

Manejo de la artritis reumatoidea en Argentina en el año 2007

Los resultados de una reunión de consenso de especialistas

Alberto Berman¹; Gustavo Citera²; José Maldonado Cocco²; Eduardo Mysler³; Sergio Paira⁴; Juan José Scali⁵; Alberto Strusberg⁶; Guillermo Tate³; Carolina Zingoni⁷

¹Centro Médico Privado de Reumatología, Tucumán; ²Instituto de Rehabilitación Psicofísica, Buenos Aires; ³Centro Médico OMI, Buenos Aires; ⁴Centro de Reumatología, Hospital Cullen, Santa Fe; ⁵Hospital Durand, Buenos Aires; ⁶Centro Reumatológico Strusberg, Córdoba; ⁷Bristol-Myers Squibb Argentina.

Resumen

En 2007 tuvo lugar en Argentina una reunión de consenso, basada en el método Delphi, en la cual participaron 8 especialistas con destacada experiencia en el tratamiento de la artritis reumatoidea (AR), para caracterizar la situación de esa enfermedad en nuestro país e identificar los problemas que requieren solución más urgente, a fin de optimizar los resultados clínicos. Se logró acuerdo respecto de que la prevalencia del trastorno es de 0,75 por cada 100 individuos y que existe retraso considerable entre la aparición de los síntomas y la derivación al reumatólogo. La mayoría de los enfermos son activos laboralmente y reciben seguimiento periódico, lo que indica una situación favorable al empleo de todas las alternativas terapéuticas disponibles. Al respecto, el metotrexato es el fármaco antirreumático modificador de la enfermedad convencional usado más frecuentemente, pero aproximadamente el 46% de los pacientes muestra respuesta inadecuada a esos agentes. El etanercept es la alternativa de preferencia entre los compuestos biológicos, prescritos en conjunto al 37% de la población afectada. Dado que se ha demostrado que el uso oportuno de los fármacos biológicos mejora notoriamente el pronóstico funcional de los pacientes, y que la efectividad de su empleo justifica los costos, deberían realizarse esfuerzos para la identificación más temprana de los individuos con AR y su derivación al especialista, así como para reforzar la indicación precoz de todas las opciones terapéuticas actualmente disponibles, capaces de prevenir el avance de la enfermedad y la incapacidad laboral consecuentemente.

Palabras clave: artritis reumatoidea, tratamiento, situación actual, método Delphi.

Correspondencia

Dra. Carolina Zingoni
Departamento Médico, Bristol-Myers Squibb Argentina. Monroe 801 (C1428BKC), Buenos Aires, Argentina.
E-mail: carolina.zingoni@bms.com

Summary

A consensus meeting was held in Argentina in 2007, based on the Delphi method, in which eight well-known specialists in the treatment of rheumatoid arthritis (AR) participated, to have a picture of the situation of the disease in our country and identify the issues that require immediate solution in order to enhance the clinical results. It was agreed that the disorder's prevalence is 0.75 per 100 individuals and that there is a considerable delay between the initial symptoms and the reference to the rheumatologist. The majority of the subjects affected is active workers and receive regular follow up, which indicates a favorable context to the utilization of all available therapeutic approaches. As regards this, methotrexate is the conventional disease modifying antirheumatic drug more frequently used, but nearly 46% of the patients show inadequate response to these agents. Etanercept is the preferred current alternative among the biological drugs that are prescribed in total to the 37% of the affected population. Owing to the fact that it has been shown that timely use of biological drugs significantly improve the patient's functional prognosis and that their efficacy is worth the costs related to the therapy, strengths must be met to earlier identify the individuals with RA and their reference to the specialist, as well as reinforcing the early indication of all the current available therapeutic options capable of preventing the progression of the disease and the consequent working disability.

Key words: rheumatoid arthritis, treatment, current situation, Delphi method.

Introducción

La artritis reumatoidea (AR) es una enfermedad reumática crónica y evolutiva, cuya incidencia es máxima en el grupo etario con mayor capacidad laboral dentro de la sociedad. Su prevalencia global se ha estimado entre 0,2% y 2%, en las poblaciones de origen caucásico¹. En nuestro país, un estudio realizado en 2002, en San Miguel de Tucumán, halló que la prevalencia de la enfermedad era 1,97 por cada 1000 habitantes (intervalo de confianza del 95%: 1,8; 2), con preponderancia entre las mujeres (86% de los casos identificados, prevalencia de 3,2 y 0,6 por cada 1000 individuos para las mujeres y los varones, respectivamente)². La edad media en el momento del diagnóstico fue 45,2 años \pm 13,7 años. Otro trabajo, realizado en el Hospital Italiano de Buenos Aires en 2003³, informó cifras similares, con incidencia de 2,4 casos por cada 10.000 personas/año, también más elevada en las mujeres.

Dado que la AR es considerada como una de las principales causas de discapacidad en los adultos de edad intermedia, su repercusión social y económica es muy importante, como lo demuestran los datos sobre la incapacidad laboral, los costos directos destinados a la atención de los enfermos (medicación, internaciones, rehabilitación y otros), y aquellos indirectos, generados por la pérdida de productividad y los subsidios^{1, 4, 5}. Además, el trastorno se asocia con mortalidad temprana de los pacientes.

En los últimos años, se ha demostrado de manera sólida que existe un período de tiempo durante el cual el tratamiento precoz logra evitar de forma significativa las erosiones articulares, con el consiguiente deterioro de la capacidad funcional de los individuos⁶, en comparación con la terapia estándar. Por lo tanto, el objetivo primordial del tratamiento debe ser la inhibición de la respuesta inflamatoria tempranamente en el curso de la enfermedad, con el empleo de todos los recursos farmacológicos disponibles¹.

Lamentablemente, a pesar de la eficacia probada de las drogas modificadoras de la artritis reumatoidea (DMAR), sólo un porcentaje bajo de pacientes logra la remisión clínica sostenida⁷; la utilización de agentes biológicos, especialmente de inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α), constituye una nueva alternativa terapéutica, aunque debe aún definirse el balance entre los costos y los beneficios de su empleo.

Actualmente, se otorga gran importancia a la evaluación económica en el momento de asignar los recursos sanitarios. Para ello es importante conocer la situación real presente de la población de enfermos, además de las prue-

bas científicas acerca de la eficacia de las diferentes alternativas terapéuticas disponibles.

El método Delphi⁸⁻¹⁰ es una de las técnicas de consenso más utilizadas cuando se tratan temas complejos, especialmente si la información científica al respecto es escasa, contradictoria o proviene de fuentes muy diversas; permite conocer la opinión de un panel de especialistas en determinado tema, identificar puntos de acuerdo o desacuerdo y arribar a conclusiones consensuadas. En relación con la AR, se ha utilizado exitosamente en numerosas ocasiones previas¹¹⁻²⁴. Además, su aplicación en estudios de farmacoeconomía permite comparar diferentes fármacos o productos entre sí, y las conclusiones pueden constituir una guía para quienes elaboran políticas sanitarias, así como para la práctica clínica o la investigación²⁵⁻²⁷.

En la presente publicación se describen y comentan los resultados de un ejercicio de consenso, basado en el método Delphi modificado, realizado con el fin de caracterizar el uso de recursos sanitarios para el tratamiento de la AR, en Argentina. Es deseable que las conclusiones presentadas permitan mejorar y estandarizar la calidad de la atención de los enfermos y optimizar los resultados de su tratamiento, acorde con las necesidades locales.

Metodología

El método Delphi⁸⁻¹⁰ se basa en realizar rondas sucesivas entre especialistas, sobre las cuestiones planteadas. En una 1ª ronda se invita a los expertos a expresar sus opiniones sobre un asunto particular o se realiza una búsqueda sistemática de información y, sobre la base de esos datos, se elaboran cuestionarios o afirmaciones. En la 2ª ronda, los panelistas califican su grado de acuerdo con cada uno de los enunciados, generalmente mediante una escala numérica. El análisis de las respuestas (con medidas estadísticas de promedio y dispersión) permite examinar la concordancia entre los especialistas, y tales resultados son presentados nuevamente a ellos, que pueden modificar o ratificar su opinión, libremente. Este proceso puede continuar hasta que se logra un grado suficiente de acuerdo que ofrezca claridad y síntesis sobre el tema tratado (Figura 1).

Para la presente investigación se utilizó la técnica "Mini Delphi", que consistió en una mesa redonda, durante la cual las opiniones y respuestas a los cuestionarios se realizaron por escrito, con ahorro de tiempo importante.

Un grupo de 8 especialistas de distintas regiones del país (Capital Federal, Córdoba, Santa Fe y Tucumán), reunidos en agosto de 2007, completaron un cuestionario inicial de

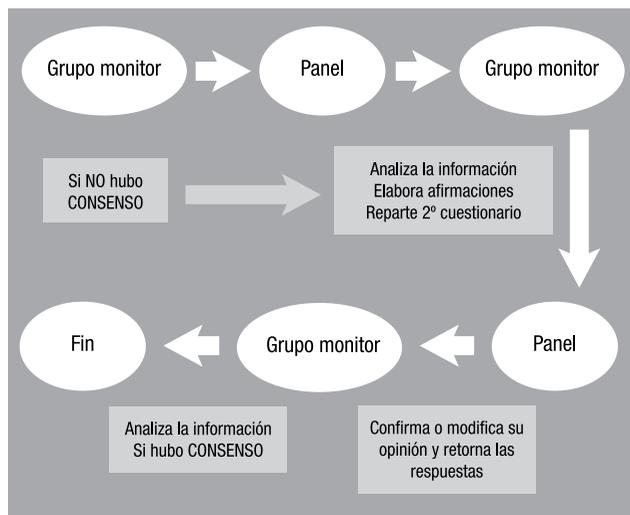


Figura 1. Etapas del proceso de consenso según la técnica Delphi.

48 preguntas, acerca del manejo de la AR en Argentina. Otro grupo monitor, integrado por un estadístico, un moderador y un colaborador, tabuló los resultados y devolvió el cuestionario a los panelistas, quienes cotejaron su respuesta con la brindada por el resto del grupo. Luego de 2 rondas se logró el consenso en la mayoría de los ítems investigados.

Resultados

Los datos que se presentan en este trabajo corresponden a la mediana de las opiniones expresadas por los especialistas participantes, respecto de la utilización de recursos para tratar la AR, en Argentina. La mediana corresponde a la medida que reúne la mayor concentración de respuestas en un punto específico y determina la obtención de consenso. Respecto de la población de enfermos:

- La prevalencia de AR en Argentina es de 0,75%.
- El 80% de los pacientes son de género femenino. El peso medio de los enfermos es de 77 kg y 60 kg para los varones y las mujeres, respectivamente.
- El 80% de los pacientes era laboralmente activo en el momento de la reunión de expertos.
- Los profesionales que derivan más frecuentemente las personas con AR son médicos generalistas o de familia, clínicos, traumatólogos y otros.
- Existe demora de 12 meses entre el inicio de los síntomas de AR y la derivación al especialista en reumatología.

- El 40% de los pacientes concurre a la primera consulta de la especialidad con diagnóstico confirmado de AR.

En relación con el manejo clínico de la afección:

- El 92% de los enfermos recibe tratamiento con un DMAR convencional, mientras que el 11% realiza terapia con agentes biológicos y el 5% no utiliza ninguna de tales alternativas terapéuticas (la suma es superior a 100% [108%] debido al uso concomitante de DMAR convencionales y biológicos).
- El metotrexato es el DMAR indicado más habitualmente como opción de primera elección; otras alternativas secundarias incluyen: hidroxicloroquina, leflunomida, sales de oro, sulfasalazina, D-penicilamina y otros.
- La combinación de DMAR convencionales suele indicarse al 35% de los enfermos. Aquella de hidroxicloroquina y metotrexato es la más habitual.
- Con referencia a los parámetros de control de la enfermedad, el grado de erosión ósea es considerado el más importante entre los parámetros radiológicos, el valor de la proteína C reactiva (PCR) lo es para aquellos serológicos, la presencia de inflamación articular es el principal criterio de valoración de los síntomas físicos, y los formularios de autoevaluación lo son para la capacidad laboral y la calidad de vida.
- Los parámetros clínicos, junto con los serológicos, son los considerados más habitualmente para definir la necesidad de iniciar el tratamiento con DMAR biológicos. Por otra parte, la aparición de eventos adversos es el principal determinante de la modificación del régimen terapéutico con agentes de esa clase.
- El 46% de los pacientes presenta respuesta inadecuada o fracaso del tratamiento con los DMAR convencionales, situaciones que se observan en un 20% de los individuos que reciben un inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) por primera vez, y en un 10% de aquellos que utilizan actualmente un agente biológico.
- La Tabla 1 presenta el porcentaje de individuos en tratamiento con algún fármaco biológico, según se trate de la 1º, la 2º o la 3º alternativa.
- El etanercept es la alternativa de preferencia actual, entre los DMAR biológicos, en caso de respuesta inadecuada al metotrexato u otros fármacos convencionales. La asociación de metotrexato y etanercept es más frecuente cuando se emplean DMAR convencionales y biológicos.
- Cuando los enfermos no logran alcanzar los objetivos del tratamiento con el empleo de un agente inhibidor

Agente biológico	Etanercept (%)	Adalimumab (%)	Rituximab (%)	Infliximab (%)	Anakinra (%)	Abatacept (investigación clínica) (%)
1º vez	29	16	1	14	0	0
2º vez	5	5	0	0	0	2
3º vez	5	4	5	0	0,3	>1

Tabla 1. Porcentaje de indicación de agentes biológicos, según se trate de la 1º, 2º o 3º opción.

del FNT- α , la conducta habitual es indicar otro compuesto de esa clase alternativo.

- Acorde con su experiencia en la práctica clínica, el 7,5% de los pacientes presenta fracaso terapéutico o respuesta inadecuada al utilizar el 2º fármaco biológico.
- Ante esa eventualidad, suele prescribirse un agente de tercera opción; no obstante, el 1,5% de los individuos no logran control adecuado de la enfermedad.
- Entre los enfermos que utilizan un inhibidor del FNT- α , un 20% de ellos son nuevos pacientes; de quienes forman parte de la población establecida de pacientes, el 64% muestra respuesta adecuada a tales fármacos.
- En el momento de la reunión, los especialistas refirieron que el porcentaje de pacientes en tratamiento con alguno de esos compuestos era: etanercept (47%), adalimumab (25%), infliximab (15%), abatacept (10%, sólo en el contexto de la investigación clínica), rituximab (3%) y anakinra (0%).

En relación con el uso más específico de recursos terapéuticos:

- El número de dosis de agentes biológicos indicado se muestra en la Tabla 2.

	Etanercept	Infliximab	Adalimumab
Nuevos pacientes			
Primeras 4 semanas	4	2	2
Segundas 4 semanas	4	0,5	2
Cada período ulterior de 4 semanas	4	0,5	2
Pacientes conocidos	4	0,5	2

Tabla 2. Número de dosis de los agentes biológicos más usados, indicadas habitualmente.

- La utilización anual de diversos recursos de atención sanitaria, por parte de los pacientes, según reciban o no agentes biológicos, indicó similar número de consultas al médico clínico, al especialista en ortopedia (incluida la indicación de reemplazo articular) y al fisioterapeuta, aunque los sujetos del segundo grupo suelen requerir mayor cantidad de visitas al especialista en reumatología. Habitualmente, los análisis de laboratorio, incluido el hemograma y exámenes de la respuesta inmunitaria, se indican con frecuencia similar a todos los enfermos, con excepción de la PCR, la albuminemia, la uremia, la creatininemia, y también la PPD, que suelen solicitarse más a quienes reciben DMAR biológicos. Por otra parte, los estudios por imágenes mediante resonancia magnética o tomografía computarizada se indican más habitualmente a los individuos que no utilizan esos agentes.
- La cantidad de días de internación y de incapacidad laboral, por año, correspondió a 3 días y 0 días, y a 5 días y 17,5 días para los sujetos que reciben terapia con fármacos biológicos y quienes no los emplean, respectivamente.

Discusión

En primer término, cabe realizar algunos comentarios sobre la metodología de consenso utilizada. Tanto la técnica Delphi original como aquella modificada⁸⁻¹⁰, seleccionada para este estudio, constituyen instrumentos útiles y válidos para identificar y caracterizar aspectos sobre los cuales existe incertidumbre, tal como ocurre frecuentemente en la práctica clínica, especialmente cuando se carece de información más sistemática o ella es excesiva y, a menudo, contradictoria. Otras de las ventajas incluyen la posibilidad de que un número importante de especialistas compartan su opinión sobre temas de diversa complejidad, y puedan arribar a conclusiones consensuadas luego de rondas suce-

sivas, de manera democrática y transparente, es decir, sin la influencia o preponderancia de determinadas personas o intereses; además, es un medio económico, dado que es posible emplear el correo escrito o electrónico para disponer de información de calidad y conocimientos calificados que, combinados y redistribuidos, pueden generar nuevos procesos de pensamiento. Por estos motivos, el método Delphi se utiliza crecientemente en la investigación en salud, para evaluar aplicaciones tecnológicas y en las áreas de educación y entrenamiento. Las principales críticas que se han formulado se relacionan con su aplicación inadecuada, ya sea por falta de justificación de su realización, de los criterios de selección de los participantes o de definición clara del nivel de consenso aceptable; otro error habitual es la presentación de los resultados, que no constituyen en sí mismos ninguna respuesta “correcta” a un problema sino que deben interpretarse como punto de partida para elaborar políticas sanitarias, pautas de práctica clínica o de investigación^{28,29}. Estas cuestiones fueron tenidas en consideración durante la planificación del presente ejercicio.

En relación con la AR, el método Delphi se ha utilizado para:

- proponer recomendaciones sobre el manejo de la AR temprana, por parte de la European League Against Rheumatism (EULAR)¹¹,
- validar los criterios de remisión de AR juvenil idiopática¹²,
- consensuar los signos y los marcadores biológicos más confiables como indicadores de actividad de la enfermedad o gravedad de la enfermedad¹³⁻¹⁷,
- elaborar pautas de tratamiento multidisciplinario y recomendaciones sobre el manejo general, para los pacientes con menos de 2 años de evolución de la enfermedad¹⁸,
- establecer la diferencia mínima clínicamente trascendente en ciertos síntomas (actividad física, fatiga y alteración del sueño) que pueden emplearse en futuros estudios para comparar terapias¹⁹,
- determinar los aspectos metodológicos más insatisfactorios o deficitarios de los ensayos clínicos realizados hasta la fecha²⁰⁻²²,
- elaborar un algoritmo terapéutico sobre la prescripción de DMAR para los pacientes con AR de muy poco tiempo de evolución y sin tratamiento previo, de fácil aplicación en la práctica clínica (*French Society of Rheumatology*)²³,
- proponer recomendaciones sobre la educación y la in-

formación que deberían recibir los pacientes en la práctica diaria, lo cual serviría para uniformar la atención y, en definitiva, los resultados del tratamiento²⁴.

En esta oportunidad, la valoración de la situación actual del manejo de la AR en nuestro país indicó que la prevalencia del trastorno es baja (0,75%), comparada con la de otros países, lo cual podría deberse a detección insuficiente o subdiagnóstico, menor predisposición general en la población, o falta de información de los enfermos. Además, el tiempo promedio entre las manifestaciones iniciales de AR y la derivación al especialista es de aproximadamente 1 año. Ambos hechos pueden resultar en retraso injustificado de la prescripción de fármacos más efectivos para controlar la enfermedad.

Por otra parte, la mayor parte de los pacientes atendidos por los especialistas son activos laboralmente y su nivel de seguimiento es apropiado, factores que destacan la oportunidad de utilizar medicamentos con mayor potencial de respuesta a largo plazo.

La proporción de enfermos con respuesta inadecuada a los DMAR convencionales, especialmente metotrexato (el más utilizado), es elevada (46%), a pesar de la combinación con otros compuestos de esa clase, de modo similar a lo descrito en la literatura⁷.

Ante tal eventualidad, los inhibidores del FNT- α más utilizados actualmente son etanercept, adalimumab e infliximab, prescritos al 49%, 25% y 15% de los pacientes, en conjunto, y al 29%, 16% y 14% de aquellos que reciben por primera vez un agente biológico. Con respecto a estas cifras se debe considerar que por el momento en que se realizó la encuesta, sólo se consideró la experiencia en investigación clínica con abatacept. La tasa de respuesta inapropiada a la administración de tales fármacos es 10%, 7,5% y 1,5% cuando se indican por 1º, 2º o 3º vez, respectivamente. Además, el 64% de los enfermos que constituyen la población establecida de los especialistas alcanzan los objetivos del tratamiento con el uso de agentes biológicos.

Respecto de la utilización de recursos sanitarios, los sujetos a quienes se prescriben DMAR biológicos requieren mayor cantidad de exámenes hematológicos, bioquímicos y de algunos marcadores serológicos de actividad de la AR (PCR), pero suelen necesitar menos consultas con el especialista y estudios por imágenes. Si bien la cantidad de días de internación es mayor, en promedio, cuando se indican fármacos biológicos, aquella de días de incapacidad y ausentismo laboral es menor. La disponibilidad de agentes que requieran menor tiempo de infusión y presenten ade-

cuando perfil de seguridad podría disminuir el promedio de días de internación de los pacientes.

Los datos generales proporcionados por esta reunión de consenso permiten identificar algunos aspectos en el manejo de la AR en nuestro país que deberían recibir mayor atención: 1) la posibilidad de subdiagnóstico de la enfermedad, 2) la demora entre la presentación de los primeros síntomas o signos y la consulta con el especialista en reumatología, 3) la necesidad de reconocer oportunamente la respuesta inadecuada a los DMAR convencionales, solos o combinados y, 4) la posibilidad de utilizar fármacos inhibidores del FNT- α más tempranamente en el curso de la enfermedad, para mantener el nivel de desempeño funcional y la calidad de vida de los pacientes, en su mayoría laboralmente activos.

Las Primeras guías argentinas de práctica clínica en el tratamiento de la artritis reumatoidea¹ han afirmado que las personas afectadas por tal afección se encuentran por lo general en la etapa más productiva de su vida y es posible que el lapso en el cual puede evitarse la progresión de las lesiones sea breve, una vez presentes las manifestaciones iniciales del trastorno. En tal sentido, el éxito potencial del tratamiento dependería de:

- evaluar a los pacientes lo más tempranamente posible y lograr su seguimiento regular,
- controlar precozmente la inflamación por medio de todos los recursos disponibles, e
- identificar tempranamente aquellos individuos que no responden a la terapia convencional, en quienes tienen indicación los agentes biológicos.

Si se considera que: a) el principal objetivo del tratamiento de la AR es inhibir la respuesta inflamatoria, lo cual debe ocurrir tempranamente en el curso de la afección para prevenir la incapacidad²⁵, b) los DMAR convencionales, solos o combinados, no suelen ser efectivos a largo plazo para controlar la inflamación, y c) las pruebas científicas disponibles han permitido la recomendación de los fármacos inhibidores del FNT- α para los enfermos que no han respondido en un tiempo adecuado (3 meses a 6 meses) o presentan intolerancia a la combinación de 2 o más DMAR convencionales o al metotrexato en dosis máxima (25 mg/semana)³⁰⁻³⁷, no debería retrasarse la prescripción de estos últimos de modo oportuno.

Indudablemente, el costo de los agentes biológicos y su cobertura por parte de los seguros de salud pueden representar un obstáculo para su prescripción o utilización en forma regular. Una investigación recientemente realizada

en nuestro país³⁸, halló que sólo el 11% de los pacientes con indicación de terapia biológica (44% de la población del estudio) reciben efectivamente tratamiento; una de las principales causas de este hecho es la complejidad de los trámites burocráticos relacionados con la cobertura de los medicamentos.

Los estudios farmacoeconómicos realizados en otros países han sustentado la prescripción de los fármacos biológicos. En Reino Unido, un trabajo recientemente publicado²⁶, valoró la relación entre los costos (en medicación, prácticas de control e internaciones) y la efectividad (prevención de discapacidad y mejoramiento de la calidad de vida) del empleo de inhibidores del FNT- α . El criterio de evaluación fue el incremento del costo por año de vida adicional, corregido según la calidad de vida; los análisis indicaron una probabilidad de 84% que dicho costo se encuentre dentro de los límites del gasto aceptable estipulado por las autoridades sanitarias, por lo cual concluyeron que la relación costo-efectividad de esos agentes es adecuada y justifica la continuidad de su cobertura. Otro estudio farmacoeconómico, realizado en EE.UU. y basado en una exhaustiva revisión bibliográfica³⁹, concluyó que el cociente costo-beneficio relativo es similar al utilizar DMAR convencionales o biológicos, y se halla dentro del rango aceptable para otras intervenciones terapéuticas; dicho trabajo, además de diversos autores, han destacado la necesidad de considerar los costos a largo plazo relacionados con la AR, desde la perspectiva de la sociedad, no sólo individual⁴⁰⁻⁴².

Por estos motivos, deberían realizarse en nuestro país estudios de tipo costo-efectividad o costo-beneficio, que tengan en consideración la cronicidad de la afección y los gastos indirectos relacionados con su control inadecuado.

Conclusiones

En esta publicación se presentan los resultados de una reunión de consenso acerca del manejo actual de la AR en Argentina, que contó con la participación de 8 especialistas en reumatología representativos. De la valoración de los ítems acordados surgen aspectos que requieren mayor atención: la posibilidad de subdiagnóstico del trastorno, el considerable retraso entre el comienzo de la enfermedad y la derivación al especialista, y la necesidad de identificar tempranamente los pacientes con respuesta inadecuada a los DMAR convencionales, quienes pueden beneficiarse con el uso de agentes biológicos. Si se considera que la AR es una de las principales causas de discapacidad entre los adultos de edad intermedia, y que se dispone de un lapso

temporal breve para prevenir las consecuencias de la respuesta inflamatoria, una vez presentes las manifestaciones clínicas, deben realizarse mayores esfuerzos para iniciar tempranamente el tratamiento con todas las alternativas efectivas y adecuadas, disponibles.

Es el deseo de los autores que las conclusiones presentadas permitan mejorar y estandarizar la calidad de la atención de los enfermos y optimizar los resultados de su tratamiento, acorde con las necesidades locales.

Bibliografía

1. Primeras guías argentinas de práctica clínica en el tratamiento de la artritis reumatoidea. Sociedad Argentina de Reumatología, 2004.
2. Spindler A, Bellomio V, Berman A, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in Tucumán, Argentina. *J. Rheumatol* 2002;29:1166-70.
3. Soriano ER, Carrió JH, Schpilberg M, Figar S, Imamura PM, Cattogio LJ. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in health management organization in Argentina. *Rheumatology* 2003;42 (Suppl1):130.
4. Pincus T, Brooks RH, Callahan LF. Prediction of long term mortality in patients with rheumatoid arthritis according to simple questionnaire and joint count measures. *Ann Intern Med* 1994;120:26-34.
5. Pincus T, Callahan LF, Sale WG, Brooks AL, Payne LE, Vaughn WK. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum* 1984;27:864-72.
6. Scott DL, Coulton BL, Popert AJ. Long term progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1986;45:373-8.
7. Wolfe F, Hawley DJ, Cathay MA. Termination of slow-acting antirheumatic therapy in Rheumatoid Arthritis: a 15 years prospective evaluation of 1017 consecutive starts. *J Rheumatol* 1990;17:994-1002.
8. Jones J, Hunter D. Education and debate – Qualitative research: consensus methods for medical and health services research. *BMJ* 1995; 311:376-380 (august 5).
9. Nehiley JM. How to conduct a Delphi study. 2001.
10. McElreath, M. Managing Systematic and Ethical Public Relations Programs, citado en Nehiley, JM (2001).
11. Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2007 Jan;66(1):34-45.
12. Wallace CA, Ravelli A, Huang B, Giannini EH. Preliminary validation of clinical remission criteria using the OMERACT filter for select categories of juvenile idiopathic arthritis. *J. Rheumatol*. 2006 Apr;33(4):789-95.
13. Cabral D, Katz JN, Weinblatt ME, Ting G, Avorn J, Solomon DH. Development and assessment of indicators of rheumatoid arthritis severity: results of a Delphi panel. *Arthritis Rheum*. 2005 Feb 15;53(1):61-6.
14. Gossec L, Fautrel B, Pham T, Combe B, Flipo RM, Goupille P et al. Structural evaluation in the management of patients with rheumatoid arthritis: development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine* 2005 May;72(3):229-34.
15. Maksymowych WP, Landewe R, Borres M, Garneró P, El-Gabalawy H, Heinegard D, et al. Development of draft validation criteria for a soluble biomarker to be regarded as a valid biomarker reflecting structural damage endpoints in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis clinical trials. *J. Rheumatol* 2007 mar;34(3):634-40.
16. Keeling SO, Landewe R, van der Hejde D, Bathon J, Boers M, Garneró P, et al. Testing of the preliminary OMERACT validation criteria for a biomarker to be regarded as reflecting structural damage endpoints in rheumatoid arthritis clinical trials: the example of C-reactive protein. *J. Rheumatol*. 2007 Mar;34(3):623-33.
17. Ramanan AV, Schneider R, Bathish M, Achonu C, Ota S, McLimont M, et al. Developing a disease activity tool for systemic-onset juvenile idiopathic arthritis by international consensus using the Delphi approach. *Rheumatology (Oxford)* 2005 Dec;44(12): 1574-8.
18. Hennel S, Lugmani R. Developing multidisciplinary guidelines for the management of early rheumatoid arthritis. *Musculoskeletal Care* 2007; nov 29.
19. Wells G, Li T, Maxwell L, Tugwell P. Determining the minimal clinically important differences in activity, fatigue, and sleep quality in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol*. 2007 Feb;43(2):280-9.
20. Baron G, Boutron I, Giraudeau B, Ravaud P. Reporting of radiographic methods in randomised controlled trials assessing structural outcomes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007 May;66(5):651-7.
21. Baron C, Boutron I, Giraudeau B, Ravaud P. Violation of the intent-to-treat principle and rate of missing data in superiority trials assessing structural outcomes in rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 2005 Jun;52(6):1858-65.
22. Bellamy N, Anastassiades TP, Buchanan WW, Davis P, Lee P, McCain GA, et al. Rheumatoid arthritis antirheumatic drug trials. III. Setting the delta for clinical trials of antirheumatic drugs--results of a consensus development (Delphi) exercise. *J Rheumatol*. 1991 Dec;18(12):1908-15.
23. Le Loët X, Berthelot JM, Cantagrel A, Combe B, De Bandt M, Fautrel B, 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*. 2006 Jan;65(1):45-50.
24. Fautrel B, Pham T, Gossec L, Combe B, Flipo RM, Goupille P, et al. Role and modalities of information and education in the management of patients with rheumatoid arthritis: development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine* 2005 Mar;72(2):163-70.
25. Weinblatt ME: Rheumatoid Arthritis: treat now, not later. *Ann Intern Med* 1996;124:773-4.

26. Brennan A, Bansback N, Nixon R, Madan J, Harrison M, Watson K, et al. Modelling the cost effectiveness of TNF-alpha antagonists in the management of rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Registry. *Rheumatology (Oxford)* 2007 Aug;46(8):1345-54.
27. Kavanaugh A. The pharmacoeconomics of newer therapeutics for rheumatoid diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 2006 Feb;32(1):45-56, viii.
28. Evans C, Crawford B. Expert judgement in pharmacoeconomic studies. Guidance and future use. *Pharmacoeconomics* 2000 Jun;17(6):545-53.
29. Evans C. The use of consensus methods and expert panels in pharmacoeconomics. Practical applications and methodological shortcomings. *Pharmacoeconomics* 1997 Aug;12(2 Pt 1):121-29.
30. Lipsky P, van der Heijde D, St Clair E, et al. Infliximab and Methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1594-602.
31. Bathon J, Martin R, Fleischmann R, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Eng J Med* 2000; 343:1586-93.
32. Genovese M, Bathon J, Martin R, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. Two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002;46:1443-1450.
33. Weinblatt M, Keystone E, Furst D, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients with concomitant methotrexate. The Armada Trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:35-45.
34. Fleischmann R, Baumgartner S, Tindall E, et al. Response to etanercept (Enbrel) in elderly patients with rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of clinical trial results. *J Rheumatol* 2003;30:691-6.
35. Keystone E, Kavanaugh A, Sharp J, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy. A randomized, placebo controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:1400-1411.
36. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager J, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomized controlled trial. *Lancet* 2004;363:675-81.
37. Maini R, Breedvelad F, Kalden J, et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004;50:1051-1065.
38. Arturi P, D'Orazio A, Citera G, Maldonado Cocco JA. Indicación de terapia biológica en pacientes con enfermedades reumáticas de la consulta ambulatoria. *Rev Arg Reumatol* 2008;19(1):34-38.
39. Doan QV, Chiou CF, Dubois RW. Review of eight pharmacoeconomic studies of the value of biologic DMARDs (adalimumab, etanercept and infliximab) in the management of rheumatoid arthritis. *J Manag Pharm* 2006 Sep;12(7):555-69.
40. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Jowett S, Bryan S, Clark W, et al. A systematic review of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technol Assess* 2006;10(42):iii-iv, xi-xiii,1-229.
41. Kobelt G, Jönsson B. The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: outcome and cost-utility of treatments. *Eur J Health Econ* 2007 Dic 21.
42. Kobelt G. Thoughts on health economics in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007 Nov;66 Suppl 3:iii35-9.