

Procedimientos terapéuticos en enfermedades reumáticas

Por los Dres.:

MANUEL LOMBAS GARCÍA,[®] RICARDO GIRAL

CASIELLES,²⁴

CONCEPCIÓN CASTELL PÉREZ,^{**125} ABEL MORENO

MEJÍAS,²⁶

MANUEL MATEO SUAREZ^{***}

Lombas García. M. et al. *Procedimientos terapéuticos en enfermedades reumáticas*. Rev Cub Med 14: 4, 1975.

Se analizan las indicaciones y contraindicaciones, la acción farmacológica curativa o paliativa y los efectos secundarios de los fármacos utilizados en las enfermedades reumáticas; también se esbozan algunos procedimientos físicos, termoterapia, ejercicios, prótesis aplicables, procedimientos quirúrgicos, etc., todo lo cual está dirigido a controlar el dolor y la inflamación, evitar las deformidades y prevenir la agravación de las ya establecidas, con el objetivo de permitir al enfermo convivir con ésta y ser útil a la sociedad y asimismo.

INTRODUCCION

No es la intención de este trabajo hacer un estudio profundo de los procedimientos farmacológicos, fisioterapéuticos o quirúrgicos que tienen su indicación en la patología reumatológica. Esta revisión alcanzaría una extensión enciclopédica que, a nuestro entender, le restaría interés al lector y le restaría funcionalidad que es, en fin de cuentas, lo que busca el médico preocupado por estas enfermedades tan desalentadoras para el que se enfrenta a

ellas y no logra, no ya curar, sino proporcionar alivio al que la padece y la seguridad, tan necesaria para el enfermo, de que su mal no le va a conducir al deterioro progresivo y a la invalidez más absoluta, preocupación primaria de este tipo de paciente.

En esta revisión trataremos de analizar las indicaciones, contraindicaciones, acción farmacológica curativa o paliativa y los efectos secundarios de los fármacos utilizados en este grupo de entidades. Posteriormente haremos un esbozo de los procedimientos físicos, incluyendo reposo, ejercicio, algunas medidas protésicas aplicables por el 110 especializado, y se mencionarán ciertos procedimientos quirúrgicos, sin analizar sus indicaciones, ya que mantenemos el criterio de que esto corresponde a la discusión conjunta del ortopédico y el reumatólogo.

²⁴ Jefe del servicio de medicina interna del hospital "10 de Octubre". Instructor de medicina interna. Miembro del Servicio Nacional de Reumatología.

^{**} Profesor de medicina interna. Jefe del departamento de medicina interna del hospital "10 de Octubre". Jefe del Servicio Nacional de Reumatología.

²⁶ Instructor de medicina interna. Miembro del Servicio Nacional de Reumatología.

El tratamiento de las afecciones reumáticas está dirigido a controlar el dolor y la inflamación, así como a evitar las deformidades y prevenir la agravación de las ya establecidas.

Es importante en la patología reumática crónica, sobre todo en la artritis reumatoidea (AR) y otras artropatías la adaptación del paciente a sus limitaciones, que le permita convivir con su enfermedad, desarrollando hasta donde es posible, una vida útil a la sociedad y a sí mismo.

Podemos dividir nuestra conducta terapéutica en dos grupos: medicamentosa y física. Esta última incluye reposo, termoterapia, ejercicios y medidas ortopédicas preventivas y curativas (instrumentales y quirúrgicas I.

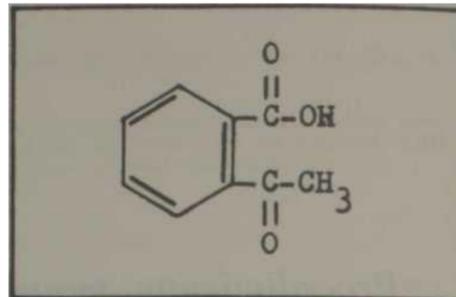
Acido acetyl salicílico

Constituye el primer medicamento a utilizar en las enfermedades reumáticas. Su historia se inicia con el reporte del reverendo *Edward Stone*, 1763, a la Royal Society of London, sobre la acción del ácido salicílico en la fiebre, aunque parece había sido mencionado por *Discorides*. Posteriormente *H. Leroux* aisló la salicilina, en el año 1829, en Francia.

Después varios farmacéuticos y químicos obtuvieron el ácido salicílico de diversas fuentes y por distintos mecanismos, pero fue *Hoffman*, químico de la Bayer, quien aisló el ácido acetyl salicílico. El nombre aspirina deriva de A (acetyl), Spir (de Spirea) por la *Spirea ulmaria*, de la cual se obtuvo el ácido salicílico, más ina, un sufijo.

En 1899 se dio a conocer oficialmente cuando *Kurt Wittthaver* y *Julius Wohlgenul* reportaron su acción antiinflamatoria independiente de su efecto analgésico.

La fórmula química de la aspirina es la siguiente:



Como hemos mencionado 'a aspirina tiene acción analgésica, antiflogística y antipirética. La dosis óptima es la que determina alivio sin causar efectos secundarios. Según *Bayless* el efecto antiinflamatorio de este fármaco en la AR, es superior a su acción analgésica. Se supone que actúa en la inflamación estabilizando la membrana lisosomal, haciendo la misma menos porosa e impidiendo la liberación de enzimas flogógenas.

Se ha probado que los salicilatos aumentan el flujo sanguíneo en la pantorrilla y el pie en el sujeto normal, de un 35 a un 50%. Su efecto sobre la microcirculación ha hecho que su acción resulte intrigante en algunos aspectos, tales como la alteración de la membrana lisosomal y la reactividad y permeabilidad vascular.

Se estima que los salicilatos tienen acción sobre el fenómeno inmunológico y así se señala que suprime el fenómeno de *Schwartzman*, la anafilax'a y revierte la reacción pasiva de *Arthus*, la encefalomielitosis alérgica en el curiel y la enfermedad del suero en el hombre.

En la AR los salicilatos actúan fundamentalmente sobre el proceso inflamatorio agudo y en menor grado en los períodos subagudo y crónico. Se ha demostrado la supresión de la producción de anticuerpos contra la albúmina humana en el animal de experimentación.

Callier demostró que el ácido acetyl salicílico antagoniza los efectos broncocons-

trictores de las quininas sobre el bronquio del curiel, al mismo tiempo que actúa sobre el dolor provocado por ellas sustancias, pero no modificó la rasodilatación o el aumento de la permeabilidad vascular causados por dichas enzimas. No se sabe si interfiere con la activación de la kalikreina por el sistema antígenoanticuerpo.

Considera que a la concentración $10^{-5}M$ inhibe la kalikreina plasmática por endotoxinas. En trabajos experimentales *Chrisman* ha mostrado que el cartílago de la rodilla del conejo cicatriza con mayor rapidez en presencia de salicilatos.

La dosis de aspirina en la fiebre reumática (FR), varía entre 90 y 120 mg X kg de peso, y la dosis total oscila entre 6 v 10 gm.

El nivel terapéutico eficaz se encuentra entre 25 y 35 mg X 100 ml, y debe administrarse hasta el momento en que regresan los parámetros que señalan la actividad. En la AR estimamos que la dosis es menor (4 a 6 gm). No estamos de acuerdo con *Ansell*, que señala una dosis de 10 gm en esta entidad.

No debemos olvidar que puede existir una mucosa gástrica en la AR predispuesta a sufrir ulceración y cambios erosivos. En la osteoartritis se recomienda una dosis que varía entre 2,8 y 4,8 gm diarios. La máxima concentración plasmática se obtiene a los 2Yz horas. En los reumatoideos se ha observado que los niveles plasmáticos son inferiores a los del individuo normal a dosis relacionadas con el peso corporal. Estos bajos niveles se atribuyen a hipoproteíнемia. Por razón del descenso rápido de los mismos se debe administrar cada 4 horas.

La aspirina de acción prolongada puede ser útil para los dolores nocturnos. Su administración no debe ser esporádica sino mantenerse de manera regular para obtener beneficios. Entre los efectos desagradables

predominan las manifestaciones digestivas, pero podemos decir que sus acciones colaterales se han exagerado. Provoca irritación gástrica por lo que algunos recomiendan el empleo de las tabletas con capa entérica, así como los preparados con un *buffer*. La capa entérica puede interferir con la absorción. También ocasiona la aspirina hemorragias digestivas, y se le atribuye un efecto ulcerígeno. Se ha señalado que el salicilato de colina con 300 mg de salicilato por cucharadita puede disminuir su acción gástrica irritante. El revestimiento con celulosa ha dado un buen resultado. Dicho revestimiento se desintegra por las enzimas proteolíticas del páncreas y permite que se vaya absorbiendo a medida que progresa en el intestino. Cuando la aspirina permanece demasiado tiempo en el estómago produce gastritis.

Se considera que los pacientes que ingieren entre 1 500 y 3 000 mg diarios, tienen sangramiento digestivo demostrable.

Puede deberse a la acción local que ocasiona hemorragia, la cual generalmente es oculta, y capaz de provocar anemia por exfoliación de hierro. Se han observado hemorragias alrededor de las partículas de aspirina en el 80 % de los pacientes en que el fármaco se colocó directamente en el estómago a través de un tubo. Según *Smyth* esto es exagerado. *Wilson* y *Wood* han demostrado que hay poca correlación entre el grado de anemia y la utilización prolongada de este medicamento.

Puede ocasionar disminución de la audición, cuando se presenta este cuadro debe suprimirse inmediatamente. Si se produce *tinitus* se reduce la dosis hasta que los síntomas desaparecen. En grandes dosis da lugar, a veces, a hiperventilación al actuar sobre el centro respiratorio. En ocasiones determina desequilibrio ácido básico con descenso del bicarbonato plasmático y del CO_2 . El Ph plasmático puede ser ácido, normal o alcalino. Los adultos desarrollan una

alcalosis respiratoria. Si se produce la intoxicación se suspende la medicación y se administran líquidos por vía endovenosa.

Las manifestaciones alérgicas son infrecuentes, pero no raras, siendo el asma la que más se presenta. También se puede observar edema angioneurótico, púrpura y urticaria. A veces provoca hiperpirexia. En general los viejos son los que menos la toleran.

En los niños febriles se producen las manifestaciones tóxicas con más frecuencia que en los no febriles. Cuando ésta se administra asociada a los corticoides, estos pueden enmascarar las manifestaciones de toxicidad y aparecen los síntomas bruscamente al suspenderse la hormona.

No se debe utilizar en la gastritis ni en el *ulcus* péptico; se debe aplicar con cautela en la insuficiencia hepática y renal.

La aspirina y otros salicílicos son capaces de provocar, según se ha señalado, descenso de la glicemia. Algunos consideran que la hipoglicemia se produce en los diabéticos, pero no en el adulto normal. También desciende la glicemia en los niños. Las dosis tóxicas dan lugar a hiperglicemia en el normal, pero no en el diabético. Asimismo se observa descenso del colesterol, cuando está elevado, con grandes dosis, aunque no desciende a los niveles normales. También se reporta reducción de los fosfolípidos, sin causar alteraciones de la relación hemoglobina-lipoproteína. Puede causar descenso de los ácidos grasos libres. Hay aumento de la eliminación de aminoácidos por la orina. Si es cierto que todas las alteraciones biológicas referidas se producen, no podemos garantizarlo, pues no hemos realizado estudios específicos en busca de estas alteraciones. En caso de que hayan ocurrido, ninguno de nuestros pacientes, con esta medicación, ha desarrollado cambios de estos tipos, que tengan importancia clínica.

Es capaz de causar prolongación del tiempo de protrombina (demostrado I. Cuando un paciente está en tratamiento cumarínico debe tenerse mucha precaución con el empleo de esta droga.

Como sabemos los anticoagulantes viajan en el plasma unidos a las proteínas, fundamentalmente a la albúmina. Al ser desplazados por los salicílicos, por competencia de éstos con los anticoagulantes, se encuentran mayores cantidades de cumarínicos circulantes en forma activa, y pueden producirse sangramientos en pacientes que previamente estaban estabilizados con la misma dosis de anticoagulante. Además, son capaces de inhibir la adhesividad plaquetaria y la metamorfosis viscosa.

Hemos observado con frecuencia la elevación de niveles de ácido úrico en sujetos que toman esta droga cuando se administra a pequeñas dosis. Al administrar 5 gm o más de salicílicos se desarrolla un efecto uricosúrico.

Se ha observado descenso del hierro plasmático, lo que no se explica sólo por sangramiento digestivo. También hemos visto la aparición de hematíes en la orina. Puede dar lugar a proteinuria y ocasionar la reducción del Benedict y hacer positiva las pruebas para cetonuria.

Por último, queremos insistir en un hecho frecuente. En ocasiones los médicos, para evitar las manifestaciones digestivas que causa la aspirina, la administran combinada al bicarbonato. Esto no se debe realizar nunca pues de este modo no se alcanzan niveles terapéuticos, debido a que en la orina alcalina disminuye la reabsorción tubular del salicilato. Se puede asociar a PABA que al aumentar la reabsorción en el *tubuli*, determina mayores niveles con dosis menores.

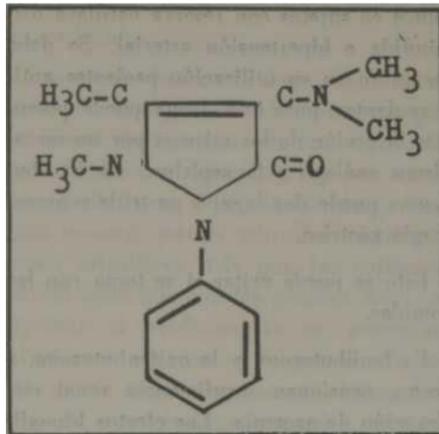
En relación con este medicamento consideramos que constituye una droga de

primera línea en el tratamiento de las enfermedades reumáticas, ya que su costo bajo, sus efectos secundarios, (que aunque existen se han exagerado), y la acción manifiesta sobre el dolor, la inflamación, la fiebre y la rigidez matinal, la sitúan en lugar sobresaliente entre las drogas anti-reumáticas.^{1,2,3,4,5,6,7,8,11,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,212,23,24,25,26}

Pirazólicos

La aminopirina (piramidón) fue introducida en el año 1896 y posee propiedades analgésicas y antitérmicas. Se da a dosis de 0,3 gm, tres a cuatro veces por día; se administra por vía oral o en supositorio, siendo bien absorbida. La concentración máxima en plasma se alcanza en el espacio de una hora, lo que le quita su valor terapéutico. Sufre degradación progresiva a razón del 20% por hora. Se metaboliza en el hígado. Los efectos desagradables son pocos, pero puede causar reacciones alérgicas diversas y granulocitopenia. A dosis altas a veces determina un cuadro convulsivo y la dosis letal, en el hombre, es de 10 gm. Su mayor empleo fue en el reumatismo articular agudo; cayó en desuso, a partir de 1934, por la producción de agranulocitosis. Esto llevó a buscar un agente que sustituyera sus beneficios, hasta que logró la síntesis de otro compuesto pirazólico que se combinó en mezcla 1:1 con la aminopirina, y que recibió, en 1949, el nombre comercial de irgapirina. Se logró un nuevo pirazólico denominado genéricamente fenilbutazona, que se puso a la venta en el mercado en 1952. La sulfipirazona y la oxifenbutazona son dos metabolitos de la fenilbutazona en empleo médico actual.

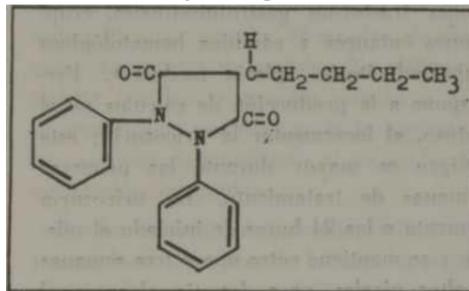
Aminopirina (piramidón) 1 fenil —2, 3
— dimetil — 4 — dimetilamino — 5
pirazolono.



La fenilbutazona tiene su mayor acción en la bursitis aguda, crisis gotosa y espondilitis anquilosante. Esta droga y la oxifenilbutazona ejercen acción antiinflamatoria, aunque su mecanismo de acción es desconocido.

Fenilbutazona. 3-5 dioxo — 1.2 difenil
— 4 — N — butil — pirazolidina.

La dosis es de 400 a 600 mg como medicación de ataque. La medicación de sostén varía entre 200 y 100 mg diarios.



En la crisis gotosa se emplea en dosis de 800 mg en 12 horas. Si no hay respuesta se repite la misma, el segundo y tercer día, lo que en un plazo tan corto no causa daños.

Los efectos desagradables de ésta son bien conocidos, causa edema e hipertensión por retención salina lo que lo contra

indica en sujetos con reserva cardíaca disminuida e hipertensión arterial. Se debe ser cauto en su utilización pacientes anticoagulantes, pues esta droga puede potenciar la acción de los mismos por un mecanismo análogo a la aspirina. La fenilbutazona puede dar lugar a gastritis y hemorragia gástrica.

Esto se puede evitar si se toma con las comidas.

La fenilbutazona y la oxifenbutazona, a veces, ocasionan insuficiencia renal con elevación de azoemia. Los efectos hipoglucémicos antes de la tolbutamida y la acetohexamida pueden potenciarse ambas, a veces, por interferencia con la función renal. Ambas pueden provocar dermatitis. Tuvimos la oportunidad de ver un caso de necrosis epidérmica por fenilbutazona.

La sulfipirazona se utiliza como agente uricosúrico a dosis de 200 mg 2 veces X día. Si 110 se obtiene resultado se puede aumentar hasta 800 mg/día. Puede ocasionar trastornos gastrointestinales, erupciones cutáneas y cambios hematológicos (agranulocitosis, aplasia medular). Predispone a la producción de cálculos en el gotoso, al incrementar la uricosuria; este peligro es mayor durante las primeras semanas de tratamiento. La uricosuria aumenta a las 24 horas de iniciado el mismo y se mantiene entre una y tres semanas a altos niveles, para después alcanzar el nivel preterapéutico. Su acción uricosúrica desaparece a las 24 horas de suspendida la medicación con elevación de la uricemia a las 48 horas aproximadamente.^{59.}
15, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34

Corticoides

Los corticoides han tenido un amplio empleo en medicina y fundamentalmente en reumatología, desde que se utilizaron por primera vez en la primavera de 1949, en un caso de AR, con resultados impresionantes. Al

decidir su prescripción deben valorarse los daños y beneficios que puedan ocasionar; se deben tener en cuenta las contraindicaciones e indicaciones precisas de los mismos. En la AR, que es donde mayor empleo tienen, y en las otras conectivopatías, se utilizan cuando a pesar de un buen tratamiento el cuadro articular se mantiene activo. Además, se indican en todos los casos que se acompañan de iridociclitis, iritis, uveítis, miocarditis, pericarditis y polimiositis. Si es posible mantener una remisión clínica con dosis entre 5 y 7,5 mg de prednisona al día (o su equivalente de otro corticoide) lo mantenemos como terapéutica de sostén, pues se estima que a esta dosis es correcta la indicación. También la podemos utilizar como medicamento de ataque en el tratamiento con sales de oro y algunos citostáticos en los que hay que esperar un tiempo por la acción de los mismos. Cuando en la AR se requieren dosis mayores, es preferible el empleo de citostáticos; se debe valorar el peligro potencial de estos últimos frente al daño inevitable, y a veces fatal, de las grandes dosis de corticoesteroides. De manera general podemos decir que la terapéutica corticoesteroide en la AR es una enfermedad sobreañadida.

En las enfermedades reumatológicas crónicas con componente inflamatorio se pueden utilizar dos procedimientos: aumentar la dosis a partir de una cantidad mínima. La otra es iniciar la terapéutica con 30 a 40 mg diarios y decrecer 3 a 5 mg semanalmente hasta alcanzar una dosis mínima de sostén.

En el LES las dosis son análogas, pero si existe participación renal, deben utilizarse dosis altas con las que algunos reportan resultados alentadores. En esta entidad se señalan respuestas beneficiosas cuando se administra entre 50 y 60 mg/día y el paciente no muestra retención nitrogenada al inicio de

la terapéutica. Se ha observado regresión de las lesiones potencialmente reversibles, así como una detención del curso evolutivo natural de la nefropatía lúpica. También tiene su aplicación en la esclerodermia, dermalomiositis y periarteritis nodosa.

En la fiebre reumática cuando se presenta la toma cardíaca se utilizan los corticoides. Algunos consideran que cuando ésta es ligera se puede continuar con salicílicos. Preferimos cuando hay carditis, cualquiera que sea su intensidad, el empleo de corticoides, pues aún cuando se ha señalado que no afectan el curso evolutivo de la misma, hay que reconocer que su acción antiinflamatoria inespecífica es marcadamente superior a los salicílicos. Comenzamos por 60 mg para decrecer a razón de 5 mg semanales y suprimirlos en 13 semanas. En ocasiones hay que reiniciarlos por la producción de nuevos brotes o prolongación del proceso.

El ACTH se ha recomendado en el tratamiento de la crisis gotosa aguda, su mecanismo es a través de la liberación de cortisol por estímulo suprarrenal. El peligro de su utilización está en la posibilidad del desarrollo de anafilaxia. Como sabemos contiene 39 aminoácidos, su actividad adrenocorticotropa se hada en los 24 — polipéptidos de N — terminal y la inmunológica en la porción C —terminal. *Kappeler y Schweyzer* sintetizaron lo que ellos llamaron corticotropina B-1-24, que contiene los primeros 24 aminoácidos y desarrolla ja actividad estimulante corti- cosuprarrenal, aunque desprovista de las propiedades alergénicas. Se puede utilizar por vía subcutánea o en infusión intravenosa. Nosotros preferimos utilizar la hidrocortisona en dosis entre 300 y 500 mg en 500 ml de solución glucosada a pasar en 6 horas durante 3 días consecutivos, la cual podemos combinar con otras drogas.

En la artropatía psoriásica los esteroides han provocado remisiones, en ocasiones espectaculares, aunque se requieren dosis de

mantenimiento de alrededor de 60 mg de prednisona.

Cuando se decrece la dosis son capaces de desencadenar brotes eritodérmicos que han resultado mortales. Se han reportado casos fatales con el empleo de dosis supresiva, hasta en un 50% de los casos. Con dosis menores actúan sobre las manifestaciones articulares más que las cutáneas, pero al igual que con las grandes dosis, al suprimir el medicamento se presentan rebotes con agravación de ambas. Se señala que la mejor respuesta se obtiene con dosis de triamcinolona entre 8 y 16 mg/ día.

Como se sabe son los antiinflamatorios más potentes y se estima que actúan estabilizando la membrana lisosomal e inhibiendo la transformación de los linfocitos sensibilizados en blastos. Además, parecen interferir con la kalikreina plasmática y con la actividad de la kalikreina granulocítica.

Se ha señalado que la combinación de corticoides con la aspirina causa mejoría sintomática, y permite el empleo de menores cantidades de ambas. No debemos olvidar que los corticoides pueden evitar las manifestaciones tóxicas de la aspirina; esto se pone de manifiesto al suspender la medicación esteroidea.

Pueden determinar síndrome de Cushing a altas dosis, con jiba de búfalo, hipertensión, diabetes, estrías violáceas, tromboembolismos, inestabilidad emocional con excitación y depresión.

Ocasionan la llamada coigenopatía esteroidea, con seudorreumatismo esteroideo que a veces lleva al médico, erróneamente, a incrementar la dosis pensando que ésta es insuficiente.

Puede dar lugar a leucopenia, nefritis, reacciones anafilactoides y fenómeno LE. También se ve el cuadro de arteritis necrotizante, similar a la panarteritis nodosa, que da el cuadro de mononeuritis múltiple, trombosis encefálica, mesentérica, coronaria o cualquier otra arteria.

Exacerban y diseminan los procesos infecciosos, causan úlcus péptico y perforaciones, a veces silentes. Provocan el cuadro de pseudotumor cerebral, úlcera de la pierna y atrofia cutánea. Hay quienes señalan que la dosis única diaria o su empleo en días alternos puede evitar estas complicaciones. No tenemos experiencia personal, pero dudamos la utilidad de este método en reumatología.

Sones y Slocum consideran contraindicaciones absolutas la TB activa, úlcus péptico activo, insuficiencia renal, síndrome de Cushing, diabetes severa, inestabilidad emocional y psicosis. Las contraindicaciones relativas son TB curada, diabetes discreta, osteoporosis, fenómenos trombo-embólicos, antecedentes de úlcus péptico, embarazo y trastornos convulsivos.

Se debe aplicar cuando los beneficios superan al daño que pueden ocasionar. Si el paciente va a ser sometido a intervención quirúrgica se debe emplear terapéutica sustitutiva con hidrocortisona durante los días en que va a estar sometido al *stress* quirúrgico.

El empleo intrarticular de estas hormonas tiene lugar en las formas monoarticulares de las artropatías inflamatorias no infecciosa y de las osteoartritis con afectación de una o dos articulaciones. Se pueden utilizar en las formas poliarticulares cuando una o dos articulaciones no mejoran al tratamiento sistémico o no mejoran haciéndolo las demás. No se utilizan cuando hay dermatitis en la zona a inyectar.

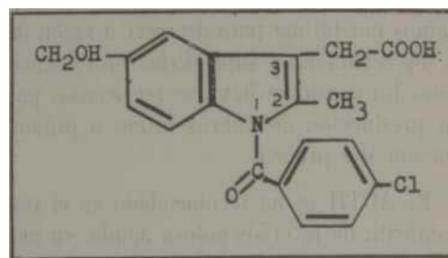
La más usada es la prednisolona, pero la betametasona es indiscutiblemente superior. Se ha señalado que el hexacetonuro de triamcinolona es un esteroide de acción más prolongada y enérgica. Algunos prefieren el tributil-acetato de prednisolona en suspensión de microcristales. Se dan 25 mg para rodillas, 40 o 50 mg para caderas.

Nosotros utilizamos la prednisolona, hidrocortisona, betametasona y triamcinolona, aunque preferimos las dos últimas. Se ha mencionado destrucción articular con los esteroides, ya que disminuyen el dolor y permiten el abuso de la articulación. Nunca lo hemos observado.

2,4,5,8,»io.»3M«37,as.
3»,40,41,42,43,44,45,41!,47,48,49,60,61,5
2,53

Compuestos imlolicos

De éstos el que tiene su indicación en reumatología es la indometacina. Su fórmula es: 1 (P-clorobencill — 5 — metoxi — 2 — metilindol — 3 — ácido acético.



Tiene propiedades antiinflamatorias, analgésicas y, de manera predominante, antipiréticas. Es capaz de provocar lesiones gastrointestinales y la asociación con corticoides disminuye la acción de los mismos. Su acción es supresora, no curativa.

Cuando se suspende bruscamente es capaz de provocar un rebote, pero no tan intenso como el de los corticoides. Actualmente se presenta en forma de cápsulas de gelatina fundamentalmente; su absorción es más completa que con los supositorios. Su efecto no es inmediato, sino que actúa a las varias semanas.

La dosis varía entre 50 y 300 mg. Se debe administrar comenzando por una cápsula al acostarse para evitar la acción desagradable de torpeza intelectual y vahídos; después se sube progresivamente hasta obtener la dosis óptima. También se emplean supositorios de 50 y 100 mg para la hora de acostarse.

En un trabajo realizado en el Instituto de Reumatología de Buenos Aires, se alcanzó mejoría clínica manifiesta con 150 mg diarios, pero, la eritrosedimentación no se normalizó hasta dar 300 mg.

Tiene indicaciones precisas en la crisis gotosa aguda, espondilitis anquilosante, osteoartritis de cadera; se administra también en la osteoartritis generalizada y en la AR. Debe prescribirse en los pacientes que no toleran la aspirina.

En la AR es la droga que se utiliza, sesión algunos autores, cuando el enfermo no

o responde a las sales de oro. En la crisis gotosa se administran 50 mg 3 veces por día, (durante dos o tres días), puede causar malestares gástricos. No se debe utilizar cuando hay insuficiencia renal con hiperazoemia, úlcera péptica, enfermedades mentales y epilepsia y procesos infecciosos activos. No se indica en niños pues se han reportado casos de muerte súbita en éstos, y hasta el momento no conocemos de estudios profundos que permitan establecer conclusiones en los mismos.

Los efectos secundarios se describen con cualquier dosis, aunque se ha señalado que ocurren con dosis de 150 mg o más.

Los hemos visto desde el inicio de la terapéutica.

Se ha reportado deterioro de la función renal, lo que llevó a que se prestara atención a este hecho en la Chealsea and Kesington Rheumatism Unit. En una prueba a doble ciega en reumatoideos y osteoartríticos no fue posible demostrar aumento de la urea, ácido úrico ni albuminuria. En dosis altas se observó cierta tendencia a la disminución en la depuración de creatinina. Esto último no se observó con dosis entre 50 y 100 mg.

Los trastornos digestivos también se observan con esta droga. Se producen síntomas dispépticos, epigastralgias, diarreas,

hemorragias ocultas, a veces masivas, así como ulceraciones gastrointestinales. También da lugar a mareos, zumbidos de oídos, parestesias, somnolencia, petequias y ulceraciones bucales. Se han señalado casos con palpitaciones, delirios, alucinaciones, etc.^{4,31920754755756757586960_01 1,2}

Sales de oro

Las sales de oro fueron introducidas en medicina como medicación antireumática secundariamente a una secuencia de hipótesis no científicas. Aún no se conoce su mecanismo de acción en la AR. Su inicio como arma terapéutica se debió a un informe publicado por *Koch*, en 1890, donde la atribuía una acción inhibitoria sobre el bacilo tuberculoso, que él había descubierto en 1882. *Koch* no explicaba por qué él había seleccionado dichas sales, ni apareció reporte alguno sobre su acción terapéutica hasta 1913 en que *Bruck* y *Junker* señalaron su acción sobre el lupus vulgar. Este último señaló la respuesta de la TB pulmonar a la administración intravenosa del aureocianuro de potasio.

El primer intento de utilizar la aureoterapia en afecciones no tuberculosas se debe a *Landé* que trató 39 enfermos con endocarditis bacteriana. También lo aplicó en un grupo de enfermedades poco definidas que semejaban los cuadros de FR. Este autor quedó sorprendido sobre su resultado en la inflamación articular.

En 1928, *Foreslier* comenzó a utiiizar sales de oro en la AR.

Desde esa época éstas han tenido sus bajas y sus altas, pero su utilidad en esta afección ha quedado bien establecida.

Algunos han insistido en que el oro es el único capaz de modificar el curso evolutivo de la enfermedad. Se considera que actúa bloqueando los mecanismos inmunológicos. El

mecanismo probable es que las sales de oro penetran en las células fagocíticas, se concentran en el lisosoma e impiden la reacción inflamatoria al bloquear la acción enzimática.

Se han realizado estudios sobre el efecto de las sales de oro en la respuesta alérgica tardía a la toxina diftérica y dinitro clorobenceno en conejillos de India. En este trabajo se concluyó que los animales mantenían intacta su capacidad inmunológica aún cuando la dosis empleada fuera cuatro veces la normal.

Se estimó que no interfería con la respuesta inmune, aunque se aceptó como criterio su acción sobre las enzimas lisosomales.

Según *Adain y col.*, actúan aumentando la estabilidad del colágeno y pueden por este mecanismo influir en la inflamación.

Es evidente que disminuyen el título de FR en pacientes con AR. Se valora la posibilidad de que esto se deba a la supresión de un agente viral que sirve como sustrato para la síntesis de factor reumatoideo.

Todos los casos de AR son susceptibles de terapéutica con sales de oro, aún cuando la respuesta es mejor en los casos de inicio reciente; también se pueden obtener buenos resultados en los de evolución prolongada.

Existen diversos tipos de preparados: Myocrisina (Thiomalato sódico de oro), Solganal (Aureothioglucosa), Sanocrysine (Thiosulfato sódico de oro). Estos son los más conocidos, pero actualmente existen numerosos compuestos que son de utilidad.

El tratamiento se puede iniciar con dosis sucesivas de 5-10-25 mg semanalmente, hasta alcanzar 50 mg quincenales o aún semanales. Nuestros resultados son buenos con la dosis quincenal.

En los niños, una vez estabilizado el tratamiento, podemos administrar 50 mg mensualmente. Esto se realiza hasta alcanzar un gramo. Si no se obtiene respuesta se continúa hasta el segundo gramo. Una vez lograda aquélla (con esta dosis) se mantiene con una inyección mensual de

50 mg en el adulto y la mitad en los niños. También se puede dar en forma alterna, un curso de tres meses con tratamiento y otros tres de descanso.

Si después del segundo gramo no se obtiene mejoría se suspende la medicación. Otros la suspenden si a los cinco o seis meses no logra remisión.

Antes de cada inyección se practica hemograma, conteo de plaquetas, examen de orina; se revisa la piel en busca de lesiones cutáneas y se interroga sobre la existencia de prurito.

Los efectos desagradables de esta droga son: dermatitis exfoliativa (a veces sólo hay prurito intenso), irritación de mucosa bucal, proteinuria persistente, leucopenia, eosinofilia, trombocitopenia, estomatitis.

Si se produce *rash* cutáneo se suspende la droga para reiniciarla una vez desaparecido, a la mitad de la dosis y continuarla si no hay recidiva. Cuando las plaquetas llegan a 100 000 o menos, o la leucopenia a 4 000, se suspende la medicación.

Entre las contraindicaciones están la hepatitis, nefritis, LES, ciertas discrasias sanguíneas y otras afecciones graves.

La intoxicación severa se trata con BAL; aunque debe tenerse en cuenta que éste también tiene acción tóxica.

Cuando un paciente está bajo terapéutica corticoidea, se debe iniciar el tratamiento áurico y continuar el esteroideo, que se comienza a disminuir progresivamente después de varias semanas, ya que la suspensión brusca puede desencadenar una exacerbación.^{4°5'6,39°63'64°85°18°67°68°09°70}

4 - Aminoquinolinas

Fueron sintetizadas, en 1879, por *IVil-hem Koenig* y se encontró que tenía una acción antipirética débil, similar a la quinina. *Otto Fischer*, químico alemán, consideró erróneamente que una porción de la molécula

de quinina era una quinolina hidratada. Este químico sintetizó una sustancia llamada "Kairin", en 1882, que fue el primer agente terapéutico antipirético sintetizado de acuerdo a un plan farmacológico.

La cloroquina, hidroxicloroquina y pro- poquín también se emplean en reumatolo- gía para tratar la AR y el LES.

Según *I. Francois* la cloroquina y las sales de oro son los medicamentos a utilizar en los dos o tres primeros años en la AR. Se ha probado que la cloroquina inhibe la transformación de los linfocitos en blastos. Este se debe a que bloquea la destrucción lisosomal, necesaria para la transformación linfocítica. Tiene predilección por los tejidos pigmentarios y en el iris, coroides y retina se retiene más tiempo que en el hígado, corazón, pulmón y bazo.

Se ha señalado la presencia de retino- patía que al inicio muestra aspecto granuloso y edema. En la mácula se ve una zona central de despigmentación rodeada por fuera de un anillo pigmentario, esto se ha comparado a un ojo de buey. Puede causar atrofia óptica y estrechamiento vascular, pero más tardíamente, esto está en relación con la dosis. Jamás hemos observado un caso de retinopatía, en varios años, con el empleo de esta droga.

Se han descrito tres fases en la retinopatía cloroquinica:

1. Pérdida del reflejo luminoso de la fovea y moteado retiniano con esco- toma anular y visión central conservada.
2. Alteraciones arteriales y pigmentación perimacular formando el mencionado "ojo de buey".
3. Atrofia del disco óptico y marcada reducción de la visión central.

En un estudio practicado a un grupo de pacientes tratados con cloroquina se encontró

daño retiniano en un 13%. De los que habían llegado a tomar 8gm / kg como dosis total, se encontró un 40% de retinopatía (creemos estas cifras deben ser valoradas con sumo cuidado). Los autores del trabajo señalan que la alta incidencia es secundaria a cambios menores, pero constituyen un índice para suspender el medicamento.

Rubín y Thomas reportaron alteraciones de acomodación y convergencia en pacientes tratados con cloroquina varias semanas después de iniciado el tratamiento. La normalidad se restableció a la semana de suspendido el mismo.

También se señala la miopatía cloroquinica en dos casos, uno con AR y otro con sarcoidosis con marcadas alteraciones de la musculatura esquelética, y daño miocárdico en ambos pacientes. En la biopsia muscular se demostró intensa degeneración vacuolar, y al microscopio electrónico se encontró degeneración difusa de las fibras musculares que contenían gran cantidad de lisosomas y cambios en las mitocon- drias.

Entre los efectos menos serios se encuen- tran los dolores epigástricos, náuseas, vó- mitos, cólicos y diarreas. También se observa vértigo, insomnio y depresión; y todos los síntomas mejoraron con la suspensión del medicamento. Con frecuencia observamos epigastralgia, visión brillante en las primeras semanas y, a veces, *rash* cutáneo.

La cloroquina no está indicada en niños, pues se han referido casos de muerte súbita con dosis hasta de 1 gm.

En nuestra opinión los beneficios de la cloroquina en la AR son tan limitados, que actualmente no la aplicamos a los reu- matoideos.

En el LES estimamos que determina una buena respuesta en gran número de casos. La empleamos a razón de 250 mg diarios. Se

debe practicar chequeo oftalmológico cada 3 - 6 meses. La dosis de 250 mg, dos veces al día, se acompaña de marcados efectos desagradables.

Colchicina

Es un alcaloide del *Colchicum autumnale* que se ha utilizado desde épocas remotas en el tratamiento de enfermedades reumáticas.

Su acción inhibe la mitosis celular en metafase. Este medicamento ha sido valorado durante mucho tiempo como la primera indicación en la crisis gotosa (no tiene acción uricosúrica).

Su acción es desconocida; se estima que puede actuar estabilizando la membrana lisosomal y bloqueando la liberación de las enzimas que, en más de veinticinco, existen en el lisosoma, y causa la inflamación y el dolor. Actualmente se considera que sus efectos desagradables pueden ser tan marcados que, a veces, son peores que la misma crisis. Su indicación precisa, en la gota aguda, lo constituye el caso no identificado, para establecer el diagnóstico terapéutico. Actualmente, cuando se trata de un caso con diagnóstico confirmado es preferible el empleo de la fenilbutazona, indometacina, ACTH o hidrocortisona.

Entre sus acciones farmacológicas están la antipirética, depresora del centro respiratorio y vasoconstrictora; eleva la respuesta a los depresores centrales y a los simpaticomiméticos, altera la función neuromuscular y aumenta la motilidad intestinal. Esta última acción determina uno de los efectos secundarios más desagradables y frecuentes de este tratamiento. También da lugar a náuseas que al igual que la diarrea, se presenta en todos los casos en que se utiliza dosis plena.

Durante el cuadro agudo se administra 1 mg cada dos horas o medio cada hora, hasta dar 3 mg o hasta que se presenten manifestaciones digestivas. Algunos recomiendan utilizada con

opiáceos para mejorar el cuadro intestinal. Los resultados se deben obtener en las primeras 24 horas. También puede administrarse por vía i.v. a dosis de 2-3 mg. Si no se obtienen beneficios se puede repetir 1 a 2 veces más, con un intervalo de 4 a 6 horas. También se utiliza en la gota crónica 0,5 mg

3 veces al día en asociación con uricosúricos o alopurinol, sobre todo, al inicio del tratamiento con estas drogas para evitar el desencadenamiento del cuadro agudo.^{4,5'28'02'78'79'80'81}
O

Benemid (Probenecid)

Es el agente uricosúrico más utilizado. Actúa impidiendo la reabsorción tubular de ácido úrico y aumenta la eliminación urinaria de este metabolito entre un 30 y un 50%. Su acción es análoga a la de la ulfinpirazona y xoxazolamina. Determina un descenso de los uratos séricos entre 25 y 40% de los niveles preterapéuticos. Es de rápida absorción digestiva y llega a su máximo nivel entre dos y tres horas. Dichos niveles regresan a los anteriores rápidamente después de suspenderse el medicamento. Esta droga disminuye la eliminación renal de penicilina y permite niveles sanguíneos mayores con la misma dosis. Es capaz de disminuir los depósitos de uratos y el tamaño de los tofos. En las primeras semanas de su administración puede desencadenar crisis articulares por lo que se recomienda su utilización con 0, 5 mg tres veces al día de colchicina. Como el ácido úrico precipita formando cristales, se asocia a la alcalinización de la orina al ingerir bicarbonato de sodio. También se recomienda la toma abundante de líquidos para proporcionar una diuresis amplia y proteger aún más contra la litiasis. Es inefectivo en la insuficiencia renal.

La dosis de benemid es de 250 mg diarios, que se incrementa cada diez días o dos

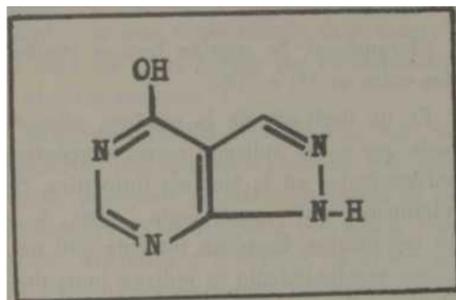
semanas, hasta lograr la dosis de mantenimiento.

La xoxazolamina se inicia por 100 mg y se sigue la misma conducta que con el probenecid.

Allopurinol

Se comenzó a utilizar en 1963, en la gota por su acción inhibitoria sobre la xantina oxidasa, pues impide la transformación de la hipoxantina en xantina y de ésta en ácido úrico.

La fórmula química del allopurinol o hidroxipirazolopirimidina es la siguiente:



Al igual que los uricosúricos no tiene indicación en la crisis gotosa. Provoca descenso del ácido úrico sérico, así como disminución de los uratos urinarios. Aumenta la eliminación urinaria de xantina e hipoxantina, pero no guarda proporción con el descenso de los niveles de ácido úrico. Como aumenta los niveles de xantina en sangre se pensó que esto pudiera significar un peligro potencial, pero la rápida excreción renal de la xantina excluye cualquier efecto deletéreo secundario al aumento de la misma. También se ha pensado que sería frecuente la producción de cálculos de xantina, pero esto no ha sido así. De todos modos, se debe administrar con alcalinos y líquidos abundantes para conjurar esta posibilidad. Al movilizar los uratos de los depósitos tofaceos, como consecuencia del descenso rápido del ácido úrico del suero, puede desencadenar crisis

agudas articulares por lo que se recomienda que en los primeros tiempos se asocie a la colchicina 0,5 mg 3 a 4 veces por día.

Se ha considerado la posibilidad de que los nucleótidos purínicos, formados a partir de la xantina, actúan inhibiendo la glutamiribosil-pirofosfato amidotransferasa, y bloquea la síntesis purínica por un mecanismo de retroalimentación.

Entre los efectos secundarios se encuentran malestares gástricos, *rash* cutáneo, diarrea, etc. La dosis oscila entre 300 y 800 mg diarios, pero generalmente basta con 300 a 400 mg diarios.^{475'29'70*80_81'82'83,84,85,80}

CiLostáticos

Este grupo de medicamentos se encuentra formando parte de la llamada terapéutica inmunosupresora. Se utilizan con relativa frecuencia en la AR y en el LES. Se desconoce el mecanismo de acción íntima de los mismos.

Se dividen en alquilantes, antipurínicos, antipirimidínicos, antifólicos, antibióticos y alcaloides. La mayoría causan supresión de la respuesta inmunológica primaria, reacción anamnésica, reacción alérgica tardía y el rechazo al trasplante. La inhibición del fenómeno de Arthus requiere dosis menores que la respuesta inmunológica primaria. Igual sucede con la sensibilidad tardía.

Los criterios de respuesta en patología reumatológica son el descenso de la velocidad de ESG, de los títulos de FR, disminución de los rágocitos y mejoría histológica sinovial.

Según *Jersen* se deben emplear tempranamente, otros temen a los efectos secundarios.

Entre los que más se utilizan están la mostaza nitrogenada, ciclofosfamida, clorambucil, azotiapirina y metotrexate. *Fosdick* considera que deben ser tratados

Con citostáticos los pacientes que han recibido sales de oro hasta 2 000 mg y todos los que han recibido terapéutica con métodos antiinflamatorios y métodos convencionales con excepción de los corticoides.

No está demostrado que posean acción teratógena o acción oncogénica a largo plazo. La indicación precisa es en los casos de LES o AR de evolución severa que no han respondido a los tratamientos habituales.

Se han señalado una serie de criterios para el empleo de los citostáticos en AR. Esto podemos resumirlo de la manera siguiente: diagnóstico exacto de acuerdo con los criterios de la ARA; evolución de más de dos años (este criterio no es válido en los viejos por la evolución rápida en los mismos); fracaso de analgésicos y antiinflamatorios. Se recomienda que en la mujer se utilice en la edad posmenopáusica. Si la evolución de la enfermedad es grave, en la mujer joven, se emplean asociados a procedimientos anticonceptivos; se debe evitar también en los hombres en edad de procreación.

Cuando esta medicación se asocia a corticoides permite una disminución de los últimos; se deben utilizar los citostáticos durante tiempo suficiente. Cuando hay que seleccionar entre una terapéutica esteroidea prolongada, a altas dosis, y los citostáticos, indefectiblemente nos inclinamos en favor de estos últimos.

La ciclofosfamida. Proporciona buenos resultados, aún en los casos de evolución prolongada, pues actúa sobre los plasmocitos y los linfocitos. A veces hay que utilizarla durante varios meses antes de obtener respuesta. Se comienza por lo general, a dosis de 50 mg diarios. Como tiene efecto acumulativo no se debe incrementar la dosis a intervalos menores de 4 semanas. Puede ocasionar agravación del cuadro en las dos primeras semanas del tratamiento. Posteriormente se alcanza una dosis de 200 mg diarios y se mantiene hasta lograr una

reacción favorable, y una vez lograda ésta se administra una dosis de mantenimiento entre 50 y 75 mg por día.

Dicha respuesta favorable comienza entre la segunda y tercera semana, por lo general, pero ocasionalmente se retrasa varios meses.

Entre sus efectos desagradables existen los trastornos gastrointestinales, alopecia, cistitis hemorrágica, leucopenia y trombopenia. Cuando los leucocitos descienden a 4 000 o se presenta cualquier otra manifestación se debe suprimir la medicación citostática. Cuando antes de iniciar el tratamiento, existe leucopenia se dan 50 mg 3 veces por semana.

Clorambucil. Se señalan buenos resultados entre un 60 y 70%.

Es un derivado de la mostaza nitrogenada que se ha aplicado como terapéutica antileucémica en la leucosis linfocítica. Se administra en reumatología, entre 4 y 15 mg diarios, hasta un total de 350 mg. Como mantenimiento se indican unos doscientos miligramos por mes (200 mg).

Azatioprina. Es un antipurínico que se ha utilizado extensamente en el trasplante de tejidos. Dicho trasplante estimula la mitosis linfocítica y es sobre ésta que actúa la azatioprina.

Nosotros, al igual que *Deicker, Fricke y Krull*, obtenemos buenos resultados asociándolo a la prednisona en la AR y LES.

También se reportan beneficios en la ARJ, pero jamás la hemos empleado en esta entidad. Su dosis es de 1,5 a 2 mg/kg diario.

6 Mercaptopurina. Proporciona buena respuesta clínica en pacientes reumatoideos. Son frecuentes las manifestaciones tóxicas. Se han visto recaídas al suspender la droga o al reducir la dosis. Se han reportado buenos resultados con este medicamento en la AR, pero carecemos de experiencia al respecto.

La dosis de 6-mercaptopurina es de 50 a 150 mg diarios, espaciando la misma después de dos semanas.

Damesheck y Schwartz reportaron éxito con el empleo de los antipurínicos en las enfermedades autoinmunes. Ellos han utilizado 6-tioguaninas en las enfermedades autoinmunes y han obtenido mejoría en dermatomiositis, aneuritis necrosante, dermatitis atópica y en esclerodermas.

La dosis de tioguanina es de 1 mg / kg/día en tabletas de 50 mg, seguida de una semana de descanso.

Las manifestaciones están fundamentalmente dadas por depresión medular. El empleo de este medicamento debe valorarse para los casos graves que no responden a otro tratamiento.

Methotrexate. En relación con este citostático podemos decir que en este momento poseemos amplia experiencia de su utilización en la artropatía psoriásica. *Van Scott, Auerbach y Weinstein* la aplicaron en estos pacientes cuando no respondían a otros medicamentos. Consideramos que es la única droga que se debe emplear por vía sistémica en esta entidad.

En ocasiones lo asociamos a ungüentos y cremas emolientes.

Algunos consideran que la inyección cada semana o cada dos semanas es mejor controlada que la dosis diaria, y que la vía parenteral es mejor que la oral. La hemos utilizado en ambas formas y no estamos de acuerdo con este criterio.

En el National Institute of Health Bethesda, Maryland, se administraron dosis i. m. o i.v., de 1 a 3 mg / kg a intervalos de 10 días por inyección. El medicamento se suspendió cuando los leucocitos llegaron a 3 000, o las plaquetas a 100 000. Las lesiones cutáneas mejoraban después de la segunda inyección. Se produjo anorexia, náuseas, leucopenia, ardor cutáneo y trastornos funcionales hepáticos. Dos pacientes recibieron 40 mg del medicamento cada 10 y

14 días, durante 8 meses, sin que se produjeran complicaciones.

La dosis que se emplea generalmente es de 2,5 mg diarios. La psoriasis mejora en 4 a 6 semanas y la artritis en menos de cuatro meses. Como tiene efectos acumulativos cuando se eleva la dosis se debe hacer cada 4 a 6 semanas. Los salicilatos disminuyen su eliminación urinaria.

A veces causa anemia que responde a 15 mg diarios de ácido fólico por vía oral. Se han señalado buenos resultados asociados a la ciclofosfamida. Nosotros no consideramos necesaria esta combinación.

Actualmente en nuestro servicio la utilizamos a razón de 2,5 mg diarios. Cuando se alcanza la mejoría se administra durante 5 días de la semana y se descansa sábado y domingo. El control se establece con estudio funcional del hígado, hemograma, orina y conteo de plaquetas quincenales o mensuales.

La Thio-Tepa y la ciclofosfamida se han utilizado en inyección intrarticular, y se utiliza como sinovectomía química. La ciclofosfamida no nos ha dado muy buenos resultados aún cuando nuestra experiencia con la misma es corta. Hemos obtenido beneficios con la utilización de la mostaza nitrogenada intrarticular en algunos casos reumatoideos y en osteoartritis de la rodilla.^{4,5,41'07'87,88'8@'90'01'92,93}

Otros medicamentos

El dextropopoxifeno se emplea como analgésico en reumatología.

Tiene una potencia que se cataloga como moderada, sin embargo, en nuestros casos podemos decir que los resultados son algo menos que nulos. Su mecanismo de acción se ignora. También determina hipoglicemia.

Acido flufenámico y mefenámico. Son de utilidad en la AR aún cuando no han tenido una aceptación general. En nuestros casos los resultados han sido buenos,

sobre todo, en los que no toleraron o no respondían a los salicilatos. No hemos observado igual respuesta con el empleo del ácido metiazínico. No hemos utilizado el ácido niplúmico. También se utiliza el acetaminafén a dosis de 0,6 a 0,9 gm cuatro veces al día. Parece tener menos acción analgésica que los salicilatos. Se recomienda precaución al elevar la dosis. Al igual que la íenacetina es capaz de provocar daño renal.

M. Vitans ha tratado los casos ambulatorios con clorfenona, que según él tiene la acción antiinflamatoria de la fenilbuta- zona. Se administra en forma de comprimido de 200 mg (3 a 6) diarios. Refiere el autor, el medicamento se tolera bien con muy pocos efectos colaterales.

Jaffe ha reportado mejoría clínica y ciertos cambios en los parámetros de laboratorio especialmente en los títulos de FR y velocidad de eritrosedimentación en los pacientes con AR tratados con *penicilamina*. Esta sustancia actúa *in vitro* rompiendo los enlaces disulfuro de las macroglobulinas. Esto constituyó su fundamento para utilizarlo en la AR. Parece que actúa despolimerizando las macroglobulinas. Es quelante del cobre y otros iones bivalentes como el plomo y el níquel. Aun cuando el cobre está alto en el suero y el líquido sinovial de los reumatoideos su acción sobre dicho metal no es la causa de la respuesta. Tampoco pareció estar en relación con la piridoxina, aunque es antagonista de ésta.

Jaffe utiliza 2 gm, *Zuckner y col.*, 1 gm diario y cuando se alcanza el máximo de mejoría lo elevan a dos. Con este último sistema no se ha reportado mejoría posterior. La incubación del suero conteniendo FR con 0,1 mg de *penicilamina* o cisterna causó disminución de los títulos de aglutinación. No hemos utilizado este producto.

La L-Asparaginasa. Ha sido empleada en ciertos tipos de tumores y leucosis. Fue

utilizada primeramente por *Kidd* en tumores experimentales y linfoma del ratón. *Kahn* y otros demostraron que la *L-Asparaginasa* tiene acción inmunosupresora por lo que se empleó en algunas colagenopatías. Puede provocar reacciones de hipersensibilidad. Se encuentra en el suero de cobayo y en el agutí, especie de liebre suramericana, y en ciertas levaduras, hongos, *Micobacterias phlei*, *Escherichia coli* y otros 4,S,94,95,00,97,98,99,100,101

Terapéutica física

Esta comprende varios aspectos:

Reposo

Termoterapia

Ejercicios

Medidas ortopédicas correctivas y preventivas (quirúrgica e instrumental) *Reposo*. Es de gran utilidad en las enfermedades reumáticas.

Durante la fase aguda tiene mucho valor pues evita el traumatismo articular que determina el movimiento y facilita la regresión del componente inflamatorio. En las afecciones sistémicas, como conectivopatías, protege contra el desgaste orgánico que se añade, por la actividad, a la consunción que la enfermedad de base ocasiona. El reposo articular tiene su importancia máxima en las llamadas articulaciones de sobrecarga pues el peso del cuerpo puede acelerar el deterioro de la misma.

Una vez pasado el período agudo el paciente va progresivamente integrándose a una vida normal. En caso de que se trate de una afección reumatológica crónica deberá (en algunas entidades) dormir por lo menos 9 horas durante el período de descanso nocturno; es conveniente que repose en cama una hora después de almuerzo y comida.

Nunca se insistirá lo suficiente, en pacientes reumatoidéos, para evitar que utilicen almohadas debajo de las rodillas, pues estas hacen que la articulación se co

loque en posición intermedia por lo que disminuye la presión intrarticular y se hace más significativo el dolor. Esto puede dar lugar a que, por el predominio de los músculos flexores, si se produce anquilosis, la pierna queda flexionada con la consiguiente incapacidad funcional y agravación del daño articular para la marcha. Lo mismo ocurre en otras articulaciones durante la fase de agudización de esta enfermedad.

Aún cuando el ejercicio no se inicia hasta ceder el período agudo, se movilizará en la AR cada articulación afectada una o dos veces por día para romper las bandas de fibrina que pudieran conducir a la anquilosis fibrosa.

Cuando se afectan las articulaciones de cadera, rodilla y tobillo, el paciente debe utilizar (cuando comience la marcha) muletas, bastones y andadores que eviten el sobreesfuerzo articular.

Termoterapia. Cuando se produce un cuadro inflamatorio agudo, o la enfermedad está "haciendo un brote", no se puede aplicar calor pues al actuar como revulsivo y aumentar la congestión, provoca intensificación del dolor. En este momento se deben aplicar compresas frías o bolsa de hielo locales que proporcionan alivio por la acción analgésica del frío.

Cuando ya la fase aguda ha hecho regresión e inicia el empleo del calor que, en este momento, al aumentar la circulación local, contribuye al cese del espasmo muscular pues mejora la rigidez y el dolor.

El calor se puede aplicar en dos formas: calor seco y calor húmedo.

Calor seco. Para la aplicación de este calor se utiliza la lámpara de calor (resistencia), los rayos infrarrojos, la diatermia, el horno (baker) y los gabinetes o cámaras térmicas. También tiene utilidad la diatermia de onda corta.

La forma más habitual y cómoda de calor seco es la del bombillo de rayos infrarrojos y la lámpara de calor que se pueden aplicar en el

hogar del enfermo. La lámpara se coloca a **20** pulgadas de distancia de la zona a tratar, y al igual que los otros procedimientos calorígenos se mantiene durante **20** minutos aproximadamente. La cámara que proporciona calor (calor generalizado) resulta muy agotadora por el gran desgaste que ocasiona, además muchos de estos enfermos regulan bien la temperatura.

Calor húmedo. Se puede practicar de diversas formas: la bolsa caliente y la introducción del segmento afectado en agua caliente (manos y pies). Cuando el paciente no se puede movilizar lo podemos introducir en un tanque de Hubbard con una camilla y realizar los movimientos en el agua. También es útil el Whirlpool pues además del agua caliente aporta el beneficio del masaje traumático de las burbujas de aire.

Una forma útil de calor es la aplicación de baños de parafina, que permiten conservar el mismo durante bastante tiempo.

Se calienta la parafina en baño de María hasta que se licúe. Después se aplica con una brocha y se cubre la zona afectada con un paño de seda humedecido en aceite.

Uno de los mejores procedimientos de aplicación de termoterapia húmeda es la piscina de agua caliente que además del beneficio del calentamiento, facilita la práctica de ejercicios bajo el agua, ya que ésta disminuye la resistencia al movimiento, se realiza el mismo más fácilmente y causa menos agotamiento.

Ultrasonido. Otro procedimiento físico es el empleo del ultrasonido cuyo beneficio se ha exagerado, y que no debe ser manejado por el no especializado pues también tiene riesgos.

Se le ha atribuido cierta acción a nivel celular, pero no está claro el mecanismo. Su aplicación ha resultado útil en las cal

nado con estimulación eléctrica se han obtenido resultados en puntos gatillo y zonas de espasmo muscular. También se asocia con el calor.

Ejercicios. Se realizan inmediatamente después de la aplicación del calor; son de tres tipos: pasivos, activos sin resistencia y con resistencia.

El ejercicio pasivo se utiliza cuando el fisioterapeuta practica los movimientos de los diversos segmentos, el paciente permanece pasivo sin oponer resistencia ni participar voluntariamente en el movimiento. Su única indicación es para romper las adherencias de fibrina que se producen en la articulación.

El ejercicio activo sin resistencia se lleva a efecto cuando el paciente practica los ejercicios voluntariamente, por sí mismo, además realiza esfuerzos de contracción isométrica con lo que contribuye a recuperar el tono, la nutrición muscular y mejorar la función articular con disminución del espasmo y de las manifestaciones dolorosas. Este puede ser indicado por el médico práctico, dirigido y controlado por él directamente para impedir que el paciente use inadecuadamente los diversos músculos, lo que pudiera causar más daño que beneficio. No consiste en entregar al paciente una lista de los ejercicios y procedimientos sino responsabilizarse con la buena práctica de los mismos, ya que su indicación inadecuada o su aplicación por un inexperto puede tener consecuencias desagradables a veces irreversibles.

Creemos conveniente señalar los diversos ejercicios que se practican de acuerdo con las articulaciones afectadas.

Los ejercicios con resistencia incluyen las pesas, paralelas, bicicletas, ruedas, poleas, etc.; estimamos que corresponden al médico especializado y no procede exponerlos aquí. El masaje, aún cuando tiene su indicación, ésta debe ser muy precisa y no dejarse en manos de desconocedores de la materia. Creemos

se interesa en el tratamiento de pacientes artríticos, exponer a continuación los ejercicios con los que puede instruir a su paciente y controlarlos de manera directa.

Cuando el ejercicio determina dolor es mi índice de que su cantidad es excesiva que aún existe componente inflamatorio activo o que no se practican adecuadamente. Esta situación debe evaluarse para evitar agravación del proceso.

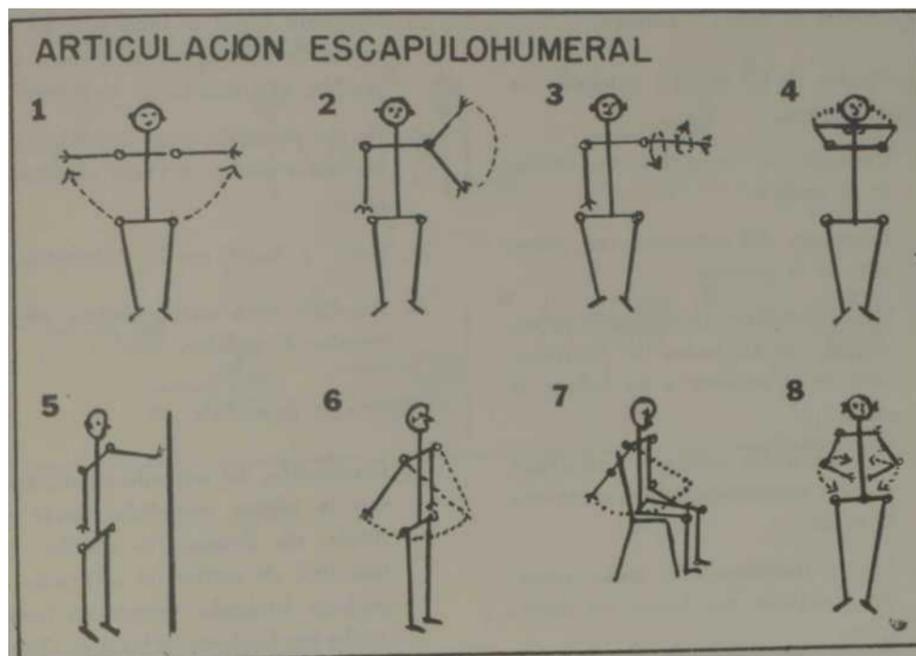
Tampoco debe realizarse movimiento articular brusco.

Recomendamos comenzar por cuatro movimientos diarios de cada tipo y aumentar uno por día hasta completar diez de cada ejercicio. Se deben realizar los mismos dos veces por día.

a) Ejercicios para la articulación escapulo-humeral.

1. Realizar movimientos de abducción de la extremidad superior hasta llevar el brazo al ángulo recto con el cuerpo.
2. Imprimir movimientos circulares con el brazo.
3. Practicar movimientos de rotación externa e interna del brazo.
4. Con ambas manos entrelazadas detrás de la cabeza, mover los codos tratando de unirlos delante de la misma. Después separar ambos codos y desplazarlos hacia atrás lo más posible.
5. De pie ante una pared trepar con la punta de los dedos índice y medio, tan alto como sea posible. El brazo debe alcanzar la pared en extensión máxima.
6. Sentado o de pie debe balancear el brazo adelante y atrás.
7. Con las manos entrelazadas en la región lumbar llevar ambos codos hacia adelante y atrás.

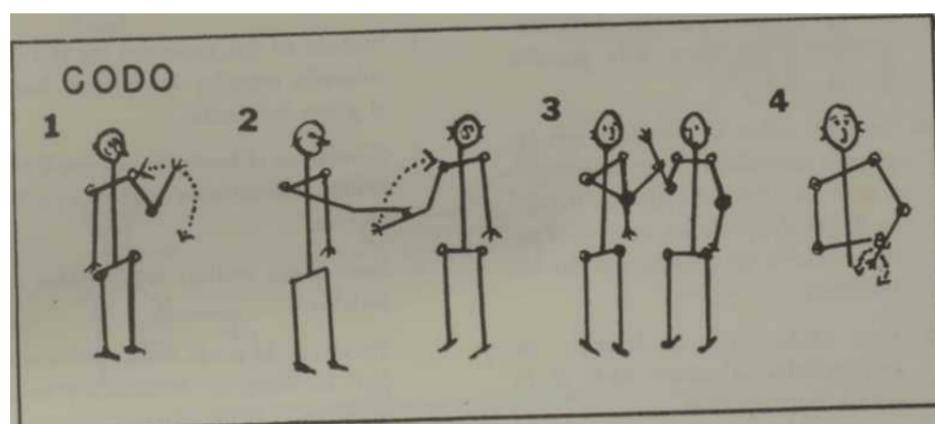
conveniente, como beneficio al médico que



b) Ejercicios de codos.

1. Movimientos lentos de extensión y flexión con contracción de los gi tipos musculares.
2. Con el brazo extendido, una persona debe sostener la muñeca, el paciente tratará de flexional- el codo.

3. Con el brazo flexionado, y la muñeca sostenida por un auxiliar que ofrece resistencia, y tratará de extenderlo.
4. Con el brazo en flexión, y la muñeca sostenida con la otra mano, se deben realizar movimientos de rotación interna y externa.



c) Ejercicios de mano y muñeca.

1. Flexión de los dedos y extensión de la muñeca.
2. Extensión de los dedos con flexión de la muñeca.
3. Pronación del antebrazo con extensión de la muñeca.
4. Con los dedos extendidos y juntos realizar movimientos de lateralización de la muñeca a un lado y al otro.
5. Con los dedos unidos y extendidos realizar movimientos de rotación con la mano.
6. Cerrar fuertemente el puño, extender y separar con fuerza los dedos.
7. Realizar movimientos de rotación externa e interna sosteniendo la manilla de una cerradura con la mano.
8. Apretar alternativamente una pelota de goma con la mano.
9. Arrollar pedazos de papel con la mano.

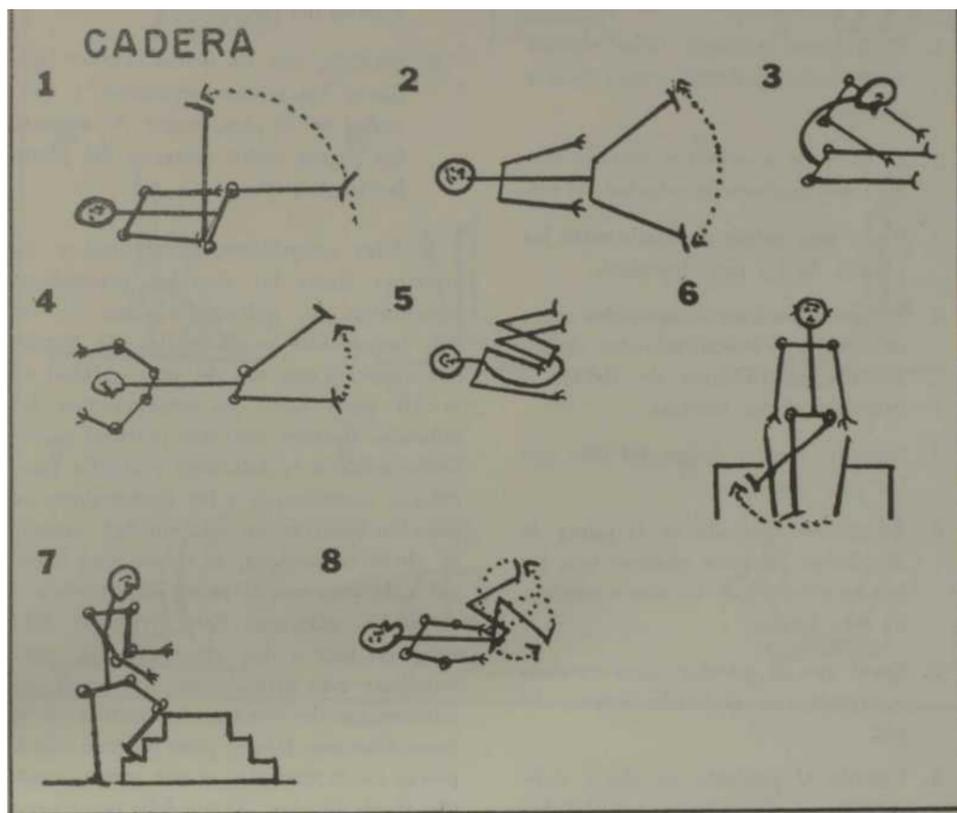
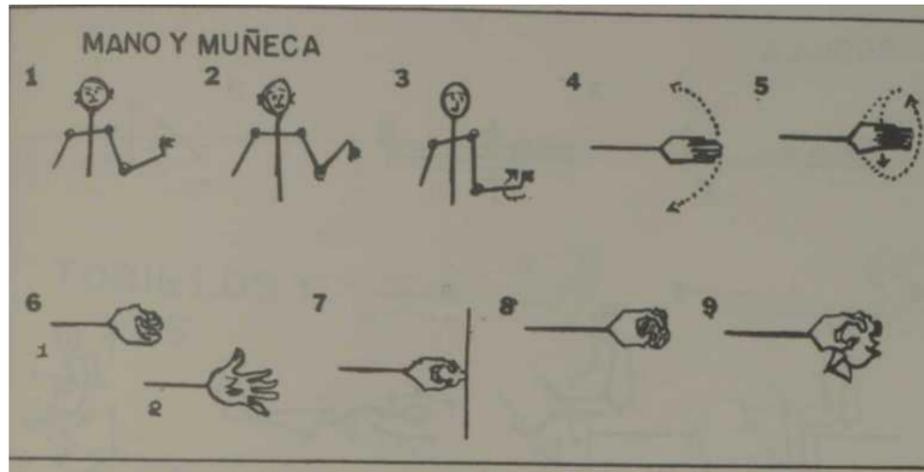
d) Ejercicios de cadera.

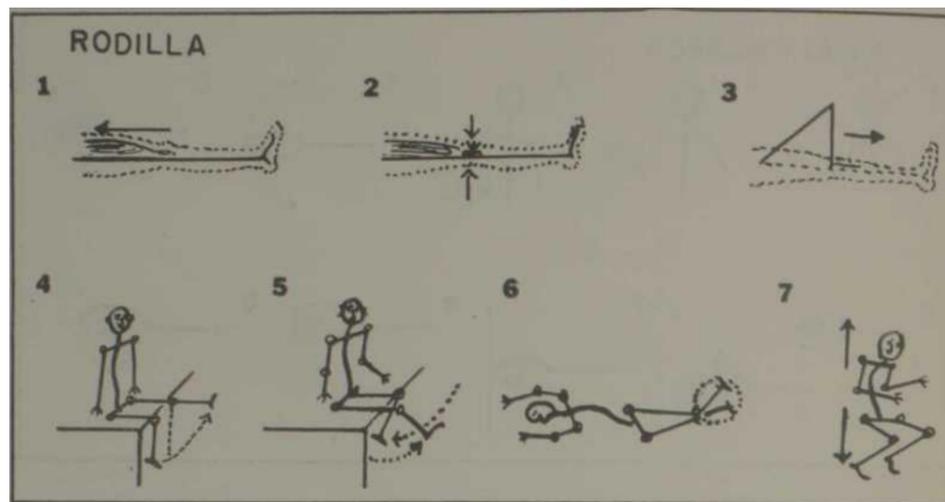
1. Acostado boca arriba levantar al máximo la pierna extendida.
2. Acostado boca arriba y con las piernas extendidas, separarlas al máximo y retornar de nuevo a la posición inicial.
3. Acostado sobre la espalda y con las piernas extendidas tratar de sentarse y tocar los dedos del pie con la punta de los dedos de las manos. (Puede auxiliarse de alguien que fije los tobillos).
4. Boca abajo tratar de levantar las extremidades inferiores hasta el límite máximo posible.

5. Acostado sobre el lado enfermo levantar la rodilla, tan alto como sea posible, en dirección a la cabeza.
6. De pie, sostenida entre dos sillas, balancear la pierna afectada adelante y atrás.
7. Subir y bajar escalera lentamente.
8. Acostado boca arriba realizar movimientos de pedaleo.

e) Ejercicios de rodilla.

1. Contracción del músculo cuádriceps. con la pierna extendida, elevar la rótula, sin flexionar la rodilla. Es más fácil de realizar si se ayuda al paciente haciendo compresión hacia arriba por la planta de los pies. También se facilita la realización de este ejercicio, si el paciente comprime la pierna contra la mesa.
2. Acostado boca arriba, con las piernas extendidas, tratar de flexionar la rodilla.
3. Boca arriba, con la rodilla flexionada y la planta del pie sobre la mesa, tratar de extender la pierna. Este ejercicio, al igual que el anterior, debe realizarse con un auxiliar que impida la realización del movimiento.
4. Sentado en una mesa con las piernas colgando extender las mismas hasta el plano horizontal.
5. Sentado en el borde de una mesa imprimir movimientos pendulares a las piernas.
6. Boca abajo realizar movimientos de pedaleo.
7. Parado en la punta de los dedos realizar movimientos de cuclilla y recuperar la posición erecta.





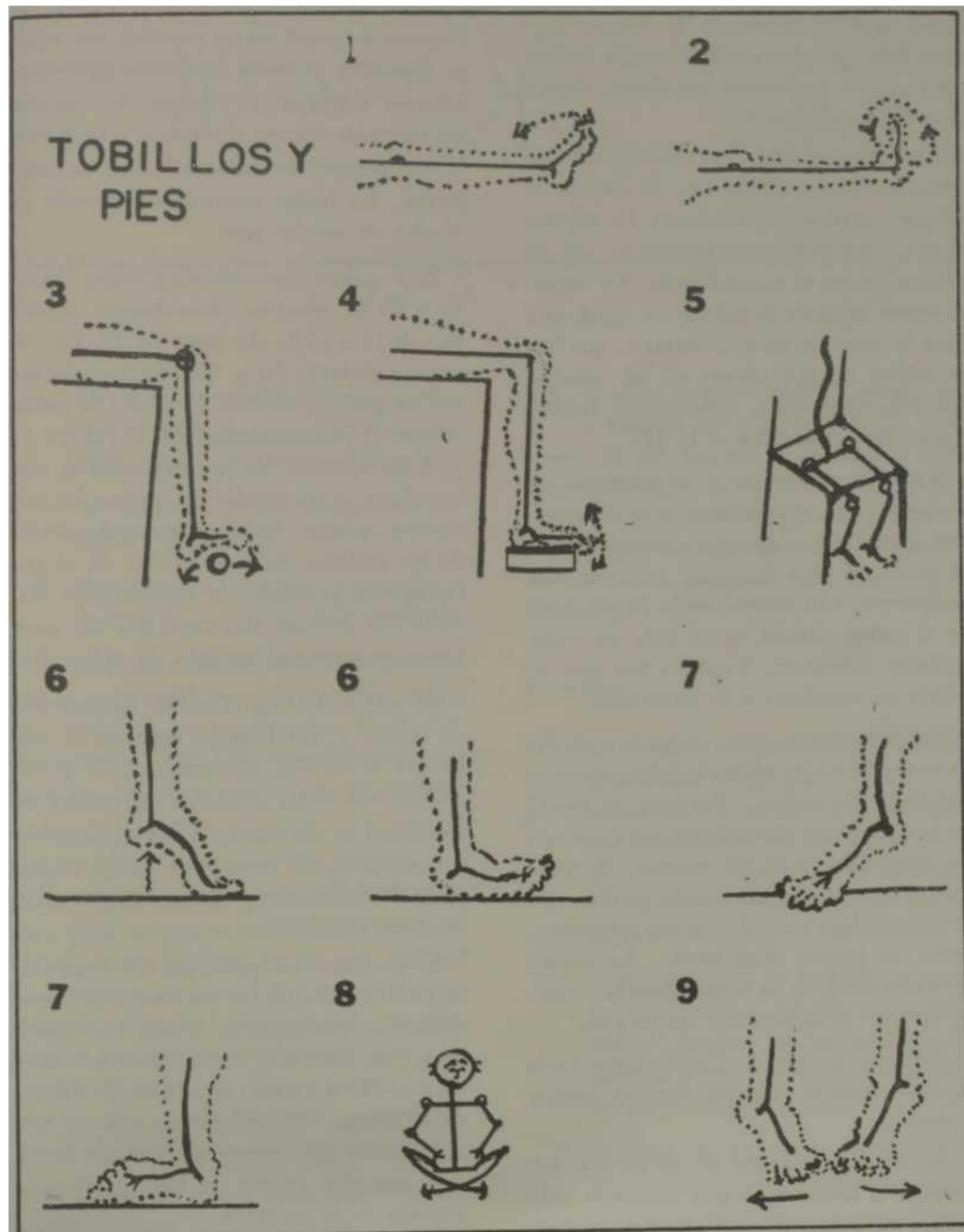
f) Ejercicios de tobillo y pie.

1. El paciente acostado debe realizar movimientos de dorsiflexión y flexión plantar.
2. El paciente acostado o sentado realizar movimientos de rotación del pie.
3. Rodar una pelota de tennis entre las plantas de los pies descalzos.
4. Sentados con los pies apoyados sobre una tabla, sobresaliendo los dedos, realizar movimientos de flexión y extensión de los mismos.
5. Sentado recoger bolas del piso con los pies descalzos.
6. Levantarse apoyado en la punta de los dedos, después pararse con los bordes externos de los pies y caminar de esta forma.
7. Igual que el anterior, pero caminar apoyando con el borde interno del pie.
8. Cuando el paciente se sienta debe cruzar una pierna en equis (x) sobre la otra, y descansar sobre el borde externo

del pie.

9. Sentado, con los dedos gruesos unidos y los talones separados y apoyados en el piso, tratar de separar los cuatro dedos externos del plano horizontal.

Medidas ortopédicas, preventivas y correctivas. Entre las medidas ortopédicas preventivas, no quirúrgicas, una de las más importantes es el empleo de férulas adecuadas. Estas son de gran utilidad en la AR pues, como ya mencionamos, los músculos flexores son más potentes y este hecho unido a la debilidad y atrofia musculares, contribuyen a las contracturas en posición bizarra. En esta entidad, cuando se afecta la muñeca, se coloca una hemivalva de yeso con la mano en extensión y abducción máxima. Esta férula se debe remover, una o dos veces por día, para movilizar esta articulación y romper las adherencias de fibrina. La rodilla, si se inmoviliza con férula, debe hacerse con la pierna en extensión y se usa generalmente una férula bivalva. El pie debe mantenerse



en ángulo recto, durante la fase aguda, para prevenir un equinismo residual. Esto último es importante en la AR con inflamación aguda del tobillo, se debe tener en cuenta que si colocamos la sábana muy tensa sobre los pies, puede forzar la flexión plantar y de producirse anquilosis, dejará la secuela mencionada.

Ya hemos señalado la utilización de muletas, bastones y andadores. El empleo de cáliper, estribos, correcciones de zapatos y otros procedimientos protésicos, son de valoración por el especializado. Lo mismo podemos decir de la valoración quirúrgica para la práctica de sinovectomía, que hoy se realiza tempranamente en las artropatías con componente inflamatorio crónico y que tiene gran valor en la AR.

También se recurre a la artrodesis en pacientes con articulaciones muy dolorosas con destrucción y que van a mejorar desde el punto de vista funcional con este procedimiento, aún cuando no lo hagan tanto en el orden estético, sobre todo en extremidades inferiores. También hay que recurrir en ocasiones a la osteotomía.

La artroplastia, por cualquiera de los procedimientos, se utiliza con frecuencia en patología de cadera. También se practica la elongación de tendones para corregir los acortamientos de los mismos. De todos modos esta valoración se debe realizar por el reumatólogo con el cirujano ortopédico, como ya hemos mencionado. Lo mismo podemos decir de la capsuloplastia y cualquier otro procedimiento quirúrgico.

Columna vertebral. La conducta varía según se trate de columna cervical, lumbar o dorsal.

En columna cervical se utiliza con frecuencia la tracción, la que tiene una indicación correcta en la osteoartritis. Lo mismo se puede aplicar en forma continua o intermitente, con el paciente sentado o en decúbito. Este procedimiento, al ensanchar los agujeros de conjunción, disminuye la

compresión radicular mejorando el dolor y el espasmo pulmonar.

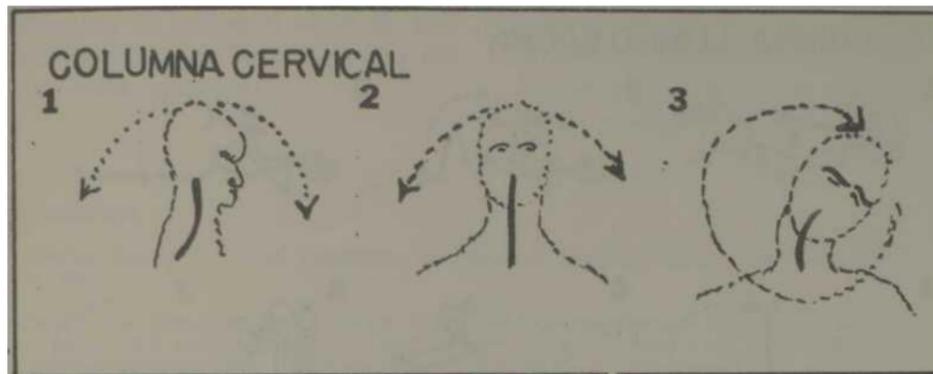
La tracción continua se realiza con los equipos corrientes fijados en la pared. La tracción intermitente se practica con equipo especial y produce, de manera alternada, tracción y relajación. Durante la tracción los músculos oponen resistencia a la misma lo que desaparece durante la fase de relajación. La forma intermitente permite el empleo de mayor peso.

Hay quienes recomiendan llegar hasta 40 ó 50 lb, nosotros generalmente utilizamos de 12 a 15 lb. sin pasar de 20. La utilizamos durante 15 a 30 minutos diarios por un período de 10 a 15 días. Se puede utilizar el procedimiento con la cabeza en posición vertical. La posición oblicua con la cabeza en 15 grados de inclinación, en nuestra opinión, facilita el ensanchamiento de los orificios de conjunción. Si el paciente está acostado, la emplearemos durante 1 ó 2 horas, dos veces por día para luego aumentar el período de aplicación.

El collar. Coloca el cuello en posición de reposo y disminuye el espasmo lo que mejora el cuadro sintomático. Se puede utilizar una toalla alrededor del cuello, collar plástico, de cuero, de cristal de fibra o la minerva con soporte en región occipital y barbilla, con tornillos que regulan la inmovilización.

El paciente con patología del segmento cervical debe evitar las posiciones de inmovilización prolongadas, como ver televisión, cine, costura y lectura durante mucho tiempo. No dormirá con almohada debajo de la cabeza. Recomendamos colocar una almohadilla muy pequeña en región cervical, que sólo rellene la lordosis de esta porción de la columna.

Ejercicios. Después de la aplicación de calor, como mencionamos, se practica el ejercicio, éste consiste en varios movimientos:



1. El paciente sentado o de pie realiza movimientos de extensión y flexión de la cabeza, de manera alternada.
2. Movimientos de lateralización a derecha e izquierda.
3. Movimientos de rotación, primero a la derecha y después a la izquierda.

Al igual que en las articulaciones periféricas se comenzará por cuatro movimientos, se aumentará progresivamente hasta diez dos veces por día. Los procedimientos quirúrgicos no son a valorar en este trabajo.

Columna lumbosacra. En la sacrolumbalgia aguda el paciente debe reposar en cama rígida con las piernas semiflexionadas, para lo que se utilizarán almohadas debajo de las rodillas. Es de gran utilidad la aplicación de calor sobre todo el de tipo húmedo. Para la administración se colocará al paciente en decúbito lateral con las piernas flexionadas. De ser posible la inmersión en tanque Hubbard es muy útil. No se debe aplicar masaje en esta fase.

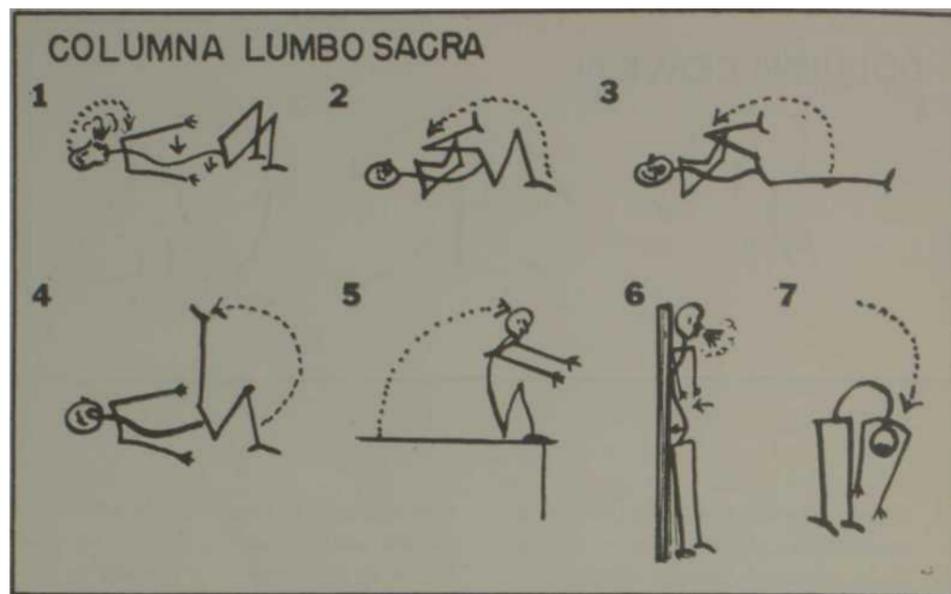
El reposo a veces se tiene que prolongar varias semanas, como en la hernia discal. En este momento se aplicará tracción pelviana con un peso entre 30 y 50 lb.

Tan pronto cesa el cuadro agudo se instruirá al paciente en la práctica de ejercicios;

también es importante la adaptación de una postura correcta durante las posiciones de pie, sentado y durante la marcha. La práctica de ejercicios debe ir precedida de un estudio que garantice que no hay peligro de aplastamiento vertebral o cualquier otra complicación secundaria al mismo.

Ejercicios

1. El paciente acostado, con las piernas flexionadas y los pies apoyados de plano sobre la mesa, tratará de aplanar la curvatura lumbar al momento que exhala, deprimirá el abdomen y tratará de tocar el tórax con la barbilla.
2. Tratar de tocar la barbilla, primero con una rodilla y después con la otra, con el auxilio de las manos para facilitar el movimiento. La otra rodilla permanece flexionada.
3. Realizar el ejercicio anterior, pero con la otra pierna en extensión.
4. Con una pierna flexionada, apoyando la planta del pie sobre la mesa, se levanta la otra pierna extendida tratando de formar un ángulo de 90° con el eje del cuerpo.



5. El paciente tratará de sentarse con las piernas flexionadas, se auxiliará de alguien que le fije los pies a la mesa y le sostenga por los tobillos.
6. De pie, con la espalda contra la pared, tratará de aplanar la lordosis lumbar. Al tiempo que realiza este movimiento expulsará el aire y deprimirá el abdomen.
7. De pie tratará de tocar el piso con los dedos de las manos sin flexionar las rodillas.

El corset, tiende a inmovilizar la columna, permitiendo deambular más fácilmente. Su mejor indicación es la inestabilidad de la columna lumbosacra. Al eliminar el espasmo (protector), alivia el dolor que el mismo provoca. Debe, en su segmento inferior, alcanzar el pliegue glúteo y su segmento superior, la parte baja de la parrilla costal. Nos puede orientar para su uso, la presencia del espasmo mencionado, limitación del movimiento y dolor a la movilización de la columna.

Existen nueve tipos distintos de los mismos, cada uno con su indicación precisa.

Un paciente con una discopatía que mantiene flexionada la columna por el espasmo muscular protector debe mejorar con un corset de William (de flexión), que permite relajar los músculos paraespinales, y mejora el dolor. En caso de espondilitis rizomélica, enfermedad de Schauerman o aplastamiento vertebral en cuña, está bien indicado un corset en hiperextensión de Taylor o el corset de Jeweth que inmoviliza la columna e impide que progrese la flexión anterior del tronco, al mismo tiempo que proporciona analgesia.

De todos los corset el que más aplicación tiene en el dolor lumbosacro es el de posición intermedia de Knight. Cuando hay dolor a la movilización anterior, posterior o lateral, con espasmo muscular, éste constituye una buena indicación si hay escoliosis. Debemos insistir en que todos los corset se deben poner y quitar con el paciente acostado.

También se aplican el corset de Golwaidth y el cinturón sacroiliaco muy útil en la artritis sacroilíaca.

En los últimos años se han utilizado los

corset de respuesta condicionada en la escoliosis, pero carecemos de todo conocimiento en relación con éstos.

SUMMARY

Lombas García, M. et al. *Therapeutic procedures in rheumatic diseases*. Rev Cub Med 14: 4. 1975.

Indications, contraindications, curative or palliative pharmacological actions, and side effects of drugs used in the treatment of rheumatic diseases are analyzed. Some physical procedures, thermotherapy, exercises, prostheses, surgical procedures, etc. are pointed out; all these are used for controlling pain and inflammation, avoiding deformities and preventing the impairment of those just established, allowing the patient to tolerate them and to serve himself as well as society.

RESUME

Lombas García, M. et al. *Procedures thérapeutiques dans les maladies rhumatisques*. Rev Cub Med 14 : 4, 1975.

On analyse les indications et les contre-indications, l'action pharmacologique curative ou palliative et les effets secondaires des médicaments utilisés dans les maladies rhumatisques. On montre aussi quelques procédures physiques, thermothérapie, exercices, prothèse applicables, procédures chirurgicales, etc., tout ce qui est dirigé à contrôler la douleur et l'inflammation. Éviter, les déformités et prévenir l'aggravation de celles qui ont été déjà établies, dans le but de permettre au malade de vivre ensemble avec celles-ci et d'être utile à la société et à lui-même.

PE3KME

Ломбас Гарсиа Тапмис М., в ап. ТепанеБТ;раекКе нрорепиуиП нпа пемМаТОЖорННек кхх 3адожиеБаННХХ. Rev Cub Med 14:4,1975.

ОбсераваиоТсфл ноКа3аНнñ н нрорТUBonoKasaHHü .Jie^edHae *m* najiiaTHBHhie iapMaKO.iоруHeckue BO3fle0cTBná n BTopiraHiie B03iieficTBiiHií nрnMeHH6MHx нпу пемМаТОЖормекКХх 3а(5ojieBaHim MejuiKaMeHTOB. ТаК*е ноКа3НБаиоТсН НекОТО ПНе ам3НТieckне нрорепиуиП,Тенји0ТепанHií,нр0Те3,хипуири;иН а т.ји. бсс нто НанпаанеНан Ха КОHTпожHпоБаННД óojви а ВОсножиеНМ ü Ha нрепипнепимеНиио ОСЖОЖКНННУК С НиеННО В03ТаН0БЖиеНiW ÓCWIBHXX Н НТОÓН ОНН ÓННМ ИЮЖие3НННМиИ 'JJie Hara оóмекТса.

BIBLIOGRAFIA

1. —Lombas, G.M. La AR a la luz de los conocimientos actuales y su tratamiento. Rev Cub Med 14: 395, 1969.
2. —Goldman, J.A., E V. Hess. Treatment of rheumatoid arthritis. Bull Rheum Dis 21: 1, Sept. 1970.
3. —Bayless, T.B. Salicylate therapy in rheumatoid arthritis. Med Clin North Am. 52: 703, 3, May 1968.
4. —Bluestone, R. Medical management in rheumatoid arthritis. Br Med J 4: 602, 1970.
5. —Lombas, G.M. et al. Concepto, clasificación, diagnóstico y tratamiento de las artropatías. En imprenta — 1973.
6. —Persellin, R.H. Role of lysosome in pathogenesis of rheumatoid arthritis. Med Clin North Am. 52: 635, 3 May 1968.
7. —Jvt'ei, A.S., K.t. Melmon. Kinias and arthritis. Bull Rheum Dis 19: 1, Sept. 1968.
8. —Catabro, J.J., J.M. Marchesano. The early natural history of juvenile rheumatoid arthritis. Med Clin North Am 52: 567, 3, May 1968.

- 9.—Engleman, E.P. Conservativa management of rheumatoid arthritis. *Med Clin North Am* 52: 699, 3 May 1968.
- 10.—Burns, S.L. Anemia in rheumatoid arthritis. *Med Clin North Am* 52: 521, 3, May 1968.
- 11.—Lynch, A. et al. *Gut* 5: pág. 230. 1964.
- 12.—Ballabio, C.B. Terapia patogenética de la malaltia reumática. *Gazzetta Sanit* 42: 296, 7-8, 1971.
- 13.—Boneu e coll. Acido acetil salicilico y vasculopatía cerebral. *Gazzetta Sanit Novita Terapeutiche. Nov Press Med* 1, 863. 1972. Anno XLIII, No. 6, Pag. 268, 1972.
- 14.—Maris, V., F.C. Rose. Hypoglycemic. Philadelphia, F. Davis, 262-266, 1966.
- 15.—Thiste, H.G. Neck and shoulder pain. Evaluation and conservative management. *Med Clin North Am* 53: 511-524, 3, 1969.
- 16.—Luhran, M. The effect of drugs on laboratory values. *Med Clin North Am* 53: 211-222, Jan. 1969.
- 17.—Hicks, J.T. Drug affecting laboratory values, *Hosp Form Manag* 2: 19-21, 12, 1967.
- 18.—O'Brien, J.R. Effects of salicylates on human platelets. *Lancet* 1: 779, 1968.
- 19.—Pinchará, R.N. et al. The inhibitory effect of salicylate on the acetylation of human albumin by acetyl salicylic acid. *Arthritis Rheum* 13: pág. 361, 1970.
- 20.—Prescott, L.F. The Effect of acetyl salicylic acid, phenacetin, paracetamol, and caffeine on renal tubular epithelium. *Lancet* 2: pág. 91, 1965.
- 21.—Simmons, O.P. and O.D. Chrisman, Salicylate inhibition of cartilage degeneration. *Arthritis Rheum* 8: pág. 960, 1965.
- 22.—Stone, D. Dexamethasone and aspirin in the treatment of chronic rheumatoid arthritis. *Arth Rheum Abst* 2: 1203-1417, 6, 1966.
- 23.—Criepp, L.H. Enfermedades difusas del tejido conectivo. *Inmunología y Clínicas Médicas*. Ed. Paz Montalvo, 1964.
- 24.—Yapur, Y. P. Toxicity of acetyl salicylic acid. *Arch Otolaryngol* 81: 134-138, 2, 1965.
- 25.—Plewinsky, G. Life-Threatening hemorrhage in the digestive tract after acetyl salicylic acid administration. *Arth Rheum Dis Abstr*. vol 19, No. 10, 2574-2753. Aug. 1965.
- 26.—Arki, R.A. and D.L. Arons. Hypoglycemia in diabetes mellitus. *Med Clin North Am* 55: 919-930, 4, Jul. 1971.
- 27.—Field, J. B. et al. Potentiation of acetamide hypoglycemia by phenylbutazone. *New Eng J Med* 277: 889-894, 1967.
- 28.—Talbot, J.H. *Gout Med Clin North Am* 54: 431-441, 2, 1970.
- 29.—Kuschinsky, C. Manual de farmacología. Ed. Revolucionarias. Inst. del Libro, 3ra. Edición, 1967.
- 30.—Kester, N.C. Evaluation and medical management of low back pain. *Med Clin North Am* 53: 525-540, 3, 1969.
- 31.—Hollander, J.L. Arthritis and allied conditions, 7th Edition Philadelphia. Lea and Febiger, 1966.
- 32.—Robinson, J.F.D. Diseases of the joints. Cecil Loeb Text Book of Internal Medicine. Ed. W. Saunders, 1963.
- 33.—Moleres Ferrandis, R., Muñiz, I. Muñiz, Guillen. Tratamiento de la artropatía soriásica. *Rev Esp Reum Enferm Osteoartic* 14: 260 4, 1971.
- 34.—Biró, L. et al. Clinic pharmacological study of synthetic ACTH. *Ther Hungn* 20: 14 1-2, 1972.
- 35.—Sones, D.A., C.H. Slocum. Steroid therapy in rheumatoid arthritis. *Med Clin North Am* 52: 739, 3, May. 1968.
- 36.—Thompson, M. et al. Leg ulceration in rheumatoid arthritis with particular reference to ulceration complicating steroid therapy. Heberden Society. Annual Report, 1964. *Ann Rheum Dis* 24, 174, 1965.
- 37.—Francois, J. *Trans Ophthalmol Soc UK* 84, 409, 1964.
- 38.—Gracey, O.R., M.B. Divertie. Corticosteroid treatment of diffuse interstitial pulmonary fibrosis. *JAMA* 211: pag. 495, 3, Jan. 19, 1970.
- 39.—Dahl, M.G. Psoriasis, treatment. *Br Med* 1 3, 234, 1971.
- 40.—Tyler, F.H. Glucocorticoid toxicity: Single controlled with divided doses of prednisolone. *J Chronic Dis* 18, 323, 1964.
- 41.—Knutson, F. Sobre el lugar de producción de corticotropina. *Acta Endocrinol* 52, 5, 1966. Tomado de la *Rev Med Esp* 110: pág. 282, 3, 15 de agosto, 1968.
- 42.—Cohén, A. Amyloidosis associated with rheumatoid arthritis. *Med Clin North Am* 52: pág. 643, 3, 1968.
- 43.—De Groot, J.L. Current concepts in management of the rheumatoid disease. *Med Clin North Am* 54: pág. 117, 1, Jan. 1970.
- 44.—Frick, M.H. 9 α fluorhidrocortisona en el tratamiento de la hipotensión postural. *Acta Med Scand* 179, 3, 1966. Tomado de *Rev Clin Esp* 110: pág. 283, 3, 15 de agosto, 1968.
- 45.—Ziff, M. Some immunological aspects of the connective tissue diseases. *Ann Rheum Dis* 24: 103, 1965.
- 46.—Strandberg, B. Intra-Articular steroid therapy. A survey and clinical report. *Acta Rheum Scand* 10, 29, 1964.
- 47.—Abesman, C.E. Steroid induced skin atrophy and purpura in asthmatic patients. *JAMA* 212: pág. 1384, 8, May. 25, 1970.
- 48.—Recuber, M.D. Acentuación por cortisona de la nefrosis por edetato de calcio. *Arch Pathol* 76-4, 1963. Tomado de *Rev Esp* Tomo XCIX, No. 1, 15 de Oct. 1965.
- 49.—Christy, N.P. Hipófisis anterior. *Tratado de Medicina Interna*. Inst. del Libro. Ed. Revolucionarias, 1965.
- 50.—Bilka, P.J. Physical signs in rheumatoid arthritis. *Med Clin North Am* 52: pág. 493, 3, May. 1968.
- 51.—Castillo-Ojegas. Terapia intermitente al-

- terna en artritis reumatoide. Rev Esp Reum Enferm Osteoartic 14: pág. 302, 4, 1971.
52. —Frangon, F. Contribución al empleo de la indometacina en reumatología. Rev. Practicien. 30, 3991, 1965. Tomado de Prog Therapeutic Clin 19: Fase. 3ra. pág. 600, 1966.
 53. —Thompson, Al., J.S. Perey. La indometacina en las enfermedades reumáticas. Br Med 1966, I, 80.
 54. —Borrachero del Campo, J. Conexiones parareumáticas. Reumatol Clin Pág. 767. Ed. Oteo, 1972.
 55. —Bartels, M.C. Acute gout. Definitely a medical emergency. Med Clin North Am 53: pág. 455, March 1969.
 56. —Wright, U. et al. La indometacina en la artritis reumatoide. Ann Rheum Dis 1969, 28, 157. Tomado de Prog Therapeutic Clin. 23: Fase. 3ro, pág. 591, 1970.
 57. —Thompson, Al., J.S. Perey. Symposium on indomethacin. Indomethacin in the treatment of rheumatic diseases 24, 174, 1965.
 58. —Holt, P.J. C.F. Haivins. Rectal absorption of indomethacin. Clinical effects and serum. Heberden Society. Annual Report, 1964. Ann Rheum Dis 24, 174, 1965.
 59. —Wanka, A.S.T.J., J. Wanka. Alterations dans la fonction rénale après traitement prolongé avec indomethacin pour ostéoartrite de hanche e pour arthrite rhumatoide. Ann Rheum Dis 24, 174, 1965. Heberden Society. Annual Report, 1964.
 60. —Christian, C.L. et al. Eighteenth rheumatism review of american literature for the year 1965 and 1966. Arth. Rheum 11 Supp. Pág. 525, 1968.
 61. —Hill, D. F. Gold therapy for rheumatoid arthritis. Med Clin North Am. 52: pág. 733, 3 May 1968.
 62. —Persellin, R.H., M. Ziff. Effects of gold salt of lysosomal enzymes of the peritoneal macrophages. Arthritis Rheum 9: 1966.
 63. —Bartolomeo, L.E. Isolation and characterization of mycoplasma (PPLO) from patients with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and reifer's Syndrome. Arthritis Rheum 8: 376, 1965.
 64. —Empirerheumatism council. Gold therapy in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 19: 95, 1960.
 65. —Aniel, L.L. La inmunosupresion. Rev Clin Esp 116: pág. 525, 6, 31 de Mayo, 1970.
 66. —Maxwell, L. et al. Gold in the treatment of rheumatoid arthritis. JAMA 169: pág. 1204, 10, Tul. 5, 1958.
 67. —Smith, R.T. and col. Increasing the effectiveness of gold therapy in rheumatoid arthritis. JAMA 167: pág. 1197, 10, Jul. 5, 1958.
 68. —Molí, W. Compendio de Reumatología. Ed. Toray, S.A. Barcelona, 1965.
 69. —Zavfler, N.J. Antimalarial treatment of rheumatoid arthritis. Med Clin North Am. 52: pág. 759, 3 May. 1968.
 70. —Noák, R.A. et al. Ocular complication of chloroquine. A series and cases presentation with a simple method for early detection of retinopathy. Am J Ophthalmol 58: 774, 1964.
 71. —Norwick, J.J. Manifestaciones oculares de las enfermedades de la colágena y medicamentos utilizados para su tratamiento. Clin Med North Am. pág. 131, enero 1955.
 72. —Lubram, M. The effects of drugs on laboratory values. Med Clin North Am 53: 211, 1, Jan. 1969.
 73. —Hicks, J.T. Drug affecting laboratory values. Hosp Form Manag 19 - 21 2, No. 12, pág. 19-21.
 74. —Hughes, J.T. y cois. Miopatía por cloroquina. Q J Med 40, 85, 1971. Tomado de Rev Clin Esp 125: pág. 561, 6, 30 Junio 1972.
 75. —Carr, R.E. et al. Ocular toxicity of antimalarial drug. Am J Ophthalmol 66, 738- 744, Oct. 1968.
 76. —Lloyd, L.A., J.J.P. Hiltz. Ocular complication of chloroquine therapy. Cañad Assoc J 92, 10, pág. 508, 1965.
 77. —Rotes Querol, J. La gota. Ed. Toray, Barcelona. 1ª Edición, 1968.
 78. —Talbot, J.H. Gout 2ª Edición, Gruñe and Stratton, New York - London 1964.
 79. —Table scientifique 1953. Geigy S.A. Basilea
 80. —Vignon. En la goutte. Ed. Masson, 1963, París.
 81. —Godfrey, R., T.J. Rankin. Management of allopurinol Urology 101: 463, 1969.
 82. —Mikkelsen, W.M., il.O. Robinson. Physiologic and biochemical basis for the treatment of gout and hyperuricemia. Med Clin North Am 53: pág. 1331, 6, Noy. 1969.
 83. —Elion, G.B. et al. Metabolic studies of allopurinol, an inhibitor of xanthine oxidase. Biochim. Pharmacol 15: 863, 1966.
 84. —Greene, M.L. et al. Urinary xanthine stone. Arare complications of allopurinol therapy. New Eng J Med 280: 426, 1969.
 85. —Mazzei, E. Las enfermedades por autoinmunidad. Su ubicación nosológica. Rev Clin Esp 118: No. 3, 15 de Feb. 1968.
 86. —Deicker, H. et al. Tratamiento de las enfermedades crónicas del tejido conjuntivo por citostáticos. Rev Clin Esp 116: pág. 539, 6, Mayo 1970.
 87. —Bonomo, L., J.L. Turck. Proceedings of the International Symposium on Immune Complex Diseases. Cario Erba Foundation, Milán 1970.
 88. —Myles, A.B. 6 - Mercaptopurine (6 MP) In the treatment of rheumatoid arthritis and related conditions. Heberden Society. Annual Report, 1964. 24, 174, 1965.
 89. —Miehotte, P.H. Von Bogaert. Inhibition of rheumatoid factor in vivo and in vitro. Annual Report, 1964. Ann Rheum Dis 24, 174, 1965.
 90. —Fosdick, if. M. Cytotoxic therapy in rheumatoid arthritis. Med Clin North Am 52: pág. 747, 3, 1968.
 91. —Salmón, P.H. Lampen. Act. All. Tratamiento inmunosupresor en el curso de afecciones de tipo inmunológico. Tomado de Rev Clin Esp 108: No. 2, Oct. 31, 1968.

92. —*Howell, D.S. et al.* A comprehensive régime for osteoarthritis. *Med Clin North Am* 55: 2, 457 March 1971.
93. —*Buchmann, E.* Mefenamic acid. Compound with indocin and placebo in osteoarthritis. *Ann Phys Med* 68: 135, 1969.
94. —*Winder, C.V. et al.* Comparative bioassay of drugs in adjuvant induced arthritis in rats, flufenamic acid. Mefenamic acid and phenylbutazone. *Arthritis Rheum Dis* 12: 472, 1969.
95. —Novitá Terapéutica. *Gazzeta Sanit* 42: pág. 333, 7 - 8, 1971.
96. —*Zucker, J. et al.* D-Penicillamine in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 13: pág. 131, 2, March - April, 1970.
97. —*HUI, J.M., E. Loeb.* Nuevas experiencias clínicas con L-Asparaginasa. *Información Terapéutica*. Pág. 332, 7, Año IV, 1971.
98. —*Bauer, K.* La asparaginasa. Problemas de obtención y elaboración. *Información Terapéutica* 7, Año IV, 1971.
99. —*Guzman, F., R.K.S. Kim.* The mechanism of action of non narcotic analgesic. *Med Clin North Am* 52: pág. 3, 1, Jan. 1968.
100. —*Hipps, H.E.* Corsés dorso-lumbares. Tipos, funciones, formas de recetarlos y emplearlos *Clin Med North Am* pág. 1315, Sept. 1967.
101. —*Lange, M.* Afecciones del aparato locomotor. Tomo I, Ed. Jims, 1ª Ed. Española, 1969.
102. —*Lange, M.* Afecciones del aparato locomotor. Tomo II, Ed. Jims, 1ª Ed. Española, 1969.
103. —*Licht, S.* Terapéutica por el ejercicio. Ed. Rev Inst Cubano del Libro. Tomado de la edición de 1968.
104. —*Gardiner, D.* Manual de ejercicios de rehabilitación Cinesiterapia. Ed. Jims, Barcelona, 1968.
105. —*Kinson, U.C., J.H. Lowry.* La sinovectomía en la artritis reumatoide juvenil. *J ilone Suxg.* Tomado de *Prog en Terap Clin* 19: Fase. 3ª, pág. 600, 1966.
106. —*Harris, R.* Physical methods in the management of rheumatoid arthritis. *Med Clin North Am* 52: pág. 707, 3, May 1968.
107. —*Davis, P.H.* Orthopedic surgery in management of rheumatoid arthritis. *Med Clin North Am* 52: 3, May 1968.
108. —*Gorson, J.M.* The pathology of rheumatoid arthritis. *Surg Clin North Am* 49: pág. 733, 4, Aug. 1969.
109. —*Potter, T.A.* Arthroplasty of the knee with tibial metallic implant. *Surg Clin North Am* 49: pág. 903, 4, Aug. 1949.
110. —*Jonsson, E. et al.* Arthritis and rheumatoides adolescentium. *Acta Rheum Scand* 10: 3, 1969.
111. —*W'aylonis, G.W.* The physiologic effect of the massage. *Arch Phys Med Rehab* 48: 37, 1967.
112. —*Fuick, G.W. et al.* Sinovectomía en la artritis reumatoide juvenil. *Ann Rheum Dis* 28-6, 1969. Tomado de la *Rev Clin Esp* 118: 5, 1970.