

GUÍA CLÍNICA

ARTRITIS REUMATOIDEA

SERIE GUÍAS CLINICAS MINSAL N° 52

2007

MINISTERIO DE SALUD. Guía Clínica Artritis Reumatoidea. Santiago: Minsal, 2007

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de diseminación y capacitación. Prohibida su venta.

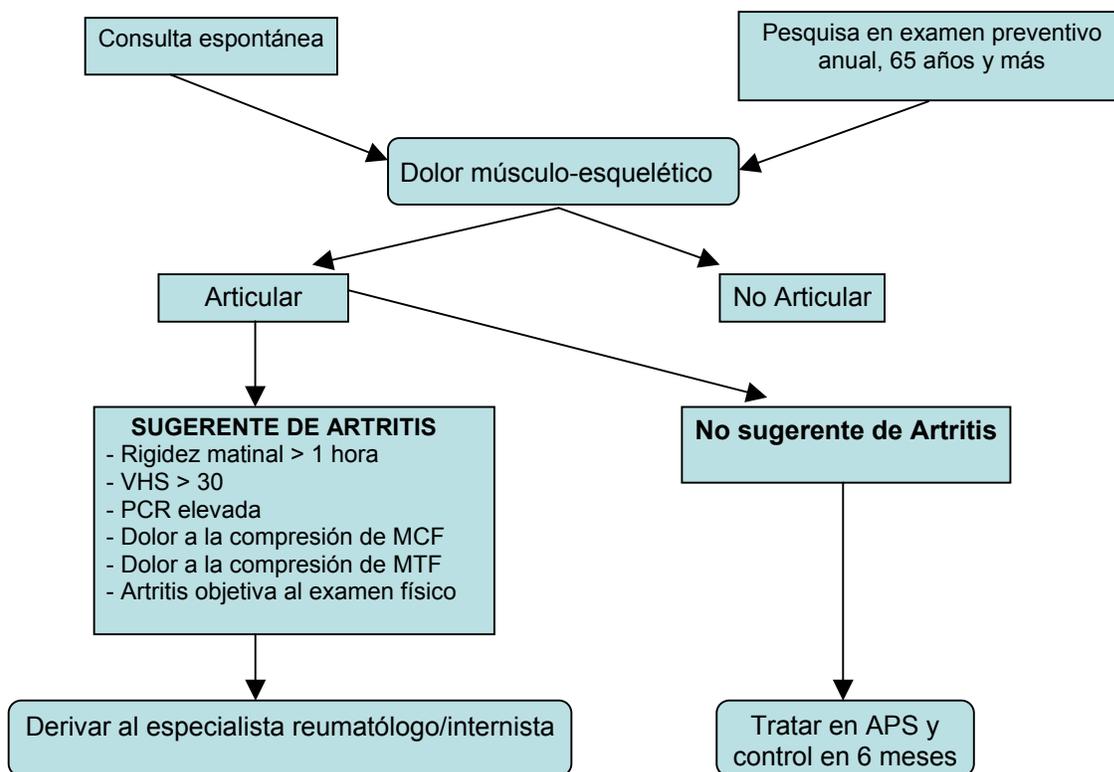
Fecha de publicación: Junio 2007

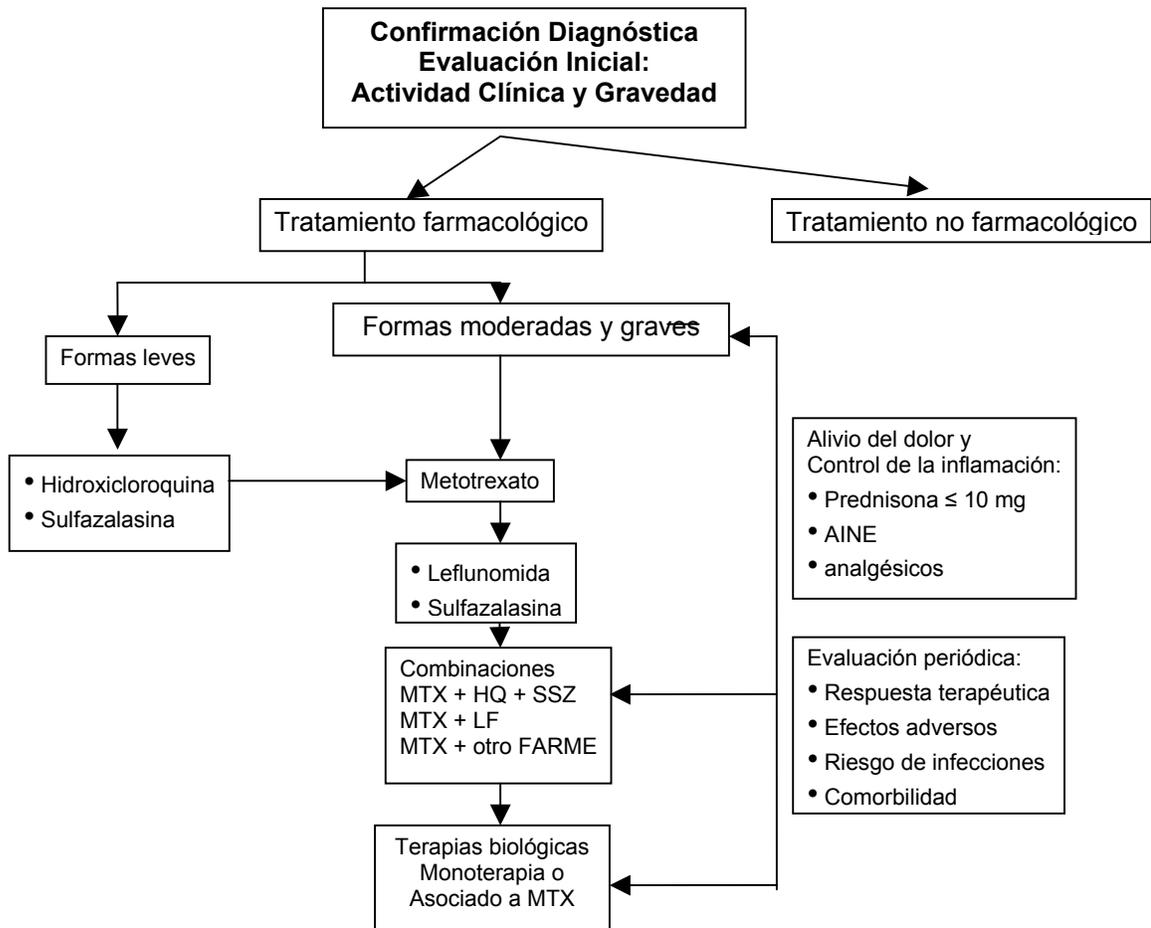
Índice

	Página
Flujogramas	4
Recomendaciones Clave	6
1. INTRODUCCIÓN	8
1.1 Descripción y epidemiología del problema de salud	8
1.2 Alcance de la guía	9
Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere la guía	9
Usuarios a los que está dirigida la guía	9
1.3 Declaración de intención	9
2. OBJETIVOS	11
3. RECOMENDACIONES	12
3.1 Prevención primaria, tamizaje y sospecha diagnóstica	12
3.2 Confirmación diagnóstica	14
3.3 Tratamiento	18
3.3.1 Tratamiento no farmacológico de la AR	18
3.3.2 Tratamiento farmacológico de la AR	21
3.4 Seguimiento y Rehabilitación	31
4. DESARROLLO DE LA GUIA	32
4.1 Grupo de trabajo	32
4.3 Revisión sistemática de la literatura	32
4.4 Formulación de las recomendaciones	33
4.5 Vigencia y actualización de la guía	33
ANEXO 1: NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN	34
BIBLIOGRAFIA	35

FLUJOGRAMAS DE MANEJO DEL PACIENTE CON ARTRITIS REUMATOIDEA

CRITERIOS PARA DERIVACIÓN DE PACIENTES CON SOSPECHA DE ARTRITIS REUMATOIDE





Recomendaciones Clave

Imprescindible un diagnóstico y tratamiento precoz

En los 2 primeros años se produce un daño articular severo e irreversible. Un tratamiento precoz disminuye y previene este daño.

(RECOMENDACIÓN GRADO A)

Derivación Precoz ante sospecha diagnóstica.

Ante sospecha de diagnóstico de AR (presencia de artritis persistente de 3 o más articulaciones, ratificada por el médico), deberá ser derivado para confirmación diagnóstica por el reumatólogo, quien deberá evaluarlo antes de los 90 días.

(RECOMENDACIÓN GRADO A)

Evaluación inicial de Paciente con diagnóstico confirmado:

Se debe evaluar la actividad y daño que la AR ha producido en el paciente. Se evaluarán síntomas y signos de actividad, estado funcional, evidencias de inflamación articular, problemas mecánicos articulares, evidencia de compromiso extraarticular y lesiones radiológicas. (RECOMENDACIÓN GRADO D)

Evaluación del daño articular

Todos los pacientes requieren contar al inicio con radiografías de manos y pies en proyecciones AP y oblicuas, columna cervical AP, lateral y en flexión máxima, y radiografía de tórax. Se sugiere seguimiento radiológico anual mientras exista actividad clínica.

(RECOMENDACIÓN GRADO A Y D)

Tiempo inicio de tratamiento

Todo paciente con diagnóstico definitivo de AR deberá iniciar su tratamiento específico en un periodo de no más de 1 mes desde el momento de la confirmación del diagnóstico de AR. (RECOMENDACIÓN GRADO A)

Educación

Todo paciente con AR requiere educación de su enfermedad y tratamiento entregada en forma individual y grupal.

(RECOMENDACIÓN GRADO A)

Reposo y Ejercicio

Todo paciente con AR deberá recibir indicaciones de ejercicios, lo cual debe ser personalizado de acuerdo a las características particulares de su enfermedad.

(RECOMENDACIÓN GRADO A)

Terapia Ocupacional

Todo paciente con AR debe recibir tratamiento con terapeuta ocupacional haciendo hincapié en protección articular, así como elaboración de ortesis o férulas que puedan ser necesarias. (RECOMENDACIÓN GRADO A)

Otras modalidades terapéuticas no farmacológicas

TENS, US, termoterapia, LASER, acupuntura no han mostrado utilidad y su uso habitual en todo paciente con AR no está recomendado.

(RECOMENDACIÓN GRADO A)

Uso de analgésicos y AINEs

Los analgésicos y AINEs ofrecen una ayuda sintomática para el dolor y/o la inflamación. No deben usarse como fármaco único y no reemplazan a los FARMES. El uso de un AINE en personas con alto riesgo de eventos GI debe ir asociado al empleo de un inhibidor de la bomba de protones (alternativamente pudiera usarse un Coxib). Usar con precaución en pacientes con riesgo cardiovascular.

(RECOMENDACIÓN GRADO A Y D)

Uso de corticoides

Son útiles en el manejo del dolor y la inflamación articular. Usar en la menor dosis (< 15 mg) y por el menor tiempo posible. No deben ser usados como monoterapia y su uso requiere una confirmación previa del diagnóstico. Se debe acompañar de profilaxis de osteoporosis inducida por esteroides con calcio y vitamina D.

(RECOMENDACION GRADO A Y D)

Recomendación: tratamiento con FARMES

Los pacientes con AR deben ser tratados con FARMES, en forma individualizada para cada uno. Por relación costo/beneficio el metotrexate es casi siempre la primera elección.

(RECOMENDACIÓN GRADO A Y D)

Tratamiento con terapias biológicas (antagonistas del TNF- α)

Los agentes biológicos anti-TNF alfa deben ser usados en pacientes que han fracasado al uso adecuado de 2 o más FARMES (uno de ellos debe ser MTX o Leflunomida). Se recomienda usarlos asociados a MTX (siempre que éste no esté contraindicado) y su prescripción debe ser exclusiva de médicos reumatólogos calificados.

(RECOMENDACIÓN GRADO A Y D)

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Descripción y epidemiología de la Artritis Reumatoidea

Frecuencia de la enfermedad:

La información nacional al respecto es limitada. Sin embargo no hay razones que hagan pensar que la enfermedad en Chile tenga características epidemiológicas significativamente diferentes al resto del mundo.

Incidencia:

Algunos estudios han reportado una tendencia a la disminución en la incidencia de la enfermedad. Así, entre el año 1955 y 1994, la incidencia se habría reducido en un 50% **(1)**. Aun tomando en cuenta lo anterior, la mayoría de los estudios actuales coinciden en reportar una incidencia en hombres de entre 0.15 a 0.46 casos por 1000 personas/año, y en las mujeres de entre 0.24 a 0.88 casos por 1000 personas/año **(2)**. Si extrapolamos esas cifras a la población nacional según el censo del 2002 **(3)**, entre los hombres implicarían entre 1.700 a 5.200 nuevos casos cada año y en las mujeres entre 2.700 y 9.900 nuevos casos cada año.

Prevalencia:

Diferentes estudios en distintos países concuerdan en una prevalencia de entre 0.5 a 1% de la población **(2)**. A nivel Latino Americano diferentes estudios han estimado una prevalencia de entre 0.2 y 0.5% **(4, 5, 6)**.

El único estudio a nivel poblacional realizado en Chile estimó la prevalencia de la enfermedad en 0.46% (IC 95% 0.24 a 0.8) **(7)**. Considerando estos últimos valores y población del censo del año 2002, ello implicaría que el número de individuos con AR en Chile estaría entre 27.000 y 90.000 pacientes.

La enfermedad afecta de manera predominante a las mujeres y se ha reportado una relación de 3 y hasta 8 veces más frecuente en las mujeres que en los hombres **(8)**.

Impacto de la enfermedad:

La AR provoca diversos grados de sufrimiento, deterioro de la calidad de vida e incapacidad en quienes la padecen. Del total de los pacientes, de un 5 a 20% presentan un curso autolimitado y otro 5 a 20% presentan una forma clínica minimamente progresiva. Por tanto, entre 60 al 90% de los pacientes que padecen de una AR tienen una evolución clínica de deterioro progresivo **(9)**.

El grupo de pacientes que tienen una enfermedad más severa requieren de múltiples consultas médicas, así como también tienen hospitalizaciones más frecuentes y prolongadas **(10)**.

De aquellos pacientes que tienen trabajo remunerado al inicio de la AR, 10% de ellos deja de trabajar dentro del primer año de inicio de la enfermedad y un 50% están incapacitados después de 10 años **(11)**. En países en que se han hecho estudios de costos y del impacto económico de la enfermedad, se ha estimado que en el 82% de los pacientes la enfermedad puede ser tan costosa como la cardiopatía coronaria y en 50% de los

pacientes tan costosa como ciertas formas de cáncer. **(12)** Además de las consecuencias descritas, quienes sufren de AR tienen una mortalidad mayor que la población general, con una tasa de mortalidad estandarizada de 2.26. **(13)** Por otro lado, se ha estimado que la muerte ocurre más temprano en los pacientes con AR; así, las mujeres pierden 10 años de vida y los hombres 4 años. **(14)** En Chile se ha estimado que los años de vida perdidos por muerte prematura serían 8,1 en los hombres y 7,1 en las mujeres **(15)**

El año 1996 el MINSAL publicó los resultados de un estudio tendiente a evaluar el impacto de diferentes enfermedades a nivel de la población general. Para ello se estimó la carga de enfermedad, considerando no solo la mortalidad que ellas pudieran producir, sino también aspectos relativos a calidad de vida y funcionalidad. Empleando el método de estimación de AVISA (años de vida ajustados por discapacidad). En dicho estudio, la Artritis Reumatoide está dentro de las 15 patologías que poseen una mayor carga de enfermedad **(15)**

Considerando su alta frecuencia, su cronicidad y el significativo impacto individual y social que la enfermedad tiene, es una prioridad sanitaria establecer un plan de diagnóstico y tratamiento estandarizado de acuerdo a la mejor evidencia científica disponible, lo que permitirá optimizar el uso de los recursos y debiera minimizar el impacto personal y social de la enfermedad.

1.2 Alcance de la guía

a. Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere la guía

Definición

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica de tipo inflamatorio, de causa desconocida, que afecta primariamente las articulaciones. Sus manifestaciones son variadas y produce grados diversos de molestias y limitaciones. La artritis en general es simetría y a veces remitente. Sin embargo, si no se logra controlar produce destrucción progresiva de las articulaciones afectadas, con deformaciones asociadas. En quienes no logran un buen resultado terapéutico, provoca incapacidad músculo esquelética progresiva importante

Tipo de pacientes

La presente guía se refiere a todos los pacientes con sospecha fundada de AR del adulto, así como a quienes tengan el diagnóstico de AR del adulto confirmado.

b. Usuarios a los que está dirigida la guía

Médico, enfermera y kinesiólogo de Atención Primaria
Reumatólogos, internistas, geriatra, fisiatra, terapeutas ocupacionales, traumatólogos del nivel secundario

1.3 Declaración de intención

Esta guía no fue elaborada con la intención de establecer estándares de cuidado para pacientes individuales, los cuales sólo pueden ser determinados por profesionales competentes sobre la base de toda la información clínica respecto del caso, y están

sujetos a cambio conforme al avance del conocimiento científico, las tecnologías disponibles en cada contexto en particular, y según evolucionan los patrones de atención. En el mismo sentido, es importante hacer notar que la adherencia a las recomendaciones de la guía no aseguran un desenlace exitoso en cada paciente.

No obstante lo anterior, se recomienda que las desviaciones significativas de las recomendaciones de esta guía o de cualquier protocolo local derivado de ella sean debidamente fundadas en los registros del paciente.

En algunos casos las recomendaciones no aparecen avaladas por estudios clínicos, porque la utilidad de ciertas prácticas resulta evidente en sí misma, y nadie consideraría investigar sobre el tema o resultaría éticamente inaceptable hacerlo. Es necesario considerar que muchas prácticas actuales sobre las que no existe evidencia pueden de hecho ser ineficaces, pero otras pueden ser altamente eficaces y quizás nunca se generen pruebas científicas de su efectividad. Por lo tanto, la falta de evidencia no debe utilizarse como única justificación para limitar la utilización de un procedimiento o el aporte de recursos.

2. OBJETIVOS

Esta guía es una referencia para la atención de los pacientes con artritis reumatoidea bajo el régimen de garantías explícitas.

En ese contexto, sus objetivos son:

- Entregar recomendaciones a los médicos, kinesiólogos, terapeutas ocupacionales y enfermeras no especialistas y especialistas:
 - Sobre sospecha diagnóstica
 - Sobre la confirmación diagnóstica,
 - Tratamiento y
 - Seguimiento de los pacientes con AR.
- Mejorar la funcionalidad y calidad de vida de las personas con artritis reumatoidea

3. RECOMENDACIONES

3.1 Prevención primaria, tamizaje y sospecha diagnóstica

Prevención primaria

Aunque la causa de la AR es desconocida múltiples factores interactúan en un sujeto genéticamente susceptible. El tabaquismo es un factor de riesgo para el desarrollo de AR y posiblemente también para la gravedad de la enfermedad. La suspensión del hábito tabáquico puede ayudar a prevenir el desarrollo de la AR como fue sugerido en un estudio poblacional en EEUU.¹

Tamizaje

Se puede aplicar la evaluación funcional del adulto mayor (EFAM) en el control sano de los mayores de 65 años, que es un instrumento predictor de pérdida de funcionalidad.

Intervenciones recomendadas para sospecha diagnóstica:

El diagnóstico de la AR es eminentemente clínico. Entre los elementos más importantes a considerar destacan:

Poliartritis simétrica: la artritis que afecta a las MCFs, MTFs e IFP es uno de los hechos precoces característicos de la AR. Lamentablemente es inespecífico y puede observarse también en otras enfermedades como Lupus Eritematoso Sistémico, Artropatía Psoriática, etc, por lo que aunque es altamente sugerente, por sí sola no permite hacer el diagnóstico.

- 1) Rigidez matinal: la rigidez articular matinal (o después de periodos de reposo) es un hecho frecuente de las artropatías inflamatorias en general. Sin embargo, cuando su duración es superior a 1 hora, es altamente sugerente de AR.
- 2) Nódulos reumatoides: corresponde a nódulos subcutáneos que van de mm a centímetros de diámetro, y generalmente se ubican en las superficies de extensión de las extremidades, especialmente a nivel del antebrazo. Si bien es altamente sugerente de AR, su sensibilidad es baja y solo se ven en alrededor de un 3% de los pacientes y especialmente en etapas avanzadas de la enfermedad (cuando el diagnóstico es más obvio).
- 3) Algunas alteraciones de laboratorio: ellas se refieren a reactantes de fase aguda (sirven para monitorear actividad de la enfermedad) factor reumatoide y anticuerpos anti péptido citrulinado (anti-CCP). El Factor reumatoide está presente entre el 70 al 80% de los pacientes con AR. Sin embargo también es frecuente el Sd. De Sjogren (70%), LES (20%) y entre un 5 a 10% de la población general sana. Los anticuerpos anti-CCP, si bien son altamente específicos, su sensibilidad en pacientes con artritis indiferenciada de reciente comienzo no se conoce con exactitud, pero puede ser tan baja como el 14%. Por tanto, un resultado negativo no descarta el diagnóstico de AR. Sin embargo, un resultado positivo, hace altamente probable que el paciente tenga o desarrolle una AR. **(26)** Erosiones

¹ Criswell LA; Merlino LA; Cerhan JR et al; Mikuls TR; Mudano AS; Burma M; Folsom AR; Saag KG. Cigarette smoking and the risk of rheumatoid arthritis among postmenopausal women: results from the Iowa Women's Health Study. Am J Med 2002 Apr 15;112(6):465-71

radiológicas: son un marcador de la enfermedad y se ven en 15 a 30% de los pacientes con AR dentro del primer año de enfermedad. La frecuencia va aumentando, y ya a los 2 años casi el 90% de los pacientes las presentan. **(27)**

Con el objetivo de uniformar criterios en investigación clínica y epidemiológica se crearon “Criterios de Clasificación” de la AR **(28)**, los que son a veces aplicados equivocadamente como estrictos criterios diagnóstico:

Para afirmar que un paciente tiene una AR, debe cumplir con al menos 4 de los 7 criterios que se describen a continuación (por a lo menos 6 semanas 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 metatarsfalángicas puede no ser absolutamente simétrico.
5. Nódulos reumatoideos observados por médico.
6. Factor reumatoideo sérico positivo.
7. Alteraciones radiológicas características: erosiones u osteoporosis yuxtaarticular.

Estos criterios tienen una sensibilidad de 91% a 94%, y una especificidad de 89%. Si bien pueden ser útiles y estar presentes en ausencia aun de enfermedad erosiva y deformante, se debe insistir que no son absolutos. **(29)** Más aun, se ha estimado que hasta un 15% de pacientes con artritis persistente no cumplen con los criterios de clasificación, incluso luego de 2 años de seguimiento. **(30)**

Por lo anterior, se debe enfatizar que con frecuencia en etapas iniciales de la enfermedad, pacientes con AR no cumplen 4 criterios de clasificación y si desde el punto de vista clínico el diagnóstico parece probable, este no debiera descartarse por ese solo hecho.

Diagnóstico diferencial:

Poliartritis virales (rubéola, parvovirus B19, hepatitis B, etc)

Otras enfermedades del tejido conectivo (Lupus Eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, síndrome de sobreposición, etc)

- Artritis Reactiva
- Artritis Psoriática
- Artritis por cristales (gota, pseudogota)
- Sarcoidosis
- Artrosis erosiva
- Fibromialgia

3.2 Confirmación diagnóstica

Numerosos estudios han demostrado que se produce un daño severo e irreversible en los 2 primeros años de la enfermedad (22, 23). Por otro lado, cada vez hay mayor evidencia de que un tratamiento precoz lleva a un control más rápido de la enfermedad así como a menos daño articular. (24, 25)

Todo lo anterior hace necesario un diagnóstico y tratamiento precoces.
(RECOMENDACIÓN GRADO A)

Valor relativo de los elementos de diagnóstico

Historia clínica:

Entre los elementos clínicos mencionados para el diagnóstico de AR, hay algunos que pueden ser útiles en etapas iniciales de la enfermedad. Así, se estima que la duración de los síntomas tiene un valor predictor. Cuando ellos llevan 6 o más semanas, discrimina entre artritis autolimitada y persistente con una sensibilidad de 88% y una especificidad de 52%. (30)

Otro elemento clínico de utilidad es la duración de la rigidez matinal. En los estudios que dieron origen a los criterios de clasificación de la ACR en que se compararon pacientes con AR establecida vs. pacientes sin AR, se estimó una sensibilidad de 81% y una especificidad de 57%. (28)

Se han evaluado modelos para estimar la capacidad de discriminar entre artritis persistente y autolimitada, pero su utilidad diagnóstica y aplicabilidad en centros de atención primaria es discutible. (30)

Examen físico:

El elemento clave en el examen físico es poder determinar si la persona tiene o no artritis. La certeza de ello depende en gran medida en las habilidades del examinador. Estudios realizados con ultrasonido y resonancia nuclear magnética han demostrado sinovitis evidente que no ha sido detectada en el examen clínico. (31)

En la tabla siguiente (modificada de Visser H, 30) se presenta la utilidad diagnóstica de diferentes elementos del examen clínico.

Características diagnósticas de diferentes elementos del examen físico para discriminar artritis autolimitada de persistente

Elemento clínico	Sensibilidad %	Especificidad %
Artritis en 3 o más grupos articulares	63	73
Artritis de las articulaciones de las manos	76	56
Dolor a la compresión de MCFs	48	84
Artritis simétrica	65	63
Dolor a la compresión de articulaciones MTFs	40	84
Nódulos subcutáneos	2	99

Recomendación: Paciente con sospecha diagnóstica:

Todo paciente adulto, en que el médico no especialista tenga la sospecha fundada del diagnóstico de AR (a lo menos presencia de artritis persistente de 3 o más articulaciones, ratificada por el médico), deberá ser derivado para confirmación diagnóstica por el reumatólogo. Dicha evaluación debe ser precoz e idealmente realizada en un periodo no mayor a 90 días desde el momento de la derivación. **(RECOMENDACIÓN GRADO A)**

Recomendación: Paciente con diagnóstico confirmado:

*Una vez confirmado el diagnóstico de AR, se debe realizar una evaluación clínica general de la actividad y daño que la AR ha producido en el paciente. Para ello se evaluarán síntomas y signos de actividad, estado funcional, evidencias de inflamación articular, problemas mecánicos articulares, evidencia de compromiso extraarticular y lesiones radiológicas. **(RECOMENDACIÓN GRADO D)***

Además en la evaluación general del paciente se recomienda:

- Investigar posibles enfermedades asociadas o concomitantes,
- Factores psicosociales que pudieran dificultar o impedir el adecuado tratamiento,
- Establecer y explicar al paciente los objetivos terapéuticos a corto y mediano plazo,
- Proponer un plan de manejo general, incluyendo aspectos educativos, de apoyo psicológico, tratamiento no farmacológico, farmacológico y derivaciones, según corresponda a las necesidades del paciente.

Síntomas de actividad de la enfermedad:

- a. Presencia de dolor articular, duración de la rigidez matinal, nivel de fatiga y capacidad funcional que puede ser objetivada por cuestionarios estandarizados.
- b. Signos de actividad de la enfermedad - Examen físico
- c. Evidencias objetivas de articulaciones inflamadas y/o dolorosas.
- d. Problemas mecánicos articulares: pérdida de movilidad, crujidos articulares, inestabilidad, alteraciones del alineamiento y/o deformidad.
- e. Manifestaciones extraarticulares: Síndrome de Sjögren, enfermedad pulmonar difusa, pleuritis, nódulos reumatoideos, manifestaciones oculares, pericarditis, vasculitis cutáneas, manifestaciones neurológicas.

Exámenes requeridos:

- VHS y/o PCR
- Factor reumatoideo (FR)
- Anticuerpo anti Péptido Citrulinado Cíclico (anti CCP)
- Hemograma
- Glicemia
- Creatininemia, exámenes de función hepática (AST, ALT, fosfatasas alcalinas), orina completa. La evaluación de la función renal y hepática es necesaria ya que muchos fármacos antirreumáticos pueden tener toxicidad renal o hepática y pueden estar contraindicados si hay deterioro de estos órganos.
- Análisis de líquido sinovial ante duda diagnóstica. **(32)**

Estos exámenes se consideran los mínimos requeridos; sin embargo, se podrán realizar otros que el médico tratante considere necesarios de acuerdo a su juicio clínico

2. Evaluación del daño articular en la AR

El curso o evolución de la AR es variable, pero la gran mayoría tienen un curso progresivo con destrucción de las articulaciones comprometidas. Diferentes estudios han demostrado que pacientes con AR poliarticular activa, y con FR (+) tienen más de un 70% de probabilidad de desarrollar erosiones dentro de los dos primeros años de enfermedad. (33, 34)

Por ello, la evaluación del daño articular es un elemento de importancia en el diagnóstico, pronóstico y evolución de la enfermedad. El daño o destrucción articular puede ser evaluada:

- a) clínicamente: por reducción en el rango de movilidad articular, inestabilidad articular, mal alineamiento, subluxación, crujido secundario a pérdida de cartilago articular (en general son alteraciones más bien tardías), o
- b) radiológicamente: osteopenia yuxtaarticular, pérdida del espacio articular, erosiones, desarrollo de subluxaciones. (35)

Recomendación: *Todo paciente con el diagnóstico de AR confirmado deberá tener a lo menos radiografías de manos y pies en proyecciones AP y oblicuas, columna cervical AP, lateral y en flexión máxima, y radiografía de tórax. (Radiografías con otras proyecciones o de otras articulaciones específicas pueden ser necesarias dependiendo el paciente en particular). Durante el seguimiento y control del paciente, se debieran repetir las radiografías de las articulaciones comprometidas a lo menos 1 vez por año mientras existan evidencias de actividad de la enfermedad. (RECOMENDACIÓN GRADO A Y D)*

Factores pronósticos

La elección de la opción de tratamiento para el paciente individual requiere de una evaluación del pronóstico. Los siguientes son índices de mal pronóstico:

1. Edad de inicio (< 20 años y >75 años)
2. Mala capacidad funcional inicial
3. Nódulos reumatoideos
4. Títulos de FR elevados
5. VHS y/o PCR persistentemente elevados
6. Inflamación de más de 20 articulaciones
7. Compromiso extraarticular, como síndrome de Sjogren, epiescleritis o escleritis, enfermedad pulmonar intersticial, compromiso pericárdico, vasculitis sistémica, síndrome de Felty.
8. Presencia de erosiones (radiografías de manos y/o pies dentro de los dos primeros años de enfermedad).
9. Marcadores genéticos. Alelos HLA-DRB1 (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. **(36)**

Diversos estudios han demostrado que el tratamiento con FARMES en pacientes con AR de reciente comienzo puede alterar favorablemente el curso de la enfermedad (**37, 38, 39**), particularmente en aquellos con factores de mal pronóstico. Por ello, un tratamiento agresivo debiera iniciarse tan pronto como el diagnóstico se ha establecido.

Recomendación: *Todo paciente con diagnóstico definitivo de AR deberá iniciar su tratamiento específico en un periodo de no más de 1 mes desde el momento de la confirmación del diagnóstico de AR. (RECOMENDACIÓN GRADO A)*

3.3 Tratamiento de la Artritis Reumatoidea

Considerando que no existen maniobras que permitan prevenir la aparición de la AR, los objetivos del adecuado manejo de la AR son el poder realizar un diagnóstico precoz e iniciar una terapia efectiva lo antes posible. Con ello se pretende aliviar las molestias, mantener una función normal y prevenir o minimizar el daño estructural. La meta terapéutica debiera ser la remisión de la enfermedad y si ello no es posible, intentar el mínimo grado de inflamación posible. **(40)** Para el logro de estos objetivos terapéuticos se requiere el uso coordinado y juicioso de diferentes opciones terapéuticas, tanto farmacológicas, como no farmacológicas.

3.3.1 Tratamiento no farmacológico de la AR

Educación:

Considerando que en la mayoría de los casos se trata de una enfermedad crónica, un aspecto importante es que el paciente acepte su enfermedad, aprenda a vivir con ella y se transforme en un colaborador activo en su tratamiento y la toma de decisiones. Cuando el tratamiento no logra un completo control de la enfermedad es frecuente que los pacientes tengan problemas emocionales; por ello, el rol del equipo de salud educando al paciente y su grupo familiar así como dando apoyo durante el proceso de la enfermedad, son primordiales. (41) El año 2003 se publicó un Meta-análisis sobre los efectos de las intervenciones educativas. (42) De acuerdo a sus resultados, la educación y consejo de los pacientes, si bien tiene un efecto pequeño, es beneficiosa en cuanto a reducir el dolor y la discapacidad asociada a la enfermedad. Otro meta-análisis más reciente concluyó también que los programas de educación tienen un efecto pequeño y a corto plazo en resultados como la discapacidad, recuento articular, evaluación global por el paciente, estado psicológico y depresión. (43) Por otro lado, no existen efectos negativos de la educación.

Recomendación: *Todo paciente con AR debe recibir educación apropiada respecto de su enfermedad y los fármacos de uso habitual. Ello podrá ser realizado en forma individual o grupal, por médicos, enfermeras u otros profesionales de la salud con la capacitación adecuada. (RECOMENDACIÓN GRADO A)*

Reposo y Ejercicio:

Además del dolor y limitación que generan articulaciones inflamadas, la AR provoca fatiga. Por ello, el considerar periodos de reposo de las articulaciones inflamadas, así como reposo de cuerpo en general, son beneficiosos.

El dolor y la inflamación llevan al paciente a reducir su nivel de actividad y ello a su vez conduce a una mayor pérdida de la movilidad, contracturas y atrofia muscular. Se ha demostrado que ejercicios para fortalecer la musculatura (ya sea isotónicos, isométricos o isokinéticos) realizados 1 o 2 veces por semana mejoran la funcionalidad. **(44)**

Una revisión sistemática (RS) de 30 ensayos aleatorizados evaluó el efecto de terapia con ejercicios dinámicos en mejorar la movilidad articular, fuerza muscular, capacidad aeróbica y funcionalidad diaria en pacientes con AR. Paralelamente se evaluó la ocurrencia de efectos indeseables. Los diferentes estudios mostraron un beneficio en

aumentar la capacidad aeróbica y fuerza muscular, sin que se observaran efectos adversos (aumento del dolor o de la actividad de la enfermedad). **(45)**

Un aspecto importante se relaciona con la intensidad del ejercicio. Estudios recientes han presentado resultados que deben considerarse al planificar la terapia. Un estudio que comparó los efectos de un programa de ejercicios intensos 2 veces por semana con tratamiento tradicional por fisioterapeuta, no demostró diferencias en el número de articulaciones dañadas, pero la progresión del daño articular (medido por el índice de Larsen) fue menor en los pacientes que realizaron el ejercicio intensivo. **(46)** Otro estudio reciente reporta que si bien ejercicios de alta intensidad no producen mayor daño sobre articulaciones previamente sanas o con poco daño, si pueden acelerar el daño radiológico en aquellas articulaciones que ya tienen un daño previo significativo. **(47)**

Por ello se recomienda seleccionar el tipo de actividades a realizar, y las articulaciones que ello va a considerar, prefiriendo ejercicios de bajo impacto y realizar acondicionamiento muscular previo a actividades más vigorosas. Se sugiere también incluir ejercicios de flexibilidad y de rango articular, como componentes claves de ejercicios. Por otro lado es importante reducir la carga de peso sobre la articulación, lo que entre otros se logra con reducción de peso corporal, al realizar ejercicios en piscina temperada. Es también importante seleccionar el calzado que reduzca al máximo el impacto en actividades que soportan peso corporal, así como evaluar ortesis rígidas/semi-rígidas para corrección biomecánica a nivel de rodillas y tobillos. Finalmente, también es importante 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.

Recomendación: *Todo paciente con AR deberá recibir indicaciones de ejercicios, lo cual debe ser personalizado de acuerdo a las características particulares de su enfermedad.*
(RECOMENDACIÓN GRADO A)

Terapia ocupacional:

Una revisión sobre terapia ocupacional en el tratamiento de la AR identificó 38 estudios relevantes. De acuerdo a la evaluación de los resultados combinados, se puede concluir que existe sólida evidencia respecto de la eficacia de la “instrucción sobre protección articular”, con un beneficio absoluto de entre 17.5 y 22.5 sobre un beneficio relativo de 100%.

Por otro lado, existe una evidencia limitada en cuanto a que la terapia ocupacional general mejora la capacidad funcional (beneficio absoluto 8.7, beneficio relativo de 20%). Hubo también algunas evidencias respecto de la utilidad del uso de férulas en cuanto a disminuir el dolor (beneficio absoluto de 1.0, beneficio relativo de 19%). **(48)**

Basado en los resultados descritos, se puede concluir que la terapia ocupacional tiene efectos positivos en la capacidad funcional de los pacientes con AR

Recomendación: *Todo paciente con AR debe tener acceso a sesiones anuales de tratamiento con terapeuta ocupacional. En ellas se debieran reforzar aspectos educativos de protección articular, así como elaboración de ortesis o férulas que puedan ser necesarias.*
(RECOMENDACIÓN GRADO A)

Otras modalidades no farmacológicas

Acupuntura: Una revisión sistemática de 2 ensayos clínicos aleatorizados (EnCAs) no demostró beneficios significativos con la acupuntura y con electro acupuntura, por lo que no hay respaldo para recomendar el uso de la acupuntura como parte de un programa de manejo habitual de la AR.

Estimulación Eléctrica Transcutánea (TENS):

Un Meta-análisis que incluyó 3 EnCAs evaluó la utilidad de 2 formas de aplicación del TENS: de tipo convencional (TENS-C) y de tipo acupuntura (TENS-A). Sus resultados son contradictorios. Comparado con placebo, el TENS-A (pero no el TENS-C) reduce la intensidad del dolor y mejora la potencia muscular. Por otro lado, el TENS-C tiene una mejor evaluación global por el paciente que el TENS-A. **(50)**

De acuerdo a la información disponible, no existe un respaldo concluyente que haga recomendable la inclusión de esta opción terapéutica en todo paciente con AR.

Termoterapia:

La Termoterapia, entendida como el uso de calor o frío superficial es frecuentemente usada como tratamiento coadyuvante en padecimientos músculo esqueléticos. Un meta-análisis evaluó el beneficio de diferentes opciones de termoterapia en pacientes adultos con AR **(51)** incluyendo 7 EnCAs con un total de 328 pacientes. No se observaron efectos significativos de las aplicaciones de calor o frío en medidas de evaluación objetiva de la enfermedad, como inflamación articular, uso de medicamentos, rango de movilidad, fuerza para empuñar y función de la mano. Tampoco se observaron efectos perjudiciales de la terapia. Algunos de los estudios que usaron baños de parafina mostraron un pequeño beneficio, en particular cuando ello es asociado a ejercicio. Considerando su beneficio marginal, el respaldo para su uso es limitado.

Ultrasonido:

Diferentes estudios demuestran los efectos fisiológicos y potencial acción anti-inflamatoria del ultrasonido. **(52)** Sin embargo, su real utilidad en pacientes con AR no ha sido demostrada. Un meta-análisis reciente **(53)** evaluó 2 estudios con un total de 80 pacientes. De acuerdo a sus resultados, el US aumentó la fuerza para empuñar, la flexión dorsal de la muñeca, redujo la duración de la rigidez matinal, el número de articulaciones dolorosas e inflamadas. Si bien los efectos beneficiosos parecen reales, los resultados deben ser vistos con cautela por el reducido número de estudios y sujetos involucrados, así como a la pobre calidad metodológica de los estudios.

LASER (Terapia con láser de baja intensidad - Low level laser therapy – LLLT): Una revisión sistemática combinó los resultados de 5 EnCAs. Comparado con placebo, el LLLT redujo el dolor en 70%, disminuyó la rigidez matinal 27.5 minutos (IC 95%: 2.9 a 52 minutos) y aumentó la flexibilidad de la mano en 1.3 cm. (IC 95%: 0.8 a 1.7 cm.). Otros resultados, como la evaluación funcional, rango de movilidad e inflamación no fueron diferentes entre los grupos. Tampoco se observó diferencias en subgrupos según dosis de láser, longitud de onda, sitio de aplicación o duración del tratamiento. **(54)** De acuerdo a lo anterior, esta modalidad terapéutica pudiera reducir el dolor y rigidez matinal a corto plazo, pero su efecto es pequeño.

Recomendación: La evidencia respecto de la real utilidad de estas opciones no farmacológicas adicionales es escasa y muchas veces contradictoria. Por lo anterior, de acuerdo a la información actual, su uso habitual en todo paciente con AR no estaría recomendado.

(RECOMENDACIÓN GRADO A)

3.3.2 Tratamiento Farmacológico de la AR

Analgésicos:

Los analgésicos puros así como los opiodes son fármacos que tienen un rol coadyuvante en el manejo del dolor de los pacientes con AR. No tienen un efecto específico sobre la enfermedad por lo que nunca deben usarse como monoterapia. De los analgésicos simples, el paracetamol y el metamizol pueden ser usados considerando las características individuales de los pacientes. Los opiodes más comúnmente usados, solos o asociados con el paracetamol, son la codeína y el tramadol.

Antiinflamatorios no esteroideos (aines):

Los AINEs son de uso habitual en el tratamiento de la AR, ya sea como una ayuda sintomática mientras se realiza y confirma el diagnóstico, o durante el tratamiento de mantención como coadyuvantes en el manejo del dolor y la inflamación. Es importante señalar que ellos no alteran el curso de la enfermedad, por lo que no deben usarse como tratamiento único y nunca sustituyen a los FARMES.

Diferentes estudios han evaluado el beneficio comparativo del paracetamol con los AINEs. En una RS que incluyó 4 estudios de cross-over los AINEs fueron preferidos por los pacientes o el investigador más frecuentemente que el paracetamol. En el estudio con mayor tamaño de muestra, 37% de los pacientes prefirieron el ibuprofeno y 13% el paracetamol. **(55)**

Los diferentes AINEs tienen eficacias similares en cuanto al alivio del dolor y la inflamación articular que presentan los pacientes con AR. Si bien son eficaces, múltiples estudios han demostrado que su uso se asocia a un mayor riesgo de sufrir eventos gastrointestinales (GI), que van desde síntomas menores a eventos serios (ulceras, perforaciones y sangramiento) con mortalidad asociada. **(56)**

Se consideran factores de mayor riesgo para presentar eventos GI serios la edad > 65 años, historia de úlcera péptica previa, historia de sangramiento GI, o enfermedad cardiovascular. Los pacientes con AR con 1 factor de riesgo tienen aproximadamente un riesgo de 1% de tener un evento serio (perforación, úlcera o sangramiento) en 6 meses. Si tienen los 4 factores, el riesgo aumenta a 9% en 6 meses. **(57)**

Este perfil de eventos adversos ha llevado a buscar alternativas de prevención. Así se ha demostrado que los antagonistas de los receptores H2 no son efectivos, mientras que el uso del AINE junto a un inhibidor de la bomba de protones reduce el riesgo de presentar úlceras endoscópicas o sintomáticas. **(58)**

La mejor comprensión de los mecanismos de acción de los AINEs ha permitido la búsqueda de nuevos antiinflamatorios que actúen de manera más específica sobre los

mediadores de la inflamación. En los últimos años ha aparecido un nuevo grupo de antiinflamatorios que inhiben selectivamente la COX 2 y se han denominado como COXIBs.

Actualmente en Chile solo esta autorizado para el uso crónico el celecoxib. Su eficacia y seguridad ha sido evaluada en numerosos EnCAs y algunas RS. En ellas (59) se ha demostrado que celecoxib es absolutamente comparable a la de los otros AINEs, y que la diferencia fundamental está en su seguridad GI. La tasa de abandonos debidos a EA GI fue 46% mas baja en los tratados con celecoxib (IC 95% 29 a 58%, con un NNT de 35 para 3 meses de tratamiento). Por otro lado, la incidencia de ulceras detectadas por endoscopia fue 71% mas baja (IC 95% 59 a 79%, con NNT de 6 a los 3 meses). Esta mayor seguridad GI se vio significativamente disminuida en aquellos pacientes que usaban concomitantemente aspirina en dosis de protección cardiovascular.

Un aspecto aun en discusión es la seguridad cardiovascular de los Coxibs. (60) Diferentes estudios han mostrado que se asocian a un riesgo similar de eventos cardiovasculares que los AINEs tradicionales, por lo que su uso debiera evitarse o ser particularmente cuidadoso en pacientes de mayor riesgo cardiovascular (ancianos, hipertensos, insuficiencia cardiaca, polimedicados, creatinina elevada, etc).

Recomendación: Los analgésicos, opiodes, AINEs y Coxibs son medicamentos que ofrecen una ayuda sintomática para el dolor y/o la inflamación. No deben usarse como fármaco único y no reemplazan a los FARMES. El uso de un AINE en personas con alto riesgo de eventos GI debe ir asociado al empleo de un inhibidor de la bomba de protones (alternativamente pudiera usarse un Coxib). El uso de AINEs o Coxibs en pacientes con alto riesgo de problemas cardiovasculares, en lo posible, debe evitarse; en caso de ser absolutamente necesario usarlos, se deben usar con particular precaución.
(RECOMENDACIÓN GRADO A Y D)

Diferentes tipos de AINEs y dosis recomendadas en pacientes con AR

No selectivo		Cox2 selectivo		Cox2 específico	
AINE	Dosis diaria	AINE	Dosis diaria	AINE	Dosis diaria
Diclofenaco	150 mg	Nimesulida	100 a 200 mg	Celecoxib	100 a 200 mg
Ibuprofeno	1200 a 2400 mg	Meloxicam	7.5 a 15 mg		
Indometacina	75 a 150 mg				
Ketoprofeno	150 a 200 mg				
Naproxeno	500 a 1000 mg				
Piroxicam	10 a 20 mg				

Corticoesteroides

Los corticoides tienen acciones analgésicas y antiinflamatorias comprobadas en la AR. Sin embargo, sus múltiples efectos colaterales hacen recomendable su uso por el menor tiempo posible y en la menor dosis posible (<10 mg/día).

Su eficacia en pacientes con AR ha sido evaluada en 2 RS de la literatura. En una de ellas se evaluó el uso intermitente, y de acuerdo a sus resultados, se pudo observar que la prednisona/prednisolona es superior al placebo en cuanto a sensibilidad articular, dolor, fuerza al empuñar. El corticoide también tuvo mayor efecto que los AINEs sobre la sensibilidad articular y el dolor, mientras que no hubo diferencias significativas sobre la

fuerza al empuñar. (61) Por tanto, la prednisona en dosis no mayores a 15 mg/día, puede ser usada de manera intermitente en pacientes con AR, particularmente en aquellos en quienes la enfermedad no puede ser controlada por otros medios.

Otra RS analizó la efectividad de los corticoides por tiempo moderado. Los corticoides fueron significativamente mas efectivos que el placebo en 4 de los 6 resultados evaluados: diferencia promedio estandarizada para numero de articulaciones sensibles, articulaciones hinchadas, dolor, y estado funcional. Los resultados para VHS y fuerza al empuñar no diferencias significativas. Un estudio comparo prednisona con aspirina y no hubo diferencias para la VHS o sensibilidad articular. Otro estudio comparando la prednisona con cloroquina tampoco encontró diferencias significativas en sus efectos. (62)

Basado en estos resultados, el uso de prednisona por tiempo moderado en AR es mejor que el placebo y similar a la aspirina y cloroquina. Otro uso frecuente de los corticoides en pacientes con AR es por vía intra-articular. Si bien la evidencia es limitada, existen EnCAs que respaldan su utilidad como coadyuvantes en crisis de inflamación articular. (63, 64)

El uso de corticoides se asocia a varios posibles eventos adversos. Entre ellos, la perdida acelerada de masa ósea es de particular preocupación. La evidencia actual avala el uso de suplementacion con calcio y vitamina D para prevenir la aparición de osteoporosis inducida por corticoides. (65)

Recomendación: Los corticoides orales son efectivos para el manejo del dolor y la inflamación articular. Deben ser usados en la menor dosis posible (idealmente < 15 mg) por el menor tiempo posible. No deben ser usados como monoterapia. Su uso requiere una confirmación previa del diagnóstico.

Todo paciente que reciba corticoides debe tener profilaxis de osteoporosis inducida por esteroides con calcio y vitamina D.
(RECOMENDACION GRADO A Y D)

Equivalencia de esteroides:

Prednisona	Metilprednisolona	Hidrocortisona	Betametasona	Dexametasona	Deflazacort
5 mg	4 mg	20 mg	0.75 mg	0.75 mg	6 mg

Fármacos modificadores de la enfermedad (FARMES)

Se definen como tales aquellos farmacos que son capaces de prevenir o al menos reducir el daño articular producido por la enfermedad, y de esa manera preservar al máximo la articulación y la función articular. Si bien aun se estudia la mejor opción terapéutica, es un hecho establecido que el tratamiento adecuado de la AR requiere del uso precoz de FARMES, lo cual es avalado por múltiples ensayos clínicos y algunas revisiones sistemáticas. (66)

Además del beneficio clínico, existe sólida evidencia en cuanto a la capacidad de reducir el daño radiológico articular. Una revisión sistemática evaluó el efecto sobre el daño radiológico de diversos FARMES comparados con placebo. En 25 estudios incluidos con 3907 pacientes, se confirmó evidencia suficiente que infliximab, ciclosporina,

sulfasalazina, leflunomida, metotrexato, oro parenteral, corticosteroides, y anakinra tenía un efecto pequeño a moderado en reducir el daño radiológico. (67)

El fracaso de un FARME en particular pudiera implicar el uso de un FARME diferente o una combinación de FARMES. Como no existe consenso respecto de la mejor opción y ello depende en parte de las características clínicas de la enfermedad en el paciente individual, las decisiones deben ser tomadas de acuerdo al juicio clínico del médico tratante.

La decisión de cuál FARME usar fue evaluada de manera estructurada por un grupo de expertos de la Sociedad Francesa de Reumatología, quienes realizaron un consenso estructurado usando escenarios clínicos de pacientes con diferentes niveles de severidad y actividad de la enfermedad. La pregunta a responder fue “¿cuál es la monoterapia de elección para pacientes con artritis temprana nunca tratados con FARMES?”, y se les solicitaba elegir las 2 mejores opciones para cada situación. En la mayoría de las situaciones la primera elección fue el metotrexato, seguido de cerca por la Leflunomida, especialmente cuando ya había evidencias de daño al inicio. La sulfasalazina fue recomendada solo en aquellas situaciones sin daño estructural y cuando la actividad era baja o moderada. En aquellas situaciones de menor severidad (sin daño estructural, factor reumatoideo negativo y bajo nivel de actividad) el fármaco de elección fue la hidroxicloroquina. En el otro extremo del espectro, cuando había daño estructural, factor reumatoideo positivo y la actividad de la enfermedad era alta, el metotrexato fue la primera elección, seguido por un fármaco anti-TNF alfa. (68)

Metotrexato

Por sus características de eficacia, seguridad razonable y bajo costo, el metotrexato (MTX) es la droga de elección para iniciar el tratamiento con FARMES, siempre que no existan razones que la contraindiquen.

Se administra en toma única semanal, en dosis inicial habitualmente entre 7,5 y 10 mg., aumentándose la dosis según respuesta y tolerancia hasta 25 mg. Por semana. Su efecto se empieza a manifestar entre 6 a 10 semanas de iniciado el tratamiento.

Su eficacia y seguridad fue evaluada en un meta-análisis que analizó 5 EnCAs que comparaban MTX con placebo (PLA). (69) El análisis de los estudios combinados concluyó un beneficio estadísticamente significativo para todas las variables analizadas (dolor, número de articulaciones dolorosas e hinchadas, evaluación global por el paciente y el médico, estado funcional) excepto la VHS. En este estudio no hubo diferencias en el número total de abandonos, aunque los pacientes tratados con MTX tuvieron 3 veces más probabilidades de discontinuar el tratamiento debido a reacciones adversas (22% vs 7% - OR 3.47) mientras que fue 4 veces menos probable que abandonaran por falta de respuesta (OR 0.22).

La mayoría de los efectos adversos del MTX se asocian a su actividad antifolatos, pero los efectos adversos serios son poco frecuentes. Seguimientos a largo plazo han reportado que hasta 80% de los pacientes presentan algún EA asociado a la droga y que hasta 30% de ellos abandonan el tratamiento por el EA. Los potenciales problemas hepáticos y hematológicos justifican el chequeo de laboratorio regular para su detección precoz y minimizar riesgo de EA serios. (70) Como una forma de prevenir efectos adversos

importantes por el MTX, se recomienda que todos los pacientes tratados reciban suplementación con ácido fólico 1 mg/día. **(71, 72)**

Leflunomida

Una RS reciente (73) evaluó el beneficio y seguridad de la Leflunomida comparado con placebo, MTX y SSZ. Usando los criterios ACR20 hubo una diferencia absoluta de mejoría de 28% (IC 95%: 21 - 35%) en favor de la leflunomida comparado con placebo. Además del beneficio clínico, hubo evidencias de menor daño radiológico a los 6 y 12 meses de tratamiento. La eficacia clínica comparativa de la LFM fue similar al MTX y SSZ.

En cuanto a seguridad, los pacientes tratados con LFM tuvieron 10% más de abandonos por eventos adversos que los tratados con placebo. Los eventos adversos más importantes fueron síntomas GI, elevación de las pruebas hepáticas, alopecia e infecciones. En general, los abandonos por eventos adversos no fueron diferentes a los producidos por MTX o SSZ.

Hidroxicloroquina (HCQ)

Los antimaláricos han sido usados en el tratamiento de la AR por muchos años. Su eficacia y toxicidad a corto plazo fue evaluada en una revisión sistemática que incorporó 4 EnCAs y EnCCs, y en la que se observó un beneficio significativo para varios de los resultados de interés. También hubo beneficio significativo con la VHS. Los abandonos fueron más frecuentes en los tratados con placebo, la mayoría por falta de eficacia. No hubo diferencias en los abandonos debido a EA. De acuerdo a lo anterior, si bien la magnitud de la eficacia de la HCQ es moderada, sus pocos EA la hacen una opción terapéutica valiosa.

Sulfasalazina

La Sulfasalazina es un FARME ampliamente usado en países Europeos. En un meta-análisis de 6 EnCAs, la SSZ tuvo un efecto significativo sobre el número de articulaciones sensibles e inflamadas, el dolor y la VHS. Los abandonos por eventos adversos fueron significativamente mayores en el grupo con SSZ (OR=3.0). Los pacientes que tomaban placebo tuvieron 4 veces más posibilidades de ser discontinuados por falta de eficacia que los que tomaban SSZ. Según esos resultados, la SSZ tiene un beneficio clínico y estadísticamente significativo. No se conoce con claridad su posible efecto sobre la calidad de vida y la progresión radiológica, pero parecieran ser modestos. **(EVIDENCIA GRADO A)**

Un meta-análisis posterior en pacientes con AR, en que se usó SSZ en dosis promedio de 2 gr/día y con una duración promedio de 36 semanas, mostró que comparado con PLA, la SSZ fue superior en cuanto a mejoría en la VHS, duración de la rigidez matinal, evaluación del dolor, índice articular, número de articulaciones dolorosas y evaluación global por el paciente. Los abandonos por falta de eficacia fueron significativamente más en el grupo con PLA, mientras que los abandonos por eventos adversos fueron más en los que recibían SSZ (24% vs 7%).

Comparada con la HCQ, la SSZ tuvo menos abandonos por falta de eficacia, y tuvo mejores resultados en cuanto a mejoría en la VHS y la duración de la rigidez matinal. Al comparar SSZ con sales de oro, si bien los abandonos por eventos adversos fueron menos con SSZ, los abandonos por falta de eficacia fueron algo mayores con SSZ.

Por tanto, de manera similar al meta-análisis anterior, la efectividad de la SSZ queda demostrada. **(76)**

Sin embargo, si bien la evidencia confirma que este fármaco es eficaz, su beneficio comparativo puede ser valorado en otro meta-análisis que comparó los abandonos de tratamiento debidos a falta de eficacia. Considerando 110 estudios, se demostró que a un seguimiento promedio de 60 meses, un 47% para los tratados con SSZ dejaban la terapia por falta de eficacia, comparado con 27% para las sales de oro y 25% para el MTX. **(77)**

Sales de oro

Un meta-análisis de 4 EnCAs, demostró un beneficio estadísticamente significativo del oro inyectable vs placebo. También se observaron diferencias estadísticamente significativas para la VHS, así como la evaluación global por el paciente y el medico. De los tratados, 22% abandonaron por toxicidad vs 4% de los controles (78) (EVIDENCIA GRADO A)

Azatioprina

La azatioprina es un inmunosupresor usado frecuentemente en patologías reumatológicas. Se considera en general que tiene más riesgos asociados que otras opciones de tratamiento por lo que en general se le usa solo en casos de AR severa. Sus efectos a corto plazo fueron evaluados en una revisión sistemática que incluyó a todos los EnCAs y EnCCs publicados hasta Agosto del 2000 en que se comparara azatioprina con placebo. (79) Se observó un beneficio estadísticamente significativo para los tratados con azatioprina en cuanto al número de articulaciones sensibles. Los abandonos por EA fueron mayores en el grupo de los tratados con azatioprina OR=4.56 (IC95% 1.16, 17.85). Si bien esta evidencia apoya la eficacia, se basa en pocos estudios, con pocos pacientes, lo que asociado a un perfil de EA importantes hacen que no sea un fármaco recomendable por sobre otros FARMES.

Ciclosporina

Una revisión sistemática de EnCAs que comparaban el fármaco con placebo encontró una disminución significativa en el número de articulaciones sensibles e hinchadas en los tratados con ciclosporina. También hubo beneficios significativos respecto del dolor e índice funcional. Los efectos adversos fueron mayores en los tratados con ciclosporina.

Ciclofosfamida

Los efectos a corto plazo de la ciclofosfamida fueron evaluados en una revisión sistemática que incluyó EnCAs y EnCCs que comparaban ciclofosfamida vs placebo o drogas activas. (81) Al comparar con placebo, se observó un beneficio estadísticamente significativo en el número de articulaciones sensibles y dolorosas. Uno de los estudios reportó datos sobre desarrollo de nuevas erosiones: el OR para ciclofosfamida vs placebo fue de 0.17 (IC 95% 0.05 to 0.57). Los tratados con placebo eran 6 veces más probable que abandonaran por falta de eficacia que los tratados con ciclofosfamida. Los abandonos por EA fueron mayores en los tratados con ciclofosfamida (OR=2.9), siendo los más frecuentes cistitis hemorrágica, náuseas, vómitos, leucopenia, trombocitopenia, alopecia, amenorrea e infecciones por herpes zoster. De acuerdo a esta revisión su eficacia puede ser similar a los antimaláricos o SSZ, pero menos efectiva que MTX. Considerando su mayor tasa de EA hace que su relación beneficio/riesgos sea limitada y por tanto su uso excepcional.

Recomendación: Los pacientes con AR deben ser tratados con FARMES. El medicamento específico (o combinación de FARMES) a usar dependerá de las características que tenga la enfermedad en el paciente individual. Considerando la eficacia, seguridad y costos, en la mayoría de los casos el metotrexato es la primera elección.

(RECOMENDACIÓN GRADO A y D)

Fármacos Modificadores de la Enfermedad utilizados en la AR

Fármaco	Dosis	EA	Embarazo	Seguimiento
Metotrexato	7.5-25 mg dosis única semanal	Toxicidad hepática, médula ósea, neumonitis, mucositis, GI	Contraindicado	Hemograma, transaminasas
Leflunomida	100 mg/d por 3 días (dosis carga), 20 mg/d (mantención)	Toxicidad hepática, médula ósea, GI	Contraindicado	Hemograma, transaminasas
Antimaláricos	Hidroxicloroquina 200-400 mg/ hasta 6.5 mg/kg/d Cloroquina 250 mg/día hasta 5 mg/kg/d	Toxicidad ocular, GI, hiperpigmentación, miopatía	Precaución	Evaluación oftalmológica basal y posteriormente anual
Sulfasalazina	500 mg/d incrementando a un máximo de 3 g/d	Citopenias, GI, hepática, rash, oligospermia	Precaución	Hemograma, función hepática
Sales de oro	50 mg/sem IM	Toxicidad médula ósea, síndrome nefrótico, cutánea	Precaución	Hemograma, examen de orina
Azatioprina	50-100 mg/d, dosis máxima 2.5 mg/kg/d	Toxicidad médula ósea, hepática, pancreatitis, hipersensibilidad, infecciones	Precaución	Hemograma, pruebas hepáticas
Ciclosporina A	2.5-5 mg/kg/d	HTA, hirsutismo, GI, infecciones oportunistas	Contraindicado	Hemograma, creatinina,

EA: efectos adversos; GI: gastrointestinal; HTA: hipertensión arterial

Agentes biológicos

A pesar del uso adecuado de FARMES e incluso a veces de la combinación de FARMES, en algunos pacientes la AR no logra ser controlada y continua produciendo dolor, inflamación, daño anatómico y deterioro en la calidad de vida. Un nuevo grupo de agentes que ha demostrado poderosos efectos sobre los mecanismos de inflamación y daño de la AR son los denominados agentes biológicos. Entre estos se cuentan aquellos que actúan sobre el factor de necrosis tumoral alfa (por diferentes mecanismos) y se les denomina en conjunto anti-TNF alfa. De ellos existe evidencia concluyente en cuanto a su eficacia y seguridad, lo que se describe a continuación.

Infliximab

Este fármaco corresponde a un anticuerpo quimérico (mezcla ratón/humano), que se une a las formas solubles y de transmembrana del TNF alfa, lo que impide que este último se una a sus receptores. Una RS que incluyó estudios en los que se comparó infliximab 1, 3, 5 o 10 mg/Kg. con metotrexato (MTX) vs MTX solo, o sin MTX vs placebo, con duración mínima de 6 meses (82). A los 6 meses de tratamiento, todos los tratados con Infliximab tenían mejores tasas de respuesta ACR 20, 50 y 70 que los controles. El total de abandonos así como los abandonos por falta de eficacia fueron menores en los tratados con Infliximab. Los abandonos por eventos adversos u otras razones fueron similares en los que recibieron Infliximab y los controles. Por otro lado, también hubo evidencia de menor deterioro radiológico e incluso mejoría en el daño, en los tratados con Infliximab. De acuerdo a la información disponible, la dosis habitual recomendada es de 3 mg/Kg al inicio del tratamiento, semana 2 y 6, continuando luego con infusiones cada 8 semanas.

Etanercept

Este agente biológico corresponde a una proteína de fusión.

Una RS incorporó de EnCAs que compararon: 1) etanercept (10 mg o 25 mg 2 veces a la semana) con metotrexato (MTX) vs MTX solo 2) etanercept vs MTX, o 3) etanercept vs placebo. A los 6 meses, los índices de respuesta ACR 20, ACR 50 y ACR 70 tuvieron una diferencia estadísticamente significativa y clínicamente importante con etanercept 25 mg sbc/2 veces por semana. De los tratados etanercept 64% lograron una respuesta ACR 20 vs 15% de los controles. ACR 70 fue logrado por 15% de los tratados con etanercept vs 1% de los controles (NNT 7). También hubo beneficios objetivos sobre el daño articular. De los tratados con Etanercept 72% no tuvo progresión del daño vs 60% de los tratados con MTX. (83)

Adalimumab

Corresponde a un anticuerpo monoclonal humano que se une al TNF alfa. Se administra por vía subcutánea en dosis de 40 mg cada 2 semanas. Una RS de EnCAs analizó 2 comparaciones principales:

- 1) adalimumab subcutáneo (sbc) + metotrexato (o FARMES) versus placebo sbc + metotrexato (o FARMES).
- 2) adalimumab sbc en monoterapia versus placebo sbc.

Para la comparación 1, usando adalimumab 40 mg cada 2 semanas, a las 52 semanas de tratamiento los RRs (IC95%) de tener respuesta ACR 20, 50, y 70 fueron 2.46 (1.87-3.22), 4.37 (2.77-6.91), y 5.15 (2.60-10.22) respectivamente. Tanto adalimumab 40 mg cada 2 semanas, como 20 mg semanal mostraron una disminución significativa de la progresión del daño radiológico. La mayoría de los estudios usaban MTX como FARME asociado. EL adalimumab como monoterapia también fue efectivo, pero el tamaño del efecto fue menor que cuando se usó con FARMES.

En cuanto a la comparación B, con adalimumab 40 mg cada 2 semanas, los RRs de lograr una respuesta ACR 20, 50, y 70 a las 24/26 semanas fue de 1.91 (1.17-3.10), 2.84 (1.58-5.12), y 7.33 (2.25-33.90) respectivamente.

La seguridad general entre adalimumab y los grupos de comparación fue similar. Los que recibieron adalimumab desarrollaron AAN (+) con mayor frecuencia. Este meta-análisis

confirma la eficacia y seguridad del adalimumab, en especial cuando es usado junto a MTX, además de disminuir la progression del daño radiológico.

El uso de los tratamientos anti-TNF alfa se asocia a diversos eventos adversos. Uno de ellos es la reactivación de una TBC latente. Por ello, todo paciente en el que se plantee el uso de este tipo de fármacos deben ser clínicamente evaluado, incluyendo de manera específica test de PPD y Rx tórax. **(85)**

Una pregunta frecuente es si existen diferencias de eficacia entre los diferentes antagonistas del TNF alfa. Una revisión sistemática incluyo EnCAs en que se comparaba la eficacia de agregar al tratamiento con MTX un anti TNF alfa vs placebo. **(86)** De acuerdo a sus resultados, la eficacia fue similar para los 3 farmacos anti TNF alfa. La eficacia comparable tambien puede ser observada en cuanto a valores de NNT similares para los distintos tipos de respuesta en la siguiente tabla:

NNTs (IC 95%) para obtener diferentes respuestas

	ACR 20	ACR 50	ACR 70
Adalimumab 40 mg c/2 sem	5 (3-9)	7.64 (1.02-57.18)	9 (3-38)
Adalimumab+MTX 24 sem 52 sem	1.9 a 5.4		
Etanercept 25 mg 2v/sem	2	3	7
Infliximab 3 mg/Kg 10 mg/Kg	2.94 3.33	3.57 4.76	5.88 12.5

Anakinra

La anakinra es un antagonista del receptor de IL1, que tiene las mismas propiedades biológicas que el agonista del receptor. Por tanto inhibe de manera competitiva la unión de IL1 alfa y beta al receptor, bloqueando los múltiples efectos de estas citoquinas proinflamatorias. Se administra por vía subcutánea en dosis de 100 mg una vez por día. No hay revisiones sistemáticas publicadas respecto de su eficacia y seguridad.

Un EnCA en pacientes con AR activa, de duración promedio 11 años y que estaban recibiendo MTX entre 10 y 25 mg semanal, compara la efectividad de anakinra 100 mg/día vs placebo. A los 6 meses, el índice ACR 20 fue logrado por 38% de los tratados con anakinra vs 22% de los que recibieron placebo. Respecto del ACR 70, este fue alcanzado por 6 y 2% respectivamente. **(87)**

Efectos adversos: las infecciones serias son mas frecuentes en quienes reciben anakinra (2.1 vs 0.4%) en un estudio vs Farnes. **(88)** Otros estudios han demostrado que la combinación de anakinra con etanercept exhibe un mayor riesgo de infecciones, por lo que no deben asociarse. **(89)**

Considerando la información actual, anakinra no se considera dentro de los fármacos biológicos de primera línea, y su uso pudiera ser mas bien excepcional en pacientes que

tienen contraindicaciones para el uso o han fracasado a las terapias convencionales y antagonistas TNF alfa.

Un aspecto de particular preocupación respecto de los nuevos medicamentos biológicos son sus costos y la evaluación costo/beneficio de su uso. No existen análisis económicos nacionales o Latinoamericanos para ninguno de los FARMES o agentes biológicos. Aun en la literatura internacional, la información es escasa; sin embargo, esos análisis económicos, pueden ayudar a poner en una perspectiva general los diferentes agentes.

Considerando que los agentes biológicos son de uso excepcional, requieren indicaciones precisas, se asocian a riesgo potenciales importantes así como a un alto costo **(90)**, su uso solo debe ser realizado por médicos reumatólogos con los conocimientos adecuados. **(91)**

Recomendación: Los agentes biológicos anti-TNF alfa deben ser usados en pacientes que han fracasado al uso adecuado (dosis y tiempo) de a lo menos 2 FARMES (uno de ellos debe ser MTX o Leflunomida). Se recomienda usarlos asociados a MTX (siempre que éste no esté contraindicado) y su prescripción debe ser exclusiva de médicos reumatólogos calificados. **(RECOMENDACIÓN GRADO A Y D)**

3.4 Seguimiento y Rehabilitación

Seguimiento

- El seguimiento de la Artritis Reumatoidea se realizará en el nivel secundario por especialistas.
- El paciente será derivado desde el nivel secundario con Ficha de Interconsulta al Centro de Salud donde se realizará el examen de medicina preventivo anual y se ingresara a programas de acuerdo a riesgos que presente

Rehabilitación

- El paciente será derivado desde el nivel secundario con Ficha de Interconsulta al Centro de Rehabilitación Integral con Base Comunitaria:
 - En el Centro de Rehabilitación Comunitaria se realizará evaluación kinesica funcional y de terapia ocupacional
 - Se elaborará un plan de intervención individual al paciente y familia

4. DESARROLLO DE LA GUIA

4.1 Grupo de trabajo

Los siguientes profesionales aportaron a la elaboración de esta guía. El Ministerio de Salud reconoce que algunas de las recomendaciones o la forma en que han sido presentadas pueden ser objeto de discusión, y que éstas no representan necesariamente la posición de cada uno de los integrantes de la lista.

1. Dr. Pablo Riedemann G., Reumatólogo, Facultad de Medicina, Universidad de la Frontera.
2. Dr. Miguel Gutiérrez Reumatólogo, Facultad de Medicina, Universidad Católica de Chile, Presidente de la Sociedad de Reumatología
3. Dr. Francisco Radrigan A. , Reumatólogo, Facultad de Medicina, Universidad Católica de Chile, Hospital Sotero del Rió
4. Viviana Estrada C., Kinesióloga Asesora Programa del Adulto Mayor MINSAL
5. Alicia Villalobos C., Enfermera, Encargada Programa de Salud del Adulto Mayor Subsecretaría de Salud Pública, Responsable de coordinar la elaboración de la guía

4.2 Revisión sistemática de la literatura

Para la elaboración de la propuesta de esta guía de manejo de la Artritis Reumatoide se llevó a cabo una revisión sistemática de la bibliografía mediante una estrategia diseñada previamente para este propósito.

En una primera etapa, durante el año 2003 el MINSAL licitó la evaluación de la evidencia científica relativo a la patología, estudio que fue realizado por la Escuela de Salud Pública de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile. El informe final de dicha evaluación “Estudio del análisis de la información científica para el desarrollo de protocolos AUGÉ. Artritis Reumatoide. Código N° 30” fue usado como documento inicial de referencia.

Considerando que la revisión bibliográfica para dicho informe incluyó publicaciones solo hasta Octubre del año 2003, de manera adicional se realizó una búsqueda bibliográfica complementaria para el periodo entre Octubre del 2003 hasta el 30 de Agosto del 2005. La búsqueda estuvo restringida a meta-análisis o revisiones sistemáticas de procedimientos diagnósticos y tratamientos en AR del adulto.

En una segunda etapa, se realizó una búsqueda exhaustiva de guías de práctica clínica publicadas. Los criterios de inclusión fueron pacientes adultos con Artritis Reumatoide, y

los términos de búsqueda fueron “rheumatoid arthritis” AND “guidelines” OR “practice guidelines”. Dicha búsqueda permitió la identificación de las siguientes guías:

- 1) Holbrook AM (Chair) for Ontario Musculoskeletal Therapy Review Panel. Ontario Treatment Guidelines for Osteoarthritis, Rheumatoid Arthritis, and Acute Musculoskeletal Injury. Toronto. Queen's Printer of Ontario, 2000. **(16)**
- 2) Management of Early Rheumatoid Arthritis. A National Clinical Guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. December 2000. **(17)**
- 3) Magalhaes I, Cautelar G, Ximenes A, Barros M. Consenso Brasileiro para o Diagnosticoe Tratamento Da Artrite Rematoide. Revista Brasileira de Reumatologia 2002; 42:355-361. **(18)**
- 4) Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis. 2002 update. American Colleague of Rheumatology Subcomité on Rheumatoid Arthritis Guidelines Arthritis & Rheum 2002; 46:328-346. **(19)**
- 5) Ledingham J, Deighton C. Update on the British Society of Rheumatology guideline for prescribing TNFa blockers in adult with rheumatoid arthritis (update of previous guideline of April 2001). Rheumatology 2005; 44: 157-163. **(20)**
- 6) Kennedy T, McCabe C, Struthers G, et al: BSR guidelines on standard of care for persons with rheumatoid arthritis. Rheumatology 2005; 44: 553-556. **(21)**

El tercer documento considerado en la planificación de estas guías, fue la información referencial provista por el MINSAL denominada “Canasta de prestaciones básicas”, lo cual fue elaborado por el MINSAL con la colaboración de representantes de la Sociedad Chilena de Reumatología.

4.3 Formulación de las recomendaciones

Las recomendaciones se hicieron tomando como referencia la revisión de evidencia, a través de reuniones de consenso no estructurado con los especialistas representantes de las sociedades científicas.

4.4 Vigencia y actualización de la guía

Plazo estimado de vigencia: 2 años desde la fecha de publicación.

Esta guía será sometida a revisión cada vez que surja evidencia científica relevante, y como mínimo, al término del plazo estimado de vigencia.

ANEXO 1: NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACION

Se utilizó los criterios propuestos por el Centro para la Medicina Basada en Evidencias de la Universidad de Oxford.

(http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)

- 1a Revisiones Sistemáticas (RS) de Ensayos Clínicos Aleatorizados (EnCAs) con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección)
- 1b EnCAs individuales con Intervalos de Confianza (IC) estrechos
- 1c Eficacia demostrada por la práctica clínica pero no por la experimentación
- 2a RS de estudios de cohortes con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección)
- 2b Estudios de Cohortes individuales o EnCAs de mala calidad (seguimiento menor al 80%).
- 2c Investigación de resultados en salud, estudios ecológicos
- 3a RS de estudios de casos y controles con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección)
- 3b Estudios de casos y controles individuales
- 4 Series de casos y estudios de cohortes y casos y controles de baja calidad
- 5 Opiniones de “expertos” sin valoración crítica explícita

De acuerdo a lo anterior se originan los siguientes grados de recomendación:

GRADO A = Estudios tipo 1a, 1b, 1c.

GRADO B = Estudios tipo 2a, 2b, 2c, 3^a, 3b.

GRADO C = Estudios tipo 4

GRADO D = Estudios tipo 5

BIBLIOGRAFIA

- 1) Silman AJ: The changing face of rheumatoid arthritis: Why the decline in incidence? *Arthritis Rheum* 2002; 46: 579-81.
- 2) Silman AJ, Hochberg MC. *Epidemiology of the rheumatic diseases*, 2nd Edn. Oxford: Oxford University Press; 2001.
- 3) INE, Censo 2002
- 4) Spindler A, Bellomio V, Berman A et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in Tucuman, Argentina. *J Rheumatol* 2002; 29:1166-70.
- 5) Senna ER, De Barros AL, Silva EO et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: A study using the COPCORD approach. *J Rheumatol* 2004; 31:594-7.
- 6) 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* 2002; 20:617-24.
- 7) Riedemann JP, Maluje V. *Epidemiología de las Enfermedades Reumatológicas en Chile*. Informe Proyecto Fondecyt 1930390, 1993.
- 8) Spector TD: Rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990 Aug; 16(3):513-37).
- 9) Pincus T: Assessment of long-term outcomes of rheumatoid arthritis. How choices of measures and study designs may lead to apparently different conclusions *Rheum Dis Clin North Am*. 1995; 21:619-54.
- 10) Cooper NJ Economic burden of rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology* 2000; 39:28-33.
- 11) Newhall-Perry K. Direct and indirect costs associated with the onset of seropositive rheumatoid arthritis. Western Consortium of Practicing Rheumatologists. *J Rheumatol* 2000; 27:1156-1163.
- 12) Pincus T.: The underestimated long term medical and economic consequences of rheumatoid arthritis. *Drugs* 1995; 50 Suppl 1: 1-14.
- 13) Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, et al.: The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1994; 37:481-94.
- 14) Pincus T, Callahan LF. What is the natural history of rheumatoid arthritis? *Rheum Dis Clin North Am*. 1993; 19:123-51.
- 15) Concha M. *La carga de enfermedad en Chile*. MINSAL, 1996.
- 16) Holbrook AM (Chair) for Ontario Musculoskeletal Therapy Review Panel. *Ontario Treatment Guidelines for Osteoarthritis, Rheumatoid Arthritis, and Acute Musculoskeletal Injury*. Toronto. Queen's Printer of Ontario, 2000.

- 17) Management of Early Rheumatoid Arthritis. A National Clinical Guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. December 2000.
- 18) Magalhaes I, Cautelar G, Ximenes A, Barros M. Consenso Brasileiro para o Diagnosticoe Tratamento Da Artrite Rematoide. Revista Brasileira de Reumatologia 2002; 42:355-361.
- 19) Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis. 2002 update. American Colleague of Rheumatology Subcomité on Rheumatoid Arthritis Guidelines Arthritis & Rheum 2002; 46:328-346.
- 20) Ledingham J, Deighton C. Update on the British Society of Rheumatology guideline for prescribing TNFa blockers in adult with rheumatoid arthritis (update of previous guideline of April 2001). Rheumatology 2005; 44: 157-163.
- 21) Kennedy T, McCabe C, Struthers G, et al: BSR guidelines on standard of care for persons with rheumatoid arthritis. Rheumatology 2005; 44: 553-556.
- 22) Mottonen TT. Prediction of erosiveness and rate o f development of new erosions in early rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1988;47: 648-653
- 23) van der Heijde DM. Joint erosions and patients with early rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol 1995; 34 (Supplement 8)
- 24) van der Heijde A, Jacobs JWG, Bijlsma JW et al. The effectiveness of early treatment with "second-line" antirheumatic drugs. A randomized controlled trial. Ann Intern Med 1996; 142: 699-707
- 25) Lard LR, Visser H, Speyer I et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. Am J Med 2001; 111:446-451).
- 26) Riedemann P, Muñoz S, Kavanaugh A. The role of anti-CCP antibodies in Rheumatoid Arthritis: A systematic review. Clin Exper Rheumatol 2005; 23:Supl 39: 64-71.
- 27) Fuchs HA; Kaye JJ; Callahan LF; Nance EP; Pincus T.: Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within the first 2 years of disease. J Rheumatol 1989; 16:585-91.
- 28) Arnett FC; Edworthy SM; Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988; 31:315-24.
- 29) Pincus, T, Callahan, LF. How many types of patients meet classification criteria for rheumatoid arthritis? J Rheumatol 1994; 21:1385.
- 30) Visser H, le Cessie S, Vos K et al. How to diagnose rheumatoid arthritis early. A prediction model for persistent (erosive) arthritis. Arthritis Rheum 2002; 46: 357–365.
- 31) Wakefield RJ, Green MJ, Marzo-Ortega H et al. Should oligoarthritis be reclassified? Ultrasound reveals a high prevalence of subclinical disease. Ann Rheum Dis 2004; 63:

382–385.

- 32) 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; 36:729-40.
- 33) Fuchs HA, Kaye JJ, Callahan LF, Nance EP, Pincus T. Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within the first 2 years of disease. *J Rheumatol* 1989; 16:585–91.
- 34) Mottonen TT. Prediction of erosiveness and rate of development of new erosions in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1988; 47:648–53
- 35) 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; 20:561-5.
- 36) Guías de Tratamiento de la Artritis Reumatoide. Sociedad Chilena de Reumatología. *Reumatología* 2004; 20:112-124)
- 37) Van der Heide A, Jacobs JW, Bijlsma JW, Heurkens AH, van Booma-Frankfort C, van der Veen MJ, et al. The effectiveness of early treatment with “second-line” antirheumatic drugs: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;124:699–707.
- 38) Tsakonas E, Fitzgerald AA, Fitzcharles MA, Cividino A, Thorne JC, M’Seffar A, et al. Consequences of delayed therapy with second-line agents in rheumatoid arthritis: a 3-year follow-up on the Hydroxychloroquine in Early Rheumatoid Arthritis (HERA) study. *J Rheumatol* 2000;27:623–9.
- 39) Albers JM, Paimela L, Kurki P, Eberhardt KB, Emery P, van ’t Hof MA, et al. Treatment strategy, disease activity, and outcome in four cohorts of patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:453–8.
- 40) Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis. 2002 update. American Colleague of Rheumatology Subcomité on Rheumatoid Arthritis Guidelines *Arthritis & Rheum* 2002; 46:328-346.
- 41) Hawley DJ: Psycho-educational interventions in the treatment of arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1995 Nov; 9:803-23.
- 42) Warsi A; LaValley MP; Wang PS; Avorn J; Solomon DH: Arthritis self-management education programs: a meta-analysis of the effect on pain and disability. *Arthritis Rheum* 2003 Aug; 48:2207-13.
- 43) [Riemsma, RP](#); [Kirwan, J](#); [Rasker, J](#); [Taal, E](#): Patient education for adults with **rheumatoid arthritis**. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 3, 2005.
- 44) Hakkinen A; Sokka T; Kotaniemi A; Hannonen P: A randomized two-year study of the effects of dynamic strength training on muscle strength, disease activity, functional capacity, and bone mineral density in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;

44:515-22.

- 45) Van den Ende, CHM; Vliet Vlieland, TPM; Munneke, M; Hazes, JMW Dynamic exercise therapy for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 3, 2005.
- 46) de Jong Z, Munneke M, Zwinderman AH, Kroon HM, Runday KH, Lems WF, Dijkmans BA, Breedveld FC, Vliet Vlieland TP, Hazes JM, Huizinga TW. Long term high intensity exercise and damage of small joints in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2004; 63:1399-405.
- 47) Munneke M, de Jong Z, Zwinderman AH, et al, Effect of a high-intensity weight-bearing exercise program on radiologic damage progression of the large joints in subgroups of patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2005 Jun 15; 53:410-7.
- 48) [Steultjens, EEMJ](#); [Bouter, LLM](#); [Dekker, JJ](#); [Kuyk, MMAH](#); [Schaardenburg, DD](#); [Van den Ende, ECHM](#): Occupational therapy for **rheumatoid arthritis**. Cochrane Database of Systematic Reviews. 3, 2005.
- 49) Casimiro L, Brosseau L, Mine S, Robinson V, Wells G, Tugwell P: Acupuntura and electroacupuncture for the treatment of RA. Cochrane Database Syst Rev 2002 (3).
- 50) [Brosseau, L](#); [Yonge, KA](#); [Robinson, V](#); [Marchand, S](#); [Judd, M](#); [Wells, G](#); [Tugwell, P](#): Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for the treatment of **rheumatoid arthritis** in the hand. Cochrane Database of Systematic Reviews. 3, 2005.
- 51) [Robinson, V](#); [Brosseau, L](#); [Casimiro, L](#); [Judd, M](#); [Shea, B](#); [Wells, G](#); [Tugwell, P](#): Thermotherapy for treating **rheumatoid arthritis**. Cochrane Database of Systematic Reviews. 3, 2005.
- 52) Health and Welfare Canada. Guidelines for safe use of ultrasound, Medical and Paramedical Applications 1987; Canadian Government Publishing Center, Part 1:Ottawa.
- 53) [Casimiro, L](#); [Brosseau, L](#); [Robinson, V](#); [Milne, S](#); [Judd, M](#); [Well, G](#); [Tugwell, P](#); [Shea, B](#): Therapeutic ultrasound for the treatment of **rheumatoid arthritis**. Cochrane Database of Systematic Reviews. 3, 2005.
- 54) [Brosseau, L](#); [Welch, V](#); [Wells, G](#); [deBie, R](#); [Gam, A](#); [Harman, K](#); [Morin, M](#); [Shea, B](#); [Tugwell, P](#): Low level laser therapy (Classes I, II and III) for treating **rheumatoid arthritis**. Cochrane Database of Systematic Reviews. 3, 2005.
- 55) [Wienecke, T](#); [Gotzsche, PC](#): Paracetamol versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for **rheumatoid arthritis**. Cochrane Database of Systematic Reviews. 3, 2005.
- 56) Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G: Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med. 1999 Jun 17; 340:1888-99.
- 57) Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo- controlled

- trial. *Ann.Intern.Med.* 1995; 123:241-9.
- 58) Lee Hooper, Tamara J Brown, Rachel A Elliott, Katherine Payne, Chris Roberts, Deborah Symmons. The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review. *BMJ*, doi:10.1136/bmj. 38232.680567.EB (published 8 October 2004).
 - 59) Jonathan J Deeks, Lesley A Smith, Matthew D Bradley Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*, 2002; 325:619-627.
 - 60) Aw TJ, Haas SJ, Liew D, Krum H. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Arch Intern Med.* 2005 Mar 14; 165:490-6.
 - 61) [Gotzsche, PC](#); [Johansen, HK](#): Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in **rheumatoid arthritis**. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 3, 2005.
 - 62) [Criswell, LA](#); [Robinson, VA](#); [Saag, KKS](#); [Sems, KM](#); [Shea, BJ](#); [Suarez-Almazor, ME](#); [Wells, G](#): Moderate-term, low-dose corticosteroids for **rheumatoid arthritis**. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 3, 2005.
 - 63) van Vliet-Daskalopoulou E, Jentjens T, Scheffer RT, International Rimexolone Study Group. Intra-articular rimexolone in the rheumatoid knee: a placebo- controlled, double-blind, multicentre trial of three doses. *Br.J Rheumatol.* 1987; 26:450-3.
 - 64) Srinivasan A, Amos M, Webley M. The effects of joint washout and steroid injection compared with either joint washout or steroid injection alone in rheumatoid knee effusion. *Br.J Rheumatol.* 1995; 34:771-3.
 - 65) Buckley LM; Leib ES; Cartularo KS; Vacek PM; Cooper SM. Calcium and vitamin D3 supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 125:961-8.
 - 66) Suarez-Almazor ME, Osiri M, Emery P, Ottawa Methods group. Capitulo 9: Rheumatoid Arthritis, paginas 243-314. En: *Evidence Based Rheumatology*. Editores Peter Tugwell, Beverley Shea, Maarten Boers, Peter Brooks, Lee Simon, Vibeke Strand, George Wells. *BMJ Books* 2003.
 - 67) 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* 2003; 42:6-13.
 - 68) Xavier Le Loët, J M Berthelot, A Cantagrel, et al: Clinical practice decision tree for the choice of the first disease-modifying antirheumatic drug for very early rheumatoid arthritis: a 2004 proposal of the French Society of Rheumatology *Ann. Rheum. Dis* doi:10.1136/ard.2005. 035436 published online 30 Jun 2005.

- 69) [Suarez-Almazor, ME](#); [Belseck, E](#); [Shea, B](#); [Wells, G](#); [Tugwell, P](#): Methotrexate for treating **rheumatoid arthritis**. Cochrane Database of Systematic Reviews. 3, 2005.
- 70) Kremer JM, Phelps CT. Long-term prospective study of the use of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: Update after a mean of 90 months Arthritis Rheum 1992; 35: 138-45.
- 71) van Ede AE; Laan RF; Blom HJ; Boers GH; Haagsma CJ; Thomas CM; De Boo TM; van de Putte LB. Homocysteine and folate status in methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology 2002;41:658-65
- 72) [Ortiz, Z](#); [Moher, D](#); [Shea, BJ](#); [Suarez-Almazor, ME](#); [Tugwell, P](#); [Wells, G](#). Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for **rheumatoid arthritis**. Cochrane Database of Systematic Reviews. 3, 2005..
- 73) [Osiri, M](#); [Shea, B](#); [Robinson, V](#); [Suarez-Almazor, M](#); [Strand, V](#); [Tugwell, P](#); [Wells, G](#): Leflunomide for treating **rheumatoid arthritis**. Cochrane Database of Systematic Reviews. 3, 2005.
- 74) Suarez-Almazor, ME; Belseck, E; Shea, B; Homik, J; Wells, G; Tugwell, P. Antimalarials for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 3, 2005.
- 75) [Suarez-Almazor, ME](#); [Belseck, E](#); [Shea, B](#); [Wells, G](#); [Tugwell, P](#): Sulfasalazine for treating **rheumatoid arthritis**. Cochrane Database of Systematic Reviews. 3, 2005.
- 76) Weinblatt ME, Reda D, Henderson W, Giobbie-Hurder A, Williams D, Diani A, Doca S. Sulfasalazine treatment for rheumatoid arthritis: a metaanalysis of 15 randomized trials. J Rheumatol. 1999; 10:2123-30
- 77) Maetzel A, Wond A, Strand V, et al. Meta-analysis of treatment termination rates among rheumatoid arthritis patients receiving disease-modifying anti-rheumatic drugs. Rheumatology 2000; 39: 975-81.
- 78) [Clark, P](#); [Tugwell, P](#); [Bennet, K](#); [Bombardier, C](#); [Shea, B](#); [Wells, G](#); [Suarez-Almazor, ME](#): Injectable gold for **rheumatoid arthritis**. Cochrane Database of Systematic Reviews. 3, 2005.
- 79) Suarez-Almazor, ME; Spooner, C; Belseck, E. Azathioprine for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 3, 2005.
- 80) Wells, G; Haguenauer, D; Shea, B; Suarez-Almazor, ME; Welch, VA; Tugwell, P. Cyclosporine for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 3, 2005.
- 81) Suarez-Almazor, ME; Belseck, E; Shea, B; Wells, G; Tugwell, P. Cyclophosphamide for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 3, 2005.
- 82) [Blumenauer, B](#); [Judd, M](#); [Cranney, A](#); [Burls, A](#); [Hochberg, M](#); [Tugwell, P](#); [Wells, G](#): Infiximab for the treatment of **rheumatoid arthritis**. Cochrane Database of Systematic

Reviews. 3, 2005.

- 83) Blumenauer, B. Judd, M. Cranney, A. Burls, A. Coyle, D. Hochberg, M. Tugwell, P. Wells, G. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis.. [Systematic Review] Cochrane Musculoskeletal Group Cochrane Database of Systematic Reviews. 3, 2005.
- 84) Navarro-Sarabia, F; Ariza-Ariza, R; Hernandez-Cruz, B; Villanueva, I. Adalimumab for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 3, 2005.
- 85) Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD; BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum.* 2003 Aug;48(8):2122-7.
- 86) Hochberg MC, Tracy JK, Hawkins-Holt M, Flores RH. Comparison of the efficacy of the tumour necrosis factor alpha blocking agents adalimumab, etanercept, and infliximab when added to methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003 Nov;62 Suppl 2:ii13-6.
- 87) Cohen SB, Moreland LW, Cush JJ, et al. A multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. 990145 Study Group. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1062-8.
- 88) Fleischmann RM, Schlechtman J, Bennett R, et al. Anakinra a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist (rmetHuIL-1RA) in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheum* 2003; 48: 927-34.
- 89) Fleischmann RM. Addressing the safety of anakinra in patientwith rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2003; 42 Suppl. 2:29-35
- 90) Maetzel A.: Cost-Effectiveness Estimates Reported for Tumor Necrosis Factor Blocking Agents in RheumatoidArthritis Refractory to Methotrexate – A Brief Summary. *J Rheumatol* 2005; 32 Suppl 72:51-53.
- 91) Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor a (TNFa) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases, 2004 D E Furst, F C Breedveld, J R Kalden, J S Smolen, G R Burmester, J W J Bijlsma, M Dougados, P Emery, E C Keystone, L Klareskog, P J Mease *Ann Rheum Dis* 2004;63(Suppl II):ii2–ii12. doi: 0.1136/ard.2004.029272.