

Guías de Tratamiento de la Artritis Reumatoide

Sociedad Chilena de Reumatología

Participantes:

Dra. Marta Aliste Silva,
Reumatóloga, Universidad de Chile

Dra. Irene Castro Esparza,
Reumatóloga, Universidad de Concepción

Dr. Miguel Cuchacovich Turkeltaub,
Reumatólogo, Universidad de Chile

Dr. Miguel Gutiérrez Torres,
Reumatólogo, Pontificia Universidad Católica de Chile

Dra. Sonia Kaliski Kruger,
Reumatóloga, Universidad de la Frontera

Dra. Rossana Marchetti Figari,
Reumatóloga, Universidad de Valparaíso

Dra. Loreto Massardo Vega,
Reumatóloga, Pontificia Universidad Católica de Chile

Dr. Eduardo Wainstein Gurovich,
Reumatólogo, Universidad de Chile

Revisores externos:

Dr. Roberto Arinoviche,
Reumatólogo, Centro Reumatológico CLINDER

Dr. Aurelio Carvallo,
Reumatólogo, Hospital San Juan de Dios, Universidad de Chile

Dr. Pablo Riedeman,
Reumatólogo, Universidad de la Frontera

Dr. Tomás Sepúlveda,
Reumatólogo, Hospital Barros Luco-Trudeau

Agradecemos a los revisores externos de este trabajo

CONTENIDO

I. Introducción

II. Criterios diagnósticos de la Artritis Reumatoide

III. Evaluación de la actividad y del daño articular en la AR

1. Evaluación inicial de un paciente con AR
2. Evaluación del daño articular en la AR
3. Seguimiento de la actividad en la AR

IV. Factores de mal pronóstico

V. Objetivos del tratamiento en la AR

VI. Fármacos para el tratamiento de la AR

1. Antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en AR
2. Corticoides en AR
3. Tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la evolución de la enfermedad (FARME)
 - 3.1. Antimaláricos
 - 3.2. Sulfasalazina
 - 3.3. Sales de oro
 - 3.4. Metotrexato
 - 3.5. Leflunomida
 - 3.6. Azatioprina
 - 3.7. Ciclosporina

4. Terapia combinada en artritis reumatoide

5. Recomendaciones para terapia biológica en AR

- 5.1. Infliximab
- 5.2. Adalimumab
- 5.3. Etanercept
- 5.4. Anakinra
- 5.5. Otros que están en etapa de investigación
- 5.6. Indicaciones/Criterios de inclusión
- 5.7. Criterios de suspensión del tratamiento
- 5.8. Retratamiento
- 5.9. Criterios de exclusión para terapia con anti-TNF- α

VII. Tratamiento no farmacológico de la AR

1. Educación del paciente y familia
2. Reposo y ejercicios en pacientes con AR
 - 2.1. Recomendaciones de ejercicios en AR
 - 2.2. Parámetros útiles para determinar si se ha realizado exceso de ejercicios
 - 2.3. Terapia ocupacional y adaptaciones para el hogar y trabajo

VIII. Cirugía en la Artritis Reumatoide

1. Consideraciones en la evaluación médica preoperatoria del pacientes con AR
 - 1.1. Riesgo coronario
 - 1.2. Terapia corticoidal crónica
 - 1.3. Columna cervical
 - 1.4. Drogas
 - 1.5. Profilaxis de tromboembolismo en cirugía protésica
2. Cirugía de segmentos específicos
 - 2.1. Cirugía de la mano
 - 2.2. Cirugía de rodilla
 - 2.3. Cirugía de caderas
 - 2.4. Cirugía de codos
 - 2.5. Cirugía de columna cervical

IX. Recomendaciones para derivación

X. Referencias bibliográficas

I. INTRODUCCION

La artritis reumatoide (AR) afecta aproximadamente al 1 por ciento de la población de EE.UU. y Europa. Puede causar deformaciones articulares irreversibles e incapacidad funcional. La naturaleza progresiva de la AR y su comienzo en etapas relativamente tempranas de la vida tienen un impacto social y económico considerable (1, 2). La causa de esta enfermedad autoinmune permanece desconocida, pero la mayor comprensión de los mecanismos que participan en su etiopatogenia ha facilitado el desarrollo reciente de nuevos y mejores tratamientos para esta condición, y se postula que la intervención precoz en el curso de la enfermedad reducirá el costo a largo plazo.

En nuestro país, la frecuencia con que afecta a la población es aún desconocida, las cifras de prevalencia estimada varían considerablemente, entre 2% (3) y 0,46%, con un intervalo de confianza al 95% de 0,24 a 0,8 (4). La **artritis** es uno de los Nuevos Objetivos Sanitarios del Ministerio de Salud de Chile propuestos para el período 2000-2010. El tercer ámbito de acción determinado para enfrentar el envejecimiento y los cambios de la sociedad considera a la artritis, artrosis y osteoporosis entre las “enfermedades que no matan, pero que disminuyen la calidad de vida, generando dolor, incapacidad y angustia”. Al año 1999, la prevalencia estimada de artritis por el Ministerio de Salud fue entre 1% y 1,8%, y la discapacidad por artritis, 70%. La meta propuesta para el 2010 es reducir en un 25% la proporción de enfermos con discapacidad y dolor crónico en artritis, artrosis y osteoporosis (5). Concordamos que lograr este objetivo sanitario en AR, que

es la mayor causa de artritis, es posible, ya que la terapia actual de la AR permite quebrar la curva de la evolución natural de la enfermedad (1, 6). La consecuencia de esta acción beneficiará en especial a los sujetos que comienzan a padecer de AR.

El propósito de esta guía es informar a la comunidad médica de los criterios de diagnóstico y tratamiento de la AR actualizados a enero 2004, con el convencimiento de que éstos estarán sujetos a revisión de acuerdo con los avances y cambios que se produzcan en el conocimiento.

II. CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

La AR es una enfermedad articular inflamatoria crónica, autoinmune, multifactorial y sistémica, de etiología desconocida, que puede evolucionar hacia la destrucción y deformidad articular, muchas veces invalidante. También puede comprometer al tejido extraarticular (7).

Como no existe ningún examen de laboratorio inequívocamente diagnóstico de esta enfermedad, el American College of Rheumatology (ACR) propuso los Criterios de Clasificación de AR, revisados en 1987, que fueron diseñados con fines epidemiológicos y de investigación y que son útiles cuando son aplicados a un caso individual en un período prudente de observación que se ha estimado al menos en seis semanas (8).

Para afirmar que un paciente tiene una AR, debe reunir al menos 4 de los 7 criterios que se detallan a continuación y por un lapso de seis semanas o más de evolución:

1. Rigidez matinal de por lo menos 1 hora.
2. Artritis de 3 o más articulaciones, observada por un médico.
3. Aumento de volumen de muñecas, metacarpofalángicas e interfalángicas proximales.
4. Artritis simétrica. El compromiso bilateral de metacarpofalángicas, interfalángicas proximales o metatarsofalángicas puede no ser absolutamente simétrico.
5. Nódulos reumatoídeos observados por médico.
6. Factor reumatoideo sérico positivo.
7. Alteraciones radiológicas características: erosiones u osteoporosis yuxtaarticular.

Estos criterios tienen 91% a 94% de sensibilidad y 89% de especificidad, facilitando el diagnóstico de esta patología en ausencia aun de enfermedad erosiva y deformante.

La ausencia de estos criterios no excluye el diagnóstico de AR, ya que en etapas precoces pueden estar ausentes.

III. EVALUACION DE LA ACTIVIDAD Y DEL DAÑO ARTICULAR EN LA AR

1. Evaluación inicial de un paciente con AR

Además de una historia clínica y examen físico completo, la evaluación inicial de un paciente con AR debería documentar síntomas de actividad, estado funcional, evidencias de inflamación articular, problemas mecánicos articulares, presencia de compromiso extraarticular y lesiones radiológicas que sugieren la pauta de evaluación que se detalla a continuación (9):

Síntomas

– Presencia de dolor articular, duración de la rigidez matinal, presencia de fatiga y capacidad funcional que puede ser objetivada por cuestionarios estandarizados.

Examen físico

– Objetivar articulaciones inflamadas y/o dolorosas.
– Problemas mecánicos articulares: Pérdida de movimiento, crépitos, inestabilidad, mal alineamiento y/o deformidad.

– Manifestaciones extraarticulares: Síndrome de Sjögren, enfermedad pulmonar difusa, pleuritis, nódulos reumatoídeos, manifestaciones oculares, pericarditis, vasculitis cutáneas, manifestaciones neurológicas.

Laboratorio

Exámenes que se proponen:

- VHS y/o PCR
- Factor reumatoideo (FR)
- Hemograma
- Glicemia
- Creatininemia
- Enzimas hepáticas (AST, ALT, fosfatasas alcalinas)
- Orina completa
- Análisis de líquido sinovial ante duda diagnóstica.

Alternativamente podrían reemplazarse la glicemia y pruebas hepáticas por un perfil bioquímico. Estos exámenes se consideran los mínimos necesarios; sin embargo, se podrán realizar otros que el tratante considere de acuerdo a su juicio clínico (10).

2. Evaluación del daño articular en la AR

La destrucción articular puede ser evaluada clínicamente: reducción en el rango de movilidad articular, inestabilidad articular, mal alineamiento, subluxación, crépito secundario a pérdida de cartílago articular o radiológica-

mente: osteopenia yuxtaarticular, pérdida del espacio articular, erosiones, desarrollo de subluxaciones (11).

Se consideran radiografías útiles: las de manos, muñecas, pies (erosiones 5^{as} MTF), columna cervical en flexión y extensión (luxación atlantoaxoidea), tórax (fibrosis pulmonar, nódulos) y radiografías localizadas articulares, de acuerdo a la evolución y respuesta a la terapia de cada paciente en particular.

Existen otras técnicas de imágenes más sensibles para detectar sinovitis y erosiones especialmente en la AR inicial y para tomar decisiones quirúrgicas y cambios de terapia, como son la ecotomografía, cintigrafía ósea y resonancia magnética (12).

Estudios han demostrado que pacientes con AR activa, poliarticular y con FR (+) tienen un 70% de probabilidad de desarrollar erosiones dentro de los dos primeros años de enfermedad (13).

De ahí la importancia de realizar un diagnóstico y tratamiento precoz adaptado según los factores pronósticos (14, 15).

3. Seguimiento de la actividad en la AR

Se considera evaluar, en cada visita, evidencias subjetivas y objetivas de enfermedad activa. Mínimo de control, cuatro visitas por año.

1. Grado de dolor articular (Escala Visual Análoga)
2. Duración de la rigidez matutina
3. Duración de la fatiga
4. Presencia de articulaciones inflamadas
5. Capacidad funcional
6. Evaluación global de la actividad de la enfermedad por médico
7. Evaluación global de la actividad de la enfermedad por el paciente
8. Hemograma y VHS; PCR.

La progresión del daño radiológico se debe evaluar en cada caso en particular (16).

IV. FACTORES DE MAL PRONOSTICO

Factores de mal pronóstico en AR:

1. Edad de inicio (< 20 años y >75 años)
2. Mala capacidad funcional inicial
3. Nódulos reumatoídeos
4. Títulos de FR elevados
5. VHS y/o PCR persistentemente elevados
6. Artritis en más de 20 articulaciones

7. Compromiso extraarticular.
8. Presencia de erosiones (radiografías de manos y/o pies dentro de los dos primeros años de enfermedad).
9. Marcadores genéticos. Alelos HLADRB1 (DRB1*04, DRB1*01)
10. Bajo nivel de instrucción y bajo nivel socioeconómico
11. Mala respuesta a metotrexato.
12. Ausencia de red de apoyo social.

V. OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO EN LA AR

El objetivo del tratamiento de la AR es prevenir o controlar la progresión del daño articular radiológico, evitar la pérdida de la capacidad funcional y aliviar el dolor. Como meta se debe perseguir obtener una remisión completa de la enfermedad (ausencia de inflamación), y si no es factible, obtener la mínima actividad inflamatoria posible (7). Para lograr esto, el tratamiento debe ser iniciado precozmente una vez diagnosticada la enfermedad, ajustando progresivamente la intensidad de la terapia hasta lograr el control de la inflamación o hasta que los efectos adversos impidan continuar con el tratamiento. El tratamiento con un FARME debe iniciarse dentro de los tres primeros meses desde el diagnóstico (17).

Metas terapéuticas:

- Disminuir el dolor
- Controlar la inflamación articular
- Mejorar la movilidad articular
- Evitar la pérdida de la capacidad funcional
- Evitar la progresión radiológica
- Mejorar la calidad de vida
- Incurrir en un mínimo de efectos adversos.

VI. FARMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA AR

1. Antiinflamatorios no esteroidales (AINE) en AR

El tratamiento inicial de la AR habitualmente incluye el uso de algún AINE, en particular, durante el período de estudio mientras se confirma el diagnóstico o como adyuvante para el manejo del dolor e inflamación a lo largo del tratamiento de la enfermedad. Estos medicamentos tienen propiedades analgésicas y antiinflamatorias, pero no alteran el curso de la enfermedad ni previenen el daño articular, de modo que no deben utilizarse como tratamiento único en la AR. No son sustitutos de los fármacos modificadores de la evolución de la enfermedad y constituyen parte importante del costo directo del manejo de la AR.

La mayoría de los estudios demuestran que no hay diferencia en la eficacia en el tratamiento de la AR entre los distintos AINE disponibles. En general, se prefieren los AINE distintos a la aspirina, por la mejor tolerancia gástrica, el menor número de tabletas requeridas por día y la mayor disponibilidad de alternativas de dosificación. La vía rectal e IM son alternativas aceptables; en cambio, no hay evidencia de la eficacia de los AINE por vía tópica en el manejo de la AR. La combinación de distintos AINE no debe ser utilizada, excepto el uso de aspirina en dosis baja como antiagregante plaquetario, cuando esté indicado.

Los pacientes con AR tienen casi dos veces más probabilidades de tener complicaciones serias por el uso de AINE que los pacientes con artrosis. Factores de riesgo de desarrollar complicaciones gastroduodenales serias son la edad avanzada, historia de úlcera, uso concomitante de corticoides o anticoagulantes, dosis altas de AINE, uso de múltiples AINE o una enfermedad subyacente importante. En estos pacientes de riesgo se puede considerar el uso de un AINE asociado a un protector gástrico, como un bloqueador H2 en dosis alta, un inhibidor de la bomba de protones o un análogo de prostaglandina oral, o el uso de un inhibidor selectivo COX-2. No se recomienda el uso de bloqueadores H2 en dosis convencionales, ya que no ofrecen protección gastroduodenal (18-20).

Antiinflamatorios selectivos COX-2

Los AINE inhibidores selectivos COX-2 (coxibs) tienen un riesgo significativamente menor de efectos adversos gastrointestinales serios que los AINE no selectivos, pero no son más efectivos que los AINE tradicionales y tienen un costo bastante mayor (21, 22) que los AINE genéricos.

Por lo tanto, su uso se debe considerar en pacientes con factores de riesgo gastrointestinales:

- Edad > 65 años
- Historia de úlcera gastroduodenal
- Historia de hemorragia digestiva
- Presencia de *Helicobacter pylori*
- Uso de anticoagulantes orales
- Uso prolongado de AINE
- Uso concomitante de esteroides orales

Los AINE tradicionales y selectivos COX-2 deberían ser evitados en situaciones asociadas con volumen intravascular disminuido o edema, como en pacientes con insuficiencia cardíaca, síndrome nefrótico, cirrosis hepática y creatinina sérica ≥ 2 mg/dl.

2. Corticoides en AR

Los glucocorticoides orales en dosis bajas (≤ 10 mg diarios o equivalentes de prednisona) tienen eficacia comprobada para el dolor y la inflamación en la AR activa, pero no se recomiendan como monoterapia. Son útiles al inicio del tratamiento como “puente” mientras comienzan a hacer efecto los Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Evolución de la Enfermedad (FARME), logrando un rápido alivio sintomático en aquellos pacientes con poliartritis y compromiso funcional importante. Aunque lo ideal es utilizarlos por un período limitado (seis meses a un año), frecuentemente los pacientes se hacen dependientes de ellos para mantener una buena funcionalidad y requieren tratamiento de mantención con corticoides por tiempo muy prolongado. En estos casos, la dosis debe ser mantenida en la mínima necesaria para controlar la enfermedad.

Aunque controversial, parecen existir datos que sugieren que los corticoides en dosis bajas pueden enlentecer la progresión del daño articular o su suspensión puede aumentar el daño articular. Además, datos recientes indicarían que dosis altas de corticoides usadas en AR inicial asociadas a FARME disminuyen la progresión del daño articular (23-25).

Se recomienda la administración en dosis única matutina. Evitar el uso regular de corticoides de depósito intramuscular por sus efectos adversos.

Equivalencia oral: prednisona/prednisolona (5 mg), metilprednisolona (4 mg), deflazacort (7-8 mg).

Dosis bajas de prednisona o metilprednisolona se pueden utilizar durante el embarazo sin riesgos para el feto.

En casos de procedimientos quirúrgicos o estados críticos, en aquellos que usen corticoides crónicamente: suplementación con hidrocortisona por la eventualidad del desarrollo de una insuficiencia suprarrenal.

El uso de inyecciones intraarticulares con corticoides de liberación lenta es particularmente útil en los casos de artritis de una o de unas pocas articulaciones. Esto puede permitir controlar la actividad inflamatoria sin necesidad de cambios mayores en el tratamiento sistémico.

Las dosis elevadas de corticoides (1 mg/kg) están indicadas en el tratamiento de las manifestaciones extraarticulares graves, como la vasculitis reumatoidea, pleuroperecarditis, escleritis, compromiso intersticial pulmonar progresivo, etc.

Los efectos adversos del uso de corticoides en bajas dosis por largo tiempo son variados e incluyen osteoporosis, hipertensión, aumento de peso, retención hídrica, hiperglicemia, cataratas, fragilidad cutánea y aterosclerosis prematura, entre otros. Estos efectos adversos deben

ser balanceados con los beneficios del uso de corticoides y discutidos con el paciente antes de iniciar la terapia.

Por el riesgo aumentado de osteoporosis que tienen estos pacientes, al recibir corticoides en bajas dosis por tiempo prolongado deben tener un aporte diario de 1.000 a 1.500 mg de calcio elemental más vitamina D entre 400-800 UI/día. Una densitometría ósea debería realizarse a intervalos regulares y debería considerarse el uso de bifosfonatos en los casos necesarios.

3. Tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la evolución de la enfermedad (FARME)

Es un hecho establecido que el tratamiento exitoso de la AR requiere el uso temprano de FARME. El mejor esquema de tratamiento es un tema aún en evaluación; puede iniciarse terapia con un FARME o terapia combinada (26).

FARME: medicamento que reduce o previene el daño articular, preservando la integridad articular y la función. Si la monoterapia con un FARME no es efectiva, se podría usar terapia combinada en pacientes con enfermedad persistentemente activa.

No existe un tratamiento considerado ideal, por lo que éstos deben ser ajustados de acuerdo al juicio clínico del médico tratante.

3.1. Antimaláricos: cloroquina o hidroxicloroquina; en ensayos clínicos controlados se ha demostrado disminución de la inflamación (27, 28) y rigidez matinal (29), con pocos efectos colaterales. A pesar de ser efectivos en el tratamiento de la artritis, su comienzo de acción es lento, requiriendo entre tres y seis meses para comenzar a ser eficaces (30), pero no han demostrado enlentecimiento radiológico de la artritis. Se puede producir retinopatía con depósitos maculares, que es más frecuente con cloroquina (31-33); se ha observado toxicidad retinal con dosis mayores de 3,5 a 4 mg/kg/día peso ideal en el caso de cloroquina (34) y dosis mayores de 6 mg/kg/día peso ideal en el caso de hidroxicloroquina (35). Esta regulación por peso es especialmente importante en los menores de 60 kg. La toxicidad por dosis acumulativa aún es controversial, pero hay varios reportes que indican riesgo bajo (36-38).

Se recomienda control oftalmológico basal y periódico cada seis meses en el caso de administración de cloroquina, y una vez al año en el caso de hidroxicloroquina. La evaluación oftalmológica debe incluir fondo de ojo y campo visual con filtro rojo (39).

La hidroxicloroquina parece ser segura durante el embarazo; sin embargo, los riesgos versus beneficios deben discutirse con la paciente (clasificación de riesgo C).

En artritis reumatoide, la dosis habitual es cloroquina 250 mg/día o hidroxicloroquina 200 mg/día.

3.2. Sulfasalazina: es un FARME que contiene sulfa y ácido salicílico; su acción puede iniciarse entre uno y cuatro meses después de comenzar su administración. Ha demostrado retardar la progresión radiológica de la enfermedad (40). Es una droga bien tolerada, sus eventos adversos son benignos y reversibles con la suspensión de la droga. Los eventos adversos descritos son: náuseas, vómitos, cefalea, malestar abdominal, anemia hemolítica, reticulocitosis, metahemoglobinemia, rash cutáneo, anemia aplásica, hemólisis autoinmune, leucopenia y oligospermia. Si bien la frecuencia de eventos adversos es baja, se requiere monitorear periódicamente hemograma con VHS y pruebas de función hepática, mensualmente los primeros tres meses y luego cada tres meses (7, 41). Parece ser seguro su uso durante el embarazo (clasificación de riesgo B).

3.3. Sales de oro: ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la AR; su mecanismo de acción es desconocido. Se ha demostrado disminución de la progresión radiológica de la enfermedad durante el tratamiento (40, 42, 43).

Se administra vía oral o intramuscular y su efecto aparece entre tres y seis meses.

Debido a muchos factores, entre los que se encuentran el fracaso y eventos adversos, un número significativo de pacientes debe discontinuar el tratamiento, y sólo una minoría permanece con oro a los tres a cinco años. Aunque fue muy utilizado en una época, actualmente ha sido reemplazado por drogas más nuevas, especialmente el metotrexato.

Durante el tratamiento, alrededor de un 33% de los pacientes experimentan eventos adversos (44):

- exantema y estomatitis, 15% a 30%
- nefritis membranosa glomerular mediada por complejos inmunes, asociada a proteinuria, en 3% a 7% de los pacientes
- leucopenia, en 2% a 5%
- trombocitopenia, 3%
- anemia aplásica, rara
- diarrea (oro vía oral)
- reacción nitritoide (rubor asociado a transitoria hipotensión) post inyección de aurotiomalato y que puede ser aliviada por cambio a aurotioglucosa.

Monitoreo de rutina: hemograma, creatininemia, examen de orina completo. Inicialmente cada una o dos semanas para las primeras 20 semanas y después mensualmente; además, se debe chequear función hepática cada

uno a tres meses. Tiene clasificación de riesgo C para su uso durante el embarazo; se debe evaluar el posible riesgo fetal versus el beneficio materno.

3.4. Metotrexato: es el FARME más comúnmente usado como agente terapéutico para AR, particularmente en enfermos muy activos. Por su favorable perfil de eficacia y toxicidad, asociado a bajo costo, es el patrón de comparación para todos los DMARD. Su administración es vía oral, subcutánea o intramuscular, una vez por semana. La dosis inicial es 7,5 a 10 mg por semana y se puede aumentar, según necesidad, hasta 25 mg por semana. Su efecto comienza uno o dos meses post administración. La eficacia a largo plazo en AR ha sido establecida por varios investigadores (45, 46). Es el DMARD que se tolera mejor y se mantiene más en el tiempo; después de cinco años de tratamiento con metotrexato, el 50% de los enfermos tiene probabilidad de seguirlo recibiendo. El metotrexato es capaz de retardar la progresión radiológica de la enfermedad (40).

Efectos adversos reportados (44):

- estomatitis
- náuseas
- vómitos
- diarrea
- anemia macrocítica
- mielosupresión reversible
- teratogenicidad
- alopecia
- rara fibrosis hepática y cirrosis
- aumento de infecciones
- elevación de enzimas hepáticas; es el evento adverso más frecuente; si se elevan más de tres veces del valor superior de lo normal, el medicamento se discontinúa. Si persistiera la elevación enzimática al suspender el metotrexato, reevaluar y realizar una biopsia hepática si se considera necesario.
- reacción de hipersensibilidad pulmonar caracterizada por tos, disnea progresiva y disminución de la oxigenación, ocurre en 1% a 2% de los pacientes, mejorando con la discontinuación de la droga y uso de corticoides.

La estomatitis, náusea y diarrea causadas por metotrexato pueden disminuir con la administración concomitante de ácido fólico 1 mg por día (47, 48). Se recomienda, además, el uso de ácido fólico 1 mg/día en todos los pacientes o alternativamente 5 mg una vez a la semana.

Contraindicaciones relativas para terapia con metotrexato son: enfermedad hepática activa, deterioro de la

función renal (creatinina mayor 2,0 mg/dl), enfermedad pulmonar intersticial y el abuso de alcohol.

Se debe monitorizar el tratamiento con metotrexato con: hemograma completo, pruebas de función hepática y creatininemia. Los primeros meses, hemograma y pruebas hepáticas cada 30 días y luego cada dos o tres meses, creatinina al inicio y luego cada seis meses.

El metotrexato es potencialmente teratogénico, por lo que toda mujer en edad fértil debe mantener medidas anticonceptivas adecuadas durante el tratamiento (clasificación de riesgo X, contraindicado). Es recomendable suspender el MTX tres meses antes de planificar un embarazo. Se ha descrito alteración en el espermiograma.

3.5. Leflunomida: es una opción para pacientes en que el tratamiento con MTX ha fracasado o presentan toxicidad o intolerancia (7), pero de mayor costo. Disminuye la progresión radiológica de la enfermedad (40). Se administra una dosis de carga de 100 mg al día por tres días y luego la dosis de mantención de 20 mg al día. Su efecto comienza entre uno y tres meses. Los eventos adversos reportados con leflunomida son (44):

- elevación de enzimas hepáticas, habitualmente reversible con reducción de dosis o suspensión del tratamiento
- diarrea
- alopecia
- rash cutáneo
- raros casos de pancitopenia, agranulocitosis, trombopenia
- síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica han sido reportados excepcionalmente en experiencias postmarketing
- Daño hepático grave en pacientes con enfermedad hepática previa

El uso de leflunomida está contraindicado en:

- enfermedad hepática o infección por virus hepatitis B o C
- severa inmunodeficiencia
- displasia de médula ósea
- infección activa
- embarazo, por ser potencialmente teratogénico (clasificación de riesgo X)

Las mujeres en edad fértil tratadas con leflunomida deben mantener medidas anticonceptivas adecuadas, y de llegar a producirse un embarazo durante el tratamiento, se debe discontinuar el fármaco y usar colestiramina 8 g tres veces al día por 11 días, para minimizar algún posible riesgo para el feto. Antes de planificar un embarazo,

se debe suspender la droga y depurar con colestiramina, como se describió, y medir niveles plasmáticos del metabolito activo A771726 para asegurarse de que sea inferior a 0,02 mg/l, lo que puede ocurrir entre un mes a un año después.

El control de tratamiento se debe hacer con hemograma completo y perfil hepático, basal y mensualmente los primeros meses y luego cada dos o tres meses, con creatininemia basal, y luego cada seis meses.

3.6. Azatioprina: es un inmunosupresor usado en trasplantes de órganos. En ensayos controlados se ha documentado la efectividad de azatioprina en artritis reumatoide (49, 50). Se sugiere su uso en pacientes que no han respondido a terapia convencional. La dosis es entre 1 a 2,5 mg por kg por día; se debe aumentar gradualmente con monitoreo estricto del recuento de leucocitos. Su efecto comienza a los tres a seis meses desde el comienzo de su administración.

Eventos adversos causan la suspensión de azatioprina entre un 19% y 32% de los pacientes (51, 52).

Los eventos adversos descritos son:

- anemia macrocítica
- hepatotoxicidad
- toxicidad hematológica caracterizada por leucopenia, más que anemia o trombocitopenia
- infecciones oportunistas
- náusea

Se debe evitar uso de azatioprina en pacientes con historia familiar de linfoma no Hodgkin o historia personal de malignidad. A las mujeres en edad fértil se les recomienda mantener anticoncepción adecuada (clasificación de riesgo D) durante el tratamiento con azatioprina; sin embargo, existen reportes de su uso en embarazo sin complicaciones para el feto.

3.7. Ciclosporina: es otro inmunosupresor usado en trasplantes de órganos; su efecto en la respuesta inmune es secundario a inhibición selectiva de la activación de células T. Se recomienda su uso en fracaso de terapia con MTX (53). Se ha usado en dosis de 2,5 a 4 mg por kg por día, en pacientes que han sido refractarios a metotrexato (44).

La toxicidad de la ciclosporina descrita es:

- daño renal reversible o irreversible; es más frecuente con dosis mayor de 5 mg por kg por día
- hipertensión

- hirsutismo
- intolerancia gastrointestinal
- infecciones oportunistas
- cefalea
- parestesias
- tremor

Las mujeres en edad fértil deben mantener adecuada contracepción (clasificación de riesgo C).

4. Terapia combinada en artritis reumatoide

En vista que una remisión sostenida de la artritis se produce en menos del 2% de los pacientes tratados con FARME tradicionales (54), ha emergido la terapia de FARME combinados como una excelente alternativa terapéutica para pacientes persistentemente activos con monoterapia o que se hacen refractarios en el tiempo (25).

La terapia combinada debe cuidar que las drogas utilizadas no compartan mecanismos de acción, farmacocinética o toxicidad.

En ensayos clínicos randomizados-controlados se ha demostrado la efectividad de las siguientes combinaciones:

- metotrexato-hidroxicloroquina-sulfazalacina (25, 55, 56)
- metotrexato-ciclosporina (57, 58)
- metotrexato-leflunomida (59, 60)
- metotrexato-terapia biológica (41, 58)
- otras combinaciones.

5. Recomendaciones para terapia biológica en AR

Los agentes biológicos bloquean selectivamente algunas citoquinas que son claves en la cascada de la inflamación y representan una alternativa terapéutica en aquellos pacientes con AR no controlada con terapia convencional. Estos agentes incluyen:

5.1. Infliximab: un anticuerpo monoclonal quimérico (ratón/humano) de clase IgG1 que neutraliza la actividad biológica del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) al unirse con alta afinidad y especificidad a las formas solubles y de transmembrana del TNF- α , lo que impide la unión del TNF- α a sus receptores. La dosis recomendada de infliximab es de 3 mg/kg administrada por infusión intravenosa y seguida de dosis adicionales a las dos y seis semanas después de la infusión inicial. Posteriormente se continúa cada ocho semanas. En algunos casos que presentan respuesta parcial al fármaco se puede continuar cada cuatro semanas. Se recomienda su uso en combinación con metotrexato (MTX). Su administración requiere una enfermera entrenada, en una sala acondicionada para este fin (61, 62).

5.2. Adalimumab: un anticuerpo totalmente humanizado de clase IG1 que se une al TNF- α . Se administra por vía subcutánea en dosis de 40 mg cada dos semanas. Puede administrarse solo o en combinación con MTX (63-66).

5.3. Etanercept: una proteína de fusión de tipo recombinante del receptor soluble p 75 del TNF- α humano, que se une e inactiva el TNF- α . Etanercept se une al TNF- α y al TNF- β , bloqueando su interacción con los receptores de TNF- α de superficie. Se administra por vía subcutánea en dosis de 25 mg bisemanal o 50 mg una vez a la semana (67, 68).

5.4. Anakinra: un antagonista del receptor de interleuquina-1 (IL-1) recombinante. Bloquea la unión de IL-1 α e IL-1 β al receptor de IL-1 previniendo la activación de sus células blancas. Se administra por vía subcutánea 100 mg una vez al día (69, 70).

5.5. Otros que están en etapa de investigación

5.6. Indicaciones/Criterios de inclusión

Considerando su alto costo, en la actualidad estas terapias deben estar reservadas para aquellos pacientes que cumplan con los siguientes criterios:

1. AR seropositiva o erosiva de más de seis meses de duración.
2. Signos y síntomas de enfermedad activa y persistente evaluados por reumatólogo.
3. Enfermedad activa a pesar del uso previo de FARME (incluyendo MTX o leflunomida) solos o en combinación. El tratamiento debe haber sido administrado en dosis plena máxima y por tiempo suficiente, a menos que haya existido toxicidad o intolerancia a esas dosis.
4. Pacientes que requieran esteroides en dosis de al menos 10 mg/día v.o. de prednisona o equivalente.

El tratamiento con anti TNF- α puede reactivar TBC latente, por lo que se recomienda investigar la presencia de TBC activa o latente o afección granulomatosa previo al uso de estos agentes. No hay consenso sobre la utilidad de la profilaxis con isoniazida en enfermos con TBC latente; sin embargo, algunos grupos la indican en estos enfermos.

El Infliximab y Etanercept se utilizarán en combinación con MTX a menos que exista toxicidad o intolerancia a este último.

A la fecha no existe suficiente evidencia que sugiera que un agente anti-TNF sea más eficaz que otro.

5.7. Criterios de suspensión del tratamiento

1. Falta de respuesta clínica a las 12 semanas de tratamiento
2. Efectos adversos graves
3. Embarazo y lactancia
4. Enfermedad neoplásica
5. Infección grave (suspensión temporal)
6. Insuficiencia cardíaca congestiva.

5.8. Retratamiento

Pacientes que fracasen a un agente anti TNF pueden ser considerados para tratamiento con un anti-TNF diferente al ser usado la primera vez.

5.9. Criterios de exclusión para terapia anti-TNF

1. Antecedentes de TBC no tratada con un esquema efectivo
2. Artritis séptica durante los últimos 12 meses
3. Infección de prótesis
4. Infecciones importantes recurrentes
5. Uso de sonda vesical a permanencia
6. Enfermedad desmielinizante
7. Neoplasia durante los cinco años previos
8. Embarazo y lactancia
9. Insuficiencia cardíaca congestiva
10. Ulceras cutáneas crónicas

Estas contraindicaciones son de carácter general, por lo que deberán ser evaluadas en cada caso en particular.

VII. TRATAMIENTO NO FARMACOLOGICO DE LA AR

La AR afecta al individuo en sus aspectos físico, psicológico, familiar, social, vocacional, laboral, económico y recreativo.

El tratamiento no farmacológico y no quirúrgico de la AR incluyen diversas intervenciones en dichas áreas, algunas de ellas de bajo costo, que pueden tener un impacto sustancial en mayor bienestar global del enfermo, su familia, su adhesividad y participación en la terapia farmacológica.

1. Educación del paciente y familia

La educación del paciente y familia respecto de la naturaleza de la enfermedad, su carácter crónico, pronóstico funcional y vital, las opciones terapéuticas y eventos adversos es el pilar del manejo global del paciente con AR. Puede ser liderada por el médico o por el personal capacitado para este fin.

2. Reposo y ejercicios en pacientes con AR

Pacientes con AR clínicamente activa: Reposo articular alternado con períodos de ejercicios de rango articular isométricos, isotónicos, con baja carga, rango incompleto, cadena abierta y bajo impacto.

Pacientes con AR en fase de enfermedad controlada o en remisión: Períodos prolongados de inactividad producen muchos de los síntomas y signos tradicionalmente atribuidos al proceso de la enfermedad, principalmente debilidad y atrofia muscular, disminución de la flexibilidad, disminución de la condición cardiovascular, fatiga, incoordinación, osteoporosis, depresión y menor umbral para el dolor.

Los programas de ejercicios en pacientes reumatológicos son seguros y efectivos en el acondicionamiento musculoesquelético y cardiovascular. Se recomienda realizarlos al menos por 30 min, tres veces a la semana. Por ejemplo, caminata por un parque con zapatillas adecuadas. Todo ejercicio deberá realizarse con el equipamiento apropiado.

2.1. Recomendaciones de ejercicios en AR

- Seleccionar tipo de actividades: ejercicios de bajo impacto
- Acondicionamiento muscular previo a actividades más vigorosas
- Incluir ejercicios de flexibilidad y de rango articular como los componentes claves de ejercicios
- Reducir la carga de peso sobre la articulación: reducción de peso corporal, realizar ejercicios en piscina temperada
- Seleccionar calzado que reduzca al máximo el impacto en actividades que soportan peso corporal
- Evaluar ortesis rígidas/semirrígidas para corrección biomecánica a nivel de rodillas y tobillos.

Evitar: sobreestiramiento e hipermovilidad, escalas, carreras, soportar y trasladar peso mayor que el 10% del peso corporal en pacientes con compromiso de cadera o rodilla.

2.2. Parámetros útiles para determinar si se ha realizado exceso de ejercicio

1. dolor excesivo durante la sesión de ejercicios
2. fatiga post-ejercicio que dura >1 hr
3. sensibilidad post-ejercicio que dura > 2 hr
4. exacerbación del dolor articular o inflamación articular el día posterior al ejercicio.

2.3. Terapia ocupacional y adaptaciones para el hogar y el trabajo

- instrucción de protección articular y conservación de energía para optimizar la función articular.
- proporcionar/fabricar equipo adaptativo (ortesis y férulas) para las actividades funcionales, principalmente de extremidades superiores
- proporcionar ortesis para extremidades inferiores
- instruir para actividades de cuidados personales y laborales.

VIII. CIRUGIA EN ARTRITIS REUMATOIDE

La cirugía juega un papel importante en el manejo de la AR a lo largo de su evolución. No debe considerarse un recurso terminal en pacientes no respondedores a la terapia médica, sino un complemento a ésta. El concepto de la cirugía es una forma más de terapia, tanto como lo son las drogas modificadoras de enfermedad.

Más del 50% de los pacientes con AR ha sido operado al menos una vez. Las siguientes recomendaciones de la cirugía se analizarán bajo el prisma de tres aspectos:

- consideraciones en la evaluación médica peri operatoria de pacientes reumáticos
- cirugía de articulaciones específicas
- cirugía de columna cervical.

1. Consideraciones en la evaluación médica preoperatoria de pacientes con AR

Diversos factores deben tomarse en cuenta en pacientes con AR candidatos a cirugía reconstructiva, que requieren ser evaluados cuidadosamente:

1.1. Riesgo coronario: estos pacientes tienen un riesgo mayor de enfermedad coronaria que la población general, y por las limitaciones físicas pueden ser asintomáticas. Aquellos pacientes sin marcadores clínicos de riesgo coronario o aquellos con revascularización coronaria en los últimos cinco años y asintomáticos tienen un riesgo muy bajo y no parece ser necesaria una mayor evaluación.

Si existen factores de riesgo debieran ser evaluados por un cardiólogo y eventualmente estudiados con test de esfuerzo preoperatorio.

1.2. Terapia corticoidal crónica: en los usuarios crónicos de esteroides ha sido una práctica habitual usar dosis de "estrés" de corticoides intra venosos. Práctica que no tiene pruebas suficientes en la literatura. Un reciente trabajo, realizado en pacientes sometidos a cirugía ortopédica (en

la cual se usó la dosis basal de corticoides) no demostró evidencia clínica o de laboratorio de insuficiencia suprarrenal. Sin embargo, a la fecha, parece recomendable continuar usando corticoides peri operatorios. Un esquema sugerido es:

100 mg hidrocortisona IV previo a la cirugía
 100 mg hidrocortisona intraoperatorio
 100 mg hidrocortisona IV c/8 hrs las p 24 hrs post cirugía
 50 mg hidrocortisona IV c/8 hrs el siguiente día
 100 mg IV dosis única el próximo día (tercer día post operatorio)

Volver a la dosis habitual de esteroides en el cuarto día.

Este esquema puede variar de acuerdo a la magnitud de la cirugía; es posible en cirugías de menor magnitud (por ejemplo, procedimientos artroscópicos) reiniciar los esteroides orales al segundo o tercer día post operatorio.

1.3. Columna cervical: todos los pacientes portadores de formas graves de AR, tengan o no cervicalgias, deben ser estudiados con radiografías dinámicas laterales y C1-C2 trans oral, que permita con certeza descartar una inestabilidad atlanto-axoidea. Si se demuestra inestabilidad, los pacientes deben ingresar a pabellón con un collar cervical de control intermedio, con la idea de advertir al anestesista de esta lesión. Si hay inestabilidad, debe estabilizarse previo a la cirugía.

1.4. Drogas: está demostrada la utilidad de suspender la administración pre operatoria de FARME una semana previa a la cirugía. Con metotrexato o antimaláricos puede mantenerse hasta la cirugía. Sí debe suspenderse la aspirina 10 días antes. Mantener el uso del metotrexato; no ha demostrado aumentar el riesgo de infecciones. No hay estudios controlados con otros FARME, pero parece razonable suspenderlos una o dos semanas previas a la cirugía.

1.5. Profilaxis de tromboembolismo en cirugía protésica. El uso de anticoagulantes desde el post operatorio es la principal medida terapéutica. Los esquemas sugeridos son: heparina no fraccionada 5.000 U s.c. cada 12 hrs o heparina de bajo peso molecular, anticoagulación oral con INR entre 2 y 2,5. Adicionalmente suelen usarse otros métodos, como medias o vendas elásticas. La movilización y levantada precoz son fundamentales.

2. Cirugía de segmentos específicos

Debe ser evaluada considerando los beneficios poten-

ciales de la corrección quirúrgica planteada, las expectativas del paciente, la posibilidad económica del paciente y la capacidad de realizar una rehabilitación apropiada. La decisión de realizar un procedimiento quirúrgico se plantea frente al fracaso de un tratamiento médico bien realizado y la inminencia de una ruptura ligamentosa, desbalance tendinoso de la mano o el inicio de una destrucción articular.

2.1. Cirugía de la mano

Los procedimientos quirúrgicos que se pueden realizar son múltiples:

Síndrome del túnel del carpo: tenosinovectomías flexores y exo neulolisis. Teno artro sinovectomía dorsal de la muñeca debido a pannus sinovial persistente; la cirugía previene la ruptura de los tendones extensores del carpo.

Reparación de rupturas tendinosas: deben ser reparadas precozmente para obtener un buen resultado funcional. Es frecuente la ruptura de los extensores del cuarto y quinto dedos, en los cuales se plantea el diagnóstico diferencial con una parestia por atrapamiento del nervio ulnar.

Relocación del aparato extensor: para corregir la deformidad en ráfaga.

Artrodesis: la fusión de articulaciones del carpo inestables es un procedimiento de buen rendimiento, con poca o moderada disminución de la funcionalidad y con buena respuesta en la disminución del dolor.

Cirugía del pulgar: la técnica a emplear depende del desbalance tendinoso y de la estabilidad articular (Mcf. y/o IF). Pueden efectuarse artrodesis o trasposiciones de tendones.

Cirugía de los dedos largos: a nivel de las metacarpo-falángicas pueden realizarse artroplastias de interposición (silastic) o de resección. El resultado a largo plazo de las prótesis de MCF no es muy bueno, ya que la recurrencia de la subluxaciones es frecuente.

Casi siempre la cirugía de la mano reumatoídea va a requerir de más de un procedimiento simultáneo.

2.2. Cirugía de rodilla

La sinovectomía artroscópica en sinovitis persistente y sin daño articular establecido disminuye el dolor y mejora la función por un período de tiempo. Sin embargo, la recurrencia del pannus es frecuente después de tres a cinco años.

La prótesis total de rodilla tiene muy buenos resultados, comparables a los de caderas, pero requiere un equipo médico bien entrenado.

Puede realizarse el reemplazo de ambas rodillas en un tiempo operatorio. Generalmente se prefiere solucio-

nar primero las caderas y en un segundo tiempo realizar la corrección de rodillas. Esto con el fin de permitir una buena rehabilitación, lo cual es fundamental para el éxito de la cirugía protésica de rodillas.

2.3. Cirugía de caderas

La cirugía de reemplazo de caderas es una excelente opción en pacientes con dolor e impotencia funcional por coxalgia. Los resultados son previsiblemente buenos y los riesgos de embolia grasa e infecciones son actualmente muy bajos.

2.4. Cirugía de codos

La sinovectomía y resección de la cabeza radial generalmente proporciona alivio sintomático importante.

2.5. Cirugía de columna cervical

En términos generales, cerca de la mitad de los pacientes tendrá algún grado de inestabilidad cervical, pero sólo un 10% tendrá síntomas derivados de esta complicación. Esta complicación es más frecuente en pacientes con AR erosiva y de larga data. Los pacientes con AR deberán tener una evaluación de columna cervical periódica. El método mejor aceptado para esto es una radiografía de columna cervical lateral en flexo-extensión. Existe alguna controversia acerca de qué parámetros usar para determinar el grado de subluxación, pero al menos debe considerarse la línea de Ranawat para impactación basilar (<13 mm es considerado anormal), espacio retro-odontoideo (ERO) (menor de 14 mm plantea posibilidad de compresión medular). En las inestabilidades subaxiales (C-3 a C-7), un desplazamiento mayor de 4 mm es indicativo de muy probable compromiso neurológico. Son indicaciones quirúrgicas indiscutibles el dolor intratable y la presencia de alteraciones neurológicas de los cordones posteriores.

La inestabilidad vertical progresiva con ascenso de la odontoides tiene indicación quirúrgica.

IX. RECOMENDACIONES PARA DERIVACION

En condiciones ideales, todos los pacientes con AR deben ser manejados por un reumatólogo. Sin embargo, reconociendo la realidad de nuestro país, sugerimos las siguientes pautas de derivación:

1. Al inicio una vez, para corroborar el diagnóstico, delinear terapia y al menos tres veces al año para evaluar progresión.

2. Duda diagnóstica: pacientes portadores de una artritis en la cual el diagnóstico no es claro deben derivarse

dentro de las dos a cuatro semanas para definir diagnóstico y comenzar tratamiento.

3. Pacientes con enfermedad establecida cuando:

- a) se detecten erosiones en radiografías de pies o de manos
- b) no hay respuesta o la respuesta es incompleta al tratamiento establecido en 8 a 12 semanas
- c) estando con tratamiento modificador de la enfermedad, hay aumento de la actividad de la enfermedad no controlable con más de 2 a 4 semanas de AINE o aumento transitorio de la prednisona
- d) pacientes que requieran terapia combinada
- e) pacientes que requieran el uso de inmunosupresores (con excepción de metrotexate 7,5 mg semanal)
- f) en caso de toxicidad por FARME para ajustar terapia
- g) aparición de manifestaciones extraarticulares o lesiones tendinosas tales como rotura
- h) en cualquier momento para considerar opciones quirúrgicas
- i) cualquier manifestación extraarticular: ocular, cutánea, vasculitis, cardíaca, neurológica u otras.

4. Cualquier paciente durante el embarazo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Pagner KM, Scott DI, Holmes JW, Hieke K. The costs of rheumatoid arthritis: an international long-term view. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 29(5):305-20.
2. Tugwell P. Pharmacoeconomics of drug therapy for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39 (Suppl) 1:43-7.
3. Bennett K, Cardiel MH, Ferraz MB, Riedemann P, Goldsmith CH, Tugwell P. Community screening for rheumatic disorder: cross cultural adaptation and screening characteristics of the COPCORD Core Questionnaire in Brazil, Chile, and Mexico. The PANLAR-COPCORD Working Group. Pan American League of Associations for Rheumatology. Community Oriented Programme for the Control of Rheumatic Disease. *J Rheumatol* 1997; 24(1):160-8.
4. Riedemann P y Maluje V. Epidemiología de las enfermedades reumatológicas en Chile. Estudio Poblacional. Facultad de Medicina. Temuco: Universidad de la Frontera. Informe Proyecto Fondecyt 1930390, 1993.
5. Los objetivos sanitarios para la década 2000-2010. Santiago. Ministerio de Salud de Chile. Gobierno de Chile, 2002.
6. Keystone E. Tumor necrosis factor-alfa blockade in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin NA* 2001; 27(2):427-443.
7. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis Rheum* 2002; 46(2):328-46.
8. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association. 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:315-324.
9. Magalhaes I, Castelar G, Ximenes A, Barros M. Consenso Brasileiro para o Diagnóstico e Tratamento Da Artrite Rematoide. *Revista Brasileira de Reumatología* 2002; 42(6):355-361.
10. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis Rheum* 1993; 36(6):729-40.
11. Goldsmith CH, Boers M, Bombardier C, Tugwell P. Criteria for clinically important changes in outcomes: development, scoring and evaluation of rheumatoid arthritis patient and trial profiles. OMERACT Committee. *J Rheumatol* 1993; 20(3):561-5.
12. Ostergaard M, Hansen M, Stoltenberg M, et al. New radiographic bone erosions in the wrists of patients with rheumatoid arthritis are detectable with magnetic resonance imaging a median of two years earlier. *Arthritis Rheum* 2003; 48(8):2128-31.
13. Boers M, Kostense P, Group CT. In: Early Rheumatoid Arthritis, presence of inflammation in individual hand joints predicts (progression of) damage in that joint (Abstract Nº 249). *Arthritis Rheum* 2000; 43(9):S115.
14. Boers M. Understanding the window of opportunity concept in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48(7):1771-4.
15. Berthelot JM, Saraux A, Maugars Y, Prost A, Le Goff P. The nosology-taxonomy of recent-onset arthritis: the experience of early-arthritis clinics. *Semin Arthritis Rheum* 2001; 30(5):354-65.
16. Klippel JH y Dieppe PA. Rheumatoid Arthritis and other synovial disorders 1998.
17. Matheson EL. Current treatment strategies for rheumatoid arthritis. *Mayo Clin Proc* 2000; 75(1):69-74.
18. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 340(24):1888-99.
19. Taha AS, Hudson N, Hawkey CJ, et al. Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1996; 334(22):1435-9.
20. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L, et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338(11):719-26.
21. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343(21):1520-8, 2 p following 1528.
22. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *Jama* 2000; 284(10):1247-55.
23. Kirwan JR. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. The Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333(3):142-6.
24. Hickling P, Jacoby RK, Kirwan JR. Joint destruction after glucocorticoids are withdrawn in early rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. *Br J Rheumatol* 1998; 37(9):930-6.
25. Landewe RB, Boers M, Verhoeven AC, et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum* 2002; 46(2):347-56.
26. Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:290-297.
27. Cohen AS y Calkins E. A controlled study of chloroquine as an antirheumatic agent. *Arthritis Rheum* 1958; 1(4):297-312.
28. Scull E. Chloroquine and hydroxychloroquine therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1962; 5:30-6.
29. A randomized trial of hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis: the HERA Study. *Am J Med* 1995; 98(2):156-68.
30. Clark P, Casas E, Tugwell P, et al. Hydroxychloroquine compared with pla-

- cebo in rheumatoid arthritis. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1993; 119(11):1067-71.
31. Shearer RV y Dubois EL. Ocular changes induced by long-term hydroxychloroquine (plaquenil) therapy. *Am J Ophthalmol* 1967; 64(2):245-52.
 32. Reed H y Karlinsky W. Delayed onset of chloroquine retinopathy. *Can Med Assoc J* 1967; 97(23):1408-11.
 33. Easterbrook M. An ophthalmological view on the efficacy and safety of chloroquine versus hydroxychloroquine. *J Rheumatol* 1999; 26(9):1866-8.
 34. Nylander U. Ocular damage in chloroquine retinopathy. *Ophthalmol (Copenh)* 1966; 44:335-340.
 35. Bernstein HN. Ocular safety of hydroxychloroquine. *Ann Ophthalmol* 1991; 23(8):292-6.
 36. Rynes R. Ophthalmologic safety of long-term hydroxychloroquine treatment. *Am J Med* 1983; 78:204-210.
 37. Ratliff NB, Estes ML, Myles JL, Shirey EK, McMahon JT. Diagnosis of chloroquine cardiomyopathy by endomyocardial biopsy. *N Engl J Med* 1987; 316(4):191-3.
 38. Loftus LR. Peripheral Neuropathy Following Chloroquine Therapy. *Can Med Assoc J* 1963;89:917-20.
 39. Whisnant JP, Espinosa RE, Kierland RR, Lambert EH. Chloroquine Neuromyopathy. *Mayo Clin Proc* 1963; 38:501-13.
 40. Jones G, Halbert J, Crotty M, Shanahan EM, Batterham M, Ahern M. The effect of treatment on radiological progression in rheumatoid arthritis: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42(1):6-13.
 41. Moreland LW, Russell AS, Paulus HE. Management of rheumatoid arthritis: the historical context. *J Rheumatol* 2001; 28(6):1431-52.
 42. Sigler JW, Bluhm GB, Duncan H, Sharp JT, Ensign DC, McCrum WR. Gold salts in the treatment of rheumatoid arthritis. A double-blind study. *Ann Intern Med* 1974; 80(1):21-6.
 43. Sharp JT, Lidsky MD, Duffy J. Clinical responses during gold therapy for rheumatoid arthritis. Changes in synovitis, radiologically detectable erosive lesions, serum proteins, and serologic abnormalities. *Arthritis Rheum* 1982; 25(5):540-9.
 44. Weisman M, Weinblatt ME, Louie J. Treatment in rheumatic disease. Textbook of Rheumatology, second edition: WB Saunders 2001; 223.
 45. Szanto E. Low-dose methotrexate treatment of rheumatoid arthritis; long-term observation of efficacy and safety. *Clin Rheumatol*. 1989; 8(3):323-20.
 46. Furst DE, Erikson N, Clute L, Koehnke R, Burmeister LF, Kohler JA. Adverse experience with methotrexate during 176 weeks of a long-term prospective trial in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1990; 17(12):1628-35.
 47. Morgan SL, Baggott JE, Vaughn WH, et al. Supplementation with folic acid during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1994; 121(11):833-41.
 48. Morgan SL, Baggott JE, Vaughn WH, et al. The effect of folic acid supplementation on the toxicity of low-dose methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33(1):9-18.
 49. Levy J, Paulus H, Barnett E, Sokoloff M, Bangert R, Pearson C. A double-blind controlled evaluation of Azathioprine treatment in Rheumatoid Arthritis and Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheum* 1972; 15(1):116-117.
 50. Hunter T, Urowitz MB, Gordon DA, Smythe HA, Ogrzyzlo MA. Azathioprine in rheumatoid arthritis: a long-term follow-up study. *Arthritis Rheum* 1975; 18(1):15-20.
 51. Currey HL, Harris J, Mason RM, et al. Comparison of azathioprine, cyclophosphamide, and gold in treatment of rheumatoid arthritis. *Br Med J* 1974; 3(5934):763-6.
 52. Paulus HE, Williams HJ, Ward JR, et al. Azathioprine versus D-penicillamine in rheumatoid arthritis patients who have been treated unsuccessfully with gold. *Arthritis Rheum* 1984; 27(7):721-7.
 53. Weinblatt ME, Coblyn JS, Fraser PA. Cyclosporine, a treatment of refractory rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987; 30:11-17.
 54. Wolfe F y Hawley DJ. Remission in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1985; 12(2):245-52.
 55. O'Dell JR, Leff R, Paulsen G, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications: results of a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46(5):1164-70.
 56. Mottonen T, Hannonen P, Korpela M, et al. Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination-disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46(4):894-8.
 57. Stein CM, Pincus T, Yocum D, et al. Combination treatment of severe rheumatoid arthritis with cyclosporine and methotrexate for forty-eight weeks: an open-label extension study. The Methotrexate-Cyclosporine Combination Study Group. *Arthritis Rheum* 1997; 40(10):1843-51.
 58. Pincus T, O'Dell JR, Kremer JM. Combination therapy with multiple disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a preventive strategy. *Ann Intern Med* 1999; 131(10):768-74.
 59. Weinblatt ME, Kremer JM, Coblyn JS, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of combination treatment with methotrexate and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42(7):1322-8.
 60. Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, Caldwell JR, Cush JJ, Furst D. Concomitant Leflunomide therapy in patient with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. *Ann Intern Med* 2002; 137:726-733.
 61. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343(22):1594-602.
 62. Wong J, Lipsky PE, Maini Rea. Rapid progression in rheumatoid arthritis and clinical and radiographic benefits from infliximab: results from ATTRACT. *Arthritis Rheum* 2002; 46 (Suppl):S337.
 63. Barrera P, Joosten LA, den Broeder AA, van de Putte LB, van Riel PL, van den Berg WB. Effects of treatment with a fully human anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody on the local and systemic homeostasis of interleukin 1 and TNF alpha in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60(7):660-9.
 64. Rau R. Adalimumab (a fully human anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) in the treatment of active rheumatoid arthritis: the initial results of five trials. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 (Suppl 2):ii70-3.
 65. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48(1):35-45.
 66. Keystone E, Kavanaugh A, Sharp JT. Adalimumab inhibits the progression of structural joint damage in patients with active RA (Abstract OP0003). *Ann Rheum Dis (Suppl 1)* 2003; 62:64.
 67. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130(6):478-86.
 68. Genovese MC, Bathon JM, Martin R. Etanercept versus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: two year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002; 46:1443-1450.
 69. Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 1998; 43:2196-2204.
 70. Jiang Y, Genant H, Watt L, et al. A multicenter, double-blind, dose-ranging, randomized, placebo-controlled study of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis: radiologic progression and correlation of Genant and Larsen scores. *Arthritis Rheum* 2000; 43:1001-1009.