1990; 335:1051-1055.
  92. **Dougados M, Awada H, Amor B.** Cyclosporine in Rheumatoid Arthritis: A Double Blind, Placebo Controlled Study in 52 Patients. *Ann Rheum Dis* 1988;47:127-133.
  93. **Forre O and The Norwegian Arthritis Study Group.** Radiologic Evidence of Disease Modification in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Cyclosporine. *Arthritis Rheum* 1994;37:1506-1512.
  94. **An International Consensus Report:** The Use of Cyclosporin A in Rheumatoid Arthritis. *Br J Rheumatol* 1993; 32 (suppl 1): 1-3.
  95. **Multicentre Trial Group.** Controlled Trial of D-penicillamine in Severe Rheumatoid Arthritis. *Lancet* 1973;275-280.
  96. **Dixon A, Davies J, Dormandy T, et al.** Synthetic D-penicillamine in Rheumatoid Arthritis. Double-blind Controlled Study of a High
-

---

and Low Dosage Regimen. *Ann Rheum Dis* 1975;34:416-421.

97. **Hamilton E, Dixon A, David J, et al.** Multicenter Trial with Synthetic D-penicillamine in Rheumatoid Arthritis. In: *Penicillamine Research in Rheumatoid Arthritis*. Oslo: Fabritius; 1997:215-218.
98. **Mery C, Delrieu F, Ghozlan R, et al.** Controlled Trial of D-penicillamine in Rheumatoid Arthritis. *Scand J Rheumatology* 1976;5:241-247.
99. **Shiokawa Y, Horiuchi Y, Honma M, et al.** Clinical Evaluation of D-penicillamine by Multicentric Double-blind Comparative Study in Chronic Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1977; 20:1464-1472
100. **Williams H, Ward J, Reading J, et al.** Low-dose D-penicillamine Therapy in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1983;26:581-592.
101. **Levy J, Paulus H, Barnett E, et al.** A double-blind Controlled Evaluation of Azathioprine Treatment in Rheumatoid Arthritis and Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheum* 1972;15:116-117.
102. **Urowitz M, Gordon D, Smythe H, et al.** Azathioprine in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1973;16:411-418.
103. **Cooperating Clinics Committee of American Rheumatism Association.** A Controlled trial of Cyclophosphamide in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 1970;283:883-889.
104. **Townes A, Sowa J, Shulman L.** Controlled Trial of Cyclophosphamide in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1976;19:563-567.
105. **Cherwinsky HM, McCarley D, Schatzman R.** The Immunosuppressant Leflunomide Inhibits the Progression through the Cell Cycle by a Novel Mechanism. *J Pharm Exp Ther* 1995; 272:460-470.
106. **Manna SK, Aggarwal BB.** Immunosuppressive Leflunomide metabolite (A77 1726) Blocks TNF-dependent Nuclear Factor- B Activation and Gene Expression. *J Immunol* 1999;162:2095-2102.
107. **Smolen J, Kalden J, Scott D, et al.** Efficacy and Safety of Leflunomide Compared with Placebo and Sulphasalazine in Active Rheumatoid Arthritis: A Double-blind Randomized Multicentre Trial. *Lancet* 1999;353:259-266.
108. **Strand V, Cohen S, Schiff M, et al.** Treatment of Active Rheumatoid Arthritis with Leflunomide Compared with Placebo and Methotrexate. *Arch Intern Med* 1999;159:2542-2550.
109. **Tugwell P, Wells G, Strand V, et al.** Clinical Improvement as Reflected in Measures of Function and Health Related Quality of Life Following Treatment with Leflunomide Compared with Methotrexate in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43: 506-514.
110. **Sharp J, Vibeke S, Leung H, et al.** Treatment with Leflunomide Slows Radiographic Progression of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43. 495-505.
111. **Strand V, Tugwel P, Bombardier C, et al.** Function and Health-related Quality of Life. *Arthritis Rheum* 1999;42:1870-1878.
112. **Weinblatt M, Kremer J, Coblyn J, et al.** Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Combination Treatment with Methotrexate and Leflunomide in Patients with Active Rheumatoid Arthritis.

- 
- Arthritis Rheum* 1999; 42: 1322-1328.
113. **Cohen S, Cannon G, Schiff M, et al.** Two-Year, Blinded, Randomized, Controlled Trial of Treatment of Active Rheumatoid Arthritis with Leflunomide Compared with Methotrexate. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1984-1992.
  114. **Weinblatt M, Kremer J, Bankhurdt A, et al.** Trial of Etanercept, A Recombinant Tumor Necrosis Factor Receptor. Fc-Fusion Protein, in patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Methotrexate. *N Engl J Med* 1999;340:253-259.
  115. **Maini R, Clair W, Breedvel F, et al.** Infliximab (Chimeric Anti-tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody) versus Placebo in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Concomitant Methotrexate: A Randomized Phase III Trial. *Lancet* 1999; 354:1932-1939
  116. **Asociación Colombiana de Reumatología.** Recomendaciones del Comité de Expertos de la Asociación Colombiana de Reumatología para el empleo de terapia bloqueadora del factor de necrosis tumoral en Artritis Reumatoide. *Revista Colombiana de Reumatología* 2001;8:296-302.
  117. **Fries J, Spitz P, Kraines G, et al.** Measurement of Patient Outcome in Arthritis. *Arthritis Rheum* 1980;23:137-145.
  118. **Cardiel MH, Abello-Banfi M, Ruiz-Mercado R, et al.** How to Measure Health Status in Rheumatoid Arthritis in non English Speaking Patients: Validation of Health Assessment Questionnaire Disability Index (Spanish HAQ-DI). *Clin Exp Rheumatol* 1993;11:117-121.
  119. **Meenan R, Gertman P, Mason J.** Measuring Health Status in Arthritis. The Arthritis Impact Measurement Scales. *Arthritis Rheum* 1980;23:146-153.
  120. **Abello-Banfi M, Cardiel MH, Ruiz-Mercado R, et al.** Quality of Life in Rheumatoid Arthritis: Validation of Spanish Version of Arthritis Impact Measurement Scales (Spanish-AIMS). *J Rheumatol* 1994;21:50-55.
  121. **Felson D, Anderson J, Boers M, et al.** The American College of Rheumatology Preliminary Core Set of Disease Activity Measures for Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis Rheum* 1993;36:729-740.
  122. **Felson D, Andersen J, Maarten B, et al.** American College of Rheumatology Preliminary Definition of Improvement in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:727-735.
  123. **Arthritis Foundation.** Arthritis: The Basic Facts. 1981.
  124. **Delafuente JC.** Nutrients and immune Responses. *Rheum Dis Clin North Am* 1991;17:203-212.
  125. **Helliwell M.** Nutritional Status in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 1984;43:386-390.
  126. **Kjeldsten-Krag J, Haugen M, Barchgrevink CF, et al.** Controlled Trial of Fasting and One Year Vegetarian Diet in Rheumatoid Arthritis. *Lancet* 1991;338:899-902.
  127. **Harris Edward.** Use of patient Education and Physical Modalities in Early Treatment. W.B. Saunders Company; 1997:324-325.
-

- 
128. **Agudelo LH.** Rehabilitación en personas con Artritis Reumatoide. En: Ramírez LA, Anaya JM, eds. Medellín: Edimeco SA; 1998: 223-249.
  129. **Harris Edward.** Surgery in Rheumatoid Arthritis. W.B Saunders Company; 1997:322.
  130. **Bresnihan B.** Clinical Experience with Interleukin-1 Receptor Antagonist in Rheumatoid Arthritis. *J Clin Rheumatol* 2001; 7:S12-S26.
  131. **Arned WP, Welgus HG, Thompson RC, et al.** Biological Properties of Recombinant Human Monocyte Derived Interleukin-1 Receptor Antagonist. *J Clin Invest* 1994;85:1964-1967.
  132. **Bresnihan B, Alvaro-García J, Cobby M, et al.** Treatment of Rheumatoid Arthritis with Recombinant Interleukin-1 Receptor Antagonist. *Arthritis Rheum* 1998;41:2196-2204.
  133. **Jiang Y, Gennant H, Watt I, et al.** A Multicenter, Double-blind, Dosage-ranging, Randomized and Placebo Controlled Study of Recombinant Human Interleukin-1 Receptor Antagonist in Patients with Rheumatoid Arthritis: Radiologic Progression and Correlation of Genet and Larsen Scoring Methods. *Arthritis Rheum* 2000;43:1001-1009.
  134. **Cohen S, Hurd E, Cush J.** Treatment of Interleukin-1 Receptor Antagonist in Combination with Methotrexate in Rheumatoid Arthritis Patients. *Arthritis Rheum* 1999;42:S273.
  135. **Bendele AM, Freige U, Hu YL, et al.** Anti-interleukin-1, Anti-tumor Necrosis Factor Alpha Synergic Inhibits Adjuvant Arthritis in Lewis Rats. *Coll Mol Life Sci* 2000;57:1457-1470.
  136. **Akira S, Taga T, Kishimoto T.** Interleukin-6 in Biology and Medicine. *Adv Immunol* 1993; 54:1-78.
  137. **Wendling D, Radacot E, Wijdenes J.** Treatment of severe Rheumatoid Arthritis by Interleukin-6 monoclonal Antibody. *J Rheumatol* 1993;20:252-260.
  138. **Marmont AM.** Treatment of severe Autoimmune Disorders with Special Reference to Rheumatic Diseases. *J Rheumatol* 1997;24(suppl 48):13-48.
  139. **Tyndall A, Passew J, Gratwohl A.** Haematopoietic Stem Cell Transplantation in the Treatment of Severe autoimmune Disease. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:702-707.
  140. **Lander UM, Roberts C, Franklin C, et al.** Human IL-1Ra gene Transfer into Human Synovial Fibroblast is Chondroprotective. *J Immunol* 1997;158:3492-3498.

---

## Índice alfabético

### A

Acetamicina, 15  
Ácido  
  acetil salicílico (ASA), 15, 19, 20  
  fólico, 26, 30  
  folínico, 26  
AIMS, 39  
Antiinflamatorios no esteroideos (AINE), 6, 8, 10, 14, 15, 17, 18, 19, 21, 38  
  convencionales, 15  
  específicos COX-2, 15, 19  
  selectivos COX-2, 15, 18

Alopecia, 38

Anemia, 26, 27, 38, 50  
  aplásica, 27, 50

Antimaláricos, 9, 10, 28

Años de vida saludable, 3

Arteritis coronaria, 21

Articulaciones inflamadas y dolorosas, 21, 29, 39

Arthritis Foundation, 42

Aspirina, 19

Auranofin, 26

Aurotioglucosa, 26

Aurotiomalato, 26

Azatioprina, 9, 11, 32, 36

### B

Biblioteca Cochrane, 21, 26

Bisfosfonatos, 23

### C

Calcio, 23

Calcitonina, 23

Cataratas, 22

Celecoxib, 15, 19, 20

Ciclofosfamida, 32, 36

Ciclooxigenasa (COX), 14, 15

  COX-1, 14, 15, 18, 19, 20

  COX-2, 14, 15, 16, 18, 19, 20, 21

Ciclosporina, 10, 30, 31, 36, 37, 38, 50, 53

Cirugía, 3, 48

Citotóxicos e inmunosupresores, 32, 51

Clasificación, 1, 2, 4

  epidemiológica, 4

Cloroquina, 9, 28, 29, 36, 37, 38, 52

Colegio Americano de Reumatología (ACR), 1, 2, 6, 22, 24, 26, 33, 34, 40

Complicaciones extraarticulares, 21

Conteo de articulaciones inflamadas y dolorosas, 39

Costos, 2, 3, 6

  económicos, 2

  directos, 3, 6

  indirectos, 3, 6

  intangibles, 3

  sociales, 2

Coxib, 20

Cuestionario de impacto de la AR, (AIMS), 39

### D

Densitometría ósea, 38

Departamento Nacional de Estadística, 4

Dermatitis, 27, 28

Dermatopolimiositis, 32

Diarrea, 26, 28, 33, 38

Diclofenac, 16, 19, 20

Dihidroorotato deshidrogenasa, 32

Discapacidad, 3, 11, 39

Dispepsia, 17, 30, 38

Dolor, 7, 8, 14, 20, 28, 29, 30, 39, 45, 46, 47

  articular, 22, 29

  de cabeza, 30

D-penicilamina, 9, 29, 31, 32, 36, 37, 38

Drogas modificadoras (DMARD), 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 22, 24, 26, 27, 28, 29, 31, 32, 35, 36, 37, 41, 50, 52, 54

---

## E

Edema, **22, 38**  
Enfermedad desmielinizante, **35**  
Eosinofilia, **27**  
Epidemiología, **1**  
Epigastralgia, **17, 28**  
Eritrosedimentación, **5**  
Erosiones óseas, **11, 24**  
Escala  
    ascendente o escalera, **10**  
    descendente o cascada, **10**  
Estado funcional, **5, 7, 13, 21, 25, 28, 30**  
Esteroides, **8, 21, 23, 27**  
Estrategia de la sierra, **10**  
Etanercept, **34, 37, 38**  
Etoricoxib, **15**  
Evaluación, **39, 40, 41**  
    global de la enfermedad, **25, 28, 31**  
    por el médico, **25, 28, 31**  
    por el paciente, **25, 28**  
Eventos  
    cardiovasculares, **20**  
    gastrointestinales, **15, 18, 19, 20**  
Evolución, **4, 11**

## F

Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), **10, 33, 34, 35**  
Factor reumatoideo, **4, 5, 8, 11, 12, 40**  
Factores  
    de mal pronóstico, **5, 8, 11, 24, 52**  
    pronósticos, **4, 41**  
Fibrosis intersticial, **21**  
Formulario Nacional de Medicamentos, **27**  
Fotosensibilidad, **38**  
Fractura, **22**  
Fuerza de prensión, **29, 39**

## G

Genética, **1, 51**  
Glaucoma, **22**  
Glomerulonefritis, **21**  
Glucocorticoides, **8, 10, 13, 14, 17, 21, 22, 23, 38, 51, 53**

## H

Health Assessment Questionnaire (HAQ), **34, 39, 40, 55**

Hemorragia  
    gastrointestinal, **10, 15, 17, 19, 20**  
Hepatotoxicidad, **38, 53**  
Hidroxicloroquina, **9, 10, 28, 29, 31, 36, 37, 38, 52**  
Hiperglicemia, **38**  
Hipertensión, **31, 38**  
    arterial, **22**  
Hipertricosis, **38**  
HLA DR4, **1, 5**

## I

Ibuprofeno, **16, 19, 20**  
Interleuquina (IL)  
    -1, **14, 49**  
    -6, **50**  
    -1Ra, **49**  
Incapacidad, **3, 39, 45**  
Incidencia  
    de la artritis reumatoidea, **1**  
Indometacina, **16**  
Infarto agudo del miocardio, **20**  
Infliximab, **34, 37, 38**  
Inmunodeficiencia, **31, 33**  
Inmunomoduladores, **24, 32**  
Insuficiencia renal, **38**

## K

Ketoprofeno, **16**

## L

Leflunomida, **9, 32, 33, 34, 36, 37, 38, 52, 53**  
Leucopenia, **27**  
Leucoplasia, **30**  
Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR), **50**

## M

Mal pronóstico, **5, 8, 24, 52**  
Medicamentos modificadores del curso de la artritis reumatoidea, *ver Drogas modificadoras*  
Meloxicam, **15, 18**  
Metotrexate (MTX), **9, 24, 25, 26, 34, 36, 37, 38, 52, 53**  
Miastenia gravis, **32**  
Mielosupresión, **38**  
Miopatía, **22**

Monitoreo, **7, 9, 25, 27, 28, 31, 33, 35, 38, 39**  
Mononeuritis múltiple, **21**  
Monoterapia, **9**  
Mortalidad, **4, 5, 6, 8, 11, 17, 20, 39**

## **N**

Nabumetona, **15, 16**  
Naproxeno, **16, 18, 19, 20**  
Náuseas, **17, 28, 30, 33**  
Necrosis aséptica, **22**  
Neumonitis, **38**  
Neutropenia, **31**  
Nimesulide, **15, 16, 18, 19**

## **O**

OMERACT, **25, 28**  
Osteopenia, **22**  
Osteoporosis, **23, 38**

## **P**

Pacientes de alto riesgo, **11**  
Paraproteinemia, **30**  
Parestesias, **30**  
Pénfigo, **32**  
Perforación, **10, 15, 17, 19**  
Pirimidinas, **32**  
Piroxicam, **16**  
Plan obligatorio de salud (POS), **52, 53**  
Polidipsia, **38**  
Poliuria, **38**  
Prevalencia, **1**  
Prostaglandina (PG), **14, 15, 18, 19, 20**  
Proteína C reactiva (PCR), **5, 11**  
Proteinuria, **27, 31, 38**  
Pruebas de función hepática, **27, 33, 38**  
Pseudotumor cerebri, **22**

## **R**

Reacción nitritoide, **27**  
Reacciones  
  oftalmológicas, **28**  
  urticariformes, **31**  
Reactantes de fase aguda, **11, 12, 35**  
Reemplazo articular, **3, 48**  
Referencia al especialista, **11**

Rehabilitación, **46, 52**  
Retinitis pigmentaria, **28**  
Rigidez matutina, **2, 12, 25, 29, 39**  
Rofecoxib, **15, 16, 19, 20**

## **S**

Sales de oro, **9, 10, 24, 26, 27, 29, 31, 36, 37, 38**  
Salicilatos, **38**  
Síndrome  
  de Cushing, **22**  
  de Felty, **27**  
  mielodisplásico, **30**  
  nefrótico, **27, 31**  
Sulfasalazina (SSZ), **9, 10, 29, 36, 37, 38, 52**

## **T**

Temblor distal, **30**  
Terapia  
  biológica, **10, 34, 35, 50, 53**  
  combinada, **9, 10, 31**  
  de reemplazo hormonal, **23**  
  génica, **51**  
  paralela, **10**  
  puente, **8, 22, 27**  
Tenoxicam, **16**  
Tiempo de marcha, **25**  
Trasplante autólogo de células precursoras hematopoyéticas (TACH), **50**  
Trombocitopenia, **27, 31**

## **U**

Úlcera  
  con hemorragia, **10, 19**  
  con obstrucción, **19**  
  con perforación **10, 19**  
  oral, **33**  
  péptica, **17**  
Uroanálisis, **27**

## **V**

Valdecoxib, **15**  
Vasculitis, **11, 21, 50**  
Velocidad de sedimentación, **11, 31**  
  globular (VSG), **31**  
Vitamina D, **23**  
Vómito, **17, 26, 28, 33**