



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Acupuntura en el tratamiento de la artritis reumatoidea:

Revisión sistemática

Fabio Augusto Murillo Roa, MD

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Maestría en Medicina Alternativa
Bogotá, Colombia
2011

Acupuntura en el tratamiento de la artritis reumatoidea:

Revisión sistemática

Fabio Augusto Murillo Roa, MD
Código 598327

Revisión sistemática presentada como requisito parcial para optar al título de:
Magister en Medicina Alternativa-Área medicina tradicional china y acupuntura

Director:

Dr. Antonio Iglesias Gamarra
Profesor Asistente, Facultad de Medicina

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Maestría en Medicina Alternativa
Bogotá, Colombia
2011

*A mis profesores, maestros,
a mis hijos y a mi querida esposa Yolanda*

Agradecimientos

A los doctores Antonio Iglesias Gamarra, Eduardo Beltrán y Andrés Jagua Gualdrón.

A Zaira Lesmes e Hilda Monroy.

Resumen

Antecedentes

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica que se presenta con frecuencia en la población. El tratamiento farmacológico convencional presenta múltiples efectos secundarios que causan alarma en el paciente. La acupuntura podría constituir una alternativa útil en estos casos sin embargo se desconoce su efectividad.

Objetivo

Realizar una búsqueda sistemática y análisis crítico de los ensayos clínicos controlados y otros diseños metodológicos para caracterizar la evidencia y conocer la efectividad del tratamiento con acupuntura como terapia combinada en pacientes con artritis reumatoide.

Materiales y métodos

Se realizó una revisión sistemática con búsqueda a través de las bases de datos Pubmed, Embase, LiLaCS, Imbiomed, Ovid y Science direct de artículos publicados en los cuales se explorara el uso de la acupuntura como tratamiento para la artritis reumatoide, publicados entre los años 1998 y 2011. Se crearon dos grupos de análisis, uno para los ensayos clínicos controlados y otro para diseños metodológicos cuasiexperimentales y observacionales. Con los ensayos clínicos controlados se realizó un análisis cualitativo y cuantitativo de la información. Con los estudios cuasiexperimentales y observaciones se realizó un análisis cualitativo y se construyó una tabla resumen.

Resultados

Se encontraron tres ensayos clínicos y un estudio cuasi experimental. El estudio cuasi experimental mostró que la acupuntura podría mejorar la puntuación en la escala DAS 28, ACR20 y la SF-36. De los tres ensayos clínicos, dos eran de baja calidad metodológica. Se analizó el efecto del tratamiento sobre desenlaces como el dolor, calidad de vida, actividad de la enfermedad y parámetros paraclínicos como la velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva. El metaanálisis de los ensayos clínicos no mostró beneficios significativos con terapia con acupuntura.

Conclusión

La evidencia para tomar un juicio de valor sobre el efecto (positivo o negativo) de la acupuntura en el manejo de pacientes con artritis reumatoide es insuficiente.

Deben desarrollarse más ensayos clínicos de buena calidad metodológica para realizar la evaluación de la efectividad del tratamiento.

Palabras clave (MeSH): Enfermedades reumáticas, artritis reumatoide, terapia con acupuntura, revisión de la literatura como tópico.

Abstract

Background

Rheumatoid arthritis is a chronic inflammatory disease that occurs frequently in the population. Conventional drug treatment has many side effects caused alarm in the patient. Acupuncture may be a useful alternative in these cases; however, its effectiveness is unknown.

Objective

To perform a systematic and critical analysis of controlled clinical trials and other methodological designs to characterize the evidence and determine the effectiveness of acupuncture as adjunctive therapy in patients with rheumatoid arthritis.

Methods and materials

We conducted a systematic review with search through the databases Pubmed, Embase, Lilacs, Imbiomed, Ovid and Science Direct, articles that explore the use of acupuncture as a treatment for rheumatoid arthritis, published between 1998 and 2011. We created two focus groups, one for controlled trials and one for quasi-methodological and observational designs. In the group of controlled clinical trials performed a qualitative and quantitative analysis of information. In the quasi-experimental and observational studies group conducted a qualitative analysis and built a summary table.

Results

We found three clinical trials and quasi-experimental study. The quasi-experimental study showed that acupuncture could improve score on DAS 28, ACR 20 and SF-36. Of the three trials, two were of low methodological quality. We analyzed the effect of treatment on outcomes such as pain, quality of life, disease activity and paraclinical parameters such as ESR and CRP. Meta-analysis of clinical trials showed no significant benefit with acupuncture therapy.

Conclusion

The evidence is insufficient to make value judgments about the effect (positive or negative) of acupuncture in the management of patients with rheumatoid arthritis. More clinical trials with high methodological quality assessment are necessary for evaluate the effectiveness of treatment.

Keywords (MeSH): Rheumatic diseases, Rheumatoid arthritis, Acupuncture Therapy, Systematic review as topic.

Contenido

	Pág.
RESUMEN	IX
ABSTRACT	X
LISTADE FIGURAS	XIII
LISTADE TABLAS	XIV
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
2. JUSTIFICACIÓN	19
3. OBJETIVOS	20
3.1 Generales.....	20
3.2 Específicos.....	20
4.MARCO TEÓRICO	21
4.1 REVISIONES SISTEMÁTICAS Y METAANÁLISIS.....	22
4.2 ENFOQUE OCCIDENTAL DE LA ARTRITIS REUMATOIDE.....	28
4.2.1 Definición.....	28
4.2.2 Epidemiología.....	29
4.2.3 Genética.....	29
4.2.4 Etiología.....	30
4.2.5 Anatomía patológica y patogenia.....	31
4.2.6 Manifestaciones clínicas.....	32
4.2.7 Diagnóstico.....	35
4.2.8 Tratamiento.....	
4.3 VISIÓN DESDE EL PUNTO DE LA MEDICINA TRADICIONAL CHINA (MTCH).....	47
4.4 EXPLICACIÓN MOLECULAR DE LOS EFECTOS DE LA ACUPUNTURA.....	49
5. MATERIALES Y MÉTODOS	50
5.1 CRITERIOS PARA CONSIDERAR ESTUDIOS EN ESTA REVISIÓN... ..	50
5.1.1 Tipos de estudio.....	50
5.1.2 Tipos de participantes.....	50
5.1.3 Tipos de intervenciones.....	50
5.1.4 Tipos de medición del desenlace.....	51

5.2 METODOS DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACION DE LOS ESTUDIOS.....	51
5.2.1 Búsqueda electrónica a través de bases de datos.....	51
5.2.2 Otras fuentes de búsqueda.....	52
5.3 RECOLECCION DE LOS DATOS Y ANÁLISIS.....	52
5.3.1 Selección de los estudios.....	53
5.3.2 Manejo de los ensayos clínicos incluidos.....	53
5.3.3 Manejo de los estudios descriptivos incluidos.....	55
5.4 CRITERIOS DE EXCLUSION.....	56
5.5 CONTROL DE SESGOS.....	56
5.6 CONSIDERACIONES ETICAS.....	56
6. RESULTADOS.....	57
6.1 BUSQUEDA E IDENTIFICACION DE ESTUDIOS.....	57
6.2 ENSAYOS CLINICOS.....	59
6.2.1 Evaluación de la calidad metodológica.....	61
6.2.2 Pertinencia del tratamiento con acupuntura.....	62
6.2.3 Efecto del tratamiento y heterogeneidad.....	62
6.2.4 Sesgo de publicación.....	71
6.2.5 Análisis por subgrupos.....	72
6.2.6 Análisis de sensibilidad.....	79
6.3 ESTUDIOS CUASIEXPERIMENTALES.....	79
7. DISCUSION.....	80
7.1 CARACTERIZACION DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS.....	80
7.2 EXISTEN MECANISMOS A TRAVÉS DE LOS CUALES LA ACUPUNTURA PODRÍA SER UTIL EN LOS CASOS DE ARTRITIS REUMATOIDE.....	81
7.3 APLICACIÓN DE LA MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA EN LA EVALUACION DE LA EFECTIVIDAD DE LA ACUPUNTURA.....	85
7.4 IMPLICACIONES DE LOS RESULTADOS DE ESTA REVISION....	86
8. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	87
ANEXO A. ESCALA DE CALIDAD METODOLÓGICA DE JADAD	88
ANEXO B. STRICTA 2010. ANALISIS DE LA RACIONALIDAD DEL TRATAMIENTO CON ACUPUNTURA.	89
9. IBLIOGRAFÍA.....	94

Lista de figuras

	Pág.
Figura 1. Búsqueda, identificación y agrupación de los estudios. Bogotá 2011.....	58
Figura 2. Estimación de la desviación estándar del promedio mediante modelos fijos e intervalos de confianza al 95%. Bogotá 2011.....	64
Figura 3. Estimación de la desviación estándar del promedio mediante modelos fijos e intervalos de confianza al 95%. Bogotá 2011.....	65
Figura 4. Estimación de la desviación estándar del promedio mediante modelo de efectos aleatorios e intervalos de confianza al 95%. Bogotá 2011	66
Figura 5. Estimación de la desviación estándar del promedio mediante modelos fijos e intervalos de confianza al 95%. Bogotá 2011.....	67
Figura 6. Estimación de la desviación estándar del promedio mediante modelos fijos e intervalos de confianza al 95%. Bogotá 2011.....	68
Figura 7. Estimación de la desviación estándar del promedio mediante modelos fijos e intervalos de confianza al 95%. Bogotá 2011.....	69
Figura 8. Estimación de la desviación estándar del promedio mediante modelo de efectos aleatorios e intervalos de confianza al 95%. Bogotá 2011.....	70
Figura 9. Gráfica de embudo. Bogotá 2011.....	72
Figura 10. Estimación de la desviación estándar del promedio mediante modelo de efectos fijos e intervalos de confianza al 95%. Bogotá 2011.....	73
Figura 11. Estimación de la desviación estándar del promedio mediante modelo de efectos fijos e intervalos de confianza al 95%. Bogotá 2011.....	74
Figura 12. Estimación de la desviación estándar del promedio mediante modelo de efectos fijos e intervalos de confianza al 95%. Bogotá 2011.....	75

Figura 13. Estimación de la desviación estándar del promedio mediante modelo de efectos fijos e intervalos de confianza al 95%. Bogotá 2011.....	76
Figura 14. Estimación de la desviación estándar del promedio mediante modelo de efectos fijos e intervalos de confianza al 95%. Bogotá 2011.....	77
Figura 15. Estimación de la desviación estándar del promedio mediante modelo de efectos aleatorios e intervalos de confianza al 95%. Bogotá 2011	78

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 1. Características de identificación de los estudios incluidos. Bogotá 2011.....	59
Tabla 2. Características del ensayo clínico de Bernateck M, et al. Bogotá 2011.....	59
Tabla 3. Características del ensayo clínico de Zanette et al. Bogotá 2011....	60
Tabla 4. Características del ensayo clínico de Tam et al. Bogotá 2011.....	60
Tabla 5. Puntuación en la escala de calidad metodológica de Jadad. Bogotá 2011.....	61
Tabla 6. Análisis de riesgo de sesgos en los estudios incluidos. Bogotá 2011.....	61
Tabla 7. Efecto de la terapia con acupuntura en el control del dolor medido con escala análoga visual. Bogotá 2011.....	63
Tabla 8. Efecto de la terapia con acupuntura en el control del número de articulaciones inflamadas. Bogotá 2011.....	64
Tabla 9. Efecto de la terapia con acupuntura en el control del número de articulaciones sensibles. Bogotá 2011.....	65
Tabla 10. Efecto de la terapia con acupuntura en la puntuación de la escala HAQ. Bogotá 2011.....	67
Tabla 11. Efecto de la terapia con acupuntura sobre la puntuación en la escala DAS28. Bogotá 2011.....	68
Tabla 12. Efecto de la terapia con acupuntura sobre los niveles de velocidad de sedimentación globular. Bogotá 2011.....	69
Tabla 13. Efecto de la terapia con acupuntura sobre los niveles de la proteína C reactiva. Bogotá 2011	70
Tabla 14. Efecto de la terapia con acupuntura sobre marcadores paraclínicos de inflamación y actividad de la artritis. Bogotá 2011.....	71
Tabla 15. Reacciones adversas reportadas en los estudios. Bogotá 2011.....	71

Tabla 16. Efecto de la acupuntura sobre la intensidad del dolor medido por escala análoga visual. Bogotá 2011	73
Tabla 17. Efecto de la terapia con acupuntura sobre la puntuación del HAQ. Bogotá 2011.....	74
Tabla 18. <i>Efecto de la acupuntura sobre la puntuación de la escala de actividad de la enfermedad DAS28. Bogotá 2011</i>	75
Tabla 19. Efecto de la acupuntura sobre la velocidad de sedimentación globular. Bogotá 2011.....	76
Tabla 20. Efecto de la acupuntura en el control del número de articulaciones inflamadas. Bogotá 2011.....	77
Tabla 21. Efecto de la terapia con acupuntura en el control del número de articulaciones inflamadas. Bogotá 2011.....	78
Tabla 22. Efecto de la terapia con acupuntura en el control del número de articulaciones inflamadas. Bogotá 2011.....	79

1. Planteamiento del problema

La artritis reumatoidea (AR) es una enfermedad crónica inflamatoria sistémica de causa desconocida, de naturaleza autoinmunitaria que afecta especialmente el tejido sinovial de las articulaciones diartrodiales. Su curso es progresivo, destruyendo y deformando las articulaciones afectadas con la consecuente reducción progresiva de la movilidad, además en su evolución posterior afecta órganos internos. El término artritis reumatoidea fue introducido inicialmente por Alfred Baring Garrod médico del West London Hospital en 1852 (1-3).

La prevalencia global de la AR se calcula en alrededor del 1%. Las tasas de incidencia han sido difíciles de calcular y se estiman entre 42 y 90 casos por 100.000 habitantes. La frecuencia de aparición de la enfermedad varía geográficamente, en Colombia se calcula la prevalencia entre el 0,2 y el 0,5% de la población (4). Esta enfermedad presenta un importante perfil de morbimortalidad y un alto grado de discapacidad que provoca el deterioro en la calidad de vida de los pacientes (5), afectando las funciones de la vida diaria, el desplazamiento, el cuidado personal, el trabajo, con un grave deterioro de la independencia económica, afectando los roles sociales y familiares (6).

El enfoque terapéutico convencional de la AR se centra en el uso de medicamentos analgésicos y antirreumáticos, terapia física, rehabilitación y cirugía para la corrección de la discapacidad cuando esta aparece. El tratamiento farmacológico de la AR ha logrado grandes avances en las últimas décadas,

ofreciendo un retardo en la aparición de la discapacidad y reducción del dolor (7, 8); sin embargo, los medicamentos utilizados presentan efectos secundarios que deben ser vigilados por el médico tratante y generan alarma en los pacientes y, por otra parte, los costos se han elevado especialmente con el advenimiento de la terapia biológica (9, 10).

La acupuntura es una de las variantes de la medicina alternativa que gana mayor aceptación en el gremio médico, pacientes y sus familias en el mundo occidental como tratamiento para múltiples enfermedades. El tratamiento acupuntural en pacientes con AR puede tener resultados favorables en la evolución de esta enfermedad y en el mejoramiento de la calidad de vida de los pacientes. Se han realizado múltiples estudios en este sentido (11-15), sin embargo, los resultados no son concluyentes y los metaanálisis muestran deficiencias en cuanto al diseño metodológico, el tamaño de la muestra y el análisis estadístico de los ensayos clínicos; de ahí que se requiere realizar estudios mejor diseñados (16, 17). Con la presente revisión sistemática se revisó exhaustivamente el tema y se realizó un análisis concienzudo de los ensayos clínicos que evaluaban el uso de la acupuntura como tratamiento combinado en pacientes con AR. Se caracterizaron los estudios cuasiexperimentales y observacionales. Esta revisión sistemática intentó responder las siguientes preguntas:

¿Es la acupuntura efectiva como tratamiento combinado en el manejo convencional de pacientes con artritis reumatoide?

¿Es la acupuntura efectiva como tratamiento combinado a otras terapias alternativas en el manejo de casos de artritis reumatoide?

¿La combinación de la acupuntura con el tratamiento convencional produce alguna ventaja o desventaja, desde el punto de vista de la efectividad?

¿Existen diferencias en la efectividad entre las técnicas de la acupuntura?

2. Justificación

A pesar de los avances en el tratamiento farmacológico de las enfermedades reumáticas, entre ellas a la AR, la carga que produce la enfermedad sobre el paciente, su familia y la sociedad continúa siendo alta, por este motivo, la exploración de nuevas alternativas terapéuticas continúa y está plenamente justificada.

El tratamiento farmacológico de la AR incluye el uso de varios medicamentos que deben ser consumidos a largo de la vida del paciente. La adherencia a este tratamiento sin embargo, es baja, reportándose en algunos estudios como del 40% (18). Algunos motivos para la baja adherencia son poca efectividad percibida por el paciente, temor a la aparición de reacciones adversas y aparición de las mismas, empatía baja con el tratante, cansancio (19). La acupuntura podría ser entonces una alternativa terapéutica para el control de la enfermedad sin las reacciones adversas descritas para el tratamiento convencional, sin embargo se desconoce la efectividad real del tratamiento.

Los resultados de esta revisión sistemática permiten resolver dudas clínicas sobre la efectividad del tratamiento y el grado de recomendación que debe darse a este. Por otra parte este trabajo constituye un aporte en la construcción del marco de evidencia en el área de la medicina alternativa. Este trabajo también da luces sobre la aplicación del modelo de la medicina basada en la evidencia en la medicina alternativa, particularmente en la acupuntura y es un referente para abrir una discusión sobre los métodos que deben emplearse y su forma de aplicación.

3. Objetivos

3.1 Objetivo general

Realizar una búsqueda sistemática y un análisis crítico de los ensayos clínicos controlados y otros diseños metodológicos en los cuales se explore el uso de la acupuntura en el manejo de la artritis reumatoide como tratamiento combinado, para conocer su efectividad y caracterizar estos estudios.

3.2 Objetivos específicos

Realizar una búsqueda sistemática de los estudios publicados en los que se evalúe el uso de la acupuntura como tratamiento para la artritis reumatoide.

Clasificar los estudios encontrados según su diseño metodológico.

Evaluar la calidad metodológica y fuentes de sesgos de los estudios incluidos.

Efectuar la lectura crítica de los estudios incluidos en esta revisión.

Resumir y analizar las medidas epidemiológicas presentadas en los estudios incluidos.

Resumir y analizar las medidas de efectividad reportadas en los ensayos clínicos.
Evaluar la presencia del sesgo de publicación en los ensayos clínicos incluidos en la revisión.

Realizar el análisis de la heterogeneidad de los ensayos incluidos en la revisión.
Analizar cualitativa y cuantitativamente las medidas de efectividad presentadas en los ensayos clínicos.

4. Marco teórico

En esta sección se discutirá en primer lugar aspectos relacionados con las revisiones sistemáticas y su análisis, posteriormente la visión occidental de la AR y finalmente la forma en la cual se entiende la enfermedad desde la medicina tradicional china.

4.1 Revisiones sistemáticas y metaanálisis

Una revisión sistemática de la literatura científica es un estudio pormenorizado, crítico, sistemático y selectivo que busca integrar y analizar la información esencial de estudios primarios de investigación (ensayos clínicos controlados y aleatorizados) sobre un problema específico, con el fin de obtener una evaluación crítica.

Ensayos clínicos controlados y aleatorizados. Son estudios primarios y constituyen la materia prima con la cual se elaboran las revisiones sistemáticas, son experimentos planificados. El primer paso para la realización de un ensayo clínico es formular una pregunta que se desea contestar, esta determinará los aspectos metodológicos, los criterios de inclusión y de exclusión de los pacientes, el tipo de ensayo a realizar, el tamaño de la muestra, la duración del estudio y las variables o parámetros que se van a medir. Para la realización del estudio inicialmente se selecciona la población con el aspecto de interés, posteriormente se realiza la asignación aleatoria de las personas elegibles a varios grupos (generalmente un grupo al cual se aplica la intervención y un segundo de control). Para evitar sesgos se realiza un cegamiento de los participantes, luego se aplican las intervenciones previstas a los grupos, se realiza la cuantificación y el procesamiento estadístico de los desenlaces para posteriormente hacer una discusión y emitir unas conclusiones.

Revisiones sistemáticas. En los últimos años se ha visto un crecimiento exponencial en el número de publicaciones sobre todos los temas relacionados

con las ciencias médicas, esto hace necesaria la realización de revisiones sistemáticas de la literatura para así poder sintetizar la información y en un momento determinado servir de base para la toma de decisiones, ya sea en el manejo de determinada patología a nivel individual o en políticas de salud pública. Las revisiones sistemáticas se diferencian de las revisiones narrativas clásicas de la literatura científica, en estas los expertos revisan los estudios publicados sobre un tema, deciden cuales son importantes y relevantes para resaltar sus resultados, en este caso los investigadores no describen el proceso seguido para llegar a las conclusiones, utilizan métodos informales y subjetivos para seleccionar e interpretar los estudios (20).

En las revisiones sistemáticas en primer lugar se elabora un protocolo con la pregunta de investigación, en el mismo se describen los métodos para llevar a cabo la revisión. Se realiza un proceso de búsqueda exhaustiva de los ensayos clínicos controlados aleatorizados sobre el tema, Posteriormente se seleccionan rigurosamente aquellos que cumplan determinados parámetros (criterios de inclusión/exclusión), se realiza una evaluación crítica de la calidad de cada uno de los estudios seleccionados. A continuación son evaluados por dos investigadores independientes, luego se integra la información, se lleva a cabo un análisis de los resultados para formular conclusiones y recomendaciones. Se describen claramente los pasos seguidos en su elaboración, por lo cual las revisiones sistemáticas son reproducibles por cualquier otro investigador. Dependiendo de la homogeneidad de los estudios se puede realizar un metaanálisis, en el cual se aplican un conjunto de técnicas estadísticas. Los ensayos clínicos aleatorizados son estudios primarios, las revisiones sistemáticas y los metaanálisis son secundarios (21).

Evaluación de la calidad de los estudios. Se hace necesaria para limitar los sesgos, así mismo para tener una idea adecuada de las comparaciones a realizar y guiar la interpretación de los resultados. Es deseable que sea realizada por dos revisores independientes. La evaluación tiene como puntos destacados la validez tanto interna como externa, la presencia de sesgos y la utilización de escalas o listas de chequeo. La validez interna se relaciona con el diseño, la medición de las variables y los métodos de análisis. La validez externa se refiere a la generalización de los resultados del estudio a individuos o poblaciones distintas del mismo (20).

Tipos de sesgos:

1. Sesgo de selección: Se presenta cuando aparecen diferencias entre los individuos asignados al grupo de tratamiento y el grupo control, el ocultamiento en la asignación evita este sesgo.
2. Sesgo de realización: Se origina al producirse diferencias en la aplicación de la intervención. Para evitar este sesgo se debe establecer un protocolo estandarizado de la intervención y el cegamiento de pacientes y participantes.
3. Sesgo de desgaste: Se produce cuando se generan diferencias entre los grupos de comparación por retiros de participantes del estudio, para evitar este tipo de sesgo es necesario la inclusión de estas pérdidas en el cálculo del tamaño de la muestra y en el análisis estadístico.
4. Sesgo de detección: Se presenta por diferencias o errores en la medición de los resultados entre los grupos, se evita con el cegamiento de los participantes.

Al evaluar la calidad de los estudios clínicos se dispone de múltiples instrumentos de medida, agrupados en tres tipos: evaluaciones de componentes aislados, las escalas y listas guía (checklists). Las evaluaciones de componentes aislados tienen como fin valorar la validez interna. Las escalas y las guías contienen varios apartados relativos a la calidad global del ensayo clínico. En las primeras, se asigna una puntuación a cada uno de los apartados, de forma que al final se obtiene como resultado una puntuación global. Las guías o listas de chequeo intentan describir una estimación cualitativa, dando una idea sobre los aspectos problemáticos de un ensayo clínico. Las escalas más usadas son las de Jadad (22), el Chalmers (23), el CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) (24) entre otras.

Para la evaluación de la calidad en los estudios clínicos en el campo de la acupuntura se cuenta con la declaración STRICTA (Standards for Reporting Interventions in Clinical Trials of Acupuncture), publicada en varias revistas entre los años 2001 y 2002, y mejorada en 2010. Consta de 6 ítems y 17 subítems (25):

1. Fundamentos de la acupuntura.
 - a) Tipo de acupuntura. (Medicina tradicional china, japonesa, coreana, 5 elementos, acupuntura auricular, etc).
 - b) Razonamiento utilizado para el tratamiento. Contexto histórico, fuentes en la literatura, métodos de contexto, referencias bibliográficas.

- c) Situaciones en las cuales el tratamiento debe ser cambiado.
- 2. Características de la puntura.
 - a) Número de inserciones de la aguja por cada sujeto de la investigación (Rangos y medidas utilizadas).
 - b) Nombres de los puntos utilizados (o ubicación si no se utilizan los puntos habituales). Uso uni o bilateral.
 - c) Profundidad de la inserción, unidades de medida utilizadas.
 - d) Estímulo, sensación o respuesta esperada de la puntura.
 - e) Estímulo o manipulación de la aguja (Manual o eléctrico).
 - f) Tiempo de duración de cada puntura.
 - g) Tipo de aguja (Diámetro, longitud, tipo de material, especificaciones del fabricante).
- 3. Régimen de tratamiento.
 - a) Número de sesiones de tratamiento.
 - b) Frecuencia y duración de cada sesión.
- 4. Componentes adicionales al tratamiento.
 - a) Detalle de otras intervenciones realizadas al grupo de acupuntura (moxibustión, ventosas, hierbas, ejercicios, recomendaciones sobre cambios en el estilo de vida).
 - b) Contextualización del tratamiento. Instrucciones a los terapeutas que intervienen, información y explicaciones dadas a los pacientes. Consentimiento informado.
- 5. Descripción del terapeuta que interviene.
Descripción de los acupuntores que participan (Cualificación, afiliación profesional, años de experiencia, otras experiencias importantes).
- 6. Intervenciones comparativas o de control
 - a) Fundamentos del grupo comparativo o de control en el contexto de la investigación. Fuentes que lo justifiquen.
 - b) Descripción precisa del grupo control o de comparación. Si se realiza un simulacro de puntura, o si se realiza otra técnica similar de puntura, describir los ítems 1 a 3.

Etapas de una revisión sistemática (26-28).

- 1. Elaboración de la pregunta de investigación: Debe ser concisa y clara. Debe contener 4 elementos (PICO): Población específica que se va a investigar, intervención que se va a evaluar, comparación o control a examen y medida de los resultados que interesan (outcomes).

2. Cuantificación de los desenlaces: Se deben concretar las medidas para cuantificar el efecto de la intervención, estas pueden dicotómicas (muerte/ supervivencia, positivización/negativización de determinado examen paraclínico) o continuas es decir parámetros numéricos.
3. Búsqueda de los estudios de investigación: Se recomienda una búsqueda rigurosa, exhaustiva y reproducible de los trabajos sobre el tema. Se realizan búsquedas detalladas en las bases de datos (MEDLINE, EMBASE, CINAHL, SCISEARCH, PsycLIT, COCHRANE, OVID, etc...), además se incluye la literatura gris (tesis doctorales, intervenciones en congresos, informes de entidades, trabajos no publicados). El rigor y la objetiva exhaustividad de la búsqueda determina la calidad, la aplicabilidad y la validez de la revisión sistemática o del metaanálisis.
4. Criterios de inclusión / exclusión de los estudios: Se elabora una lista objetiva de los criterios de inclusión y de exclusión para determinar cuáles de los estudios encontrados se incluirán en la revisión sistemática. Se tiene en cuenta el tipo de diseño de los trabajos, el tamaño de la muestra, la definición de las intervenciones, el tipo de respuesta buscada.
5. Búsqueda de información y datos relevantes en cada estudio: Se buscan datos referentes a las características como diseño, criterios de inclusión/exclusión de los individuos en cada estudio, periodo de selección, periodo de seguimiento, aleatorización, enmascaramiento, tipo de intervención, características de la población a estudiar, calidad metodológica, métodos de análisis estadístico utilizados y resultados .
6. Evaluación de la calidad de los estudios incluidos: Se debe realizar esta evaluación para determinar la validez interna de los estudios seleccionados. Existen diferentes escalas de valoración en las que se relaciona el diseño del estudio, control de sesgos, tamaño de la muestra, aleatorización, enmascaramiento. Se debe escoger una escala según el tipo de revisión a realizar.
7. Análisis de la heterogeneidad de los estudios: Este análisis se realiza por diferentes pruebas como la prueba Q de der Simonian y Laird, chi cuadrado y el Tau. Si los investigadores encuentran un grado de homogeneidad adecuado, se puede realizar el metaanálisis. En caso contrario, se realiza una medida agregada del efecto estudiado indicando la medida de variabilidad de los estudios o se realiza un análisis por subgrupos homogéneos y si es posible se identifica la causa de heterogeneidad.

8. Combinación de los resultados: Se elige un método para la combinación de los resultados dependiendo del tipo de respuesta a estudiar (dicotómica o continua) y de los resultados del análisis de heterogeneidad.
9. Identificación del sesgo de publicación. De la misma manera que otros estudios en una revisión sistemática o un metaanálisis es posible que sucedan sesgos, el más probable en este tipo de estudios es el sesgo de publicación, para su evaluación se utiliza la gráfica de embudo (funnel plot).
10. Análisis de Sensibilidad. Consiste en analizar la influencia de cada estudio en el resultado del metaanálisis, permite determinar si el resultado puede verse sesgado por estudios de baja calidad metodológica. Para su realización se replica el metaanálisis repetidamente, retirando en cada paso uno de los estudios seleccionados, para determinar si se obtienen similares resultados.

4.2 Enfoque occidental de la artritis reumatoide

En esta sección se presentan aspectos básicos relacionados con la definición, epidemiología, manifestaciones y tratamiento de la AR desde la medicina occidental.

4.2.1 Definición

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica autoinmune de causa desconocida en la cual se presentan manifestaciones diseminadas en varios sistemas del organismo, pero la característica más destacada de la AR es una sinovitis inflamatoria persistente, que generalmente afecta articulaciones diartrodiales periféricas de manera simétrica (29). Potencialmente la inflamación sinovial puede causar daño en el cartílago y erosiones óseas con el consecuente cambio en la integridad de la articulación, siendo esta una de las características principales de la enfermedad. La presentación clínica de la enfermedad es muy amplia; algunos pacientes pueden presentar solo una enfermedad oligoarticular leve de breve duración con daños mínimos en sus articulaciones; en el extremo opuesto del espectro, otros presentan una poliartritis implacablemente progresiva con gran afectación y limitación funcional (30).

4.2.2 Epidemiología

La prevalencia de la AR es de aproximadamente el 0.8% de la población, con rango en entre el 0.3 y el 2.1 %. La relación mujeres - hombres afectados es de 3:1. La prevalencia se incrementa con la edad y la diferencia en cuanto a género tiende a disminuir con la edad. Afecta personas de todos los países y se presenta en todas las razas. La aparición de la enfermedad es más frecuente durante la cuarta y quinta década de la vida, el 80% de las personas afectadas se encuentran entre los 35 y 50 años (30). En los Estados Unidos había alrededor de 1.300.000 adultos mayores de 18 años con un diagnóstico de AR en 2005, cantidad mucho menor que los 2.100.000 estimados en el año 1990, esto debido a una disminución bien establecida en la prevalencia alrededor del mundo (31).

4.2.3 Genética

En estudios de familias se ha encontrado una predisposición genética. Se cita como ejemplo que se encuentra AR severa con una frecuencia cuatro veces mayor que la esperada en familiares de pacientes con la enfermedad asociada a la presencia de autoanticuerpos (factor reumatoide). Se piensa que los factores genéticos explican aproximadamente 50 % de la susceptibilidad a la AR, esto implica que además otros factores tienen relevancia en la etiopatogenia de la enfermedad (32).

El factor genético más importante para AR fue identificado hace más de tres décadas, y consiste en moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (HLA: human leukocyte antigen), cuyos genes se encuentran localizados en el brazo corto del cromosoma 6. Se han encontrado alelos del HLA-DRB1 relacionados con una alta susceptibilidad a AR: (HLA-DRB1*0101, HLA-DRB1*0102, HLA-DRB1*0401, HLA-DRB1*0404, HLA-DRB1*0405, HLA-DRB1*0408, HLA-DRB1*0410, HLA-DRB1*1001, HLA-DRB1*1402). Estos alelos comparten una secuencia de aminoácidos (QKRAA, QRRAA o RRRAA) en la posición 70 – 74 de la tercera región hipervariable de la cadena DRβ1; se le conoce como el epítoto compartido. Estos residuos forman parte de la hélice α de la región presentadora de antígenos (33).

Un segundo factor genético fue identificado durante el año 2004, localizado en una región diferente del HLA; se trata de un polimorfismo de nucleótido simple (SNP: Single Nucleotide Polymorphism) el PTPN22, localizado en el gen codificador de una tirosin fosfatasa no receptora 22 que interviene en la cascada de señalización del receptor del linfocito T unido a Csk kinasa. Se sugiere que esta variación hace que el linfocito T tenga una reactividad mayor (34).

4.2.4 Etiología

Se desconoce actualmente la etiología de la AR. Algunas hipótesis sugieren que la enfermedad sería una manifestación de la respuesta del individuo con predisposición genética a un agente infeccioso, dada la amplia distribución geográfica de la enfermedad se trataría de un agente ubicuo. Se han propuesto microorganismos como el *Mycoplasma*, el virus de Epstein Barr, citomegalovirus, parvovirus, virus de la rubeola y *Porphyromonas gingivalis*, pero las pruebas no son concluyentes de que estos sean los responsables de la AR (35-38).

Recientemente se ha relacionado la infección periodontal causada por *Porphyromonas gingivalis*, con el desarrollo de AR (39); esta bacteria produce la enzima peptidil-arginin-deiminasa, responsable de la producción de proteínas citrulinadas, contra las cuales se producen los anticuerpos detectados en la AR. La enfermedad periodontal comparte algunos rasgos con la AR como la destrucción ósea y la resorción del cartílago (40). Estudios epidemiológicos han relacionado la presencia de periodontitis por *Prophyromonas gingivalis* con el desarrollo inicial de la AR (41). Se postulan varias probabilidades en el desarrollo de esta hipótesis: la infección persistente de las estructuras articulares o la retención de productos microbianos generarían la reacción inflamatoria crónica. Otra posibilidad sería que los microorganismos, o la respuesta a ellos podrían generar una reacción inmunitaria contra componentes de la articulación, afectando su integridad y desenmascarando los péptidos antigénicos. En este sentido se ha encontrado reactividad frente al colágeno de tipo II y a las proteínas del choque térmico. Otra teoría sostiene que el microorganismo saturaría al hospedador de determinantes con reacción cruzada, expresados en la superficie articular a causa de similitud molecular. Existen estudios que comprueban la semejanza de productos de ciertas bacterias gram negativas, EBV y la molécula HLA-DR4 en sí misma. De otra parte los superantígenos, que son proteínas con capacidad de unión a las moléculas HLA-DR y a determinados segmentos V β del receptor heterodimérico de la célula T, podrían jugar un papel en la etiología de la AR, pero esto continúa siendo objeto de discusión (35-41).

En cuanto a los factores ambientales el único relacionado claramente es el consumo de cigarrillos, su efecto está restringido al grupo de pacientes con anticuerpos antiproteínas citrulinadas, este riesgo se relaciona directamente con la cantidad de cigarrillos consumidos y la duración del consumo (42). Se mencionan otros factores potenciales, con evidencia no muy fuerte que incluyen el consumo de alcohol (43), de café, vitamina D, uso de anticonceptivos orales y bajo estrato socioeconómico (44).

4.2.5 Anatomía patológica y patogenia

Inicialmente se observa una lesión microvascular y un aumento de las células del revestimiento sinovial, luego se observa un mayor número de células de la sinovial así como inflamación perivascular caracterizada por aumento de células mononucleares. Anterior a la aparición de síntomas clínicos se observa un infiltrado perivascular constituido principalmente por células mieloides, en tanto que en la AR ya sintomática se encuentran células T, cuyo número no guarda relación con la magnitud de la sintomatología; posteriormente al avanzar el proceso, la sinovial se observa edematosa y aparecen proyecciones vellosas en la cavidad articular. A la microscopía óptica se puede apreciar una serie de fenómenos como la hiperplasia e hipertrofia de las células de revestimiento sinovial, lesiones microvasculares, trombosis y neovascularización, edema e infiltración de células mononucleares que forman acúmulos alrededor de los vasos sanguíneos de la microvasculatura. En las células endoteliales de la sinovial se expresa una mayor cantidad de moléculas de adhesión que intervienen en el proceso inflamatorio. El linfocito T es la célula mayoritaria en los infiltrados, predominando los linfocitos CD4⁺ sobre los CD8⁺. Se ha observado un número creciente de células T que expresan la forma $\gamma\delta$ del receptor de las células T. Las poblaciones de linfocitos T expresan el antígeno de activación CD69, también se encuentra infiltración de gran número de células B que se diferencian a células plasmáticas productoras de anticuerpos, en el tejido sinovial se producen inmunoglobulinas policlonales y el auto anticuerpo factor reumatoideo. Además se pueden apreciar células cebadas activas en la membrana sinovial que liberan sus gránulos, cuyo contenido contribuye al proceso inflamatorio. Los fibroblastos sinoviales se activan y producen enzimas como la colagenasa, catepsinas, metaloproteínas que degradan la matriz articular (30, 45), estos fibroblastos predominan en la capa de revestimiento y en la unión hueso y cartílago. En los sitios de resorción ósea se puede apreciar gran cantidad de osteoclastos.

En la membrana sinovial reumatoide se aprecian una cantidad de productos secretados por los linfocitos, macrófagos y fibroblastos activados. Se producen citoquinas, quemoquinas y factores de crecimiento responsables de varias manifestaciones patológicas y clínicas.

Podemos agrupar las diferentes moléculas que intervienen en el desarrollo de la AR en dos grupos: proinflamatorias y antiinflamatorias, entre las primeras

encontramos el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), las interleuquinas 1, 2 y 6 (IL-1, IL2, IL-6), interferón gama (IFN γ), entre los factores que tienden a disminuir el efecto inflamatorio tenemos el factor transformador de crecimiento beta (TGF β) y la interleuquina 8 (IL-8). En el sitio de la inflamación se produce una gran cantidad de especies reactivas de oxígeno (46).

La alteración inicial se desencadena por un estímulo desconocido, se caracteriza por ser una reacción inflamatoria inespecífica, con acumulación de macrófagos y otras células mononucleares localizadas inmediatamente por debajo del revestimiento sinovial. La actividad de estas células está mediada por citoquinas sintetizadas por los macrófagos, entre las cuales se destaca como actor central el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) además de la interleuquina 1 Beta (IL-1 β), interleuquina 6 (IL-6), e interleuquina 17 (IL-17), posteriormente se produce una activación de linfocitos T CD4⁺ como respuesta a los péptidos antigénicos presentados por células localizadas en el tejido sinovial con esta capacidad. Los linfocitos T de memoria pueden producir otras citoquinas como el interferón gama (IFN γ) que amplifica la respuesta inflamatoria. Las células T activadas expresan CD 154 con su ligando CD40, estimulando las células B policlonales las cuales pueden diferenciarse en células B de memoria y células plasmáticas productoras de anticuerpos. El conjunto de citoquinas producidas activan diversas células de la propia membrana sinovial, del hueso y el cartílago subyacentes, dando lugar a la reacción inflamatoria crónica característica de la AR, con afección estructural de estos elementos anatómicos.

4.2.6 Manifestaciones clínicas

La AR es una poliartritis crónica. Las dos terceras partes de los pacientes comienzan con síntomas generales inespecíficos que aumentan gradualmente como: fatiga, anorexia, debilidad generalizada, y síntomas músculo esqueléticos vagos, hasta que se hace evidente la sinovitis. El periodo prodrómico puede extenderse durante semanas o meses y no permite realizar un diagnóstico fácil. Posteriormente aparecen los síntomas específicos consistentes en una afección poliarticular especialmente en manos, muñecas, rodillas y pies, muy frecuentemente de forma simétrica. En aproximadamente un 10 % de los pacientes el inicio se hace más agudo y se acompaña de síntomas generales como fiebre, linfadenopatía y esplenomegalia. El patrón simétrico de presentación es predominante, aunque existe un pequeño porcentaje de pacientes con afección asimétrica (30).

Signos y síntomas de la afección articular.

La manifestación más frecuente de la AR es el dolor en las articulaciones afectadas, que se agrava con el movimiento. El grado de dolor referido por el paciente no siempre guarda relación con el grado de inflamación. Otra característica importante del dolor es la rigidez de las articulaciones después de un periodo de inactividad. La rigidez matinal con una duración de más de una hora puede ayudar a hacer el diagnóstico diferencial con otros trastornos articulares no inflamatorios. La mayoría de los pacientes presentan síntomas generales como debilidad, fatigabilidad fácil, anorexia y pérdida de peso. La inflamación sinovial causa edema, hipersensibilidad y limitación de los movimientos; el dolor se origina en la cápsula sinovial que se encuentra innervada por terminaciones sensibles a la distensión o al estiramiento. Las articulaciones afectadas permanecen en flexión para alcanzar el máximo de volumen articular y por ende reducir al mínimo la distensión de la cápsula. Posteriormente la fibrosis y anquilosis ósea o las contracturas de las partes blandas, originan deformidades de carácter fijo, Aunque la inflamación puede afectar a cualquier articulación diartrodial, se afectan característicamente las interfalángicas proximales y las metacarpofalángicas. Las interfalángicas distales raramente se afectan; la articulación de la muñeca se afecta casi en todos los casos, causando limitación de la movilidad, deformidad y atrapamiento del nervio mediano (síndrome del túnel carpiano). La sinovitis del codo puede causar contracturas por flexión en las etapas iniciales de la enfermedad. La articulación de la rodilla se afecta con frecuencia, presentándose hipertrofia sinovial, derrame crónico y laxitud ligamentosa. La artritis de la mitad anterior del pie, los tobillos y las articulaciones subtalares pueden producir un dolor intenso y dificultad para la marcha. La afección del esqueleto axial se limita a la región cervical superior, se puede presentar subluxación atlantoaxoidea, produciendo dolor en el occipucio, incluso llegando a comprimir la médula espinal (47).

Manifestaciones extraarticulares: En el desarrollo de la AR se producen con frecuencia manifestaciones extraarticulares, no todas ellas tienen importancia clínica; sin embargo, pueden constituirse en el signo principal de la actividad de la enfermedad y requieren tratamiento por sí mismas. Estas se presentan por regla general en pacientes con títulos altos de autoanticuerpos, frente al componente Fc de la inmunoglobulina G (factor reumatoideo) (48).

Los nódulos reumatoideos aparecen en un 20 a 30 % de los pacientes con AR, se presentan principalmente en áreas periarticulares, superficies extensoras, zonas

sujetas a presión mecánica. Las localizaciones más frecuentes son la bolsa olecraneana, la parte proximal del cúbito, el tendón de Aquiles y el occipucio: Los nódulos se presentan en diferentes formas y tamaños; por lo general son asintomáticos, pero pueden romperse o infectarse. Anatomopatológicamente están formados por una zona central con material necrótico que comprende fibrillas de colágeno, filamentos no colagenosos y restos celulares, una zona media de macrófagos que expresan HLA-DR y una zona externa de tejido de granulación. El examen de los nódulos parece indicar que el fenómeno inicial puede ser una vasculitis local. El tratamiento con metotrexato puede aumentar el número de nódulos (49, 50).

Son frecuentes la debilidad clínica, astenia, adinamia y la atrofia muscular; esta última puede observarse a las pocas semanas del inicio de la enfermedad y suele presentarse en la musculatura proximal de las articulaciones afectadas (30).

La vasculitis reumatoide se observa en la AR grave con altos títulos de factor reumatoideo, así como de anticuerpos anticitrulina. Puede afectar cualquier órgano o sistema. En su forma más agresiva puede causar polineuropatía o mononeuritis múltiple, ulceración cutánea con necrosis dérmica, gangrena digital e infarto visceral. Esta vasculitis generalizada es poco frecuente, pero se pueden observar formas limitadas. La afección neurovascular puede aparecer como una neuropatía sensorial distal leve, o bien como una mononeuritis múltiple; puede ser el único signo de vasculitis (51).

La vasculitis cutánea da origen a máculas de color marrón en los lechos subungueales, en los pliegues ungueales y en las yemas de los dedos, es posible que aparezcan úlceras isquémicas de mayor tamaño, en particular en las extremidades inferiores. Con los avances en el tratamiento farmacológico en las últimas dos décadas se ha visto un descenso en la presentación de esta manifestación extraarticular de la AR (52).

Las manifestaciones pleuropulmonares consisten en: pleuritis, fibrosis intersticial, nódulos pleuropulmonares, neumonitis y arteritis; la fibrosis pulmonar puede producir una alteración de la capacidad de difusión pulmonar. Los nódulos pulmonares pueden aparecer solos o en grupos, pueden también cavitarse y ocasionar fístulas pleuropulmonares y neumotórax. Algunas veces se produce obstrucción de las vías respiratorias altas debida a artritis cricoaritenoides o a la presencia de nódulos laríngeos (53).

Las manifestaciones neurológicas pueden deberse a subluxación de la articulación atlantodontoidea o de la parte media de la región cervical. La sinovitis proliferativa o las deformidades articulares pueden dar origen al atrapamiento de nervios como el mediano, cubital, radial (rama interósea) o tibial anterior (53).

El ojo puede ser afectado en personas con AR de larga evolución. Las dos manifestaciones principales son epiescleritis, que suele ser leve y transitoria, y escleritis que afecta capas profundas del ojo constituyendo un trastorno inflamatorio más grave, llegando incluso a presentarse adelgazamiento y perforación del globo ocular (escleromalacia perforante). Entre un 15 y 20 % de los pacientes experimenta un síndrome de Sjögren, con la característica queratoconjuntivitis seca (54).

El síndrome de Felty consiste en una triada de AR, esplenomegalia y neutropenia, se presenta en menos del 1% de los pacientes con esta entidad. Clínicamente se caracteriza por una severa destrucción articular que contrasta con una inflamación articular moderada o ausente, con manifestaciones extraarticulares severas como nódulos reumatoideos, linfadenopatías, etc. Estos pacientes presentan también títulos altos de factor reumatoideo. Se acompaña de complejos inmunes circulantes y signos de consumo de componentes del complemento, además se asocia una alta incidencia de infecciones relacionadas con la neutropenia característica de este síndrome (55).

La osteoporosis es frecuente y se agrava por el tratamiento con glucocorticoides, la osteopenia afecta al hueso yuxtaarticular y a los huesos largos alejados de las articulaciones afectadas, la AR se relaciona con un aumento moderado del riesgo de fractura (56, 57).

4.2.7 Diagnóstico

El diagnóstico de la AR se basa en tres pilares: la historia clínica, los hallazgos clínicos (incluyendo las imágenes diagnósticas) y las pruebas serológicas de laboratorio. El cuadro clínico de poliartritis inflamatoria simétrica y bilateral con afección de articulaciones grandes y pequeñas tanto de extremidades superiores e inferiores, sin afectación del esqueleto axial es sugerente para el diagnóstico de la AR. Las pruebas serológicas son de gran importancia diagnóstica, tradicionalmente se busca la presencia del Factor Reumatoideo (FR) pero se han

encontrado anticuerpos contra proteínas citrulinadas que se consideran de gran importancia en el diagnóstico temprano de la AR.

El FR es un autoanticuerpo que puede ser IgM, IgG o IgA, que reconoce los dominios CH2 y CH3 del segmento Fc de la IgG humana. Puede ser determinado por pruebas diagnósticas estandarizadas: ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) o nefelometría. Se ha encontrado una sensibilidad de cerca del 60% y una especificidad del 79% (58). Se observan títulos positivos en aproximadamente 5% de las personas sanas, este porcentaje aumenta con la edad y el 10 al 20% de las personas mayores de 65 años presenta positividad. No hay evidencias experimentales que demuestren un efecto artritogénico del FR.

Además de la AR existen otras entidades nosológicas con factor reumatoideo positivo: el lupus generalizado, el síndrome de Sjögren, las hepatopatías crónicas, la sarcoidosis, la fibrosis pulmonar intersticial, la mononucleosis infecciosa, la hepatitis B, la tuberculosis, la lepra, la sífilis, la endocarditis bacteriana subaguda, la leishmaniasis visceral, la esquistosomiasis y el paludismo. De otra parte en personas sanas puede aparecer el factor reumatoideo positivo de una manera transitoria, por ejemplo después de vacunación o una transfusión y también en familiares sanos de pacientes con AR (30). La presencia de factor reumatoideo no permite establecer el diagnóstico de AR, por lo tanto, el factor reumatoideo no es útil como procedimiento de detección. Sin embargo, puede tener significación pronóstica debido a que los pacientes con títulos altos suelen presentar una enfermedad más grave y progresiva, con manifestaciones extraarticulares. Se detecta de forma constante en pacientes con nódulos reumatoideos y con vasculitis. La prueba del factor reumatoideo se puede realizar para confirmar el diagnóstico en personas con un cuadro clínico sugerente de la enfermedad. En los que se encuentren títulos altos se puede predecir que la presentación de la enfermedad será diseminada y grave.

La detección de anticuerpos dirigidos a las proteínas con el aminoácido citrulina (anti-CCP) ha constituido un avance importante en el diagnóstico de la AR (59). La citrulina es un aminoácido no codificado en el RNA mensajero y por lo tanto no incorporado en las proteínas durante la traducción realizada en los ribosomas. La citrulinización de las proteínas es una modificación post-traducciona que altera su carga, teniendo como consecuencia cambios en la estructura terciaria,

en su antigenicidad y función. Tiene un rol esencial en la diferenciación celular y en la apoptosis (muerte celular programada). La enzima responsable de este cambio es la Peptidil-arginina deiminasa (PAD), que produce una deimidación del peptidil arginina para producir peptidil citrulina e ión amonio. En los humanos se encuentran 5 genes diferentes, que codifican PADs, localizados todos en el brazo corto del cromosoma 1. Los diferentes isotipos de PADs se encuentran en diferentes tejidos: PAD1 se ha detectado en epidermis, folículos de cabello, y en glándulas sudoríparas. PAD2 se expresa en astrocitos, glándulas sudoríparas, epidermis, células mononucleares de la sangre periférica y también el tejido sinovial de diferentes artritis. PAD3 se ha encontrado en folículos del cabello y en la capa más externa de la epidermis. PAD4 en la línea mononuclear en sangre periférica así como en el tejido sinovial de pacientes con AR y en granulocitos (60). Se han identificado varios antígenos hacia los cuales se dirigen los anti-CCP: el fibrinógeno, la vimentina, el colágeno tipo II y la α -enolasa, existe evidencia experimental que los cuatro antígenos intervienen en la reacción inflamatoria, formando complejos inmunes (40). Se ha relacionado la periodontitis causada por *Porphyromonas gingivalis* con el desarrollo de la AR. Esta bacteria produce la enzima PAD y podría ser un agente etiológico importante en la patogenia de la AR. Los anticuerpos anticitrulinados tienen una sensibilidad del 70% y una especificidad del 96 % en la AR (61).

4.2.7.1 Criterios del American College of Rheumatology, revisados en 1987 para la clasificación de la AR

El American College of Rheumatology en 1987, revisó los criterios para la clasificación de la AR y constituyen una guía útil en el diagnóstico (62)

1. Líneas básicas para la clasificación.
 - a. Se necesitan cuatro de los siete criterios para clasificar a un paciente como afectado de AR.
 - b. Los pacientes con dos o más diagnósticos clínicos quedan excluidos
2. Criterios
 - a) Rigidez matutina: Rigidez matutina en y alrededor de las articulaciones de al menos una hora de duración antes de su mejoría máxima.
 - b) Artritis de tres o más áreas articulares: Al menos tres de ellas tienen que presentar simultáneamente hinchazón de tejidos blandos o líquido sinovial (no sólo crecimiento óseo) observados por un médico; las 14 posibles áreas articulares son las interfalángicas proximales (IFP), metacarpofalángicas (MCF), muñecas, codos, rodillas, tobillos y metatarsfalángicas (MTF).

- c) Artritis de las articulaciones de las manos: Manifestada por hinchazón en al menos una de las siguientes áreas articulares: muñeca, metacarpofalángicas (MCF) o interfalángicas proximales (IFP).
- d) Artritis simétrica: Compromiso simultáneo de las mismas áreas articulares (como se exige en b), en ambos lados del cuerpo (se acepta la afección bilateral de interfalángicas proximales (IFP), metacarpofalángicas (MCF) o metatarsfalángicas (MTF), aunque la simetría no sea absoluta.
- e) Nódulos reumatoides: Nódulos subcutáneos, sobre prominencias óseas o en superficies extensoras o en regiones yuxtaarticulares, observados por un médico.
- f) Factor reumatoideo sérico: Demostración de "factor reumatoide" sérico positivo por cualquier método.
- g) Alteraciones radiográficas: Alteraciones típicas de artritis reumatoide en las radiografías posteroanteriores de las manos y de las muñecas, que pueden incluir erosiones o descalcificación ósea indiscutible localizada o más intensa junto a las articulaciones afectadas (la presencia única de alteraciones artrósicas no sirve como criterio).

Estos criterios de clasificación han sido cuestionados por su baja sensibilidad y especificidad en la detección temprana de la enfermedad (63), además no se tiene en cuenta la producción de anticuerpos contra péptidos citrulinados (ACPA).

4.2.8 Tratamiento

El tratamiento farmacológico se orienta a controlar el dolor, disminuir la inflamación, proteger las estructuras articulares y conservar la adecuada función de las articulaciones. En los casos de enfermedad diseminada el tratamiento se dirige a limitar y controlar la afección.

El tratamiento de la AR implica un tratamiento multidisciplinario, además del tratamiento farmacológico se recomienda otro tipo de intervenciones como la terapia física, apoyo psicológico tanto al paciente como al grupo familiar. En las últimas décadas ha habido nuevos aportes de las medicinas alternativas y dentro de estas encontramos la Acupuntura objeto de esta revisión (30).

Los fármacos utilizados para el tratamiento de la AR los podemos agrupar en cinco grandes grupos:

1. Acido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos (nonsteroidal anti-inflammatory drugs: NSAID: AINES).

2. Uso de dosis bajas de corticosteroides.
3. Fármacos antirreumáticos con capacidad de modificar el curso de la enfermedad (disease-modifying antirheumatic drugs: DMARD).
4. Terapia Biológica.
5. Inmunosupresores y Citotóxicos.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINES): El más utilizado de los AINES y también el primero en ser comercializado es el ácido acetilsalicílico, además de su efecto antiinflamatorio tiene acciones analgésica y antipirética. La absorción de los AINES se realiza a nivel de la mucosa gástrica, se requiere un pH bajo, la ingesta simultánea de alimentos disminuye su absorción. Además del ácido acetilsalicílico encontramos dentro de este grupo la indometacina, sulindac, meclofenamato, ketoprofeno, fenibutazona, nabumetona, ácido mefenámico, nimesulida, rofecoxib, valdecoxibe, etoricoxib y el celecoxib entre otros. Los AINES actúan inhibiendo la biosíntesis y liberación de prostaglandinas, se unen de forma reversible a las ciclooxigenasas COX-1 y COX-2, no actúan sobre las prostaglandinas ya liberadas, la aspirina inhibe la COX-1 plaquetaria, por lo cual se utiliza en como antitrombótico[67]. La COX-1 es una isoforma constitutiva y se encuentra en todos los tejidos, pero es particularmente importante en los vasos sanguíneos, plaquetas, estómago, intestino y riñón; en este último órgano, se produce en respuesta a hormonas circulantes como la angiotensina II, las catecolaminas, la ADH y el factor natriurético auricular. La segunda isoforma la COX-2 es también constitutiva, su producción y liberación es estimulada por citocinas, endotoxinas, factores de crecimiento y mitógenos, se encuentra aumentada en las reacciones inflamatorias. Se ha descrito otra isoforma de la enzima: la COX-3, que se expresa en la corteza cerebral y el corazón. Los inhibidores de las COX se pueden clasificar en cuatro grupos:

1. No selectivos: Ibuprofeno y Diclofenaco.
2. Selectivos: COX-1: SC-560
3. Preferenciales COX-2: Meloxicam y Nimesulida
4. Selectivos COX-2: Celecoxib, Rofecoxib, Valdecoxib.
- 5.

Otros posibles mecanismos de acción de los AINES son: inhibición de la formación de radicales superóxido y óxido nítrico, liberación de histamina, colagenasas, metaloproteasas y citoquinas de los leucocitos.

Presentan efectos secundarios gastrointestinales, renales, cardiovasculares y hepáticos. Entre los gastrointestinales se encuentran: dispepsia, gastritis, aparición de úlceras gástricas y duodenales, sangrado digestivo alto y perforación

de úlcera péptica. Estos efectos se explican por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, disminuyendo la producción de moco, la secreción de bicarbonato, el flujo sanguíneo de la mucosa y la proliferación epitelial; todo esto conlleva una menor resistencia de la mucosa gástrica a la lesión. Para disminuir estos efectos se recomienda el uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones (omeprazol) o de prostaglandinas (misoprostol). Los renales incluyen disminución de la filtración glomerular, del flujo sanguíneo renal y excreción de sodio y potasio, como resultado de estos efectos puede ocurrir retención de líquidos, hipertensión arterial, edema e hipercalcemia. Los AINES tienen efecto sobre el sistema renal: disminución de la tasa de filtración glomerular, del flujo sanguíneo renal y de la excreción de sodio y potasio, como consecuencia se pueden presentar retención de líquidos, hipertensión, edema e hipercalcemia, estos efectos se observan con mayor frecuencia en los mayores de 65 años y en los pacientes con disminución de la función renal de cualquier origen; otros factores de riesgo de afección renal son diabetes mellitus, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática, deshidratación y uso de diuréticos o agentes calcio antagonistas. De otra parte se presentan efectos cardiovasculares con el uso de AINES, se incrementa la posibilidad de presentar insuficiencia cardíaca. Algunos como la indometacina tienen un riesgo aumentado de presentar este efecto. La aspirina produce una inhibición reversible de la COX-1 plaquetaria, disminuyendo la adhesión plaquetaria mediada por el tromboxano A₂. Se ha documentado un aumento de la frecuencia de infarto de miocardio con el uso de rofecoxib (Vioxx®), esto motivó el retiro de este medicamento del comercio, este efecto se debería a un desequilibrio entre la producción de prostaciclina y tromboxanos en el endotelio (64). Los AINES presentan toxicidad hepática, su efecto nocivo puede ser desde elevaciones de las aminotransferasas hasta necrosis fulminantes. En los casos de pacientes anticoagulados con warfarina y tratamiento concomitante con AINES se recomienda una vigilancia estrecha de los parámetros de coagulación ya que estos pueden aumentar los niveles séricos de warfarina, este fenómeno se observa también con la litemia. Los pacientes con historia de alergia a sulfonamidas no deben recibir celecoxib (Celebrex®) ni valdecoxib (Bextra®) puesto que sus estructuras químicas se encuentran relacionadas y pueden presentar reacciones de hipersensibilidad. Ningún inhibidor de la COX-2 debe administrarse en pacientes con asma, urticaria o reacciones alérgicas desencadenadas por el uso de aspirina u otros AINES.

Esteroides. Su uso en enfermedades reumáticas se remonta a los finales de la primera mitad del siglo pasado; el entusiasmo inicial por el éxito de su uso se vio posteriormente opacado por los efectos secundarios adversos. Actualmente su uso tiene indicaciones precisas, se conocen sus efectos secundarios y la forma de disminuirlos; son moléculas de 21 carbonos, con una estructura básica de cuatro anillos aromáticos interconectados. Modificaciones en la estructura molecular básica del cortisol originan formas farmacológicas con diferente potencia, actividad mineralocorticoide y perfil farmacocinético. Según la duración de su acción se pueden agrupar en corticoides de acción corta: cortisol (hidrocortisona); acción intermedia: prednisona, prednisolona, metilprednisolona; acción prolongada: dexametasona. Atraviesan fácilmente la membrana celular por ser lipofílicos, se unen a receptores citosólicos expresados en casi todas las células del ser humano. Existen dos isoformas de estos receptores: alfa y beta; la alfa media los efectos hormonales, mientras el beta actúa de forma antagónica; al unirse el esteroide a la isoforma alfa se produce un cambio alostérico, permitiendo su translocación al núcleo celular en donde produce la expresión de genes mediados por secuencias genéticas llamadas elementos de respuesta a los glucocorticoides, también interactúan con otros factores de transcripción como el AP-1 (Activated Protein complex-1), esta unión frena el proceso de transcripción de determinados genes, además los glucocorticoides regulan eventos postranscripcionales, como la síntesis y secreción de proteínas: Otros acciones se producen en la membrana citoplasmática y en los canales iónicos. Entre las sustancias inhibidas por los glucocorticoides se encuentran las citoquinas: IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), interferón gamma (IFN γ), prostaglandinas, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), leucotrienos, sintetasa del óxido nítrico, activador del plasminógeno y moléculas de adhesión (ICAM-1 y ELAM-1). Estimula la lipocortina-1, endopeptidasas neutras, enzima convertidora de la angiotensina (ECA), inhibidor del activador del plasminógeno, vasocortina y algunas anexinas (65).

Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (disease-modifying antirheumatic drugs: DMARD)

Este grupo comprende el metotrexato, los compuestos de oro, la D-penicilamina, los antipalúdicos y la sulfasalazina, entre ellos no hay semejanzas en su estructura química pero comparten diversas características: producen efectos antiinflamatorios y analgésicos mínimos por lo cual se recomienda su uso concomitante con NSAIDs. Los efectos de los DMARDs aparecen lentamente y

se pueden observar a las semanas de iniciado el tratamiento. Se aprecia una mejoría clínica y serológica (disminución de los títulos de factor reumatoideo, así como niveles de proteína C reactiva y velocidad de sedimentación) (66). Algunos estudios demuestran un retraso en la aparición de erosiones óseas. Existe controversia sobre la elección del DMARD con el cual se inicie el tratamiento; sin embargo, el metotrexato es el más usado, debido a su inicio de acción relativamente rápido y aceptación por la gran mayoría de los pacientes. Los medicamentos de este grupo presentan una toxicidad considerable por lo tanto se requiere una vigilancia cuidadosa del paciente. Se recomienda su uso tan pronto se confirme el diagnóstico con el fin de reducir el inicio de las erosiones óseas e impedir el avance de la incapacidad funcional de las articulaciones comprometidas. Generalmente se inicia el tratamiento con metotrexato. Como efectos secundarios se presentan molestias gastrointestinales, úlceras bucales, anomalías reversibles de la función hepática que guardan relación con la dosis. En algunos pacientes se puede presentar fibrosis hepática y neumonitis de causa iatrógena. Se recomienda administrarlo concomitantemente con ácido fólico.

Por su mecanismo de acción se clasifican como inmunosupresores, citotóxicos o antiproliferativos. Para la escogencia de un fármaco se recomienda considerar los estados patobiológicos de la enfermedad, e identificar marcadores de mal pronóstico y progresión como la aparición de nódulos subcutáneos, títulos altos de factor reumatoideo, ANAS positivo, signos radiológicos de erosiones óseas, sinovitis simétrica persistente o trombocitosis, esto indica la necesidad de iniciar tempranamente la terapia farmacológica con DMARDs, ya sea con uno solo o combinaciones de estos.

Antimaláricos. Se usa la cloroquina (CQ) y la hidroxiclороquina (HCQ), El principal efecto tóxico es la retinopatía que puede alterar la agudeza visual, otros efectos secundarios son gastrointestinales, mucocutáneos, neuromusculares, dificultad para la acomodación visual, disfunción vestibular, discrasias sanguíneas, toxicidad cardíaca, especialmente bloqueo cardíaco completo, insuficiencia cardíaca o miopatía progresiva. El mecanismo de acción de estos medicamentos es desconocida, al parecer interfieren el procesamiento antigénico de los macrófagos y otras células presentadoras de antígenos, de otra parte se ha demostrado su efecto antiinflamatorio al disminuir la síntesis de citoquinas proinflamatorias (TNF α , IL-1 β e IL-6) (67).

Sales de oro. Su mecanismo de acción es desconocido, se sabe que tienen afinidad por los tejidos inflamados, sinovial, cartílago, hueso subcondral, líquido sinovial y músculo. Actúan sobre los factores que intervienen en la inflamación, inmunidad celular y humoral. Durante su uso se recomienda observar el cuadro hemático completo y las pruebas de función renal. Están contraindicadas en enfermedad renal, hepática, hipoplasia medular, trombocitopenia, embarazo, lactancia; se recomienda no usarlo en pacientes mayores de 70 años (68).

Penicilamina. Actúa inhibiendo procesos inflamatorios, la quimiotaxis de los neutrófilos, disminuye los complejos inmunes circulantes y la producción de reactantes de fase aguda; además inhibe la proliferación linfocitaria, la síntesis de colágena y es quelante de metales pesados. Sus efectos adversos más frecuentes son alteraciones hematológicas como citopenias, disturbios gastrointestinales leves, reacciones de hipersensibilidad a nivel pulmonar, compromiso renal con nefropatía y desórdenes autoinmunes como polimiositis, pénfigo, miastenia entre otros. Se recomiendan controles hematológicos periódicos, parcial de orina y pruebas de función renal durante el tratamiento (69).

Sulfasalazina Su mecanismo de acción no es claro, ejerce su acción antiinflamatoria al incrementar la concentración de adenosina en el sitio de la inflamación y actuar como quelante de radicales libres de oxígeno, es inmunomoduladora por efecto directo en los linfocitos B, disminuye la producción de factor reumatoide y citoquinas proinflamatorias (TNF α , IL-1 β e IL-6). Se recomienda su uso como monoterapia en AR leve, cuando el metotrexate no es bien tolerado, en AR seronegativa, espondilo-artropatías y en terapia combinada. Su uso está contraindicado en pacientes con alergia a las sulfonamidas o con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Los eventos adversos más comunes y menos graves son leucopenia, trombocitopenia, erupciones cutáneas, fotosensibilidad, cefalea, náuseas, vómito, anorexia, dolor abdominal y dispepsia. Durante el tratamiento se recomienda hacer seguimiento del paciente con hemograma completo, recuento de plaquetas, aminotransferasas principalmente en pacientes con antecedentes de hepatopatía o riesgo de adquirirla (70, 71).

Metotrexate. Es el DMARD más utilizado. Es un antimetabolito del ácido fólico, actúa inhibiendo la enzima dihidrofolato reductasa, interfiere en la biosíntesis de las purinas actuando sobre varias enzimas. Inhibe linfocitos B y PMN, e igualmente la proliferación de células endoteliales y la síntesis de RNA. Disminuye la población de linfocitos CD⁸⁺, factor reumatoide IgM, aumenta la liberación de adenosina, suprime la inmunidad celular y la expresión de

colagenasas, disminuye las principales citoquinas proinflamatorias (TNF α , IL-1 β e IL-6). De otra parte inhibe la fase S del ciclo celular, por esta razón se usa como quimioterápico. Se recomienda su administración semanal con el fin de disminuir su toxicidad. Los efectos secundarios más frecuentes son alteraciones gastrointestinales, mucositis, alopecia, dermatitis, vasculitis cutánea y nodulosis acelerada. A nivel hematológico, citopenias y anemias megaloblásticas se recomienda el administrar ácido fólico durante su uso. Se recomienda hacer monitoreo con aminotransferasas albúmina sérica y volumen corpuscular medio (72).

Leflunamida. Es un agente inmunomodulador, que actúa inhibiendo la enzima deshidrogenasa dihidroorotato que participa en la síntesis de las pirimidinas. No induce un estado de inmunosupresión, los linfocitos T activados requieren esta vía metabólica para su funcionamiento, de otra parte inhibe la activación del NF κ B. Por su acción en la activación del TNF α , puede modular la inflamación y la expresión de metaloproteinasas en el tejido sinovial. El efecto terapéutico se observa desde el primer mes de iniciado el tratamiento, tiene acciones antiinflamatorias, analgésica y antipirética, reduce los signos y síntomas de la enfermedad y retarda la progresión radiológica, su acción es similar, en efectividad y tolerancia al metotrexate y sulfazalacina, se puede utilizar como monoterapia o en terapia combinada. El principal efecto adverso es la diarrea, además se pueden presentar hipertensión arterial, cefalea, alteraciones gastrointestinales y alopecia. Además alteraciones en las enzimas hepáticas, se recomienda disminuir la dosis si su concentración se duplica y si se triplican suspender el tratamiento, se ha documentado efecto teratogénico en animales por lo que no se recomienda su uso durante el embarazo. Presenta efecto uricosúrico importante. Durante el tratamiento con leflunamida se recomienda monitorizar las pruebas de función hepática, las aminotransferasas y la fosfatasa alcalina. Cuando se utiliza en terapia combinada con metotrexate se ha demostrado su eficacia, pero la toxicidad hepática se aumenta (73).

Agentes citotóxicos

Forman parte de la familia de los inmunorreguladores, con acción inmunosupresiva, producen destrucción de células, tienen acción antiproliferativa, inmunomoduladora y antiinflamatoria. Por su mecanismo de acción se clasifican en tres grupos: agentes alquilantes (ciclofosfamida), análogos de las purinas (azatioprina) y antagonistas del ácido fólico (metotrexate). Se utilizan cuando la

enfermedad es rápidamente progresiva y constituyen una amenaza para la vida del paciente y en los casos en que no hay respuesta a la terapia convencional.

Azatioprina. Es un análogo de las purinas, actúa inhibiendo la síntesis de ácidos nucleicos, suprimiendo la producción de ácido inosínico. Tiene acción sobre los linfocitos T y B, inhibe la síntesis de inmunoglobulinas, disminuye la proliferación de linfocitos B y de monocitos. Su principal efecto secundario es la supresión de la médula ósea, también se pueden presentar infecciones sistémicas y manifestaciones gastrointestinales como náuseas, vómito, diarrea. Es hepatotóxico (74).

Ciclofosfamida. Es un agente alquilante, actúa en el ciclo celular inhibiendo la replicación del ADN, principalmente en la fase S, pero también sobre las otras incluyendo la fase de reposo. Su principal efecto es la disminución en la producción de anticuerpos por su acción específica sobre los linfocitos B, aunque también actúa sobre los linfocitos T supresores, en la AR disminuye la progresión del daño del cartílago articular y las erosiones óseas. Como efectos secundarios se encuentran fibrosis pulmonar intersticial, cardiotoxicidad relacionada con la dosis, falla ovárica, infecciones sistémicas, alopecia, cistitis hemorrágica, disfunción gonadal con infertilidad secundaria, su uso se debe proscribir en el embarazo ya que afecta los cromosomas. Se presenta un alto riesgo de malignidad, se ha documentado la aparición de enfermedades linfoproliferativas, tumores sólidos, cáncer de cuello uterino, piel y vejiga (75).

Ciclosporina La Ciclosporina A (CyA), es un undecapéptido cíclico aislado de un metabolito de los hongos *Tolypocladium inflatum* y *Cylindrocarpon lucidum*, descubierto en 1972 y usado ampliamente en el manejo de los pacientes trasplantados. Actúa sobre los linfocitos específicamente sobre los T CD4+, inhibe la síntesis y expresión de la interleuquina 2 (IL-2) que es clave en la activación y expansión clonal de las células T. Se recomienda en AR refractaria al tratamiento farmacológico convencional, aunque su uso es limitado debido a sus efectos adversos. Se pueden presentar durante el tratamiento nefrotoxicidad, aumento de las cifras de tensión arterial, elevación de aminotransferasas, hirsutismo transitorio, hipertrofia gingival, polineuropatía y trastornos gastrointestinales (76).

Neutralizantes de las citocinas: Terapia biológica.

Se ha denominado terapia biológica a la utilización de agentes con propiedades biológicas, anticuerpos monoclonales o receptores solubles de citocinas con

propiedades biológicas, los cuales modifican o influyen en mecanismos inflamatorios responsables de la evolución de la AR. Se han desarrollado agentes biológicos contra el factor de necrosis tumoral (TNF α), molécula primordial en el inicio y mantenimiento de la respuesta inflamatoria responsable del daño articular (77). En nuestro medio se encuentran disponibles el etanercept (Embril®), el infliximab (Remicade®) y el adalimumab (Humira®), estos han demostrado ser efectivos en el tratamiento de la AR en diferentes estudios clínicos aleatorizados de acuerdo con los criterios de mejoría del Colegio Americano de Reumatología (ACR), sin embargo existen interrogantes sobre su efectividad y seguridad a largo plazo (78).

Etanercept, es una proteína de fusión de dos moléculas: una del receptor soluble para el TNF α y una fracción Fc de una inmunoglobulina IgG humana, el receptor actúa como antagonista natural de la citocina. Como efectos secundarios observados se encuentran casos de tuberculosis, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (antes *Pneumocystis carinii*), candidiasis e infecciones por herpes virus, trastornos del sistema nervioso central debidos a procesos desmielinizantes como esclerosis múltiple, neuritis óptica y mielitis. Además se han informado casos de pancitopenia incluyendo algunos de anemia aplásica (79).

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico, producto de la unión de parte una Ig humana, la fracción Fc, con parte de una Ig de ratón, la fracción Fv, actúa uniéndose y bloqueando el TNF α circulante, el componente de ratón le confiere propiedades inmunogénicas importantes responsables de reacciones en algunos pacientes y generación de anticuerpos antiinfliximab, para evitar esto se recomienda el uso concomitante del metotrexate. Su uso se ha asociado con la aparición de linfomas, tuberculosis. Se recomienda buscar infecciones latentes que puedan exacerbarse por su administración (80).

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal humanizado del subtipo IgG1, con alta especificidad y afinidad contra el TNF α , ha demostrado ser efectivo al bloquear mecanismos inflamatorios dependientes de la unión del TNF α a sus receptores p75 y p55, presenta una muy baja inmunogenicidad y por lo tanto no es necesario el uso de metotrexate como inmunomodulador. Como efectos adversos se reportan reacciones en el sitio de la inyección, dermatitis, cefalea e infección viral respiratoria superior, también casos de relacionados con infecciones graves, eventos neurológicos y malignidad (81).

Rituximab Es un anticuerpo monoclonal quimérico del subtipo IgG1, dirigido contra los receptores CD20 presentes en los linfocitos B, modulando la producción de citoquinas proinflamatorias y regulando la función de las células dendríticas. Posee dos dominios el Fab (murino) que reconoce el antígeno CD20 en los linfocitos B y el dominio Fc (humano) encargado de iniciar la funciones efectoras del sistema inmune para mediar la lisis de estas células, disminuye su número, y actúa inhibiendo la activación de linfocitos T involucrados en el procesos autoinmunes (82).

4.3 Visión desde el punto de la medicina tradicional china (MTCH)

Dentro de este cuerpo de conocimiento está la teoría del Yin – Yang base de toda la filosofía Taoísta, las leyes de los cinco elementos o movimientos, que explican las intrincadas relaciones de los diferentes órganos del hombre de una manera sencilla y clara para formular todo un cuerpo de diagnóstico y métodos terapéuticos aplicables a las diferentes alteraciones de la salud del hombre. Para la Medicina Tradicional China (MTCh) es muy importante el aspecto de la prevención y se desarrollaron disciplinas como la gimnasia y formas de artes marciales para preservar la buena salud, también es llamativa la importancia dada a la alimentación, así como técnicas relacionadas con el manejo de la respiración. De otra parte, la MTCh es una medicina psicosomática: las alteraciones del pensamiento, las emociones o los sentimientos actúan en los órganos del individuo, pero también es una medicina “somato psíquica”: una alteración de un órgano afecta la mente del individuo, pretende con esto ser una medicina de la totalidad, superando la dicotomía entre cuerpo y mente.

La AR se encuentra en la MTCh relacionada con el “Síndrome de Obstrucción Dolorosa” o “Síndrome Bi”. Bi significa obstrucción de la circulación de Qi (energía) y xue (sangre) (83), Se caracteriza por dolor, inflamación, adormecimiento de músculos, tendones y articulaciones debidos a una invasión de factores exógenos patógenos, como el viento externo, el frío o la humedad. Esta invasión es posible por la existencia de un terreno previo, generalmente se trata de una deficiencia de Qi y Sangre, permitiéndola invasión de los patógenos mencionados anteriormente produciendo la sintomatología dolorosa, debido al estancamiento u obstrucción de la circulación de Qi en los canales acupunturales (84).

La relación entre la magnitud de los factores patógenos externos y el Qi del organismo es crucial para el desarrollo del síndrome de obstrucción dolorosa: si

la energía, “el Qi” del organismo es fuerte, el individuo podrá estar expuesto durante largos periodos a estas influencias externas patógenas, sin presentar patología alguna, por el contrario si el Qi esta débil se producirá la sintomatología dolorosa. En general el síndrome Bi se considera una afectación de los canales y no de los órganos internos, es decir es una enfermedad externa. El dolor y la inflamación es causada por la obstrucción de la circulación de Qi (83).

Los patógenos exógenos penetran por los puntos Shu-arroyo, que son también los puntos en donde se concentra el Qi defensivo. Los puntos jing-Rio son los puntos por donde el viento, frío o humedad son desviados a las articulaciones y tendones: Los puntos Luo, donde comienzan los canales conectores, juegan un importante papel en el tratamiento del síndrome de obstrucción dolorosa.

Diferenciación:

Se clasifica el síndrome de obstrucción dolorosa según el factor patógeno predominante:

- 1.- Síndrome de obstrucción dolorosa por viento, llamado también síndrome de obstrucción móvil o Bi móvil: Se caracteriza por inflamación y dolor en músculos y articulaciones con limitación funcional, su característica principal es el movimiento: el dolor es migratorio, circula de una articulación a otra. Se asocia a un pulso flotante y ligeramente rápido.
- 2.- Síndrome de obstrucción dolorosa por humedad o Bi fijo. Se caracteriza por dolor inflamación, tumefacción de músculos y articulaciones con una sensación de pesadez y adormecimiento, el dolor a diferencia del anterior es fijo y se agrava por tiempo húmedo, el pulso es lento y resbaladizo.
- 3.- Síndrome de obstrucción dolorosa por frío o Bi doloroso, se alivia con el calor y se agrava con el frío, dolor en todo el cuerpo y en articulaciones, limitación de movimiento, usualmente unilateral, el pulso es de cuerda y tensa.
- 4.- Bi febril: el dolor puede localizarse en una o varias articulaciones., no tolera la palpación, se asocia con fiebre y sed, lengua amarilla, pulso resbaladizo y rápido.

4.4 Explicación molecular de los efectos de la acupuntura

Se han realizado ya varios estudios para tratar de comprender, desde el marco de la biología molecular la forma en la cual actúa la acupuntura en los casos de artritis.

Se ha demostrado que la activación del punto de acupuntura activa las fibras sensitivas aferentes, modifica la expresión de factores de transcripción genética como el c-fos en el asta dorsal de la medula espinal y desde allí la información viaja hasta el sistema nervioso central logrando el aumento en los niveles de las endorfinas y la activación de los sistemas endógenos inhibidores del dolor (85). A nivel central se activa la vía espinoparabraquial y espinotalámica las cuales están relacionadas con el control del dolor (86).

La activación del punto de acupuntura produce modificaciones en la liberación de neuromoduladores como la encefalina y la dinorfina (87). También se ha demostrado que la acupuntura produce activación de los receptores de adenosina A1 en la terminación nerviosa, la cual, explica también sus efectos analgésicos (88).

La activación de la vía de los opiodes endógenos que produce la acupuntura es también una de los mecanismos que explican la acción de la acupuntura en casos de inflamación (89). La activación de los receptores muscarínicos periféricos cercanos al sitio de agresión inflamatoria promueve también los efectos antiinflamatorios alcanzados con la acupuntura (90).

Se ha descrito también que la acupuntura disminuye de forma significativa la expresión de proteínas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 1 beta, interleucina 6, oxido nítrico sintasa y ciclooxigenasa 2 (91).

La electroacupuntura además ha mostrado aumentar los niveles de expresión del péptido intestinal vasoactivo, un potente antiinflamatorio endógeno (92).

5. Materiales y Métodos

Se realizó una revisión sistemática de la literatura de estudios en los cuales se hubiera evaluado el uso de la acupuntura en el tratamiento de la artritis reumatoide. Se crearon dos grupos de análisis, uno para los ensayos clínicos controlados al cual se le realizó un análisis cualitativo y metaanálisis y otro grupo para los diseños cuasiexperimentales y observacionales a los cuales se les realizó un análisis de sesgos potenciales y análisis cualitativo.

5.1 Criterios para considerar estudios en esta revisión

En esta sección se presentan los criterios de inclusión de los estudios que se utilizaron en esta revisión sistemática.

5.1.1 Tipos de estudio

Se incluyeron ensayos clínicos controlados, diseños cuasiexperimentales y estudios observacionales (estudios descriptivos, reporte de caso, series de casos, estudios de corte transversal, estudios de cohortes) publicados entre los años 1998 y 2011 en idiomas inglés y español.

5.1.2 Tipos de participantes

Pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide por parámetros clínicos y confirmación paraclínica que cumplan los criterios de clasificación de la enfermedad mencionados por el American College of Rheumatology. Sujetos de cualquier raza y mayores de 18 años.

5.1.3 Tipos de intervenciones

Se incluyeron estudios que emplearan cualquier tipo de terapia con acupuntura: acupuntura con agujas, electroacupuntura, auriculoacupuntura, acupuntura con láser, acupuntura por presión y moxibustión.

Para los **ensayos clínicos** se incluyeron aquellos en los cuales se tuvieran en cuenta los siguientes grupos de comparación:

1. Acupuntura más tratamiento farmacológico convencional versus tratamiento farmacológico convencional
2. Acupuntura más tratamiento farmacológico convencional versus tratamiento placebo más tratamiento farmacológico convencional
3. Comparación entre técnicas de acupuntura.

5.1.4 Tipos de medición del desenlace

Los desenlaces tenidos en cuenta en la revisión fueron los presentados a continuación.

5.1.4.1 Desenlace primario

Cambios en la puntuación en la escala de calidad de vida medida mediante la escala SF-36.

5.1.4.2 Desenlaces secundarios

Cambios en la puntuación del dolor medido por la escala análoga visual del dolor.
Cambios clínicos en la intensidad de la inflamación y el número de articulaciones afectadas.

Necesidad de nueva medicación antirreumática.

Cambios en los niveles de marcadores de inflamación (velocidad de sedimentación globular y proteína c reactiva) y en los niveles del factor reumatoide.

Aparición de complicaciones relacionadas con la enfermedad.

Frecuencia de aparición de reacciones adversas

5.2 Metodos de búsqueda para la identificación de los estudios

En esta sección se mencionan los criterios utilizados para la búsqueda de los estudios.

5.2.1 Búsqueda electrónica a través de bases de datos

Se realizó una búsqueda a través de las bases de datos:

1. PUBMED
2. EMBASE

3. OVID
4. LILaCS
5. IMBIOMED
6. Science direct

Para la búsqueda se tuvieron en cuenta las siguientes palabras clave MeSH

- 1.Acupuncture
- 2.Acupuncture points
- 3.Electroacupuncture
- 4.Acupuncture, ear
- 5.Acupuncture analgesia
- 6.Acupuncture therapy
- 7.Rheumatoid arthritis
- 8.Inflammation
- 9.Rheumatic diseases

Para las bases de datos lationamericanas (LILaCS e IMBIOMED) se utilizaron los equivalentes descriptores DeCS para la búsqueda.

Y se siguió la estrategia de búsqueda presentada a continuación: 1 AND 7, 1 AND 8, 1 AND 9, 2 AND 7, 2 AND 8, 2 AND 9 3 AND 7, 3 AND 8, 3 AND 9, 4 AND 7, 4 AND 8, 4 AND 9, 5 AND 7, 5 AND 8, 5 AND 9, 6 AND 7, 6 AND 8, 6 AND 9.

5.2.2 Otras fuentes de búsqueda

Se realizó una búsqueda de ensayos clínicos a través del registro de ensayos clínicos del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (www.clinicaltrials.gov), el registro chino de ensayos clínicos (www.chictr.org) y la plataforma internacional de ensayos clínicos (<http://apps.who.int/trialsearch/>).

Se revisaron manualmente las referencias de los estudios incluidos para buscar otros artículos que puedan ser incluidos. Se contactó por correo electrónico a los autores principales de los estudios incluidos para indagar la existencia de otros estudios.

5.3 Recolección de los datos y análisis

En esta sección se presenta la forma como se recolectó y manejó la información de los artículos.

5.3.1 Selección de los estudios

Se revisaron los títulos y resúmenes de los estudios que arrojó la búsqueda y con base en los criterios de inclusión se seleccionaron y obtuvieron los estudios elegidos. Se crearán dos grupos, uno para los ensayos clínicos controlados y el otro para los demás diseños metodológicos.

5.3.2 Manejo de los ensayos clínicos incluidos

En esta sección se presentan los métodos de cómo se llevó a cabo la extracción y manejo de la información de los ensayos clínicos que se encontraron en la búsqueda. El análisis de este grupo de estudios permitió abordar la pregunta sobre la efectividad del tratamiento de acupuntura en la artritis reumatoide.

5.3.2.1 Extracción y manejo de la información

Se extrajo la información sobre revista, año de publicación, número de participantes, edad promedio de los participantes, sexo, criterios de inclusión y exclusión en el estudio, criterios diagnósticos, tipo, duración y forma de aplicación del tratamiento de acupuntura, tratamiento control, periodo de seguimiento, medición de desenlaces y frecuencia de las reacciones adversas.

Se empleó el programa Review Manager versión 5 para Windows para el análisis de la información.

5.3.2.2 Evaluación de la calidad metodológica de los ensayos clínicos.

Se realizó la evaluación de la calidad metodológica aplicando la escala de JADAD para ensayos clínicos. Esta es una escala que consta de cinco preguntas de respuesta SI o NO, como mínimo un artículo debe puntuar 3 de 5 para considerarse como de buena calidad metodológica. La escala de JADAD ha sido previamente validada para su uso (93). Las preguntas de la escala de JADAD se presentan en el anexo1.

El autor y un experto en medicina basada en la evidencia calificaran de forma independiente los estudios incluidos con la escala y posteriormente socializaron sus resultados. En caso de diferencias en la puntuación, esta se estableció mediante común acuerdo, y se planteó, en caso de no ser posible, la búsqueda

de un tercero (experto en el área de la medicina basada en la evidencia) que calificaría el estudio.

5.3.2.3 Calificación de la pertinencia del tratamiento con acupuntura

La calificación de la racionalidad del tratamiento de acupuntura se realizó mediante la aplicación de la STRICTA 2010 (Standards for reporting interventions in clinical trials of acupuncture), una lista de chequeo de 6 características que incluye racionalidad del uso de la acupuntura, detalles de la técnica de punción, régimen de tratamiento, otros componentes del tratamiento, antecedentes del practicante, control de la intervención (94). Esta lista se presenta en el anexo 2. En caso de existir información insuficiente el estudio sería rotulado como “información insuficiente”.

5.3.2.4 Medición del efecto del tratamiento

Para desenlaces dicotómicos se presentaron los resultados como riesgos relativos con intervalos de confianza del 95% o diferencias de riesgos con sus intervalos de confianza al 95%. Para desenlaces continuos se utilizó la diferencia promedio estándar con sus intervalos de confianza al 95% o diferencia promedio del peso del estudio con sus intervalos de confianza al 95%. La diferencia promedio estándar se utilizó cuando se midiera el mismo desenlace con técnicas diferentes.

5.3.2.5 Unidad de análisis

Para esta revisión cada estudio incluido constituyó una unidad de análisis.

5.3.2.6 Manejo de los datos perdidos

En caso de haber artículos con información faltante se contactaría por correo electrónico al autor principal para preguntar por la misma, se esperaría la respuesta por un plazo de 15 días.

5.3.2.7 Evaluación de la heterogeneidad de los estudios

En caso de existir heterogeneidad clínica entre los ensayos se realizó un análisis por subconjuntos. Se usó el test Chi cuadrado y el estadístico I cuadrado para cuantificar la heterogeneidad de los ensayos en cada subgrupo, se consideró la heterogeneidad si el resultado es mayor del 50%. Si no hay evidencia de heterogeneidad se realizó el análisis por el modelo de efectos fijos. En caso de

existir heterogeneidad significativa se empleó el modelo de efectos aleatorios. Si no hay suficientes estudios en cada subgrupo (menos de dos) se presentaron los resultados de cada ensayo en una tabla.

5.3.2.8 Sesgo de publicación

Para la evaluación del sesgo de publicación se construyó una gráfica de embudo.

5.3.2.9 Análisis de subgrupos

Se realizó un análisis teniendo en cuenta los siguientes subgrupos:

1. Tipo de terapia con acupuntura utilizada (electroacupuntura, acupuntura con agujas, moxibustión, auriculoacupuntura, acupuntura con láser, acupresión).
2. Duración del tratamiento.
3. Clasificación de artritis (seropositiva y seronegativa).
4. Intensidad de enfermedad (presencia de deformidad, ausencia de deformidad).

5.3.2.10 Análisis de la sensibilidad

Se realizó un nuevo cálculo del efecto del tratamiento excluyendo los estudios de baja calidad metodológica.

5.3.3 Manejo de los estudios descriptivos incluidos

Con los diseños cuasiexperimentales y observacionales se creó un grupo de análisis. En esta sección se presenta la manera como se manejó la información y el análisis de estos diseños. Cuando comienza a construirse la evidencia, los estudios observacionales y cuasiexperimentales son una buena fuente de información sobre formas de tratamientos y aproximación a los criterios de causalidad (95). Estos diseños no fueron tomados en cuenta para el análisis de la efectividad del tratamiento.

5.3.3.1 Extracción y manejo de la información

Para cada estudio se extrajo la información sobre la revista y fecha de publicación, tipo de diseño metodológico, edad promedio de los sujetos de estudio, número de participantes, sexo, técnica de acupuntura utilizada, diagnóstico, curso de la enfermedad, fuentes de sesgos, desenlace presentado.

5.3.3.2 Riesgo de sesgo en los estudios.

Se construyó una tabla en la cual se presentará el diseño metodológico del estudio y las fuentes potenciales de sesgos de cada uno.

5.3.3.3 Manejo de los datos perdidos.

Se contactó por correo electrónico con el autor principal del estudio para solicitar información sobre la información perdida y se esperó por un plazo de 15 días.

5.3.3.4 Síntesis y análisis de los datos.

Se construirá una tabla resumen que incluirá la información sobre el tipo de diseño metodológico, diagnóstico, técnica de acupuntura utilizada y beneficio presentado.

5.4 Criterios de exclusion

Se excluyeron estudios en los cuales falte más del 50% de la información sobre la medición del efecto reportado. Se excluyeron estudios en donde se incluyan personas con otros diagnósticos de enfermedades reumáticas además de la artritis reumatoide.

5.5 Control de sesgos

Se incluyeron en esta revisión varias estrategias para la disminución del riesgo de sesgos.

Para la evaluación del sesgo de publicación, se construyó una gráfica de embudo. Se establecieron criterios de inclusión y de exclusión y la forma de análisis y extracción de la información para minimizar el riesgo de seleccionar inadecuadamente los estudios o perder información de ellos.

5.6 Consideraciones éticas

A través de la resolución 8430 del año 1998 se estableció el marco de normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud en Colombia y se clasifica esta revisión sistemática de la literatura como una **INVESTIGACIÓN SIN RIESGO** dado que es un estudio que utiliza fuentes de información secundaria (artículos ya publicados) y por ende, el investigador no modifica ni interviene sobre variables biológicas, fisiológicas, psicológicas y/o sociales de los sujetos de estudio.

Por este motivo este estudio no requiere evaluación por parte de un comité de ética médica.

6. Resultados

Se realizó una revisión sistemática de la literatura con análisis cuali y cuantitativo de estudios encontrados a través de una búsqueda sistemática. En esta sección se presentan los resultados de la búsqueda y el análisis de la información.

6.1 Búsqueda e identificación de estudios

La búsqueda a través de las bases de datos y utilizando las palabras clave recolectó un total de 31125 resultados y 4 resultados encontrados a través de las otras fuentes de búsqueda. De ellos resultaron 15075 documentos, descartando los artículos repetidos. Se descartaron 15068 estudios que no cumplían con los criterios de inclusión (artículos de revisión, cartas al editor, estudios experimentales en animales, artículos que trabajaban un tema diferente al tópico de estudio). De 5 estudios elegibles, se excluyó 1 ensayo clínico por presentar información insuficiente para el análisis estadístico. Entonces, en total se tuvieron 4 estudios para el análisis; 3 estudios se agruparon como ensayos clínicos y un estudio cuasiexperimental se ubicó en el segundo grupo de análisis (estudios observacionales y cuasiexperimentales). Con los tres ensayos clínicos se realizó el análisis cuali y cuantitativo y con el estudio cuasiexperimental se realizó el análisis cualitativo. En la figura 1 se presenta el esquema PRISMA de la búsqueda realizada.

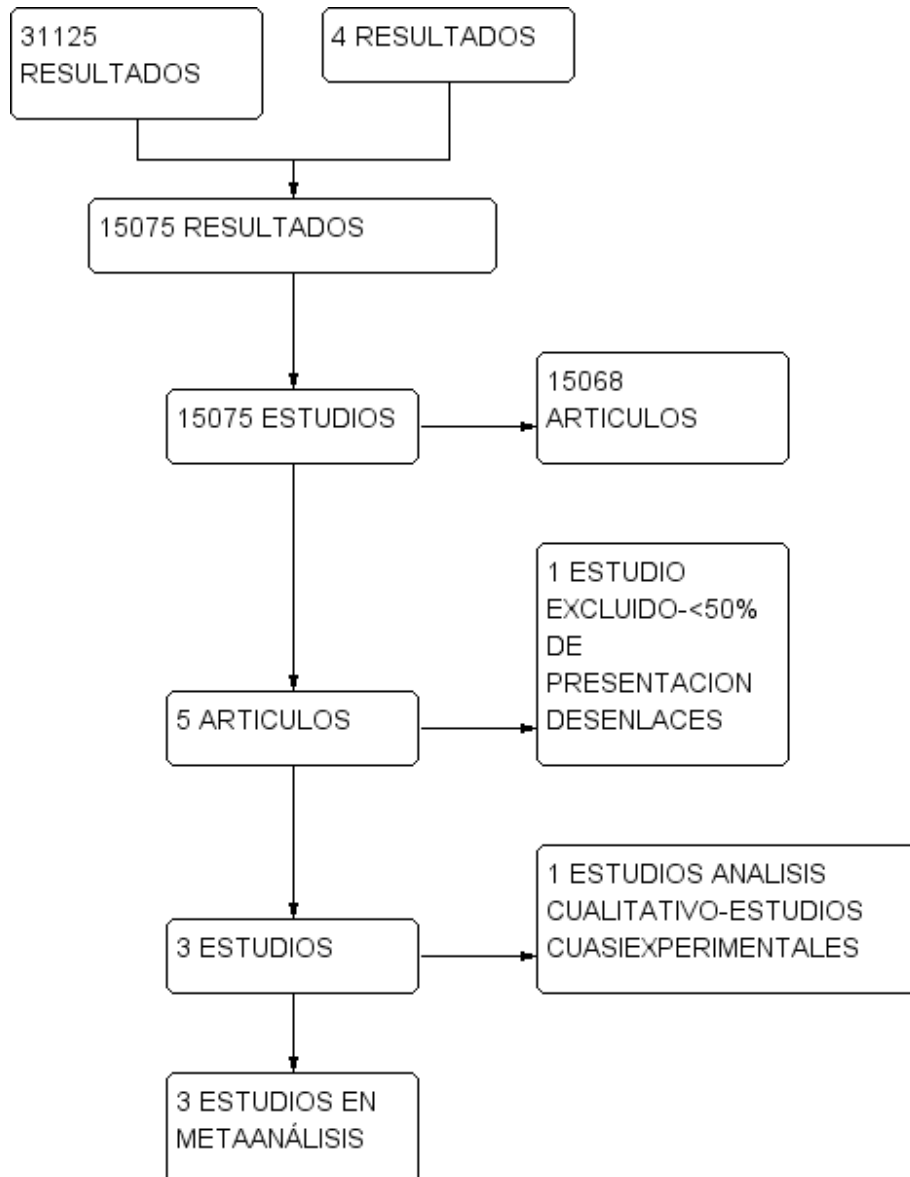


FIGURA 1. *Búsqueda, identificación y agrupación de los estudios. Bogotá 2011.*

Los estudios incluidos fueron publicados en los años 2007 y 2008 (tres artículos). La tabla 1 presenta las características de identificación de los cinco artículos incluidos.

Tabla 1. Características de identificación de los estudios incluidos. Bogotá 2011

Autor principal	Año de publicación	Grupo de análisis	Ref
Lee H	2008	Estudios observacionales y cuasiexperimentales	96
Bernateck M	2008	Ensayos clínicos	97
Zannete SdeA	2008	Ensayos clínicos	98
Tam LS	2007	Ensayos clínicos	99

6.2 Ensayos clínicos

En esta sección se presentan y analizan los ensayos clínicos incluidos.

Los ensayos clínicos controlados incluyeron entre 36 y 66 pacientes en total. En un estudio se crearon tres grupos (acupuntura, electroacupuntura y acupuntura falsa) y en los otros dos grupos de tratamiento (acupuntura y acupuntura falsa; electroacupuntura y terapia autogénica).

Las tablas 2, 3 y 4 presentan las características de los diseños, participantes y desenlaces de los tres ensayos clínicos incluidos.

Tabla 2. Características del ensayo clínico de Bernateck M, et al (97). Bogotá 2011.

Métodos	Ensayo clínico aleatorizado
Participantes	44 participantes con AR con edades entre 18 y 67 años
Intervenciones	Auriculoterapia con electroacupuntura: Puntos Shenmen 55, Cushion 29, punto individual de acuerdo al dolor principal. Una vez por semana por 6 semanas Entrenamiento autogénico: Una sesión de 30 minutos una vez por semana por seis semanas
Desenlaces	Intensidad del dolor: escala análoga visual 0-10 cm, disminución del promedio=mejoría. Índice de discapacidad por dolor: Puntaje entre 0 y 70. Escore de actividad de la enfermedad DAS 28: >5,1 actividad enfermedad, <3,2 baja actividad de la enfermedad, <2,6 remisión Escala de absorción de Tellegen: Respuestas ciertas y falsas para 66 preguntas Impresión clínica global: Puntuación percibida por el paciente entre -4 y +4 Laboratorios: VSG, FNT-a, IL-6, IL-10, sustancia P y péptido relacionado con el gen de la calcitonina
Notas	No se indican las fuentes de financiación

VSG: velocidad de sedimentación globular, FNT-a: factor de necrosis tumoral alfa, IL-6: Interleucina 6, IL-10: interleucina 10.

Tabla 3. *Características del ensayo clínico de Zanette et al (98). Bogotá 2011*

Métodos	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego
Participantes	67 pacientes con AR según los criterios de la ACR con edades entre los 18 y 75 años.
Intervenciones	Grupo acupuntura: 20, 9 semanas de tratamiento Acupuntura control: 20, 9 semanas de tratamiento
Desenlaces	Respuesta clínica por criterios ACR20 Evaluación global del beneficio del tratamiento medido por paciente y médico Intensidad del dolor HAQ DAS VSG
Notas	No se indican fuentes de financiación

VSG: velocidad de sedimentación globular

Tabla 4. *Características del ensayo clínico de Tam et al (99). Bogotá 2011.*

Métodos	Ensayo clínico controlado
Participantes	36 pacientes con diagnóstico de AR que cumplieran criterios de clasificación de la ACR.
Intervenciones	Electroacupuntura: 12 participantes, 10 minutos de estimulación de los puntos Acupuntura falsa: 12 participantes Acupuntura: 12 participantes La intervención duró 20 semanas
Desenlaces	Escala análoga visual del dolor: 0 a 10 Articulaciones inflamadas y sensibles HAQ Evaluación global del médico VSG PCR

VSG: Velocidad de sedimentación globular, PCR: Proteína C reactiva

6.2.1 Evaluación de la calidad metodológica

Se realizó la evaluación de la calidad metodológica de los ensayos clínicos utilizando la escala de JADAD y haciendo un análisis de los elementos del diseño metodológico que pudieran dar pie a pensar en deficiencias del estudio.

De los tres estudios, dos tienen una baja calidad metodológica (puntuaciones en la escala de Jadad menor a tres puntos) y uno de alta calidad metodológica (puntuación mayor a 3 puntos). La tabla 5 presenta el resumen de las puntuaciones en la escala de JADAD.

Tabla 5. Puntuación en la escala de calidad metodológica de Jadad. Bogotá 2011.

Referencia	Puntuación Jadad
97	2
98	4
99	2

Se realizó también un análisis del diseño que evidencia deficiencias metodológicas en los ensayos clínicos en cuanto a los métodos de cegamiento y aleatorización. Los estudios de baja puntuación en la escala de Jadad presentaron también mayores deficiencias metodológicas en su diseño. En la tabla 6 se presentan estos hallazgos.

Tabla 6. Análisis de riesgo de sesgos en los estudios incluidos. Bogotá 2011

Sesgo	Juicio del autor	Comentario	Referencia
Generación de la aleatorización	Riesgo moderado	Sólo se describe que se utilizó una lista previamente preparada	97
Selección de participantes	Bajo riesgo	Se describen criterios claros de inclusión y exclusión	97, 98, 99
Cegamiento de participantes y personal	Alto riesgo	No hay cegamiento de los participantes del estudio	97, 99
Cegamiento del Desenlace	Alto riesgo	No hubo cegamiento de la medición de los desenlaces	97
Falta de información del desenlace	Bajo riesgo	Se presenta información completa	97, 98, 99
Sesgo de reporte	Bajo riesgo	Se presenta información completa	97, 98, 99

Un elemento importante que no se tuvo en cuenta en ninguno de los ensayos clínicos fue el de la medicación antirreumática consumida. Los criterios de inclusión de los estudios establecieron que los medicamentos debían permanecer estables durante 6 semanas antes de iniciar el estudio, sin embargo, no se hace ninguna diferenciación ni descripción de los mismos pudiendo ser un elemento que aumenta el riesgo de sesgos en los resultados de los estudios. Ninguno de los estudios evaluó el efecto de la acupuntura contra tratamientos aceptados para el manejo de la artritis.

6.2.2 Pertinencia del tratamiento con acupuntura

Se realizó también la calificación de la pertinencia del tratamiento de acupuntura en los ensayos clínicos utilizando la escala STRICTA 2010 (ver anexo B).

Racionalidad de la acupuntura. En los tres ensayos clínicos se presenta de forma adecuada el estilo de acupuntura utilizado, sin embargo no se menciona el por qué del uso de esta técnica y la explicación para su escogencia.

Detalles de la punción. Se mencionan los puntos, la técnica de inserción, la estimulación, el tiempo de retención de la aguja y de estimulación.

Régimen del tratamiento. Se hace poca descripción del número de sesiones en los tres estudios.

Otros componentes del tratamiento. El procedimiento fue realizado por acupuntores expertos pero no se hacen descripciones sobre su experiencia.

Intervenciones control. Se intentó la aplicación de control con acupuntura falsa (no atraviesa la piel), se aplicó en los mismos puntos de acupuntura del grupo de tratamiento.

En general los estudios incluidos disertan elementos conceptuales importantes para explicar la racionalidad del tratamiento, no obstante, existe poca descripción sobre el número y frecuencia de aplicación de las sesiones de acupuntura.

6.2.3 Efecto del tratamiento y heterogeneidad

En esta sección se presentan los resultados de la medición del efecto del tratamiento de acupuntura.

Ninguno de los ensayos incluidos estudio el efecto de la acupuntura sobre el desenlace primario de esta revisión (puntuación en escala de calidad de vida SF-36) pero si sobre varios de los desenlaces secundarios.

TERAPIA CON ACUPUNTURA VERSUS NO ACUPUNTURA

A continuación se presenta el análisis estadístico tomando como modelo la terapia con acupuntura versus intervenciones no acupuntura.

DESENLACE DOLOR

Los tres estudios incluyeron la medición del dolor mediante escala análoga visual. Dado que los estudios no fueron heterogéneos se aplicó un modelo de efectos fijos para el cálculo del efecto del tratamiento. No se encontró ningún beneficio significativo de la terapia con acupuntura para el control del dolor en personas con artritis. En la tabla 7 y figura 2 se presenta el resumen de los datos y el esquema del metaanálisis.

Tabla 7. Efecto de la terapia con acupuntura en el control del dolor medido con escala análoga visual. Bogotá 2011

Estudio	Tratamiento			Control			Peso	Diferencia estándar del promedio Modelo de efectos fijos, IC 95%
	PROM	SD	TOTAL	PROM	SD	TOTAL		
Bernateck	3.26	1.42	22	3-14	1.94	22	38.2%	0.07 [-0.52, 0.66]
Zanette	4.14	2.76	20	5.19	2.99	20	34.2%	-0.36 [-0.98, 0.27]
Tam	5.7	2.3	24	5.1	1.9	12	27.6%	0.27 [-0.43, 0.97]
Total (95% CI)			66			54	34.2%	-0.36 [-0.98, 0.27]
Heterogeneidad: $\text{Chi}^2 = 01.72$, $\text{df} = 2$ ($P = 0.43$); $I^2 = 0\%$								
Test del efecto global: $Z = 0.22$ ($P = 0.83$)								

PROM: promedio, SD: desviación estándar, IC: intervalo de confianza.

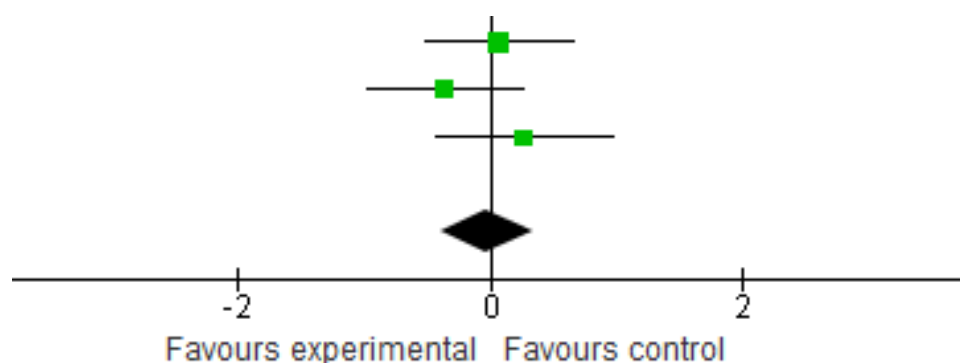


Figura 2. Estimación de la desviación estándar del promedio mediante modelo de efectos fijos e intervalos de confianza al 95%. Bogotá 2011

El centro verde significa el promedio y las barras el intervalo de confianza al 95%. El rombo negro es el resultado del metaanálisis. El lado izquierdo representa el beneficio para el grupo de tratamiento y el lado derecho de la gráfica el tratamiento control.

DESENLACE ARTICULACIONES INFLAMADAS

En ninguno de los dos ensayos clínicos que midieron el número de articulaciones inflamadas (98, 99) se reportaron disminuciones estadísticamente significativas en el número de articulaciones inflamadas. El metaanálisis tampoco arrojó beneficios significativos para el grupo de terapia con acupuntura. En la tabla 8 y figura 3 se presentan los resultados del análisis estadístico.

Tabla 8. Efecto de la terapia con acupuntura en el control del número de articulaciones inflamadas. Bogotá 2011

Estudio	Tratamiento			Control			Peso	Diferencia estándar del promedio Modelo de efectos fijos, IC 95%	
	PROM	SD	TOTAL	PROM	SD	TOTAL			
Zanette	10.0	6.0	20	12.0	8.0	20	55.3%	-0.28 [-0.90, 0.35]	
Tam	3.5	1.3	12	3.5	1.3	12	44.7%	0.00 [-0.69, 0.69]	
Total (95% CI)									
			44				32	100.0%	-0.15 [-0.62, 0.31]
Heterogeneidad: $\text{Chi}^2 = 0.29$, $\text{df} = 1$ ($P = 0.59$); $I^2 = 0\%$									
Test para el efecto global: $Z = 0.69$ ($P = 0.49$)									

PROM: Promedio, SD: Desviación estándar, IC: intervalos de confianza

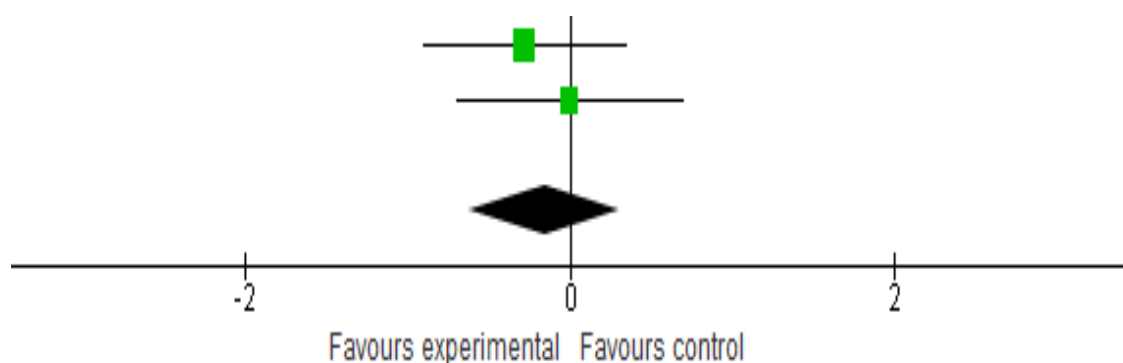


Figura 3. Estimación de la desviación estándar del promedio mediante modelo de efectos fijos e intervalos de confianza al 95%. Bogotá 2011

El centro verde significa el promedio y las barras el intervalo de confianza al 95%. El rombo negro es el resultado del metaanálisis. El lado izquierdo representa el beneficio para el grupo de tratamiento y el lado derecho de la gráfica el tratamiento control.

DESENLAJE ARTICULACIONES SENSIBLES

El promedio de articulaciones sensibles tampoco varió en los dos ensayos clínicos que evaluaron este desenlace (98, 99) comparando el grupo de tratamiento y el control y comparando el promedio al inicio del estudio y al final. El metaanálisis no mostró beneficios significativos para el grupo de terapia con acupuntura. La tabla 9 y la figura 3 muestran los resultados del metaanálisis para este desenlace.

Tabla 9. Efecto de la terapia con acupuntura en el control del número de articulaciones sensibles. Bogotá 2011

Estudio	Tratamiento			Control			Peso	Diferencia estándar del promedio Modelos efectos aleatorios, IC 95%
	PROM	SD	TOTAL	PROM	SD	TOTAL		
Zanette	27.0	21.0	20	26.0	18.0	22	51.6%	0.05 [-0.56, 0.66]
Tam	3.5	2.0	24	6.0	2.0	12	48.4%	-1.22 [-1.98, -0.47]
Total (95% CI)			44			34	100.0%	-0.57 [-1.81, 0.68]
Heterogeneidad: Tau ² = 0.64; Chi ² = 5.30, df = 1 (P = 0.02); I ² = 85%								
Test para el efecto global: Z = 0.85 (P = 0.39)								

PROM: Promedio, SD: desviación estándar, IC: Intervalo de confianza

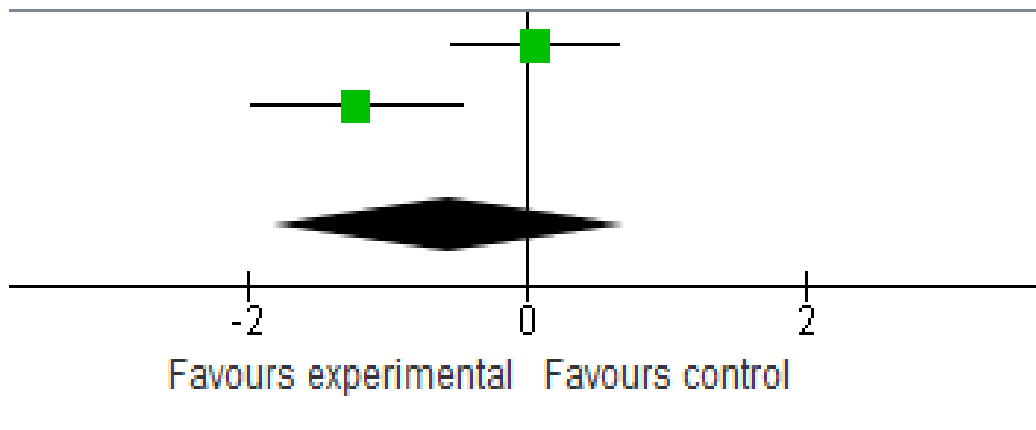


Figura 4. Estimación de la desviación estándar del promedio mediante modelo de efectos aleatorios e intervalos de confianza al 95%. Bogotá 2011

El centro verde significa el promedio y las barras el intervalo de confianza al 95%. El rombo negro es el resultado del metaanálisis. El lado izquierdo representa el beneficio para el grupo de tratamiento y el lado derecho de la gráfica el tratamiento control.

DESENLACE HAQ

La escala HAQ se utiliza para la medición del grado de discapacidad que genera la enfermedad en una persona. La puntuación en el HAQ no se modificó, en ninguno de los dos ensayos clínicos (98, 99), de manera significativa el puntaje en la escala ni antes ni después del tratamiento ni fue significativamente menor comparado con el grupo control. El metaanálisis no mostró ningún beneficio significativo para el grupo de terapia con acupuntura. La tabla 10 y la figura 4 muestran el metaanálisis para este desenlace.

Tabla 10. Efecto de la terapia con acupuntura en la puntuación de la escala HAQ. Bogotá 2011

Estudio	Tratamiento			Control			Peso	Diferencia estándar del promedio Modelo de efectos fijos, IC 95%
	PROM	SD	TOTAL	PROM	SD	TOTAL		
Zanette	0.98	0.56	20	1.19	0.74	20	55.2%	-0.31 [-0.94, 0.31]
Tam	1.3	0.7	24	1.3	0.9	12	44.8%	0.00 [-0.69, 0.69]
Total (95% CI)			44			32	100.0%	-0.17 [-0.64, 0.29]
Heterogeneidad: $\text{Chi}^2 = 0.37$, $\text{df} = 1$ ($P = 0.54$); $I^2 = 0\%$								
Test para el efecto total: $Z = 0.78$ ($P = 0.44$)								

PROM: Promedio, SD: desviación estándar, IC: Intervalo de confianza

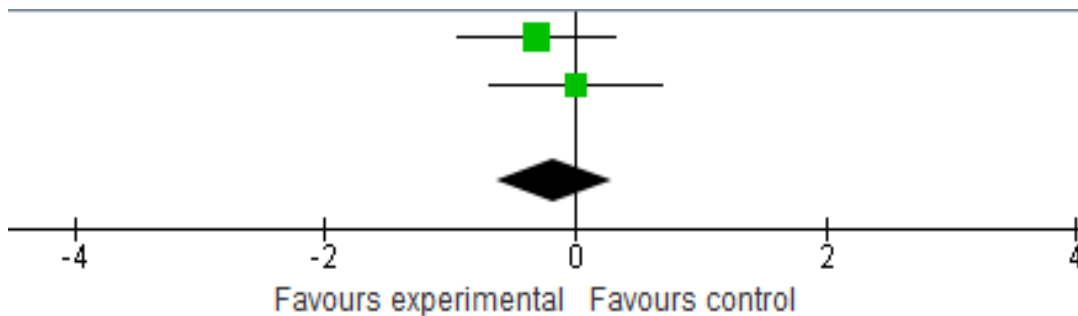


Figura 5. Estimación de la desviación estándar del promedio mediante modelo de efectos fijos e intervalos de confianza al 95%. Bogotá 2011

El centro verde significa el promedio y las barras el intervalo de confianza al 95%. El rombo negro es el resultado del metaanálisis. El lado izquierdo representa el beneficio para el grupo de tratamiento y el lado derecho de la gráfica el tratamiento control.

DESENLACE DAS 28

La escala DAS28 es una escala que se utiliza para medir la actividad de la enfermedad. Puntuaciones menores a 2,6 indican remisión de la enfermedad, menores a 3,2 actividad baja de la enfermedad y mayores a 5,1

actividad alta de la enfermedad. La terapia con acupuntura no modificó de manera significativa la puntuación en la escala DAS28. El metaanálisis no mostró beneficio para la terapia con acupuntura. La tabla 11 y la figura 5 muestran los resultados del metaanálisis.

Tabla 11. Efecto de la terapia con acupuntura sobre la puntuación en la escala DAS28. Bogotá 2011

Estudio	Tratamiento			Control			Peso	Diferencia estándar del promedio Modelo de efectos fijos, IC 95%
	PROM	SD	TOTAL	PROM	SD	TOTAL		
Bernateck	2.89	0.97	22	3.07	0.99	22	37.8%	-0.18 [-0.77, 0.41]
Zanette	4.66	1.17	20	4.72	1.16	20	34.5%	-0.05 [-0.67, 0.57]
Tam	4.4	1.0	12	4.4	1.1	12	27.6%	0.00 [-0.69, 0.69]
Total (95% CI)			66			54	100.0%	-0.09 [-0.45, 0.28]
Heterogeneidad: $\text{Chi}^2 = 0.15$, $\text{df} = 2$ ($P = 0.93$); $I^2 = 0\%$								
Test para el efecto total: $Z = 0.48$ ($P = 0.63$)								

PROM: Promedio, SD: desviación estándar, IC: Intervalo de confianza

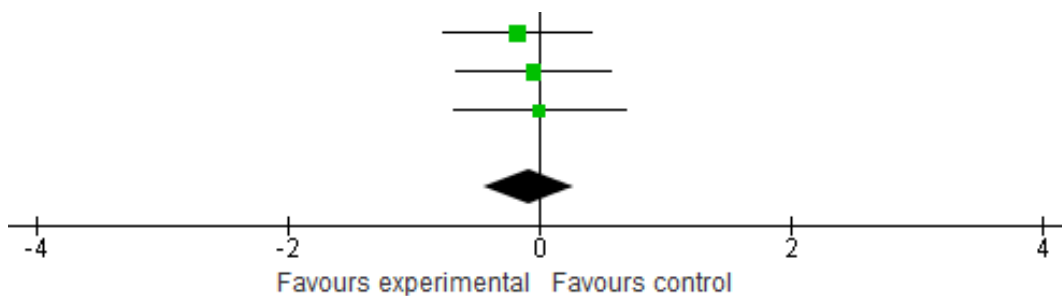


Figura 6. Estimación de la desviación estándar del promedio mediante modelo de efectos fijos e intervalos de confianza al 95%. Bogotá 2011

El centro verde significa el promedio y las barras el intervalo de confianza al 95%. El rombo negro es el resultado del metaanálisis. El lado izquierdo representa el beneficio para el grupo de tratamiento y el lado derecho de la gráfica el tratamiento control.

DESENLACES SOBRE PARÁMETROS PARACLÍNICOS

Los estudios también evaluaron el efecto de la terapia con acupuntura sobre parámetros paraclínicos de inflamación utilizados en el seguimiento de las personas con artritis reumatoide. La terapia con acupuntura no afectó de forma significativa los resultados sobre la velocidad de sedimentación globular. La tabla 12 y figura 6 muestran el metaanálisis para este desenlace.

Tabla 12. Efecto de la terapia con acupuntura sobre los niveles de velocidad de sedimentación globular. Bogotá 2011

Estudio	Tratamiento			Control			Peso	Diferencia estándar del promedio Modelo de efectos fijos, IC 95%
	PROM	SD	TOTAL	PROM	SD	TOTAL		
Bernateck	16.68	13.15	22	16.47	16.49	22	33.4%	0.01 [-0.58, 0.60]
Zanette	39.3	24.11	20	37.95	23.19	20	30.4%	0.06 [-0.56, 0.68]
Tam	58.0	36.0	24	66.0	43.0	12	36.2%	-0.20 [-0.77, 0.37]
Total (95% CI)								
			66			66	100.0%	-0.05 [-0.39, 0.29]
Heterogeneidad: $\text{Chi}^2 = 0.25, \text{df} = 2 (P = 0.88); I^2 = 0\%$								
Test del efecto global: $Z = 0.09 (P = 0.93)$								

PROM: Promedio, SD: desviación estándar, IC: intervalos de confianza

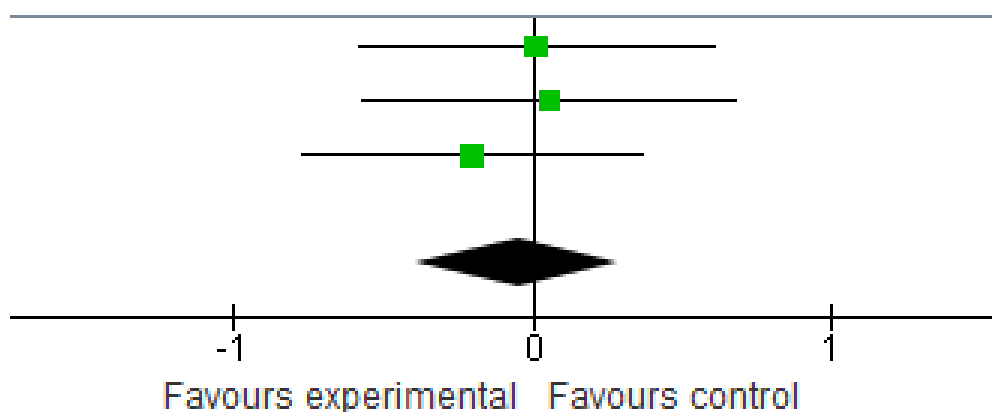


Figura 7. Estimación de la desviación estándar del promedio mediante modelo de efectos fijos e intervalos de confianza al 95%. Bogotá 2011.

El lado izquierdo representa el beneficio para el grupo de tratamiento y el lado derecho de la gráfica el tratamiento control. El centro verde significa el promedio y las barras el intervalo de confianza al 95%. El rombo negro es el resultado del metaanálisis.

La terapia con acupuntura no mostró beneficios significativos ni evaluando ensayos independientes ni mediante su reunión en el metaanálisis sobre los niveles de proteína C reactiva. La tabla 13 y la figura 7 muestran el resultado.

Tabla 13. Efecto de la terapia con acupuntura sobre los niveles de la proteína C reactiva. Bogotá 2011

Estudio	Tratamiento			Control			Peso	Diferencia estándar del promedio Modelo de efectos aleatorios, IC 95%
	PROM	SD	TOTAL	PROM	SD	TOTAL		
Zanette	8.84	5.5	20	8.11	7.2	20	51.8%	0.11 [-0.51, 0.73]
Tam	13.3	2.3	24	10.2	2.5	12	48.2%	1.28 [0.52, 2.04]
<hr/>								
Total (95% CI)			44			32	100.0%	0.67 [-0.47, 1.82]
Heterogeneidad: $\text{Chi}^2 = 4.21$, $\text{df} = 1$ ($P = 0.04$); $I^2 = 82\%$								
Test para el efecto total: $Z = 1.86$ ($P = 0.06$)								

PROM: Promedio, SD: Desviación estándar, IC: Intervalos de confianza

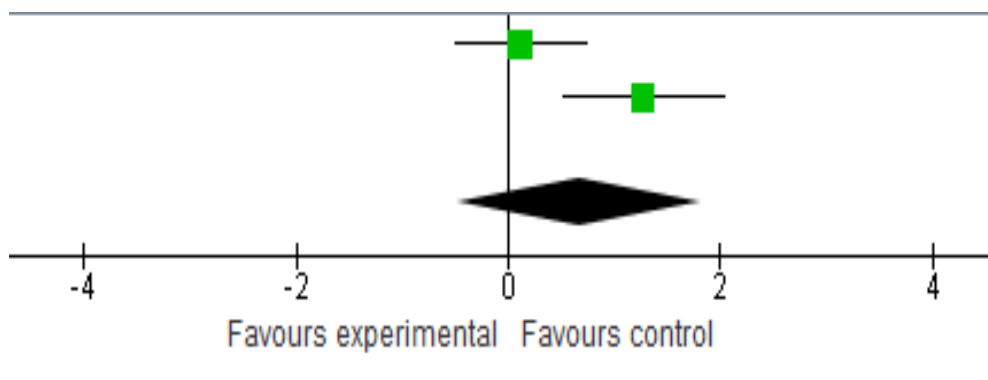


Figura 8. Estimación de la desviación estándar del promedio mediante modelo de efectos aleatorios e intervalos de confianza al 95%. Bogotá 2011.

El centro verde significa el promedio y las barras el intervalo de confianza al 95%. El rombo negro es el resultado del metaanálisis. El lado izquierdo representa el beneficio para el grupo de tratamiento y el lado derecho de la gráfica el tratamiento control.

Otros parámetros paraclínicos fueron evaluados en el estudio de Bernatek et al (97). Los resultados reportados se presentan en la tabla 14.

Tabla 14. Efecto de la terapia con acupuntura sobre marcadores paraclínicos de inflamación y actividad de la artritis. Bogotá 2011

Parámetro	Electroauriculoacupuntura		Tratamiento control (entrenamiento)	
	Comienzo	Final	Comienzo	Final
TNF-a (pg/ml)	4.83 ± 2.73	7.67 ± 6.37 p=0,02	6.18 ± 8.55	6.29 ± 11.20
CGRP (ng/ml)	3.27 ± 1.99	4.18 ± 2.46	3.37 ± 2.35	4.21 ± 2.19
Sustancia P (ng/ml)	0.58 ± 0.39	0.61 ± 0.44	0.74 ± 0.36	0.73 ± 0.43
IL-6 (pg/ml)	11.61 ± 14.07	12.17 ± 11.14	10.35 ± 7.96	14.18 ± 21.50
IL-10 (pg/ml)	6.11 ± 3.72	5.67 ± 4.17	5.82 ± 5.23	8.41 ± 14.82

TNF-a: factor de necrosis tumoral alfa, CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina, IL: interleucina. ± Desviación estándar.

DESENLACE REACCIONES ADVERSAS

En ninguno de los tres ensayos se reportaron efectos adversos para el grupo de tratamiento control. La tabla 15 muestra las reacciones adversas reportadas para los grupos de tratamiento en los tres ensayos clínicos. No hubo diferencias significativas en la presentación de las reacciones adversas al comparar los grupos de tratamiento.

Tabla 15. Reacciones adversas reportadas en los estudios. Bogotá 2011

Reacción adversa (Frecuencia)	Referencia
Dolor en sitio de punción (1)	97
Hormigueo (1), herpes zoster (1), Dispepsia (1)	98
Dolor lumbar (1)	99

6.2.4 Sesgo de publicación

Para la evaluación del sesgo de publicación se construyeron gráficas de embudo. No se encontró evidencia de sesgo de publicación en este tema. La figura 8 muestra la gráfica de embudo

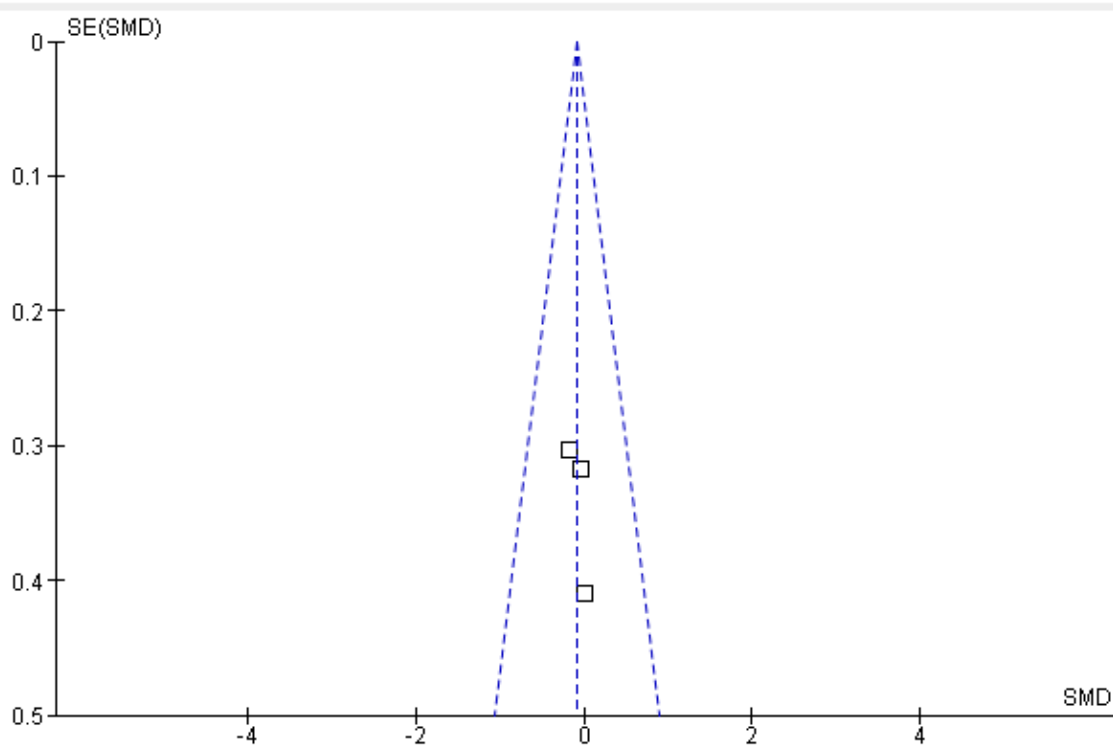


Figura 9. Gráfica de embudo. Bogotá 2011

6.2.5 Análisis por subgrupos

Se realizó un análisis por subgrupos incluyendo únicamente los resultados para la acupuntura con agujas.

DESENLACE DOLOR

No se encontró ningún beneficio significativo para el tratamiento con acupuntura. La tabla 16 y la figura 9 muestran los resultados del análisis estadístico y el resumen por estudio para este desenlace.

Tabla 16. Efecto de la acupuntura sobre la intensidad del dolor medido por escala análoga visual. Bogotá 2011

Estudio	Tratamiento			Control			Peso	Diferencia estándar del promedio Modelo de efectos fijos, IC 95%
	PROM	SD	TOTAL	PROM	SD	TOTAL		
Zanette	4.14	2.79	20	5.19	2.76	20	62.1%	-0.37 [-1.00, 0.25]
Tam	5.2	2.9	12	5.1	1.9	12	37.9%	0.04 [-0.76, 0.84]
<hr/>								
Total (95% CI)			32			32	100.0%	-0.22 [-0.71, 0.28]
Heterogeneidad: $\text{Chi}^2 = 0.63, \text{df} = 1 (P = 0.43); I^2 = 0\%$								
Test para el efecto total: $Z = 0.86 (P = 0.39)$								

PROM: Promedio, SD: desviación estándar, IC: intervalo de confianza.

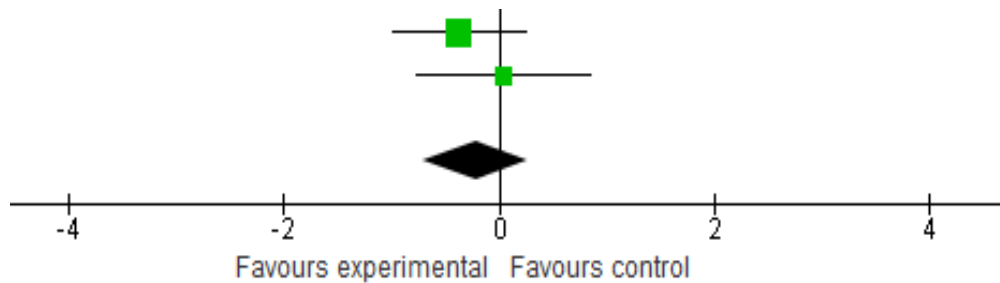


Figura 10. Estimación de la desviación estándar del promedio mediante modelo de efectos fijos e intervalos de confianza al 95%. Bogotá 2011.

El centro verde significa el promedio y las barras el intervalo de confianza al 95%. El rombo negro es el resultado del metaanálisis. El lado izquierdo representa el beneficio para el grupo de tratamiento y el lado derecho de la gráfica el tratamiento control.

DESENLACE HAQ

Al evaluar el efecto de la acupuntura sobre la puntuación en el HAQ no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo que recibió acupuntura y el tratamiento control. Al realizar el metaanálisis tampoco se encontraron beneficios significativos. La tabla 17 y la figura 9 resumen los hallazgos en los estudios y presentan los resultados del metaanálisis.

Tabla 17. Efecto de la terapia con acupuntura sobre la puntuación del HAQ. Bogotá 2011

Estudio	Tratamiento			Control			Peso	Diferencia estándar del promedio Modelo de efectos fijos, IC 95%
	PROM	SD	TOTAL	PROM	SD	TOTAL		
Zanette	8.84	3.93	20	8.11	1.6	20	62.8%	0.24 [-0.38, 0.86]
Tam	12.7	5.1	12	10.9	4.2	12	37.2%	0.37 [-0.44, 1.18]
Total (95% CI)								
			32			32	100.0%	0.29 [-0.20, 0.78]
Heterogeneidad: $\text{Chi}^2 = 0.07$, $\text{df} = 1$ ($P = 0.80$); $I^2 = 0\%$								
Test efecto total: $Z = 1.15$ ($P = 0.25$)								

PROM: Promedio, SD: desviación estándar, IC: Intervalo de confianza.

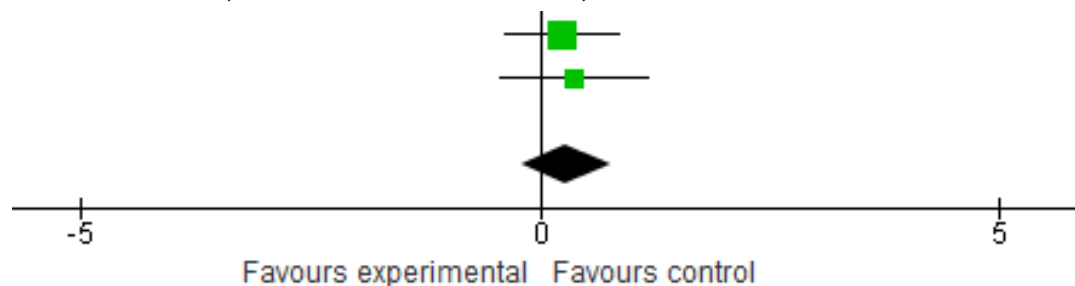


Figura 11. Estimación de la desviación estándar del promedio mediante modelo de efectos fijos e intervalos de confianza al 95%. Bogotá 2011

El centro verde significa el promedio y las barras el intervalo de confianza al 95%. El rombo negro es el resultado del metaanálisis. El lado izquierdo representa el beneficio para el grupo de tratamiento y el lado derecho de la gráfica el tratamiento control.

DESENLACE DAS28

El tratamiento con acupuntura no afectó significativamente la puntuación en la escala de actividad de la enfermedad DAS28. La tabla 18 y la figura 10 muestran el resumen de los ensayos clínicos y el resultado del metaanálisis.

Tabla 18. Efecto de la acupuntura sobre la puntuación de la escala de actividad de la enfermedad DAS28. Bogotá 2011

Estudio	Tratamiento			Control			Peso	Diferencia estándar del promedio Modelo de efectos fijos, IC 95%
	PROM	SD	TOTAL	PROM	SD	TOTAL		
Zanette	4.66	1.17	20	4.72	1.79	20	62.7%	-0.04 [-0.66, 0.58]
Tam	4.7	1.1	12	4.4	1.1	12	37.3%	0.26 [-0.54, 1.07]
<hr/>								
Total (95% CI)			32			32	100.0%	0.07 [-0.42, 0.56]
Heterogeneidad: $\text{Chi}^2 = 0.34$, $\text{df} = 1$ ($P = 0.56$); $I^2 = 0\%$								
Test para el efecto total: $Z = 0.29$ ($P = 0.77$)								

PROM: Promedio, SD: Desviación estándar, IC: intervalo de confianza

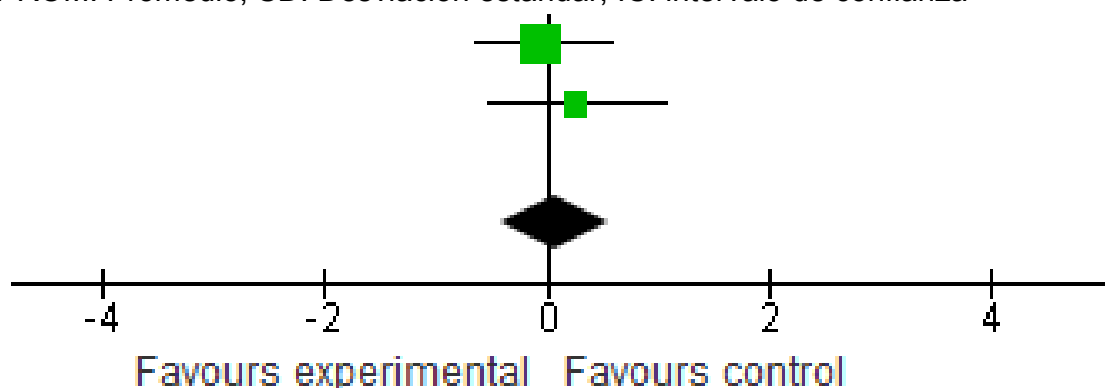


Figura 12. Estimación de la desviación estándar del promedio mediante modelo de efectos fijos e intervalos de confianza al 95%. Bogotá 2011

El centro verde significa el promedio y las barras el intervalo de confianza al 95%. El rombo negro es el resultado del metaanálisis. El lado izquierdo representa el beneficio para el grupo de tratamiento y el lado derecho de la gráfica el tratamiento control.

DESENLACE VELOCIDAD DE SEDIMENTACION GLOBULAR

El tratamiento con acupuntura no afectó de manera significativa los niveles de la velocidad de sedimentación globular. El metaanálisis no mostró beneficios con el tratamiento. La tabla 19 y la figura 11 muestran los resultados de los ensayos clínicos y el metaanálisis.

Tabla 19. Efecto de la acupuntura sobre la velocidad de sedimentación globular. Bogotá 2011

Estudio	Tratamiento			Control			Peso	Diferencia estándar del promedio Modelo de efectos fijos, IC 95%
	PROM	SD	TOTAL	PROM	SD	TOTAL		
Zanette	39.3	24.11	20	37.95	23.19	20	62.6%	0.06 [-0.56, 0.68]
Tam	59.0	26.0	12	66.0	43.0	12	37.4%	-0.19 [-0.99, 0.61]
<hr/>								
Total (95% CI)			32			32	100.0%	-0.04 [-0.53, 0.45]
Heterogeneidad: $\text{Chi}^2 = 0.23$, $\text{df} = 1$ ($P = 0.63$); $I^2 = 0\%$								
Test para efecto total: $Z = 0.14$ ($P = 0.89$)								

PROM: Promedio, SD: Desviación estándar, IC: intervalo de confianza

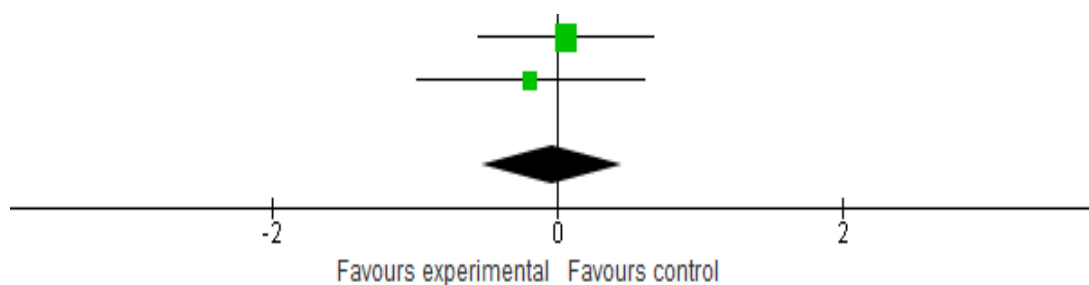


Figura 13. Estimación de la desviación estándar del promedio mediante modelo de efectos fijos e intervalos de confianza al 95%. Bogotá 2011

El centro verde significa el promedio y las barras el intervalo de confianza al 95%. El rombo negro es el resultado del metaanálisis. El lado izquierdo representa el beneficio para el grupo de tratamiento y el lado derecho de la gráfica el tratamiento control.

DESENLACE ARTICULACIONES INFLAMADAS

El tratamiento de acupuntura no afectó el promedio de número de articulaciones inflamadas. La tabla 20 y la figura 12 muestran los resultados de los ensayos clínicos y del metaanálisis.

Tabla 20. Efecto de la acupuntura en el control del número de articulaciones inflamadas. Bogotá 2011

Estudio	Tratamiento			Control			Peso	Diferencia estándar del promedio Modelo de efectos fijos, IC 95%
	PROM	SD	TOTAL	PROM	SD	TOTAL		
Zanette	10.0	6.0	20	12.0	8.0	20	62.5%	-0.28 [-0.90, 0.35]
Tam	4.0	2.3	12	3.5	1.3	12	37.5%	0.26 [-0.55, 1.06]
Total (95% CI)			32			32	100.0%	-0.08 [-0.57, 0.42]
Heterogeneidad: $\text{Chi}^2 = 1.07$, $\text{df} = 1$ ($P = 0.30$); $I^2 = 6\%$								
Test para el efecto global: $Z = 0.30$ ($P = 0.76$)								

PROM: Promedio, SD: Desviación estándar, IC: intervalo de confianza

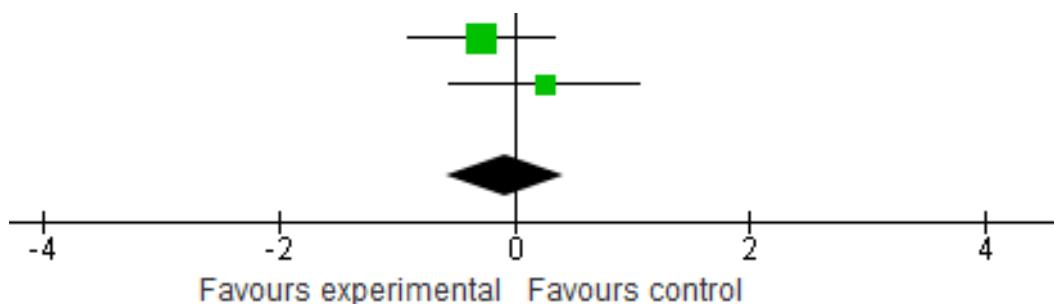


Figura 14. Estimación de la desviación estándar del promedio mediante modelo de efectos fijos e intervalos de confianza al 95%. Bogotá 2011

El centro verde significa el promedio y las barras el intervalo de confianza al 95%. El rombo negro es el resultado del metaanálisis. El lado izquierdo representa el beneficio para el grupo de tratamiento y el lado derecho de la gráfica el tratamiento control.

DESENLACE ARTICULACIONES SENSIBLES

El tratamiento con acupuntura no afectó el número de articulaciones sensibles. La tabla 21 y la figura 13 muestran los resultados de los ensayos clínicos y el metaanálisis.

Tabla 21. Efecto de la terapia con acupuntura en el control del número de articulaciones inflamadas. Bogotá 2011

Estudio	Tratamiento			Control			Peso	Diferencia estándar del promedio Modelo de efectos aleatorios, IC 95%
	PROM	SD	TOTAL	PROM	SD	TOTAL		
Zanette	27.0	21.0	20	26.0	18.0	20	64.9%	0.05 [-0.57, 0.67]
Tam	9.0	4.3	12	6.0	2.0	12	35.1%	0.86 [0.02, 1.71]
<hr/>								
Total (95% CI)			32			32	100.0%	0.34 [-0.16, 0.83]
Heterogeneidad: $\text{Chi}^2 = 2.32$, $\text{df} = 1$ ($P = 0.13$); $I^2 = 57\%$								
Test para el efecto global: $Z = 1.32$ ($P = 0.19$)								

PROM: Promedio, SD: desviación estándar, IC: intervalos de confianza

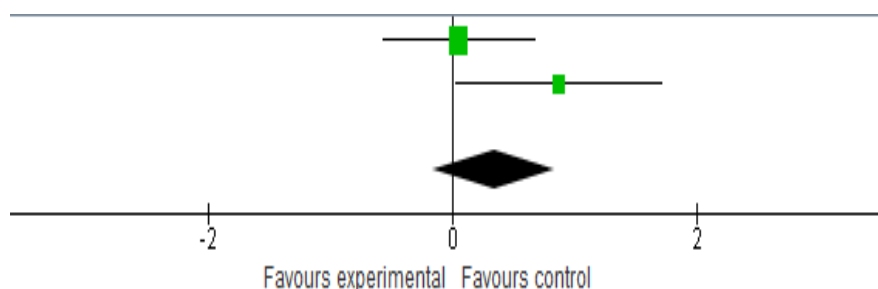


Figura 15. Estimación de la desviación estándar del promedio mediante modelo de efectos aleatorios e intervalos de confianza al 95%. Bogotá 2011

El centro verde significa el promedio y las barras el intervalo de confianza al 95%. El rombo negro es el resultado del metaanálisis. El lado izquierdo representa el beneficio para el grupo de tratamiento y el lado derecho de la gráfica el tratamiento control.

AURICULOTERAPIA VERSUS NO ACUPUNTURA

Un estudio comparó el efecto de la auriculoacupuntura contra terapia autogénica en el manejo de pacientes Artritis reumatoide (97). Se reporta una disminución significativa del dolor en ambos grupos de tratamiento a la tercera semana de seguimiento comparados con la puntuación del dolor al inicio del estudio. La puntuación en la escala análoga del dolor fue significativamente mejor en el grupo de electroauriculoacupuntura luego de la 4 semana de tratamiento comparado con el grupo que recibió la terapia autogénica.

Por otra parte la puntuación en el score de actividad de la enfermedad fue significativamente más bajo en el grupo que recibió la auriculoacupuntura.

En parámetros paraclínicos se reporta un beneficio para el tratamiento con electroauriculoacupuntura sobre los niveles de FNT-alfa (comparando los niveles del inicio con el final del tratamiento) y sobre los niveles de la VSG. No se reportaron diferencias significativas en la comparación entre grupos.

6.2.6 Análisis de sensibilidad

No se realizó dado que sólo un estudio era de alta calidad metodológica.

6.3 Estudios cuasiexperimentales

Se identificó un estudio cuasiexperimental que cumplió con los criterios de inclusión (96).

Tabla 22. *Características del estudio cuasiexperimental. Bogotá 2011.*

Características del diseño	Estudio cuasiexperimental de tipo antes y después
Tipos de participantes	Se incluyeron 23 pacientes con diagnóstico de AR por criterios de clasificación ACR con edades entre los 18 y 75 años.
Intervención	Acupuntura en puntos Corazón 8, estómago 36, riñón 10 y bazo 3. Las agujas permanecieron durante 20 minutos en los puntos, luego de sentir el deqi.
Desenlaces	Respuesta medida en escala ACR Puntuación de actividad de la enfermedad DAS28 Rigidez matinal
Resumen de resultados	11 (48%) pacientes lograron clasificarse como respondedores con escala ACR20 luego de 6 semanas de tratamiento. Hubo una mejoría significativa de la puntuación en el DAS28 Mejoría significativa en la intensidad del dolor y actividad global de la enfermedad medida por el clínico y por el paciente. Disminución significativa del número de articulaciones inflamadas pero no de la sensibilidad articular Mejoría significativa de la puntuación en la escala de calidad de vida SF-36

7. Discusión

Se realizó una revisión sistemática de la literatura con búsqueda intensiva en varias bases de datos y fuentes de información adicional tendiente a la identificación de los estudios en humanos en los cuales se evaluara el uso de la acupuntura en el manejo de personas con artritis reumatoide. En esta sección se discutirán los resultados y se hará un análisis de la aplicación del modelo de la medicina basada en la evidencia en medicina alternativa.

7.1 Caracterización de los estudios incluidos

Esta revisión sistemática identificó tres ensayos clínicos controlados y un estudio cuasi experimental que fueron incluidos. Una revisión previamente publicada incluyó dos ensayos clínicos, uno que utilizó acupuntura y otro electroacupuntura. En el ensayo en el cual se utilizó acupuntura no se reportaron diferencias significativas en el grupo experimental y control. En el estudio con electroacupuntura se evidenció una disminución significativa del dolor de rodilla comparado con el grupo placebo (100).

De los tres estudios incluidos en el grupo de ensayos clínicos, dos eran de muy baja calidad metodológica. Esto tiene importantes implicaciones para la interpretación de los resultados dado que la baja calidad metodológica del estudio hace necesario que la interpretación de los resultados obtenidos en el metaanálisis deba ser hecho con cautela (101).

Los resultados del metaanálisis no mostraron beneficios significativos para la terapia con acupuntura. Esto podría tener varias explicaciones. Una causa podría ser la baja calidad metodológica de los estudios, sin embargo, en el ensayo clínico de alta calidad tampoco se reportan beneficios significativos. Otra podría ser el bajo tamaño de la muestra que trabajaron los ensayos clínicos, en ninguno de ellos se especifica la realización de un cálculo del tamaño muestral y por tanto podrían no haber tenido el poder estadístico para hallar diferencias estadísticamente significativas. Otro inconveniente es que en el diseño de los ensayos no se tuvo en cuenta el diagnóstico desde la medicina tradicional china lo cual tiene implicaciones para el tipo de tratamiento de acupuntura a utilizar.

7.2 Existen mecanismos a través de los cuales la acupuntura podría ser útil en los casos de artritis reumatoide

La vía de señalización a través de la cual la acupuntura ejerce sus acciones en el cuerpo ha comenzado a ser estudiada. Se reconoce en la actualidad que la acupuntura activa las fibras sensitivas aferentes (de conducción rápida y lenta), modifica la expresión de factores de transcripción como el c-fos en el asta dorsal de la medula espinal y su información se transmite hasta el sistema límbico en el sistema nervioso central, desde allí se activan por lo menos dos acciones: aumento de la producción de las endorfinas y activación de los sistemas endógenos analgésicos como el sistema noradrenérgico inhibitor descendente (102).

En el sistema nervioso central, luego de la integración de la información sensitiva en la medula espinal, se activan con vías de comunicación: el tracto espinoparabraquial y el tracto espinotalámico. El primer tracto conecta el asta dorsal de la medula espinal con el núcleo parabraquial que se relaciona con áreas

cerebrales que codifican la emoción y el dolor. El segundo tracto conecta el asta dorsal con el tálamo que procesa información sensorial (103).

A través de un modelo experimental se evidenció que el bloqueo de la acción de los receptores opioides u utilizando prevenía la acción analgésica de la acupuntura, estos resultados evidenciaron la importancia de la activación del receptor u, probablemente mediada por las endorfinas, en los efectos fisiológicos producidos por la acupuntura. La liberación de los opioides mediada por la acupuntura se da por la activación sobre el núcleo arcuato (104). Estudios con electroacupuntura han mostrado también que se induce la liberación de la encefalina y la dinofirina, dos neuromoduladores relacionados con procesos de supervivencia neuronal y plasticidad sináptica (105).

En otro estudio se estableció que la activación de los receptores de adenosina A1 es necesaria para que se den los beneficios clínicos obtenidos en el tratamiento del dolor con acupuntura. La activación del punto de acupuntura produce la liberación de adenosina por los queratinocitos, conduciendo a la activación del receptor de adenosina en el axón sensitivo terminal (106).

La estimulación del nervio vago inhibe el desarrollo de inflamación en modelos en ratas inducidos por coadyuvante, la estimulación en el nervio de acetilcolina o sus agonistas reduce la aparición de la inflamación aguda (107). La acupuntura y auriculoacupuntura activan la vía colinérgica lo cual podría disminuir la respuesta inflamatoria en enfermedades reumáticas como la artritis (108).

La electroauriculoacupuntura tiene efectos antiinflamatorios en modelos de inflamación en ratas por su actividad para generar la activación de receptores muscarínicos periféricos. La aplicación de antagonistas del receptor muscarínico

impide que se presenten los efectos positivos de la acupuntura. Los antagonistas de los receptores opiodes, sin embargo, no tienen incidencia sobre los resultados obtenidos por la acupuntura (109).

En un modelo animal de artritis inducida por coadyuvante de Freund se estudio el efecto analgésico del uso de la electroacupuntura. La estimulación con la electroacupuntura inhibe la aparición de la hiperalgesia relacionada con la artritis y aumenta los niveles de expresión del RNAm de la neurotrofina 3 a nivel de la medula espinal. La inyección de antagonistas de la neurotrofina 3 atenuó de manera significativa los beneficios reportados con el tratamiento de electroacupuntura. La aplicación de los antagonistas disminuyó también el efecto inhibitor de la electroacupuntura sobre marcadores de inflamación como la IL-1B, IL-6 y FNT-alfa (110).

El tratamiento de electroacupuntura aplicado en los puntos estómago³⁶, vesícula biliar³⁹ y vejiga²³ disminuye de manera significativa el edema de patas, los marcadores de inflamación tisular y la pérdida de peso relacionada con la inflamación, en un modelo en ratas de artritis inducida por adyuvante. Estos hallazgos se relacionaron con un aumento de los niveles del péptido intestinal vasoactivo en el tejido sinovial y a su vez estos niveles se relacionaron negativamente con una disminución de la inflamación sinovial (111).

La moxibustión en el punto estómago 36 disminuyó de manera significativa la producción del oxido nítrico y la expresión del c-Fos y la Oxido nítrico sintasa inducible en un modelo de artritis inducida (112).

La inducción de artritis por coadyuvante de Freund produce la activación de la glia a nivel de la espina dorsal, estos hallazgos están relacionados con la inflamación

y dolor en la articulación. La estimulación de puntos de acupuntura con electroacupuntura suprime de manera significativa la activación de la glía en la medula espinal y los comportamientos relacionados con el dolor (113).

Se diseñó un modelo en ratas de artritis inducida por colágeno; la aplicación de electroacupuntura en el punto estómago 36 redujo la incidencia de la artritis y el aumento de IL-6, FNT-alfa, IFN-gamma y anticuerpos contra el colágeno. La electroacupuntura también redujo la formación de células CD69+/CD3E+ Y CD11A+/CD19+ en los nódulos linfáticos y la CD11B+/Gr1+ en las rodillas. La electroacupuntura fue más efectiva en sus efectos antiinflamatorios, antiartríticos e inmunoreguladores que la aplicación de las agujas (aunque también fue efectiva). Estos resultados sugieren que la electroacupuntura podría ser más eficiente que la acupuntura en el control de la artritis (114).

El tratamiento con electroacupuntura disminuye la afinidad de lo glicoconjugados articulares en modelos de artritis inducida en ratas. La alteración en la matriz extracelular tiene a su vez implicaciones para la formación de agregados inflamatorios y la señalización celular del sistema inmunológico contribuyendo, por esta vía, a la disminución de la artritis (115).

Se realizó un estudio prospectivo en seis pacientes con artritis reumatodíe para explorar el efecto que tiene el tratamiento de acupuntura sobre indicadores clínicos y paraclínicos de dolor e inflamación. La acupuntura mejoró me manera significativa la puntuación en la escala análoga visual, índice de movimiento articular y la puntuación en la escala de evaluación de salud; sin embargo no se afectaron los niveles de la VSG, proteína c reactiva y volumen de inflamación articular medido por tomografía por emisión de positrones (116).

La aplicación de la electroacupuntura en pacientes con artritis reumatoide disminuye los niveles en sangre y líquido sinovial del FNT-a y del VEGF (factor de crecimiento vascular derivado del endotelio) (117).

Estos hallazgos, en resumen, establecen un marco conceptual que hacen plausible el uso de la acupuntura en los casos de artritis reumatoide. El criterio de plausibilidad biológica es uno de los criterios de causalidad descritos previamente por Bradford Hill y que son válidos para el pensamiento causal en la medicina moderna (118).

7.3 Aplicación de la medicina basada en la evidencia en la evaluación de la efectividad de la acupuntura

La aplicación de las técnicas de la medicina basada en la evidencia para las diferentes variantes de la medicina alternativa y complementaria ya ha comenzado. En ese sentido se ha creado ya un campo de trabajo en el área en la colaboración Cochrane-insignia de la aplicación de la medicina basada en la evidencia- (119) y se han desarrollado más de 150 ensayos clínicos que evalúan diversas variedades de la medicina alternativa encontrados a través de la base de datos pubmed del NIH de los Estados Unidos.

El uso de la medicina alternativa y complementaria ha aumentado en los últimos años hasta el punto en que cerca del 40% de las personas en Estados Unidos la utilizan o la han utilizado (120). Esto ha hecho necesaria la evaluación de estos sistemas médicos a través de técnicas convencionales en el mundo occidental como lo es la medicina basada en la evidencia (121). Sin embargo las diferencias en el abordaje que se da desde la medicina alternativa, los sistemas diagnósticos y el tratamiento difieren con respecto a los de la medicina occidental convencional haciendo más complejo el proceso de inserción con los métodos de investigación basados en la evidencia (122).

En el caso puntual de la acupuntura y medicina tradicional china algunos problemas que deben ser resueltos son la no concordancia, en muchos casos, de los diagnósticos (por ejemplo para la artritis reumatoide existen en medicina china cuatro diagnósticos posibles), los puntos de aplicación del tratamiento (en acupuntura se escogen según el cuadro de cada individuo) y la duración de los esquemas de manejo, sin perder la esencia del diseño de los ensayos clínicos en los cuales se trata de generalizar los resultados, cegar a los participantes del estudio y medir con técnicas estadísticas los resultados.

7.4 Implicaciones de los resultados de esta revisión

La ausencia de beneficios significativos encontrados con el análisis estadístico y cualitativo de los estudios incluidos no necesariamente significa que el tratamiento con acupuntura no sea útil en el manejo de personas que tienen artritis reumatoide. Como se discutió previamente estos resultados pueden tener varias causas.

Dada la evidencia disponible en el momento no es posible asumir un juicio de valor (positivo o negativo) sobre la efectividad del tratamiento de acupuntura en el manejo de personas con artritis reumatoide.

8 Conclusiones y recomendaciones

Se identificaron tres ensayos clínicos y un estudio cuasi experimental en el cual se evalúa el efecto de la acupuntura en el manejo de la artritis reumatoide.

Dos de los estudios son de baja calidad metodológica y uno de alta. Los estudios son de pequeño tamaño muestral.

No se encontró evidencia sobre la efectividad del tratamiento con acupuntura en el manejo de la artritis reumatoide sobre desenlaces clínicos y paraclínicos.

No puede tomarse un juicio de valor sobre la efectividad o no efectividad del tratamiento de acupuntura en los casos de artritis reumatoide dados los pocos estudios encontrados y la baja calidad de los mismos.

Deben desarrollarse ensayos clínicos de alta calidad metodológica, controlados con placebos de acupuntura y que tengan en cuenta la medicación antirreumática.

A. Anexo: Escala de calidad metodológica JADAD

¿El estudio fue descrito como aleatorizado?	Si__	No__
¿Se describe el método para generar la aleatorización y este método es adecuado?	Si__	No__
¿El estudio es doble ciego?	Si__	No__
¿Se describe el método de cegamiento y este método es adecuado?	Si__	No__
¿Existió una descripción de las pérdidas y retiros del estudio?	Si__	No__

B. Anexo: STRICTA 2010. Analisis de la racionalidad del tratamiento con acupuntura acuerdo con su contenido

Item	Detalle
1. Racionalidad de la acupuntura	1a) Estilo de acupuntura (medicina tradicional china, japonesa, coreana, occidental, cinco elementos, auriculoacupuntura, etc)
	1b) Razonamiento del tratamiento proveído teniendo en cuenta el contexto historico, fuentes bibliográficas o método de concenso.
	1c) Variaciones en el tratamiento
2. Detalles de la punción	2a) Numero de inserciones de aguja por sesión y sujeto (promedio y rango)
	2b) Nombres y localización de los puntos
	2c) Profundidad de la inserción, basados en una unidad de medición específica
	2d) Respuesta obtenida (por ejemplo contracción muscular)
	2e) Estimulación de la aguja (manual, electrica)
	2f) Tiempo de retención de la aguja
	2g) Tipo de aguja (diametro, largo y material)
3. Régimen de tratamiento	3a) Número de sesiones
	3b) Frecuencia y duración de las sesiones

4. Otros componentes del tratamiento	4a) Detalles de otras intervenciones utilizadas en el grupo de acupuntura (por ejemplo moxibustion, hierbas, ejercicio)
	4b) Contexto del tratamiento, incluyendo instrucciones a los terapeutas, información y explicación a los pacientes
5. Antecedentes del practicante	5) Descripción de los acupunturistas participantes (calificación y afiliación profesional, años de práctica)
6. Intervenciones control	6a) Racionalidad del control en el contexto de la pregunta de investigación
	6b) Descripción precisa del control. Si es un control similar a la acupuntura deben describirse los ítems 1 a 3

Bibliografía

1. Storey GO, Comer M, Scott DL. Chronic arthritis before 1876: early British cases suggesting rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994; 53(9): 557-60.
2. Sangha O, Epidemiology of rheumatic diseases. *Rheumatology* 2000; 39 (2): 3-12.
3. Iglesias-Gamarra A, Quintana G, Restrepo JF. Prehistoria, historia y arte de la Reumatología I. *Revista Colombiana de Reumatología* 2006; 13(1): 21-47.
4. Abello Banfi M. Epidemiología e impacto de la artritis reumatoide. *Revista Colombiana de reumatología* 2000; 7 (2): 82-88.
5. Vinnaccia S, Cadena J, Juárez F, Contreras F, Anaya JM. Relaciones entre variables sociodemográficas, incapacidad funcional, dolor y desesperanza aprendida en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide. *International J Clin Health Psychol* 2004; 4 (1): 91-103.
6. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010. 376 (9746): 1094-1108.
7. Olsen NJ, Stein CM, New Drugs for Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2004. 350:2167.
8. Goldbach-Mansky R, Lipsky PE. New concepts in the treatment of rheumatoid arthritis. *Annu Rev Med* 2003; 54: 197-216.
9. Pineda-Tamayo R, Arcila G, Restrepo P, Anaya JM. Impact of cardiovascular illness on hospitalization costs in patients with rheumatoid arthritis. *Biomedica* 2004; 24: 366-374.
10. Cooper NJ. Economic burden of rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology* 2000; 39: 28-33.
11. Hardware B, Lacey A, Acupuncture and other alternative therapies in rheumatoid arthritis. *Prof Nurse*, 2002. 17(7): p. 437-9.
12. Wang C, de Pablo P, Chen X, Schmid C, McAlindon T., Acupuncture for pain relief in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis Rheum*, 2008. 59(9): p. 1249-56.

13. Lee H, Lee JY, Kim YJ, Kim S, Yin C, Khil JH, et al. Acupuncture for symptom management of rheumatoid arthritis: a pilot study. *Clin Rheumatol* 2008; 27(5): 641-645.
14. Lee MS, Shin BC, Ernst E., Acupuncture for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology* 2008; 47(12): 1747-1753.
15. Tam LS, Leung PC, Li TK, Zhang L, Li EK, Acupuncture in the treatment of rheumatoid arthritis: a double-blind controlled pilot study. *BMC Complement Altern Med* 2007; 7: 35.
16. Casimiro L, Barnsley L, Brosseau L, Milne S, Robinson VA, Tugwell P, Wells G. Acupuncture and electroacupuncture for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 Oct 19;(4):CD003788, 2005.
17. Linde K, Vickers A, Hondras M, ter Riet G, Thormählen J, Berman B, Melchart D, Systematic reviews of complementary therapies - an annotated bibliography. Part 1: acupuncture. *BMC Complement Altern Med* 2001;1:3.
18. Salt E, Frazier SK. Adherence to disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a narrative review of the literature. *Orthop Nurs* 2010; 29 (4): 260-275.
19. de Achaval S, Suarez-Almazor ME. Treatment adherence to disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Int J Clin Rheumatol* 2010; 5 (3): 313-326.
20. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol* 2009; 62 (10): 1006-1012.
21. Revisiones sistemáticas 2010. Disponible desde URL <http://www.fisterra.com/guias2/fmc/rss.asp> (Consultada el 4 de abril del 2011).
22. Clark HD, Wells GA, Huët C, McAlister FA, Salmi LR, Fergusson D, Laupacis A. Assessing the quality of randomized trials: reliability of the Jadad scale. *Control Clin Trials* 1999; 20 (5): 448-452.
23. Chalmers TC, Smith H Jr, Blackburn B, Silverman B, Schroeder B, Reitman D, Ambroz A. A method for assessing the quality of a randomized control trial. *Control Clin Trials* 1981; 2 (1): 31-49.
24. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.

25. MacPherson H, Altman DG, Hammerschlag R, Li Y, Wu T, White A, et al. Revised STAndards for Reporting Interventions in Clinical Trials of Acupuncture (STRICTA): extending the CONSORT statement. *Acupunct Med* 2010; 28 (2): 83-93.
26. Fisterra. Las revisiones sistemáticas, niveles de evidencia y grados de recomendación. 2010. Disponible desde URL <http://www.fisterra.com/mbe/investiga/metaanalisis/RSyMetaanalisis.asp#etapas> (Consultada el 27 de marzo del 2011).
27. Best Practice. Evidence Based Practice Information Sheets for Health Professionals. Disponible desde URL http://www.isciii.es/htdocs/redes/investen/pdf/jb/2001_Sup1.pdf (Consultada el 20 de marzo del 2011).
28. Kirkham JJ, Dwan KM, Altman DG, Gamble C, Dodd S, Smyth R, et al. The impact of outcome reporting bias in randomised controlled trials on a cohort of systematic reviews. *BMJ* 2010; 340: c365.
29. Smith HR Rheumatoid Arthritis 2009. Disponible desde URL <http://emedicine.medscape.com/article/331715-overview> (Consultada el 26 de octubre del 2010).
30. Lipsky PE. Rheumatoid Arthritis. En Brawnwald (ED) Harrison's Principles of Internal Medicine. 2005, New York: McGraw-Hill. Páginas 2166-2175.
31. Centers for Disease Control and Prevention. Rheumatoid arthritis. Disponible desde URL <http://www.cdc.gov/arthritis/basics/rheumatoid.htm> (Consultada el 11 de noviembre del 2010).
32. John SWJ. Genetic epidemiology. Approaches to the genetic analysis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2001; 3 (4): 216-220.
33. Van der Helm-van Mil AH, Huizinga TW. Advances in the genetics of rheumatoid arthritis point to subclassification into distinct disease subsets. *Arthritis Res Ther* 2008; 10 (2): 205.
34. Kurreeman FA, Padyukov L, Marques RB, Schrodi SJ, Seddighzadeh M, Stoeken-Rijsbergen G, et al. A candidate gene approach identifies the TRAF1/C5 region as a risk factor for rheumatoid arthritis. *PLoS Med* 2007; 4 (9): e278.
35. Bhardwaj N, Hodtsev AS, Nisanian A, Kabak S, Friedman SM, Cole BC, et al. Human T-cell responses to Mycoplasma arthritis-derived superantigen. *Infect Immun* 1994; 62 (1): 135-144.
36. Costenbader KH, Karlson EW. Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis: is there a link?. *Arthritis Res Ther* 2006; 8 (1): 204.

37. Balandraud N, Roudier J, Roudier C. Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2004; 3 (5): 362-367.
38. Tamm A, Ziegler T, Lautenschlager I, Nikkari S, Möttönen T, Luukkainen R, et al. Detection of cytomegalovirus DNA in cells from synovial fluid and peripheral blood of patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993; 20(9): 1489-1493.
39. Hitchon CA, Chandad F, Ferucci ED, Willemze A, Ioan-Facsinay A, van der Woude D, et al. Antibodies to porphyromonas gingivalis are associated with anticitrullinated protein antibodies in patients with rheumatoid arthritis and their relatives. *J Rheumatol* 2010; 37 (6): 1105-1112.
40. Wegner N, Lundberg K, Kinloch A, Fisher B, Malmström V, Feldmann M, et al. Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. *Immunol Rev* 2010; 233 (1): 34-54.
41. Lundberg K, Wegner N, Yucel-Lindberg T, Venables PJ. Periodontitis in RA-the citrullinated enolase connection. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6 (12): 727-730.
42. Albano SA, Santana-Sahagun E, Weisman MH. Cigarette smoking and rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2001; 31 (3): 146-159.
43. Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M, Pedersen BV, Wiik A, Wohlfahrt J, et al. Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Res Ther* 2006; 8 (4): R133.
44. Liao KP, Alfredsson L, Karlson EW. Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21 (3): 279-283.
45. Mohammed FF, Smookler DS, Khokha R. Metalloproteinases, inflammation, and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: ii43-7.
46. Hitchon CA, El-Gabalawy HS. Oxidation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2004; 6 (6): 265-278.
47. Firestein GS, Budd RC, Harris DH, Kelley's Textbook of Rheumatology. 8 ed. 2004.
48. Young A, Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21 (5): 907-27.
49. García-Patos V, Rheumatoid nodule. *Semin Cutan Med Surg*, 2007. 26(2): p. 100-7.
50. Arnold C, The management of rheumatoid nodules. *Am J Orthop* 1996; 25 (10): 706-8.

51. Turesson C, Matteson EL., Vasculitis in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21 (1): 35-40.
52. Leslie KO, Trahan S, Gruden J. Pulmonary pathology of the rheumatic diseases. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28 (4): 369-378.
53. Bouchaud-Chabot A, Lioté F. Cervical spine involvement in rheumatoid arthritis. A review. *Joint Bone Spine* 2002; 69 (2): 141-154.
54. Harper SL, Foster CS. The ocular manifestations of rheumatoid disease. *Int Ophthalmol Clin* 1998; 38 (1): 1-19.
55. Balint GP, Balint PV. Felty's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; 18 (5): 631-45.
56. Dequeker J, Maenaut K, Verwilghen J, Westhovens R. Osteoporosis in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13: S21-6.
57. Haugeberg G, Ø.R., Kvien TK. Effects of rheumatoid arthritis on bone. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15 (4): 469-75.
58. Egerer K, Feist E, Burmester GR. The serological diagnosis of rheumatoid arthritis: antibodies to citrullinated antigens. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106 (10): 159-63.
59. Pruijn GJ, Wiik A, van Venrooij WJ. The use of citrullinated peptides and proteins for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2010; 12 (1): 203.
60. Uysal H, Nandakumar KS, Kessel C, Haag S, Carlsen S, Burkhardt H, et al. Antibodies to citrullinated proteins: molecular interactions and arthritogenicity. *Immunol Rev* 2010; 233 (1): 9-33.
61. Whiting PF, Smidt N, Sterne JA, Harbord R, Burton A, Burke M, et al. Systematic review: accuracy of anti-citrullinated Peptide antibodies for diagnosing rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2010; 152 (7): 456-464.
62. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31 (3): 315-24.
63. Banal F, Dougados M, Combescure C, Gossec L. Sensitivity and specificity of the American College of Rheumatology 1987 criteria for the diagnosis of rheumatoid arthritis according to disease duration: a systematic literature review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 (7): 1184-91.
64. Mateos JL. Selective inhibitors of cyclooxygenase-2 (COX-2), celecoxib and parecoxib: a systematic review. *Drugs Today* 2010; 46: 1-25.
65. Morand EF. Corticosteroids in the treatment of rheumatologic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 1998; 10(3): 179-83.

66. Simon LS. DMARDs in the treatment of rheumatoid arthritis: current agents and future developments. *Int J Clin Pract* 2000; 54 (4): 243-9.
67. Esdaile JM. More thoughts about antimalarials: should one prescribe chloroquine? *J Rheumatol* 1999; 26 (9): 1868.
68. Kean WF, Kean IR. Clinical pharmacology of gold. *Inflammopharmacology* 2008; 16 (3): 112-25.
69. Suarez-Almazor ME, Spooner C, Belseck E. Penicillamine for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2000. (2):CD001460.
70. Plosker GL, Croom KF. Sulfasalazine: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs* 2005; 65 (13): 1825-45.
71. Weinblatt ME, Reda D, Henderson W, Giobbie-Hurder A, Williams D, Diani A, et al. Sulfasalazine treatment for rheumatoid arthritis: a metaanalysis of 15 randomized trials. *J Rheumatol* 1999; 26 (10): 2123-30.
72. Chan ES, Cronstein BN. Methotrexate—how does it really work? *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6 (3): 175-178.
73. Behrens F, Koehm M, Burkhardt H. Update 2011: leflunomide in rheumatoid arthritis - strengths and weaknesses. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23 (3): 282-7.
74. Suarez-Almazor ME, Spooner C, Belseck E. Azathioprine for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(4) 2000. CD001461.
75. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Cyclophosphamide for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* , 2000. 4(CD001157.).
76. Case JP. Old and new drugs used in rheumatoid arthritis: a historical perspective. Part 2: the newer drugs and drug strategies. *Am J Ther* 2001; 8 (3): 163-79.
77. Velez H, Rojas W, Borrero R, Restrepo J., *Reumatología. Fundamentos de Medicina.* 6 ed. 2005: Corporación para Investigaciones Biológicas.
78. Feldmann M, Maini RN. Anti-TNF alpha therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Annu Rev Immunol* 2001; 19: 163-96.
79. Simsek I. TNF inhibitors - new and old agents for rheumatoid arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2010; 68 (3): 204-10.
80. Wiens A, Correr CJ, Venson R, Grochocki MC, Otuki MF, Pontarolo R. A meta-analysis of the efficacy and safety of using infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2009; 28 (12): 1365-73.

81. Wiens A, Correr CJ, Venson R, Otuki MF, Pontarolo R. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of adalimumab for treating rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2010; 30 (8): 1063-70.
82. Sibilía J, Gottenberg JE, Mariette X. Rituximab: a new therapeutic alternative in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2008; 75 (5): 526-32.
83. Zhang P, Li J, Han Y, Yu XW, Qin L. Traditional Chinese medicine in the treatment of rheumatoid arthritis: a general review. *Rheumatol Int* 2010; 30 (6): 713-8.
84. Maciocia Giovanni. *The Practice of Chinese Medicine*, Churchill Livingstone. 1994. p. 561-604.
85. Kawakita K, Shinbara H, Imai K, Fukuda F, Yano T, Kuriyama K. How do acupuncture and moxibustion act? Focusing on the progress in Japanese acupuncture research. *J Pharmacol Sci* 2006; 100: 443-459.
86. Zhao ZQ. Neural mechanism underlying acupuncture analgesia. *Prog Neurobiol* 2008; 85: 335-375.
87. Han JS. Acupuncture: neuropeptide release produced by electrical stimulation of different frequencies. *Neuroscience* 2003; 26: 17-22.
88. Goldman N, Chen M, Fujita T, Xu Q, Peng W, Liu W, et al. Adenosine A1 receptors mediate local anti-nociceptive effects of acupuncture. *Nat Neurosci* 2010; 13 (7): 883-889.
89. Cabioglu MT, Cetin BE. Acupuncture and immunomodulation. *Am J Chin Med* 2008; 36 (1): 25-36.
90. Chung WY, Zhang HQ, Zhang SP. Peripheral muscarinic receptors mediate the anti-inflammatory effects of auricular acupuncture. *Chin Med* 2011; 6 (1): 3.
91. Choi DC, Lee JY, Moon YJ, Kim SW, Oh TH, Yune TY. Acupuncture-mediated inhibition of inflammation facilitates significant functional recovery after spinal cord injury. *Neurobiol Dis* 2010; 39 (3): 272-282.
92. He TF, Yang WJ, Zhang SH, Zhang CY, Li LB, Chen YF. Electroacupuncture inhibits inflammation reaction by upregulating vasoactive intestinal Peptide in rats with adjuvant-induced arthritis. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011; 2011 pii: 290489.
93. Jadad AR, Moore RA, Carrol D, Jenkinson C., Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clin Trials* 1996;17:1-12
94. MacPherson H, Altman DG, Hammerschlag R, Youping L, Taixiang W, White A, Moher D. Revised STandards for Reporting Interventions in

- Clinical Trials of Acupuncture (STRICTA): Extending the CONSORT Statement. *PLoS Med* 2010; 7(6): e1000261.
95. Ernst E. Complementary and alternative medicine between evidence and absurdity. *Perp Biol Med* 2009; 52 (2): 289-303.
96. Lee H, Lee JY, Kim YJ, Kim S, Yin C, Khil JH, et al. Acupuncture for symptom management of rheumatoid arthritis: a pilot study. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 641-645.
97. Bernateck M, Becker M, Schwake C, Hoy L, Passie T, Parlesak A, et al. Adjuvant auricular electroacupuncture and autogenic training in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Forsch Komplementmed* 2008; 15: 187-193.
98. Zanette Sde A, Born IG, Brenol JC, Xavier RM. A pilot study of acupuncture as adjunctive treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2008; 27 (5): 627-635.
99. Tam LS, Leung PC, Li TK, Zhang L, Li EK. Acupuncture in the treatment of rheumatoid arthritis: a double-blind controlled pilot study. *BMC COMplement Altern Med* 2007; 7: 35.
100. Casimiro L, Barnsley L, Brosseau L, Milne S, Welch V, Tugwell P, Wells GA. Acupuncture and electroacupuncture for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No.: CD003788. DOI: 10.1002/14651858.CD003788.pub2.
101. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponible desde URL <http://www.cochrane-handbook.org> (consultada el 10 de julio del 2011)
102. Kawakita K, Shinbara H, Imai K, Fukuda F, Yano T, Kuriyama K. How do acupuncture and moxibustion act? Focusing on the progress in japanese acupuncture research. *J Pharmacol Sci* 2006; 100: 443-459.
103. Zhao ZQ. Neural mechanism underlying acupuncture analgesia. *Prog Neurobiol* 2008; 85: 335-375.
104. Clement-Jones V, McLoughlin L, Corder R, Lowry PJ, Besser GM, Rees LH, Wen HL. Increased beta-endorphin but not met-enkephalin levels in human cerebrospinal fluid after acupuncture for recurrent pain. *Lancet* 1980; 2: 946-949.
105. Han JS. Acupuncture: neuropeptide release produced by electrical stimulation of different frequencies. *Neuroscience* 2003; 26: 17-22

106. Goldman N, Chen M, Fujita T, Xu Q, Peng W, Liu W, et al. Adenosine A1 receptors mediate local anti-nociceptive effects of acupuncture. *Nat Neurosci* 2010; 13 (7): 883-889.
107. Borovikova LV, Ivanova S, Nardi D, Zhang M, Yang H, Ombrellino M, Tracey KJ. Role of vagus nerve signaling in CNI-1493-mediated suppression of acute inflammation. *Auton Neurosci* 2000; 85: 141-147.
108. Gao XY, Zhang SP, Zhu B, Zhang HQ. Investigation of specificity of auricular acupuncture points in regulation of autonomic function in anesthetized rats. *Auton Neurosci* 2008; 138:50-56.
109. Chung WY, Zhang HQ, Zhang SP. Peripheral muscarinic receptors mediate the anti-inflammatory effects of auricular acupuncture. *Chinese Med* 2011; 6: 3.
110. Mi WL, Mao-Ying QL, Wang XW, Li X, Yang CJ, Jiang JW, et al. Involvement of Spinal Neurotrophin-3 in Electroacupuncture Analgesia and Inhibition of Spinal Glial Activation in Rat Model of Monoarthritis. *J Pain* 2011. En prensa.
111. He TF, Yang WJ, Zhang SH, Zhang CY, Li LB, Chen YF. Electroacupuncture inhibits inflammation reaction by upregulating vasoactive intestinal Peptide in rats with adjuvant-induced arthritis. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011; 2011 pii: 290489.
112. Kim JH, Kim HK, Park YI, Sohn IC, Choi DO, Kim MS, et al. Moxibustion at ST36 alleviates pain in complete Freund's adjuvant-induced arthritic rats. *Am J Chin Med* 2006; 34 (1): 57-67.
113. Sun S, Cao H, Han M, Li TT, Zhao ZQ, Zhang YQ. Evidence for suppression of electroacupuncture on spinal glial activation and behavioral hypersensitivity in a rat model of monoarthritis. *Brain Res Bull* 2008; 75 (1): 83-93.
114. Yim YK, Lee H, Hong KE, Kim YI, Lee BR, Son CG, et al. Electroacupuncture at acupoint ST36 reduces inflammation and regulates immune activity in Collagen-Induced Arthritic Mice. *Evid Based Complement Alternat Med* 2007; 4 (1): 51-57.
115. Park IB, Ahn CB, Choi BT. Effects of electroacupuncture with different frequencies on the glycoconjugate alterations in articular cartilage in the ankle joints of complete Freund's adjuvant-injected rats. *Am J Chin Med* 2006; 34 (3): 417-426.
116. Sato M, Inubushi M, Shiga T, Hirata K, Okamoto S, Kamibayashi T, et al. Therapeutic effects of acupuncture in patients with rheumatoid

- arthritis: a prospective study using (18)F-FDG-PET. *Ann Nucl Med* 2009; 23 (3): 311-316.
117. Ouyang BS, Gao J, Che JL, Zhang Y, Li J, Yang HZ, et al. Effect of electro-acupuncture on tumor necrosis factor- α and vascular endothelial growth factor in peripheral blood and joint synovia of patients with rheumatoid arthritis. *Chin J Integr Med* 2011; 17 (7): 505-509.
118. Hill AB. The environment and disease: association or causation?. *Proc R SocMed* 1965; 58: 295-300.
119. The cochrane collaboration. Cochrane CAM field. Disponible desde URL: http://www.compmed.umm.edu/cochrane_about.asp (consultada el 12 de julio del 2011)
120. Eisenberg DM, David RB, Ettner SL, Appel S, Wilkey S, Van Rompay M, et al. Trends in alternative medicine use in the United States. *JAMA* 1998; 280: 1569-75.
121. Wetzel MS, Eisenberg DM, Kaptchuk TJ. Courses involving complementary and alternative medicine in US medical schools. *JAMA* 1998; 280: 784-786.
122. Ernst E, Cohen MH, Stone. Ethical problems arising in evidence based complementary and alternative medicine. *J Med Ethics* 2004; 30: 156-159.