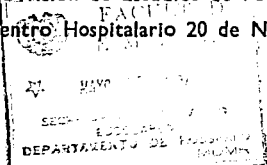




11244
6
Zg
Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

División de Estudios de Posgrado
Centro Hospitalario 20 de Noviembre



**TRATAMIENTO FARMACOLOGICO
EN ARTRITIS RUMATOIDE.**

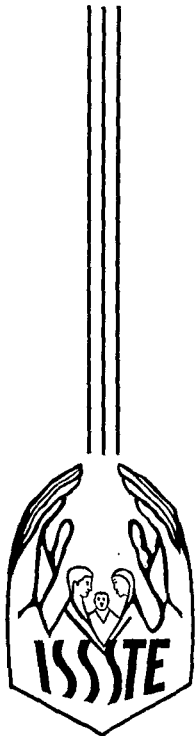
Tesis de Posgrado

Que para obtener la especialidad en:

R E U M A T O L O G I A

P r e s e n t a :

Dr. Manuel Guillén García



México, D. F.

Enero 1994

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**




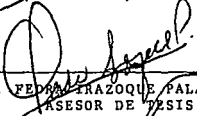
UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

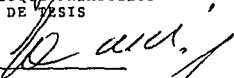
DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.


DRA. FEDRA IRAZOQUE PALAZUELOS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO


DRA. FEDRA IRAZOQUE PALAZUELOS
ASESOR DE TESIS


DR. FRANCISCO CALDERON MARTINEZ
COORD. DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA


DR. ERASMO MARTINEZ CORDERO
JEFE DE OFICINA DE INVESTIGACION Y DIVULGACION


DR. EDUARDO LLAMAS GUTIERREZ
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION.



JEFATURA
DE ENSEÑANZA

A MI ESPOSA GLORIA.
CON TODO MI AMOR, RESPETO Y
AGREDECIMIENTO.
POR TU APOYO Y CONFIANZA
GRACIAS.

A MIS HIJOS MANUEL Y CARLOS
POR SER MI ALICIENTE DE
CADA UNA DE MIS METAS,
GRACIAS POR SU COMPRESION.

A MIS PAPAS Y HERMANOS
POR SU CARIÑO Y APOYO
SINCEROS QUE ME HAN
BRINDADO, GRACIAS.

MI AGRADECIMIENTO A
TODAS LAS PERSONAS
QUE HAN CONTRUBUIDO
DE UNA Y MUCHAS MANE
RAS A REALIZAR UN
SUEÑO DE SUPERACION.

A MIS MAESTROS POR
HABERME MOTIVADO A
SER CADA VEZ MEJOR
A ELLOS GRACIAS.

INTRODUCCION	1
ANTECEDENTES HISTORICOS	3
PETOGENIA	5
CARACTERISTICAS CLINICAS	6
LABORATORIO Y RX	9
CRITERIOS DE CLASIFICACION	10
ANTIINFLAMATORIOS NO ESTOROIDEOS	12
DROGAS DE SEGUNDA LINEA	22
INMUNOSUPRESORES	30
FARMACOS EXPERIMENTALES	34
CONCLUSIONES	37
BIBLIOGRAFIA	39

INTRODUCCION

La artritis reumatoide es una enfermedad crónica y sistémica que se caracteriza por presentar inflamación articular, de etiología desconocida se estima que se presenta en 0.3 a 1.5% de la población en general, dependiendo de la rigidez de los criterios diagnósticos.

La mujer es afectada de 2 a 3 veces más que el hombre, aunque este predominio es menos impresionante cuando solo se toman en cuenta las pruebas serológicas positivas para factor reumatoide IgM y los cambios erosivos en las radiografías. La enfermedad ocurre más frecuentemente a los 30 a 40 años de edad, pero también puede presentarse aun a los 60 años de edad aunque en menor frecuencia.

Ocasionalmente más de un miembro de una familia se encuentra afectado por la enfermedad y es más probable en gemelos homocigotos, por lo que se sospecha que se encuentre como participante un factor hereditario pero sobre todo en los pacientes en los que se encuentra el HLA-DR, DQ y DP principalmente para artritis reumatoide.

En aquellos pacientes con artritis seropositiva con el haplotipo HLA-DR4 esta presente en ciertos grupos raciales más frecuentemente desarrollan el padecimiento.

A pesar de una intensa investigación en los últimos años la etiología aun no ha sido determinada pero se cree que colaboran varios factores como; metabólicos, endocrinos, nutricionales, geograficos, ocupacionales, y psicosociales los

los cuales han sido estudiados pero sin estar estrechamente en relación.

Los agentes infecciosos estan siendo estudiados incluyendo bacterias como el corynebacterium, virus de la rubeola, parvovirus B-19, virus de la hepatitis B, y el Epstein-Barr. Sin excluir el factor hereditario. (1.2).

ANTECEDENTES HISTORICOS

Se le acredita a Landré-Beauvais la primera descripción acerca de la artritis reumatoide en el año de 1800.

Jean-Marie Charcot hizo excelentes diferenciaciones clínicas entre los padecimientos de gota, fiebre reumática, osteoartritis, y artritis reumatoide. Reporto que era más frecuente entre las mujeres en 1867.

AB Garrod acuño por primera vez el nombre de artritis en el año de 1850 y desde entonces se conoce con este nombre.

En el tratamiento para la artritis reumatoide los primeros intentos de manejo fueron dados por Forestier posteriormente por Lande quienes usaron el oro en la década de los veinte.

Los agentes antipalúdicos se emplean en pacientes con lupus eritematoso sistémico y en 1951 se inicia en pacientes con pacientes que padecían de artritis reumatoide.

En la década de los cuarentas se descubren los esteroides siendo empleados en los pacientes con artritis reumatoide pero debido a que se usaron adosis levadas presentaron efectos colaterales severos fueron descontinuados para manejo de pacientes con artritis reumatoide.

La sulfasalazina es un medicamento el cual es elaborado en forma intensionada para pacientes con artritis reumatoide ya que se creía que su etiología era de origen infecciosa pero no se obtuvieron resultados satisfactorios por lo que se abandono su uso, pero Conkey en 1970 demostro su eficacia con remisión del padecimiento en algunos pacientes.

El metotrexate se introduce en el año de 1951 como tratamiento para artritis reumatoide con resultados satisfactorios. Azatioprina es utilizada en 1960 con mejoría del cuadro clínico de pacientes con artritis reumatoide.

Los agentes alquilantes son conocidos desde el año de 1800 pero sin embargo es hasta el año de 1951 en que utilizan en pacientes con artritis reumatoide.

Penicilamina es otro medicamento que se agrega a la lista de tratamientos en pacientes con artritis reumatoide. (1,2,3).

PATOGENIA

Los eventos más tempranos encontrados en artritis reumatoide son lesiones microvasculares edema de los tejidos subsinoviales y la proliferación leve de células del revestimiento sinovial con leucocitos polimorfonucleares, células plasmáticas escasas, los vasos pequeños pueden ser obliterados por células inflamatorias y por trombos bien organizados.

El tejido sinovial esta edematoso y protruye hacia la cavidad al cual se le llama PANUS.

La mayoría de los linfocitos son células productoras de anticuerpos (inmunoglobulinas) con la producción intraarticular de factor reumatoide (IgG).

Existen dos procesos inmunológicos simultáneos que parecen explicar la inflamación y la destrucción tisular los cuales son característicos de la artritis reumatoide.

El primero se observa en el líquido sinovial que es el resultado de la interacción de antígenos y anticuerpos.

Los anticuerpos se producen localmente en la sinovia, contra colágena, cartilago, fibrinógeno o fibrina y el complejo IgG-anti-IgG.

El segundo proceso es la quimioatracción de los leucocitos polimorfonucleares, con liberación de grandes cantidades de enzimas hidrolíticas, radicales de oxígeno y metabolitos del ácido araquidónico que son directamente los responsables de la inflamación y parte del daño tisular.

CARACTERISTICAS CLINICAS

El diagnóstico de artritis reumatoide es compatible con una diversidad de combinaciones clínicas en un momento dado, en la mayoría de los pacientes inicia en una forma gradual y transcurren en un periodo de semanas a meses prevaleciendo ataque al estado general, fatiga, dolor musculoesquelético difuso, posteriormente ciertas articulaciones específicas exhiben dolor, hipersensibilidad, tumefacción y enrojecimiento. Siendo característico el patrón simétrico que involucra comúnmente a las articulaciones de hombros, codos, carpos, metacarpofalangicas, interfalangicas proximales, rodillas y tobillos, la inactividad es seguida de rigidez el dolor los cuales progresan dificultando la deambulación y hacer una vida rutinaria, limitación funcional, ocasionalmente disminución del peso corporal.

En uno de cada cinco pacientes la artritis reumatoide inicia en forma aguda y el proceso se instala en unos cuantos días. Se puede presentar con manifestaciones extraarticulares en un 20% con nódulos reumatoideos en los sitios de presión como en codos, occipucio y sacro, generalmente son asintomáticos. La vasculitis se presenta en pliegues ungueales en forma de astilla, en regiones perimaleolares con presencia de úlceras se asocia a títulos altos de factor reumatoide. Se puede apreciar también púrpura palpable con venulitis - postcapilar y cambios leucocitoclasticos. Las manifestaciones cardíacas como la pericarditis aguda puede ser leve o fugaz

O bien manifestarse como un gran derrame incluso llegando hasta el taponamiento cardíaco y la muerte, se pueden encontrar lesiones muy semejantes a nódulos reumatoideos en miocardio y las valvulas cardiacas las cuales pueden lesionarse en algunas ocasiones se puede encontrar miocarditis focal intersticial y arteritis de vasos coronarios, la insuficiencia valvular y anormalidades del sistema de conducción asi como infarto del miocardio puede estar asociado en algunos casos de artritis reumatoide severa.

Las manifestaciones pulmonares como son la enfermedad de la pleura siendo comunmente asintomática, la cual es vista frecuentemente en las autopsias, en forma ocasional el derrame pleural es suficientemente grande para causar cuadro de insuficiencia respiratoria.

En pacientes con el síndrome de Kaplan el cual esta relacionado con artritis reumatoide, nódulos reumatoideos subpleurales múltiples y bilaterales, acompañados de infiltrado semejante a la neumoconiosis, es visto en trabajadores de las minas.

Otro tipo de lesion pulmonar es la fibrosis intersticial difusa con neumonitis, la cual se ve radiológicamente como en "panal de abeja" se manifiesta por tos, bronquiectasia y disnea progresiva.

El síndrome de Sjögren secundario a artritis reumatoide se presenta hasta en el 30% de los pacientes manifestado por mayor obstrucción de las vias aereas inferiores.

Los tratamientos con agentes de segunda linea como D-penicil

lamina, oro parenteral o via oral asi como metotrexate se ha relacionado a lesión pulmonar principalmente fibrosis.

En sistema nervioso ocasionalmente se manifiesta como síndrome de mononeuritis múltiple secundario a vasculitis reumatoide con pérdida de la sensibilidad localizada a una o más extremidades.

Las manifestaciones oftálmicas la escleritis y epiescleritis junto con la escleromalasia son complicaciones que acompañan a la artritis reumatoide.

El síndrome de Felty también se presenta pero en una frecuencia del 2% de los pacientes y se caracteriza por presencia de esplenomegalia, linfadenopatía, anemia, trombocitopenia y leucopenia selectiva para los neutrófilos se presenta en pacientes con padecimiento muy activo y titulos elevados de factor reumatoide. (1,2,3,).

LABORATORIO

Usualmente los pacientes con artritis reumatoide cursan con alteraciones de laboratorio sobre todo aquellos que se encuentran con enfermedad activa.

Anemia lo más frecuente que sea normocítica normocrómica que se relaciona con las enfermedades crónicas. En algunos pacientes se encuentra anemia normocítica hipocrómica que se ha relacionado con microsangrado de tubo digestivo alto secundario al uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos. La velocidad de sedimentación globular se encuentra acelerada a mas de 30 min/h.

Proteína C reactiva elevada.

Factor reumatoide positivo por cualquier metodo en cifras significativas.

El resto de estudios de laboratorio no son significativos.

RADIOLOGIA

Edema de partes blandas.

Osteopenia yuxtaarticular.

Disminución del espacio articular

Erosiones articulares.

Deformaciones articulares.

CRITERIOS DIAGNOSTICOS
PARA ARTRITIS REUMATOIDE

Rigidez matutina de por lo menos una hora de duración y que este presente por lo menos durante 6 semanas.

Inflamación de 3 o más articulaciones durante por lo menos seis semanas.

Inflamación de las articulaciones de la muñeca, metacarpofalangicas o interfálangicas proximales durante seis semanas o más.

Inflamación articular simétrica.

Cambios radiológicos de las manos típicos de artritis reumatoide que deben de incluir la presencia de erosiones, descalcificación ósea inequívoca.

Nódulos reumatoideos.

Factor reumatoide positivo en suero determinado por un método que sea positivo en menos del 5% de los sujetos normales. (1,2,3).

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO
EN
ARTRITIS REUMATOIDE

Cada paciente es único merece de evaluación y de seguimiento cuidadoso con un objetivo de lograr un plan terapéutico individual y satisfactorio para cada persona.

Los objetivos del tratamiento para los pacientes con artritis reumatoide debera de cumplir con los siguientes lineamientos.

Alivio de los síntomas.

Prevención de la destrucción y deformidad articulares.

Conservación al máximo de la función.

Conservar una buena calidad de vida y mejorar el estilo de vida en lo más posible para el paciente.

FARMACOS UTILIZADOS
EN
ARTRITIS REUMATOIDE.

En la actualidad se cuenta con una gran variedad de medicamentos para ayudar a los pacientes con artritis reumatoide que permiten reducir la deformidad al mínimo y continuar con una vida cómoda y más productiva.

Aunque no deja de ser frustrante para el clínico ya que a pesar del grán número de medicamentos con los que contamos en la actualidad los pacientes continuan con evolución a la destrucción de las articulaciones y a una incapacidad total con deterioro de la calidad de vida y compromiso de la.

(1,2,3).

ANTI INFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS .

Los antiinflamatorios no esteroideos son un grupo muy heterogeneo de compuestos, con frecuencia no relacionados químicamente aunque muchos de ellos son ácidos orgánicos que a pesar de ello comparten ciertas acciones terapéuticas y efectos colaterales.

Estos agentes reducen los signos y síntomas de la inflamación establecida, pero sin llegar a eliminarlos por completo, además carecen de efectos importantes sobre la enfermedad subyacente.

Los antiinflamatorios no esteroideos se clasifican en grupos de acuerdo asu estructura química.

A. - ACIDOS HETEROCARBOXILICOS

A- ASPIRINA. Es el prototipo de los antiinflamatorios no esteroideos, su vida media es de 4 a 15 horas, con efectos antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos.

FARMACOCINETICA. Se absorbe rapidamente en el estomago en una pequeña cantidad pero la máxima absorción es en el intestino delgado superior, se observan concentraciones plasmáticas a los 30 minutos después de una dosis individual con un valor máximo a las dos horas.

La acetilación de la aspirina puede efectuarse por 3 vías diferentes en forma espontanea, en el plasma puede acetilar a la albumina y globulina y en el hígado.

Se excreta por la orina en forma de metabolitos como el -

Ácido salicílico que depende de la filtración glomerular. La acción antipirética es central inhibe la producción de prostaglandinas, y a los monocitos circulantes así como a monocitos, monocitos mononucleares que son la fuente principal de pirógenos el caso de interleucina 1.

Su efecto analgésico es moderado principalmente por disminución del edema con inhibición en la producción de bradiquininas.

EFFECTOS COLATERALES. Se encuentra alergia en el 1% de la población se manifiesta como broncoespasmo, urticaria o angioedema, los efectos gastrointestinales son de lo más frecuentes e importantes, como gastritis, úlcera gástrica o duodeno y sangrado o microsangrado de tubo digestivo alto.

Hematológicos se ha visto que prolonga el tiempo de sangrado evita la agregación plaquetaria en forma irreversible.

Altera la función pulmonar causando edema pulmonar y desequilibrio ácido-base. En efectos hepáticos los pacientes pueden presentar transaminasemia, y hepatitis a la tercera semana de iniciar el tratamiento. La biopsia hepática muestra hepatitis tóxica no específica con necrosis celular y un infiltrado de mononucleares.

Efectos renales. En ciertas circunstancias causa disminución del filtrado glomerular y del flujo sanguíneo renal que se relaciona probablemente con la inhibición de prostaglandinas y en interacción con furosemida o espironolactona disminuye

la eliminación de uratos en la orina. Dosis 1 a 6 gr. al día

B. - DIFLUNISAL. Se absorbe rápidamente en el intestino después de una dosis oral y se une a proteínas séricas hasta en un 99%, las concentraciones máximas luego de su administración es a las 3 a 4 horas y su acción es más analgésica que antiinflamatoria, dosis usual es de 500 a 1500 mg al día. (1,2).

B. - ACIDOS FENILACETICOS

A. - IBUPROFEN. Es un ácido propionico inhibidor de la ciclooxigenasa tiene dos isómeros siendo más activo el de carga negativa.

FARMACOCINETICA. El ibuprofen se absorbe rápidamente después de la administración oral, las concentraciones máximas se encuentran a las dos horas y en el 92% se une a proteínas plasmáticas se metaboliza en forma activa y se excreta menos del 1% sin cambios en la orina, la circulación enterohepática no es importante, tiene baja toxicidad hepática aun en aquellos pacientes con hepatopatías crónicas como cirrosis.

Los efectos tóxicos. Gastrointestinales son los más frecuentes pero menos severo que ácido acetilsalicílico, los hematológicos trombocitopenia. Otras erupciones cutáneas, cefalea, visión borrosa y menos frecuente retención de líquidos y edema.

B. - FENOPROFEN. Se convierte en dos isómeros en el organismo y el de carga negativa es el más activo inhiben el metabolismo de la ciclooxigenasa, se absorbe rápidamente en

En el intestino pero puede ser afectado por la ingesta de alimentos hasta en un 30%. El 98% se une a las proteínas plasmáticas la vida media es de 2.7 horas y su metabolito es el hidroxifenoprofen se elimina en la orina. La dosis recomendada es de 300 a 600 mg al día en 3 a 4 tomas.

C. - KETOPROFENO. Es un derivado de los anteriores. FARMACOCINETICA. Se absorbe rápidamente en el intestino y se le encuentra unido a las proteínas plasmáticas, su vida media es de 1.7 horas, disminuye la concentración de prostaglandinas en el líquido sinovial. Su excreción es por el riñon y la bilis. La ingesta del medicamento con los alimentos disminuye su velocidad de absorción pero no la cantidad. La dosis recomendada es de 100 a 300 mg al día.

C. - ACIDOS NAFTALENACETICOS .

A. - NAPROXEN. Su isomero D positivo es el metabolito activo se absorbe rápidamente en el intestino despues de una dosis oral.

FARMACOCINETICA. La vida media del naproxen es de 12 a 15 horas y las concentraciones máximas es de 2 a 4 horas, se une a las proteínas plasmáticas en un 99%. El 10% se excreta en la orina sin cambios.

Los efectos tóxicos más importantes son los gástricos principalmente irritación gástrica, dispepsia, pirosis, nausea, y sangrado de tubo digestivo alto. En sistema nervioso central presentan somnolencia, cefalea y sudoración, otros como fatiga, depresión, prurito, icterica deterioro de la funci-

ón renal, edema angioneurótico, trombocitopenia, y agranulocitosis que son menos frecuentes.

D. - ACIDOS INDOLACETICOS.

Estos son el prototipo de los antiinflamatorios de vida media.

A. - INDOMETACINA. Es un potente inhibidor de la ciclooxigenasa y de síntesis de prostaglandinas.

FARMACOCINETICA. Se absorbe bien en el intestino superior y las concentraciones plasmáticas máximas se encuentran a las dos horas después de su administración, se une a proteínas plasmáticas en el 98% la vida media es de 13 horas y en líquido sinovial es de 9 horas. El 16% de la dosis se elimina en orina y solo el 1.5% lo hace en las heces.

La indometacina tiene una extensa circulación enterohepática y se estima que el 43% de la dosis se excreta en la bilis.

Efectos tóxicos El 35 a 50% de los pacientes que reciben dosis terapéuticas experimentan síntomas indeseables y cerca del 20% deberá de suspender el uso del medicamento por esta razón. Los efectos gastrointestinales son anorexia, náusea, dolor abdominal, se ha informado de úlceras únicas o múltiples en todo el trayecto del tracto gastrointestinal y ocasionalmente de perforación y hemorragia. Raras ocasiones se ha reportado pancreatitis aguda, hepatitis e ictericia.

En sistema nervioso central es en general el efecto colateral más común que se caracteriza por cefalea intensa en re-

gión frontal ocurriendo en el 25 a 50% de los pacientes y sobre todo en aquellos con tratamientos prolongados de tratamiento, otros síntomas son mareo, vértigo, vahidos, confusión mental con psicosis y alucinaciones.

Los efectos hematológicos neutropenia, trombocitopenia, y anemia aplásica con alteración en la función plaquetaria. Otros menos frecuentes son hipersensibilidad, urticaria, y ataque agudo de asma. La dosis recomendada es de 50 a 200 mg al día.

E . - SULINDAC. Es un indolacético derivado de la indometacina, tiene poco efecto terapéutico por sí mismo y la mayor parte de su actividad farmacológica se encuentra en su metabolito sulfurado.

FARMACOCINETICA. La absorción se lleva a cabo en el intestino y se absorbe hasta el 88% del medicamento. Se une a las proteínas plasmáticas en 98% tiene una recirculación extensa enterohepática. Su metabolito activo tiene 500 veces más potencia que el sulindac como inhibidor de la ciclooxigenasa y es menos tóxico para el tracto gastrointestinal en comparación de la indometacina ya que la mucosa gástrica no está expuesta a concentraciones elevadas del medicamento activo durante la administración oral.

La concentración plasmática máxima es a 1 o 2 horas, la biotransformación principalmente es por dos vías primero es oxidado a sulfona y luego es reducido en forma reversible a sulfuro este último es la parte activa del fármaco. La vida media es de 7 horas del sulindac y del metabolito es de 18

horas. La vía de excreción principal es el riñón en un 30% y en las heces se elimina el 25%.

Los efectos tóxicos más comunes son gastrointestinales como dolor abdominal náuseas, vómito en el 20% de los pacientes. En sistema nervioso central se presenta somnolencia mareos cefalea y nerviosismo en el 10% de pacientes.

Dermatológicos la erupción cutánea y prurito en un 5%, otros menos frecuentes se prolonga el tiempo de sangrado y altera la función plaquetaria. Las manifestaciones hepáticas son menos comunes. La dosis recomendada es de 200 a 400 mg al día, para pacientes con artritis reumatoide.

E. - ACIDOS PIRROLICOS

A. - TOLMETIN. es un derivado del ácido pirrolacético que tiene efectos antiinflamatorios, analgésicos, y antipiréticos, fue introducido en la práctica clínica en el año de 1976.

FARMACOCINETICA. El medicamento se absorbe con rapidez y - por completo después de su administración oral, las concentraciones máximas se alcanzan 20 a 60 minutos después de su ingestión. La absorción se altera en presencia de alimentos o de antiácidos. La vida media es de 6 horas pero puede persistir hasta 8 horas, se une a proteínas plasmáticas. La excreción se efectúa principalmente por el riñón, una parte - sin modificar y otra conjugada o metabolizada.

La principal transformación metabólica implica la oxidación del grupo parametilo a ácido carboxílico. Los efectos tóxico se presentan en un 25 a 40% de los pacientes, y 5 a 10% deberán de suspender el medicamento.

En tubo digestivo se encuentra epigastralgia en 15%, dispepsia, nauseas, vómito, y menos frecuente úlcera gástrica o duodenal. En sistema nervioso central insomnio, somnolencia, alteraciones visuales, nerviosismo, sordera y vértigo.

La dosis recomendada es de 800 a 1600 mg al día.

F. - DERIVADOS DEL ACIDO FENILACETICO

A. - DICLOFENACO. Es un derivado de la familia de los ácidos fenilacéticos o fenamatos posee actividad analgésico-antipirética y antiinflamatoria, es un inhibidor de la ciclooxigenasa y su potencia es sustancialmente mayor que la indometacina, naproxen y varios otros medicamentos.

FARMACOCINETICA. Se absorbe rapidamente y por completo despues de su administración oral, las concentraciones máximas se encuentran a las 2 o 3 horas, la ingestion con alimentos disminuye la velocidad de absorción pero no su grado. Las concentraciones plasmáticas y sistemicas son altas y se une a proteínas en el 99%, la vida media es de 2 horas. Se metaboliza el 50% del fármaco. Se ha visto que se concentra en el líquido sinovial lo que puede explicar la acción terapéutica del medicamento. Se metaboliza principalmente en el -

higado el metabolito más importante es el 4-hidroxiclofenaco el cual se excreta en orina 65% y en bilis 35% . Los efectos tóxicos se presentan en el 20% de los pacientes y el 2% lo debera de suspender. Los gastrointestinales son los más frecuentes como hemorragia, úlceras o perforación de la pared intestinal. Hepáticos la transaminasemia se presenta en el 15% siendo reversible al suspender el medicamento. En sistema nervioso central la cefalea no es frecuente se ha visto erupción cutanea, reacciones alérgicas, retención hidrica y edema, rara vez afecta al riñon. la dosis recomendada es de 100 a 200 mg al día.

G. - OXICAMS

A. - PIROXICAM. Es una clase de ácidos enólico que poseen actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética. FARMACOCINETICA. Tiene una vida media prolongada y se administra en una sola dosis, es potente casi igual que la indometacina para inhibir la biosíntesis de las prostaglandinas in vitro, inhibe la activación de los neutrofilos aun cuando estan presentes productos de la ciclooxigenasa, por ello se han propuesto modos adicionales de acción antiinflamatoria. Despuesde una dosis oral se absorbe por completo y alcanza concentraciones máximas plasmáticas a las 2 a 4 horas, ni los alimentos o antiácidos alteran la velocidad o el grado de absorción. Se produce una circulación enteri hepática, la vida media es de 50 horas, se une en forma extensa a protei

nas plasmáticas en 99% y en líquido sinovial la concentración es casi igual, menos del 5% del fármaco se excreta en la orina sin modificaciones. La hidroxilación del anillo - piridilo es la transformación metabólica más importante en el hombre y este metabolito es inactivo y su conjugado glucoronido forman cerca del 60% del medicamento excretado en la orina y en heces. Los efectos colaterales se presentan en el 20% y cerca del 5% suspenden el tratamiento debido a - efectos colaterales. Los gastrointestinales de mayor frecuencia son pirosis, gastralgia, úlcera péptica y ocasionalmente hemorragia de tubo digestivo. Otro tipo de efectos altera la función de las plaquetas, broncoconstricción, en pacientes hipersensibles. La dosis recomendada es de 20 a 40 mg al día. (1,2,3).

DROGAS DE SEGUNDA LINEA
MODIFICADORES DE
LA ENFERMEDAD.

Los medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad o también llamados antirreumáticos de acción lenta, se designan así porque se considera que pueden modificar favorablemente la progresión de la artritis reumatoide en términos de evidencia radiológica tales como erosiones óseas o la destrucción articular, pueden retrasar la progresión a la incapacidad total.

Estos medicamentos forman un grupo muy diverso de compuestos que producen un patrón común de respuestas clínicas cuando se les emplea en el tratamiento de artritis reumatoide.

No comparten ningún beneficio clínico inmediato, la mejoría puede presentarse luego de varias semanas de tratamiento y en algunos pacientes su administración continua puede lograr supresión completa de algunas o todas las manifestaciones de la enfermedad, sin embargo los síntomas reaparecen gradualmente si se suspende el medicamento.

A excepción de sulfasalazina y auranofin el resto de medicamentos fueron desarrollados para otros fines terapéuticos y luego en segunda instancia se aplicaron a las enfermedades reumáticas. El uso de estos fármacos está asociado con toxicidad severa y en algunos casos es fatal por lo que se les ha reservado para pacientes con manifestaciones persistentes

de la enfermedad y que incluso amenacen la vida del paciente. Cuando se inicia un modificador de la enfermedad se debera de continuar con una antiinflamatorio no esteroideo o incluso esteoides a dosis bajas, en forma sistémica. (1,2,3).

A. - CROROQUINA.

Es un medicamento que se investigo durante la segunda guerra mundial como parte de un extenso programa para encontrar - agentes menos tóxicos que quinacrina para tratamiento del paludismo. Una prueba por error experimental muestra que los antimalaricos son eficaces para el tratamiento de artritis reumatoide del 10 al 50% observan algun beneficio y el 30% suspenden el fármaco por efectos colaterales.

FARMACOCINETICA. La cloroquina y la hidroxicloroquina se absorben bién en intestino y se distribuyen en todos los tejidos depositandose por periodos prolongados con afinidad a la retina, melanina, y piel. En lisosomas evita la liberación de enzimas por medio de mecanismos de inhibición de fosfolipasa, inhibe la quimiotaxis de polimorfonucleares y la fagocitosis, altera la producción de superóxido, disminuye la - producción de fibronectina, histamina y la agregación de - eritrocitos y plaquetas en el lecho vascular. Inhibe la producción de monoquinas, inactiva a células asesinas naturales también disminuye la producción de complejos inmunes. La vida media de la cloroquina es de 2.5 a 12 días.

Los estudios realizados en pacientes tratados con antimaláricos demuestra que la falta de eficacia del fármaco hace sea poco útil para el manejo de pacientes con artritis reumatoide. En estudios comparativos con otros medicamentos se observa que es menos efectiva que oro, D-penicilamina y otros.

Efectos tóxicos. Los más frecuentes son en tracto gastrointestinal anorexia, náuseas, diarrea y pérdida de peso.

Dermatológicos. Aumento de pigmentación de la piel, prurito, sequedad de piel, eritema, urticaria, y alopecia.

Neuromusculares. Convulsiones, cefalea, insomnio, ototoxicidad, tinnitus, psicosis tóxica y debilidad muscular. Oculares defectos de acomodación, depósitos en retina, diplopia.

Hematológicos. Discrasias sanguíneas, leucopenia, anemia aplásica y otros menos frecuentes.

La dosis recomendada es de 200 a 400 mg al día de cloroquina y de hidroxicloroquina es de 400 mg al día. (1,2,3,5,6,7,9,-13, 16).

B. - ORO PARENTERAL Y ORAL.

La presentación parenteral es de dos tipos uno el tiomolato sódico y el segundo aurotioglucosa ambas presentaciones son efectivas.

FARMACOCINETICA. Los dos tipos de medicamentos son empleados se distribuyen en todos los tejidos, pero con mayor concentración en médula ósea, hígado, piel, bazo, líquido sinovial

Intracelular se localiza en nucleos, mitocondrias, lisosomas en membranas sinoviales, cartilago articular, riñon y médula suprarrenal. Los mecanismos de acción aun no estan bien determinados pero disminuye la respuesta inflamatoria aguda y crónica es posible que la permeabilidad capilar se disminuye y el número de células también en sitios de inflamación, suprime la fagocitosis, evita desnaturalización de proteínas y suprime enzimas lisosomicas, deprime los niveles de factor reumatoide sérico y en líquido sinovial de inmunoglobulinas se presume que bloquea la maduración de linfocitos B.

La excreción del oro es principalmente por la orina hasta en el 40% y en las heces en el 30%. Su eficacia se demuestra aproximadamente a las 20 semanas despues de iniciar su administración.

EFEKTOS COLATERALES. Los más frecuentes son los cutaneos con dermatitis localizada, prurito, alopecia, urticaria, atrofia de las uñas, fotosensibilidad e hiperpigmentación. Nauseas, evacuaciones diarreicas y enterocolitis. Hematológicos eosinofilia. trombocitopenia, granulocitopenia, linfocitopenia y anemia aplasica. En sistema nervioso central neuropatías periféricas, encefalopatía, y cefalea. Otros menos frecuentes proteinuria, hematuria, síndrome nefrotico, insuficiencia renal, conjuntivitis, toxicidad hepática, infiltrado difuso pulmonar.

La dosis de oro parenteral es de 10 a 20 mg intramuscular al

despues 25 mg cada semana hasta completar un gramo de dosis acumulada despues se espacia la dosis a cada 15 o 30 dias dependiendo de la respuesta del paciente por tiempo indefinido. El oro por via oral tiene los mismos efectos colaterales y tal vez los mismos mecanismos de acción. La dosis es de 3 a 9 mg en 24 horas.

La reacción secundaria al aplicar el oro parenteral se presenta en un 34% de pacientes y consiste en debilidad muscular, náusea, vómito y enrojecimiento de la cara.

La eficacia del fármaco disminuye conforme pasan los años y al año el 18 a 27% continua con el tratamiento, pero a los 5 años solo el 20% lo continua por lo que no se recomienda a largo plazo. (1,2,3,6,7,8,9,11,12,13).

C. - D-PENICILAMINA .

Es un metabolito de penicilina, es analogo a la cisteína esta formado por dos isómeros pero solo el D es el que se usa clínicamente.

FARMACOCINETICA. Se absorbe en el intestino y aproximadamente la mitad del medicamento se encuentra en las heces y en la orina, los niveles máximos se encuentran una hora despues de su ingestión se metaboliza hasta disulfuro. Su principal propiedad es la quelación de metales pesados, se une a las proteínas plasmáticas en 99% se altera su absorción si el fármaco se administra con los alimentos o antiácidos o hierro oral por lo que se recomienda su administración con el

estomago vacío para su mejor absorción. Se ha visto que se acumula en ciertos tejidos colágeno, piel, tendones. Se une a proteínas albúmina. Los mecanismos de acción aun no están bien establecidos aun pero tiene acción de quelación de los cationes divalentes y antagonistas de la vitamina B⁶. El patrón de respuesta en pacientes tratados presentan disminución de la rigidez matutina, del dolor articular, la sinovitis se limita después de 6 meses de tratamiento, los títulos de factor reumatoide disminuyen, la velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva disminuyen y en general el paciente mejora en forma significativa. Se cree que que tiene efectos sobre el aparato inmunológico ya que puede suprimir la función de los linfocitos T y B.

Efectos colaterales los dermatológicos como prurito, eritema erupción bulosa, penfigo, úlceras orales o genitales. Hematológico trombocitopenia, anemia aplásica, neutropenia y agranulocitosis. Renales proteinuria en 20% de los pacientes tratados, hematuria microscópica, glomerulonefritis y síndrome de Good-Pasture. Pulmonares hemoptisis, alveolitis fibrosa, bronquiolitis obliterativa. Musculares y sistema nerviosos central se asocia a miastenia grave, polimiositis, neuropatía y vasculitis. Síndromes autoinmunes esclerodermia, dermatomiositis, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis, Good-Pasture.

La dosis utilizada es de 250 a 1000 mg al día. (1,2,3,6,7,8,9,12).

D. - SULFASALAZINA.

Es un compuesto azoico ácido que consta de un ácido-5-aminosalicílico y sulpiridina fue sintetizado en 1930 para el tratamiento específico en artritis reumatoide ya que se creía que su etiología era infecciosa.

FARMACOCINETICA. La absorción es de 30% aproximadamente, la mayor parte se excreta en la bilis por la circulación enterohepática, las máximas concentraciones sericas se ven en 4 a 5 horas, más del 95% se une a las proteínas plasmáticas. Su vida media es de 10 horas el 70% a 80% se transforma en el colon en 5-aminosalicílico, la mayor parte de sulfapiridina se absorbe en colon y el 7% se excreta en heces el 50% se une a proteínas plasmáticas, en el hígado se somete a acetilación, hidroxilación, glucoronidación y luego se excreta en la orina identificando 5 metabolitos, en acetilados lentos se prolonga la vida hasta 15 horas.

Mecanismos de acción. No son bien conocidos pero actúa en forma indirecta en supresión de la inflamación y la cuenta bacteriana del colon disminuye temporalmente. Inhibe la síntesis de prostaglandinas, quimiotaxis de neutrofilos, leucotrienos, la producción de anticuerpos dependientes de linfocitos T. También inhibe al ácido araquidónico y a los radicales de oxígeno libre, tiene efectos antifolato en linfocitos, inhibe la producción de factor reumatoide.

Efectos colaterales. Los del tracto gastrointestinal son nauseas, vómito, dolor epigastrico, dispepsias, diarrea, y úlceras orales. Los hematológicos neutropenia, agranulocitosis, aplasia de megacariocitos, trombocitopenia, anemia megaloblastica en 5% a 10% de los pacientes. Pulmonares se relaciona con enfermedad pulmonar infiltrativa, fiebre, disnea y alveolitis fibrosante. Hepáticos es rara la hepatotoxicidad se presenta en 2 a 3 semanas con transaminasemia, artralgias, linfadenopatía y eritema. Otros erupción maculopapular, urticaria, necrosis de epidermis, la infertilidad se ha reportado solo recientemente.

La dosis de sulfasalazina es de 500 a 2000 mg al día. (1,2,3 4,7,9,11,13,14).

AGENTES INMUNOSUPRESORES.

A. - AZATIOPRINA.

Tiene un grupo imidazol adicional y se convierte in vivo en 6-mercaptopurina, siendo análogo a la hipoxantina, se metaboliza hasta el ribonucleótido monofosfato y esto origina inhibición por retroalimentación de la conversión del fosforribosilpirofosfato en ribosilamina es decir el paso regulador y limitante de síntesis de nucleótidos de purinas, inhibe la conversión de ácido inosínico a ácido xantílico, incorporación de los análogos de nucleótidos trifosfato en ácido desoxirribonucleico celular lo que origina errores de transcripción.

FARMACOCINETICA. La absorción es efectiva en el tracto gastrointestinal se transforma en 6-mercaptopurina siendo el metabolito activo el 50% del fármaco es eliminado en la orina. Encontrando dos vías de degradación la primera es la metilación del grupo sulfidrilo y la oxidación de los derivados metilados, la segunda oxidación de 6 mercaptopurina se convierte a 6-ácido tiúrico por medio de la enzima xantina-oxidasa por lo que el alopurinol disminuye su metabolismo incrementado la toxicidad cuando se administra en forma simultánea. La vida media es de 30 a 60 minutos se une a las proteínas plasmáticas.

Mecanismos de acción inhibe la inmunidad humoral y celular disminuye la respuesta inflamatoria, causa linfopenia de las células T y B, disminuye síntesis de gamaglobulina, disminu-

ción de linfocitos y monocitos en sitios de inflamación. Efectos tóxicos el más frecuente es en médula ósea con predominio de neutropenia ocasionalmente anemia. La fertilidad se encuentra comprometida y aumento de anormalidades fetales durante la gestación. Los efectos oncogénicos se - aumenta en pacientes tratados con azatioprina con predominio de linfomas.

La dosis recomendada para artritis reumatoide es de 50 a 200 mg al día. (1,2,3,6,8,16).

B. - METOTREXATE .

Es un antimetabolito tiene una afinidad de 10^5 veces mayor por la dihidrofolatoreductasa que causa depleción de los depositos intracelulares de folato, interfiriendo asi con la síntesis síntesis de timidilato, esto explica los efectos antiproliferativos del metotrexate. Penetra a las células por transporte activo que no requiere de energía y por probable difusión.

FARMACOCINETICA. El metotrexate a dosis bajas se absorbe en intestino pero se puede ver alterada con presencia de alimentos particularmente leche, por el contrario por vía intramuscular alcanza concentraciones plasmáticas despues de 2 horas de su aplicación se distribuye por todo el cuerpo con altas concentraciones en epitelio de intestino, en células hepáticas, en estas últimas se metaboliza por la enzima adenil-

oxidasa a 7-hidroximetotrexate se excreta por orina. La vida media es de 10 horas en plasma se une a proteínas en 40 a 60%. Los mecanismos de acción hasta la fecha no son bien conocidos pero tiene acción supresora en la formación de anticuerpos, suprime la respuesta inmune primaria y secundaria y la reacción de hipersensibilidad, incrementa el número de células T³ y T⁴ circulantes. Los efectos antiinflamatorios es por afección a células de rápido crecimiento como son las células sanguíneas y epitelio intestinal.

Los efectos colaterales del tracto gastrointestinal náuseas, vómito, diarrea se presenta en el 6.8%. Efectos pulmonares disnea, anormalidades de las pruebas de función respiratoria y cambios radiológicos. La leucopenia, trombocitopenia, anemia megaloblástica y pancitopenia. Mucocutaneos úlceras orales alopecia, hiperpigmentación, urticaria, vasculitis leucocitoclastica y estomatitis. Renales dosis elevadas cristalizan en riñón a nivel de tubulos renales puede influir la deshidratación, orina ácida y puede haber insuficiencia renal. Hepáticas se encuentra elevación de enzimas hepáticas que puede ser reversible, la biopsia hepática muestra cambios histológicos de infiltración pero que no se ha relacionado con ingesta de metotrexate sólo es mas frecuente en ingesta de alcohol. En raras ocasiones se presentan infecciones debidas al metotrexate y no es indicación de suspender el tratamiento. La dosis es de 7.5 a 25 mg cada 7 dias. (1,2,3, 16,17,18,19,20,22,23,24,25,27,28,29,30).

C. - CICLOFOSFAMIDA.

Es un agente alquilante que se puede usar en casos rebeldes al tratamiento convencional a otro fármacos.

FARMACOCINETICA. Se absorbe bién en el intestino, las concentraciones plasmáticas máximas es a la hora de su ingestión, la vida media es de 6 a 7 horas se une a proteínas plasmáticas. La principal vía de eliminación es la orina, los metabolitos más tóxicos para el epitelio de la vejiga, el fármaco se encuentra en 60% y en heces fecales en 14%.

Mecanismos de acción no son bién conocidos pero se observa linfopenia absoluta de células T y B con predominio de los B disminución de inmunoglobulinas circulantes en plasma con - hipogamaglobulinemia, hematológicos supresión de médula ósea neutropenia y linfopenia, en gonadas supresión ovarica y - oligospermia por daño al epitelio germinal, dermatológicos alopecia es la más frecuente. en pulmon la fibrosis esta presente. Sin embargo el más importante es la cistitis hemorrágica que se presenta en 15 a 30% de los pacientes, asi como neoplasias de vejiga. (1,2,3).

TRATAMIENTOS EXPERIMENTALES .**A. - CICLOSPORINA A.**

Es un polipeptido ciclico que esta formado por 11 aminoácidos, producto del metabolismo de un hongo *Cylosporina lucidum* y *tolypocladim gams*. La ciclosporina A es un potente agente inmunosupresor que prolonga la vida media de los trasplantes renales y suprime la respuesta inmune humoral y celular.

FARMACOCINETICA. Por vía oral no hay modificación de su estructura química con los ácidos gástricos, es soluble en agua. Existe la administración parenteral.

Mecanismos de acción no se conocen pero inhibe la activación de linfocitos T y B, de interleucina 2, y deprime inmunoglobulinas sobre todo IgG. Se ha visto que mejora las erosiones óseas que se comprueba radiologicamente, la velocidad sedimentación globular no mejora. Se ha comprobado que es buen inductor de remisión pero debido a los efectos tóxico a nivel renal que sin duda son los de mayor importancia por lo que se recomienda sólo en aquellos pacientes con enfermedad muy grave. La dosis es de 5 mg/kg/día.

B. - NITROGENO DE MOSTAZA

Es un agente alquilante biologicamente activo que puede alterar la función de las proteínas y de ácidos nucleicos como el DNA de linfocitos, el se requiere de un mínimo de 6 sema-

nas para que se manifieste la mejoría la cual puede ser en forma dramática con disminución de la actividad. Los mecanismos de acción no se conocen aun , su eliminación es en la orina principalmente. Los efectos tóxicos como leucopenia trombocitopenia, flebitis en el sitio de aplicación. La dosis es de 0.4 mg/kg de peso ideal cada 3 a 4 semanas. Su aplicación aun esta en estudio. (1,2,33).

C. - GAMMA INTERFERON.

El tratamiento con este fármaco en pacientes con artritis reumatoide esta siendo estudiado ya que se ha visto que su mecanismo de acción es sobre la respuesta inmune, ya que en forma natural esto ocurre por medio de los interferones y esto podría ser una buena opción para control de los pacientes que presentan una mejoría clínica significativa. Los efectos colaterales no son de consideración pero falta valoración a largo plazo para valorar su eficacia. La dosis recomendada es de 100 mg cada tercer día via oral. (34).

D-OM 8980

Es un extracto de glicoproteínas de bacterias de E. coli que ha demostrado ser útil en pacientes con artritis reumatoide con mejoría clínica semejante a otros modificadores de la enfermedad. Estimula a macrofagos y fagocitos asi como a las células asesinas naturales y disminuye el número de linfocitos.

tos circulantes sobre todo los T.

La dosis de este fármaco es de 6 mg cada 24 horas. (35).

E. - ANTI-CD4

Los linfocitos CD4 estan implicados en la patogénesis de la artritis reumatoide por lo que sugiere nuevas terapéuticas y se ha visto que tiene buenos resultados con mejoría clínica aunque sólo es transitoria y no se obtiene una remisión de la enfermedad. Los efectos colaterales son leves pero aun falta por realizar más estudios. la dosis es de 20 mg al día. (36).

F. - PTIALISULFATIAZOL.

En un antibacteriano con propiedades de "no absorbible" se ha empleado utilizado en pacientes con artritis reumatoide, presentando una mejoría transitoria de corta duración no siendo significativo comparado con placebo. Los mecanismos de acción no se conocen. Los efectos colaterales son nausea, vómito, cefalea, diarrea, e irritación gástrica. La dosis es de 4 mg al día. (37).

G. - METRONIDAZOL.

Se ha utilizado como inductor y muestra mejoría en pacientes unicamente que es transitorio, su mecanismo de acción no se conoce tiene efectos colaterales como nauseas, vómito, eritema, neuropatía periférica, cefalea. la dosis es de 400 mg cada 8 horas.

Todos los pacientes con artritis reumatoide que toman farmacos de segunda linea requieren de un control estricto de laboratorio y clinico en forma periodica mientras continuan con el tratamiento ya que los efectos colaterales son de suma importancia principalmente detectados en el inicio.

Se ha informado de casos de supresión de médula ósea y hepatotoxicidad que se presenta despues de varios años de iniciar el tratamiento. Es indispensable educar a los pacientes para el control periódico y en busca de efectos colaterales por ejemplo las sales de oro es un medicamento relativamente seguro pero puede ocasionar la muerte en casos poco frecuentes por los efectos colaterales.

Las pruebas de laboratorio son muy importantes ya que permiten un control adecuado del padecimiento y de los efectos tóxicos de los medicamentos.

Otro parametro para valorar eficacia de la terapéutica y los fármacos.

En forma particular se recomienda ciertos estudios de laboratorio para la valoración de su toxicidad.

En caso de sales de oro parenteral o vía oral se requiere de biometria hematica, examen general de orina siendo cada mes o cada semana de acuerdo a la evolución.

En el caso particular de cloroquina se requiere de examen oftalmologico periódicos por que se deposita en retina.

En cuanto al metotrexate se recomienda la vigilancia de pruebas periodicas de función hepática ya que se puede encontrar afección a este nivel ademas de biometria hematica con estudio general de orina.

Por lo que respecta a la ciclofosfamida el contro más estricto debera de ser a nivel renal por la cistitis hemorragica la cual es fatal ocasionalmente. Sin dejar la biometria hematica por anemia aplasica o leucopenias.

Por lo que aun no se puede hablar de conclusiones ya que falta mucho aun por entender la etiologia del padecimiento y contar con fármacos más especificos por lo tanto se debera de continuar con el uso de medicamentos tradicionales, con todas sus virtudes y sus defectos.

Lo que existe es sólo esperanza si bien es cierto se ha progresado extraordinariamente en el estudio de los mecanismos que producen la artritis reumatoide lo que falta por recorrer para elucidar el origen de la enfermedad.

El tratamiento de artritis reumatoide con anticuerpos y por medio de la modulación de las citocinas rendira frutos en el futuro con seguridad el camino tendra tropiezos, pero la ciencia actual ha mostrado que es capaz de vencer las dificultades que se continuen presentando.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

39

REFERENCIAS
BIBLIOGRAFICAS.

- 1.- Textbook of Rheumatology, Fourth Edition. William N. Kelley, M.D. 1993.
- 2.- Arthritis and Allied Conditions a Textbook of Rheumatology, Eleventh Edition. Daniel J. MacCarty, M.D. 1989.
- 3.- Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, Goodman y Gilman Octava Edición 1991.
- 4.- D. Porter, R Madhok, Unter, H A Capell: Prospective trial comparing the use of sulphasalazine and auranofin as second line drugs in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1992;51:461-4.
- 5.- F Morand, P I McCloud, G O Littlejohn: Continuation of long term treatment with hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis: Ann Rheum Dis 1992;51:1318-21.
- 6.- Theodore Pincus, Stewart B. Marcum, Leigh F. Callahan Long term drug therapy for rheumatoid arthritis in seven rheumatology private practices. Second line drugs and prednisone. J. Rheumatol 1992;19:12:1885-94.
- 7.- M.J.H. Wijnands, M.A. van't Hof. M.A. van Leeuwen. et al: Long-term second-line treatment; a prospective drug survival study. Br J Rheumatol 1992;31:253-8.
- 8.- K. Chakravarty and M. Webley: A longitudinal study of pulmonary function in patients with rheumatoid arthritis treated with gold and D-penicillamine. Br J Rheumatol 1992;31:829-33.
- 9.- E A Kay and T Pullar: Variations among rheumatologist in prescribing and monitoring of disease modifying antirheumatoid drugs. Br J Rheumatol 1992;31:477-83.

- 10.- A samanta, C. Weeb. K. A. Grinduljs, et al: Sulphasalazine therapy in rheumatoid arthritis: qualitative changes in lymphocytes and correlation with clinical response. Br J Rheumatol 1992;31:259-63.
- 11.- Kari Lehtinen, and heikki isomäki. Intramuscular gold therapy is associated with long survival in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1991;18:4:524-9
- 12.- R. W. E. Clarkson, P.A. Sanders and D.M. Grennan. complement C4 null alleles as marker of gold or D-penicillamine toxicity in the treatment of rheumatoid arthritis. Br J Wijnands, Piet L. van Riel, Frack W. Gribnau
- 13.- and Levinus B. van de Putte. Risk factors of second line antirheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum. 1990;19:337-52.
- 14.- The australian multicentre clinical trial group. Sulfasalazine in early rheumatoid arthritis j Rheumatol 1992 19:11:16:72-7.
- 15.- H.A. Capell, M Brzenski. Slow progress? Use of low acting antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis Ann Rheum Dis. 1992;51:424-29.
- 16.- David T Felson, Jennifer J, Anderson, and Robert F. Mean. Use of short-term efficacy-toxicity tradeoffs to select second-line drugs in rheumatoid arthritis. to select second-line drugs in rheumatoid arthritis. Rheum: 35:10:1117-23.
- 17.- Jacques Sany. Juan M Anaya, Veronique Lussiez, Marie Curet, Bernard Combe, and Jean-Pierre Daures. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate: A prospective open longterm study of 191 cases. J Rheumatol 1991; 18:1323-7.
- 18.- Rolf Rau, Gertraud Herborn. Thomas Karger, Heiner Menninger, Dieter Elhardt, and Josef Schmitt. A double blind randomized parallel trial of intramuscular methotrexate

- and gold sodium thiomalate in early erosive rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991;18:3:328-33.
- 19.- H. James Williams, John R. Ward et al. Comparison of auranofin, methotrexate and combination of both in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Reum* 1992;35:3:259-68.
- 20.- D. Oguey, F Kölliker, N. J. Gerber, and J. Reichèn. Effect of food on the bioavailability of low-dose methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992;35:6:611-4.
- 21.- Mary Ann S. Antonelli, M. D. Larry W. Moreland, and James Brick. Herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis: Treated with weekly, low-dose methotrexate. *Am J Med* 1991;90:295-8.
- 22.- Daniel E. Furst and Joel M. Kremer. Methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:3:305-14.
- 23.- Nancy J. Olsen, Leigh F. Callahan, and Theodore Pincus. Immunologic studies of rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Arthritis Rheum.* 1987;30:5:481-88.
- 24.- Graciela E. Alarcon, Ada Lopez Mendez, Jane Walter et al. Radiographic evidence of disease progression in methotrexate treated and nonmethotrexate disease modifying antirheumatic drug treated rheumatoid arthritis patients: A meta-analysis. *J Rheumatol* 1992;19:12:1868-1872.
- 25.- Deh-Ming Chang, Michael E. Weinblatt, and Peter H. Schur. The effects of methotrexate on interleukin 1 in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1992;19:11:1678-81.

- 26.- Robert S Perhala, William S. Wilke, John D. Clough and Allen M. Segal. Local infectious complications following large joint replacement in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate versus those not methotrexate. *Arthritis Rheum.* 34:2:146-52.
- 27.- Quinn E. Whiting-O'Keefe, Kenneth H. Methotrexate and histologic hepatic abnormalities: A meta-analysis. *Am J Med* 1991;90:711-16.
- 28.- David A Joyce, Robert K Will, David M Hoffman, Beverly Laing, Steve J Blackbourn. Exacerbation of rheumatoid arthritis with methotrexate after administration of folinic acid. *Ann Rheum Dis.* 1991;50:913-4.
- 29.- Jeffrey B. Shiroky, adani Frost, Jane D. Shelton, et al complications of immunosuppression associated with weekly low dose methotrexate. *J Rheumatol* 1991;18:8:1172-1175.
- 30.- Moshe Tishler, Dan Caspi, Michael Yaron. Methotrexate treatment of rheumatoid arthritis: is a fortnightly maintenance schedule enough? *Ann Rheum Dis* 1992;51:1330-1331.
- 31.- RoyD Altman, Guido O. Perez, George N. Sfakianaski. Interinteraction of cyclosporine A and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on funtion renal patients wit rheumatoid arthritis. *AM J Med* 1992;93:396-402.
- 32.- André WA.M. van Rijthoven, Ben A.C. Dijkamans, Henk S. The Maarten boers, and arnold Cats. Longterm Cyclosporine therapy in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1990;181:19-24.
- 33.- Theresa Danao, Trumane Ropos, William Wilke, Allen Segal, Leonard Calabrase, et al. Nytrogen mustard as induction therapy for rheumatoid arthritis: Clinical and immunologic effects. *J rheumatol* 1992;19:11:1683-1686.

- 34.- Klaus P Machold, Kurt Neumann, Josef S Smolen. Recombinant human interferon gamma in the treatment of rheumatoid arthritis: double blind placebo controlled study. *Ann Rheum Dis* 1992;51:1039-43.
- 35.- Moshe Rosenthal, Iskander Bahous, and Giancarlo Ambrosini. Longterm treatment of rheumatoid arthritis with OM-8980. A retrospective study. *J Rheumatol* 1991;18:12:1790-1793.
- 36.- Daniel Wendling, John Wijdenes, Evelyne Racadot, and Brigitte Moreal-Fourrier. Therapeutic use monoclonal anti-CD4 antibody in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991;18:3:325-7.
- 37.-C. Astbury, J. Hill and A. Bird. Phthalylsulphathizole in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1992;31:461-3.
- 38.- D.A.S. Marshall, J.A. Hunter, H A Capell, Double blind placebo controlled study of metronidazole as a disease modifying agent in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1993;51:758-60.