

Artritis reumatoide: criterios diagnósticos y actualización terapéutica

Coordinadores: Dr. Gabriel Maciel, Dr. Jorge Menoni

Introducción

Dra. Marianella Maiche

Asistente de Clínica Médica "1". Facultad de Medicina. UdelaR.
Hospital Maciel. Montevideo.

La artritis reumatoidea (AR) es una enfermedad articular inflamatoria, crónica, de curso progresivo, que compromete no solo a las articulaciones sino también a otros órganos y sistemas produciendo discapacidad, disminución de la calidad de vida y aumento de la morbimortalidad.

La capacidad funcional es el principal predictor de muerte. Otras causas que determinan disminución de la esperanza de vida son: enfermedad cardiovascular, infecciones y neoplasias malignas.

Es una enfermedad de distribución universal, cuya prevalencia oscila en el 1 % de la población adulta, siendo más frecuente en mujeres que en hombres. ⁽¹⁾

La etiología continua siendo desconocida y en los últimos años se han postulado nuevas hipótesis, que plantean que el inicio de la inflamación sinovial puede estar mediada por mecanismos no antígenos específicos de la inmunidad innata, que posteriormente derivarían en una respuesta autoinmune de la inmunidad adaptativa, con producción de citoquinas inflamatorias las cuales tienen un rol patogénico fundamental y son hoy la base de las nuevas terapias biológicas. ⁽²⁾

Las manifestaciones clínicas pueden ser variadas, desde el clásico cuadro poliarticular, hasta formas oligo o monoarticulares agudas o crónicas. Otras formas de presentación incluyen el compromiso sistémico.

El diagnóstico se basa en criterios clínicos, radiológicos y humorales propuestos por el Colegio Americano de Reumatología (ACR).

El tratamiento debe ser precoz, iniciándose en los primeros 3 meses del diagnóstico. En ningún caso está justificado esperar a cumplir con los criterios de la ACR, recordando que una poliartritis que se prolonga por más de 12 a 14 semanas tiene alta probabilidad de ser persistente ⁽³⁾ Debe además ser enérgico e individualizado y estar basado en cuestionarios que evalúen la actividad de la enfermedad (ACR 20-50-70), la capacidad funcional del paciente (HAQ) y los elementos pronósticos de la enfermedad. ⁽³⁻⁴⁾

En los últimos años hemos asistido a un cambio radical en las bases y objetivos del mismo, pasando del uso de los AINE para calmar el dolor al uso de los fármacos modificadores de enfermedad (FAME) y finalmente a los agentes biológicos: anti factor de necrosis tumoral (TNF): infliximab, etanercept y adalimumab, anti interleukina 1 (anakinra),

deplecionantes de los linfocitos B (rituximab) y moduladores de la activación de linfocitos T (abatecept).

El objetivo actual del tratamiento debe ser lograr la remisión completa de la enfermedad deteniendo la aparición de erosiones óseas y secuelas, todo lo cual determina menores costos económicos, aumento de la calidad de vida y disminución de la morbimortalidad de estos pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Rodriguez V, Caliz R. III Actualización del Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre terapia biológica en la artritis reumatoide. *Reumatol. Clinic.* 2006;Supl 2:S52-9
2. Garcia de Vicuña R, Garcia Ortiz A. Artritis Reumatoide. *Medicine* 2005;9(28):1805-1814
3. Sanchez Atrio AI, Perez Gomez A, Cuende Quintana E, Turrion Nieves A. Aspectos actuales y perspectivas de futuro en el tratamiento de la artritis reumatoide. *Medicine*, 2006;9(69);4436-4442
4. O Dell JR. Therapeutic Strategies for Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2591-602
5. Olsen NJ, Stein MC. New Drugs for Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2167-79

Diagnóstico precoz de la artritis reumatoidea

Dra. Paula López

Residente de Clínica Médica "1". Facultad de Medicina. UdelaR.
Hospital Maciel. Montevideo.

Dra. Estela Calvelo

Residente de Clínica Médica "1". Facultad de Medicina. UdelaR.
Hospital Maciel. Montevideo.

Dr. Jorge Menoni

Asistente de Clínica Médica "1". Facultad de Medicina. UdelaR.
Hospital Maciel. Montevideo.

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica de etiología desconocida caracterizada por un proceso inflamatorio crónico que afecta principalmente a las articulaciones diartrodiales. La persistencia de la respuesta inflamatoria conduce a la destrucción progresiva de las articulaciones comprometidas ocasionando incapacidad funcional.⁽¹⁾

Afecta entre el 0,5 y el 1% de la población^(2,3) siendo 3 veces más frecuente en el sexo femenino.⁽⁴⁾ Se manifiesta principalmente entre la cuarta y sexta década de la vida.⁽⁴⁾

Es la principal causa de incapacidad potencialmente tratable del mundo occidental.

Alrededor del 30 al 40% de los pacientes presenta incapacidad laboral a los 5 años del diagnóstico y más del 50% sufre discapacidad grave a los 10 años de enfermedad.^(5,6)

Entre el 15% y el 20% de los pacientes requerirán artroplastia por destrucción articular en un plazo de 5 años.⁽⁷⁾

La discapacidad producida por la enfermedad conduce a la pérdida de empleo en población activa; esto junto a los gastos ocasionados por el tratamiento explica el elevado costo económico de la AR.

En España hasta un 5% de todas las incapacidades laborales permanentes se deben directamente a la AR.⁽⁸⁾ Al costo económico se agrega la repercusión social estimándose que la prevalencia de depresión entre los pacientes con AR oscila entre el 14% y el 43%.⁽⁹⁾

El diagnóstico de AR en general se realiza tardíamente dado que el daño estructural ya está presente. Los fenómenos inmunológicos preceden en años a las manifestaciones clínicas, siendo posible encontrar factor reumatoideo positivo en pacientes asintomáticos.

La ecografía articular evidencia sinovitis en articulaciones clínicamente normales lo que indica que el proceso inflamatorio se inicia previo a la clínica.

Se concluye que es necesario el diagnóstico precoz de la enfermedad para la instauración temprana de tratamiento con el objetivo de disminuir el proceso inflamatorio y evitar el daño estructural de las articulaciones. La actuación en esta fase de la enfermedad se denomina ventana de la oportunidad.⁽¹⁰⁾

Criterios de clasificación Colegio Americano de Reumatología para el diagnóstico de artritis reumatoide

En la práctica es difícil diagnosticar la AR en las fases iniciales ya que suele tener un comienzo insidioso y prolongado. Los criterios del American College of Rheumatology (ACR) son criterios de clasificación (Tabla 1), utilizándose para la inclusión de pacientes en estudios clínicos y epidemiológicos. Los pacientes que cumplen estos criterios presentan una AR avanzada.⁽¹⁾

Tabla 1. Criterios de clasificación de AR de ACR 1987

1.- Rigidez matutina	Rigidez matutina articular que dura al menos 1 hora
2.- Artritis de 3 o más grupos articulares	Al menos 3 grupos articulares deben estar inflamados simultáneamente y ser objetivados por un médico. Los 14 grupos articulares son: interfalángicas proximales, metacarpofalángicas, muñecas, codos, rodillas, tobillos y metatarsofalángicas
3.- Artritis de articulaciones de las manos	Al menos una articulación de las manos debe estar inflamada (carpo, metacarpofalángicas, interfalángicas proximales)
4.- Artritis simétrica	Afectación simultánea del mismo grupo articular (definido en el criterio 2) en ambos lados del cuerpo
5.- Nódulos reumatoides	Nódulos subcutáneos en prominencias óseas, superficies de extensión o en zonas junta-articulares observados por un médico
6.- Factor reumatoide en suero	Presencia de valores elevados de factor reumatoide por cualquier método con un resultado en controles inferior al 5%
7.- Alteraciones radiológicas	Alteraciones radiológicas típicas de artritis reumatoide en radiografías posteroanteriores de las manos. Debe existir erosión u osteoporosis junta-articular clara y definida en articulaciones afectadas

Los criterios de clasificación del ACR incluyen elementos clínicos, como se observa en los cinco primeros criterios, y parámetros paraclínicos, correspondientes a los dos últimos.

Los primeros cuatro criterios clínicos tienen elevada sensibilidad pero baja especificidad para el diagnóstico de AR de reciente comienzo, dado que la probabilidad de que estén presentes en pacientes con artritis diferente a la AR, como la artritis psoriásica o la asociada al lupus eritematoso sistémico, es alta.

Los nódulos reumatoides y las alteraciones radiológicas aparecen al menos un año después del comienzo de los síntomas, por lo que tienen muy baja sensibilidad en las fases iniciales de la enfermedad.⁽¹¹⁾

Se concluye que los criterios de clasificación del ACR para la AR no deben utilizarse con fines diagnósticos dado que no son de utilidad para identificar la enfermedad en un estadio temprano.⁽¹⁰⁾

Definición de artritis reumatoide de reciente comienzo

El diagnóstico precoz de la AR es fundamental para mejorar el pronóstico funcional y vital del paciente. Sin embargo, en etapas iniciales, la AR puede ser indistinguible de otras artritis como artritis psoriásica, post viral, indiferenciada o espondiloartropatías.

La artritis de reciente comienzo puede ser autolimitada o persistente. La artritis de curso persistente puede clasificarse en erosiva o no erosiva.

Visser y cols.^(1,10,12) han publicado criterios para estimar la probabilidad de que los pacientes con artritis de reciente comienzo desarrollen una enfermedad autolimitada, persistente no erosiva, o persistente destructiva. Orientan a una enfermedad persistente erosiva los siguientes:

- 1) duración de los síntomas en la primera visita;
- 2) rigidez matutina mayor o igual a una 1 hora;
- 3) artritis de 3 o más articulaciones;
- 4) dolor a la compresión lateral de las articulaciones metatarsofalángicas;
- 5) presencia de FR;
- 6) presencia de anticuerpos anti-CCP;
- 7) erosiones radiográficas en manos o pies.

Se describe que ante una poliartritis inflamatoria de comienzo reciente orientan a una enfermedad persistente los siguientes elementos: duración de los síntomas durante más de 12 semanas, compromiso de la articulación metacarpofalángica e interfalángica proximal, factor reumatoideo positivo (FR), velocidad de eritrosedimentación (VES) elevada, anticuerpos antipeptidos citrulinados cíclicos positivos (anti-CCP), y sexo femenino.⁽¹⁾

La presencia de artritis de reciente comienzo persistente erosiva obliga a plantear una posible artritis reumatoide, iniciando medidas terapéuticas.

En base a una clasificación estrictamente temporal se entiende por AR muy temprana la presencia de enfermedad durante un período menor a 3 meses, temprana cuando es inferior a 1 año, tardía cuando la enfermedad se extiende de 1 a 5 años, y AR muy tardía si la misma tiene más de 5 años.⁽¹⁾

En todo paciente que presenta una artritis de reciente comienzo es necesario identificar elementos que orienten a una artritis reumatoide temprana como causa de la misma. Entre ellos se encuentran la afectación articular simétrica y el compromiso de pequeñas articulaciones de

manos y, principalmente de pies.^(6,13) Sin embargo, en algunos pacientes, la AR puede debutar con compromiso articular asimétrico. Hasta en un 10% de los casos esta enfermedad se presenta como monoartritis de una articulación grande.

En general el inicio de la AR es insidioso. Un cambio ligero y precoz es el desarrollo de atrofia muscular alrededor de las articulaciones afectadas lo que disminuye la fuerza.

Las manifestaciones extra articulares son poco frecuentes en la AR de reciente comienzo.⁽¹³⁾

Factor reumatoideo

El factor reumatoideo se define como la presencia de anticuerpos dirigidos contra la porción Fc de las inmunoglobulinas. Si bien la mayoría son de tipo IgM también pueden ser IgA e IgG.

Está presente en el 70% a 85% de los pacientes con AR y puede preceder a la aparición de las manifestaciones clínicas. No es específico de esta enfermedad, pudiendo encontrarse en pacientes con artritis de otras etiologías, en algunas infecciones como la endocarditis, e incluso en personas sanas.

Títulos de 25 UI/ml o mayor como valor de corte, aumentan la especificidad, siendo pequeño el sacrificio de la sensibilidad.⁽¹³⁾

En la AR de reciente comienzo el factor reumatoideo tiene valor pronóstico más que diagnóstico, siendo un predictor de la progresión del daño articular evidenciado radiológicamente.⁽⁵⁾

Anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados

Los anticuerpos anti-CCP son autoanticuerpos que reaccionan contra un determinante antigénico de péptidos citrulinados. Habitualmente las células apoptóticas son removidas de los tejidos al ser fagocitadas por los macrófagos. Dado que la citrulinación es un proceso que ocurre en células apoptóticas, la remoción de dichas células impide la acumulación de péptidos citrulinados a nivel tisular. Sin embargo, el incremento de la actividad inflamatoria, como sucede en la AR, determina un aumento de la apoptosis celular y la alteración de los mecanismos normales de eliminación de dichas células. Esto conduce a la acumulación de péptidos citrulinados a nivel tisular. La presencia de antígenos citrulinados no siempre se asocia a la síntesis de anticuerpos anti-CCP, existiendo factores genéticos que predisponen a su expresión.^(1,14)

Los anticuerpos anti-CCP tienen una especificidad del 95 a 99% para el diagnóstico de AR.^(1,14) Están presentes solamente en el 1% a 3% de las personas sanas. Su sensibilidad es similar a la del FR, alrededor de 70 a 75%. El 40% de los pacientes con AR y FR negativo tienen anticuerpos anti-CCP positivos, lo que aumenta su valor diagnóstico. Dado su elevada especificidad son de gran utilidad para el diagnóstico temprano de la AR, principalmente si se asocia factor reumatoideo positivo, proteína C reactiva elevada y la presencia de edema articular.⁽¹⁵⁾ Pueden preceder la aparición de la enfermedad durante años al igual que el FR. Tienen valor pronóstico, observándose mayor progresión del daño articular a nivel radiológico en pacientes con anticuerpos anti-CCP.^(1,3)

DIAGNÓSTICO POR IMAGEN

Radiología convencional

Las radiografías de manos y pies son útiles en el diagnóstico de AR. Se debe valorar la presencia de erosiones en las márgenes articulares, en la zona de inserción de la cápsula articular, y la disminución del espacio articular. Aunque estas alteraciones son más frecuentes en la AR pueden encontrarse también en pacientes con otras artropatías como artritis psoriásica, indiferenciada, y espondiloartropatía. La descalcificación como característica aislada tiene baja fiabilidad en el diagnóstico de AR.⁽¹⁷⁾

Durante el primer año de enfermedad aproximadamente el 15% de los pacientes con AR presentan erosiones radiológicas. La incidencia de estas lesiones aumenta en forma lineal, alcanzando el 24% a los 2 años de enfermedad.⁽¹⁷⁾

La presencia de las lesiones radiológicas descritas indica daño estructural y, por tanto, una AR avanzada, no siendo adecuadas para el diagnóstico precoz de la enfermedad.⁽¹⁶⁾

Estas alteraciones se asocian además a un peor pronóstico funcional.

Ultrasonografía musculoesquelética y resonancia magnética (RM)

El 70% de los pacientes con AR de reciente comienzo presentan radiografías normales en el momento de la presentación clínica. Este hecho obliga a la búsqueda de nuevas técnicas de imagen para el diagnóstico precoz de la AR, capaces de valorar las estructuras óseas y articulares y también las partes blandas y membrana sinovial. Entre estas técnicas diagnósticas se encuentra la ultrasonografía musculoesquelética y la resonancia magnética.⁽¹⁸⁾

Ultrasonografía musculoesquelética. Técnica adecuada para evidenciar lesiones tempranas a nivel articular y de la membrana sinovial permitiendo el diagnóstico precoz de la AR. A nivel óseo identifica erosiones pequeñas, no evidentes la radiológicamente.^(16,18)

Detecta sinovitis de articulaciones clínicamente normales, modificando la cantidad de articulaciones comprometidas con respecto a la valoración clínica del paciente.

Es además una técnica adecuada para el seguimiento evolutivo de las lesiones articulares y de partes blandas.

Resonancia magnética. Es el método más precoz, sensible y específico para la detección de inflamación y erosiones. Su utilización en la práctica clínica es limitada dado el tiempo que lleva realizar la exploración de las articulaciones comprometidas o posiblemente afectadas.

Se ha estimado que puede detectar hasta 7 veces más erosiones que la radiografía.⁽¹⁶⁾

Cerca de un 45% de los pacientes con artritis de 4 meses de evolución presentan erosiones visualizadas en la RM no detectadas por la radiografía. La presencia de erosiones en la RM no detectadas radiológicamente predice la aparición de dichas lesiones en la radiografía a los 24 meses.⁽¹⁸⁾ Por este motivo la RM es de utilidad para el diagnóstico de AR de reciente comienzo. La presencia de erosiones en la RM es relativamente específica de AR, observándose ocasionalmente en personas sanas.

A nivel de las partes blandas, la RM permite detectar sinovitis y perisinovitis en articulaciones clínicamente normales. La presencia de edema óseo anuncia el desarrollo de erosiones. Permite valorar la extensión lesional y el pronóstico funcional del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Atzeni F, Sarzi-Puttini P. Artrite reumatoide all'esordio. *Reumatismo* 2007;59(2):100-117
2. Harris E. Manifestaciones Clínicas de la Artritis Reumatoidea, Kelly y cols. *Tratado de Reumatología* 2006, 7ª edición, cap. 66 (1053-1088).
3. www.ser.es/guías de actualización en la práctica clínica / Guipcar 2007.
4. Alcalde M, Blanco S, et al. Nuevas perspectivas en el tratamiento de la artritis reumatoide. *Farm Hosp.* 2003; 27(6):360-370
5. Scott DL, Pugno K, et al. The links between joint damage and disability in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000;39(2):122-132.
6. Young A. Artritis reumatoide de reciente comienzo. *Rheumatic Disease Clinic of North America* 2005;7(4): 557-574
7. Eberhardt KB, Fex E. Functional impairment and disability in early rheumatoid arthritis development over 5 years. *J Rheumatol* 1995; 22(6):1037-1042.
8. Carmona L, Ballina J, et al. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis* 2001; 60(11):1040-1045.
9. Pincus T, Callahan LF. The 'side effects' of rheumatoid arthritis: joint destruction, disability and early mortality. *Br J Rheumatol* 1993; 32 Suppl 1:28-37.
10. Quinn M, Cox S. La evidencia para una intervención precoz. *Rheumatic Disease Clinic of North America.* 2005;7(4): 485-497
11. Saraux A, Berthelot JM, et al. Ability of the American College of Rheumatology 1987 criteria to predict rheumatoid arthritis in patients with early arthritis and classification of these patients two years later. *Arthritis Rheum* 2001; 44(11):2485-2491.
12. Visser H, Vos K, et al. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46(2):357-365.
13. Hitchon C, Peschken C, et al. Artritis indiferenciada de reciente comienzo. *Rheumatic Disease Clinic of North America* 2005;7(4): 511-539.
14. Van Venrooij W, Zendman A. Anti-CCP2 antibodies; an overside and prospective of the diagnosis abilities of this serological marker for early rheumatoid arthritis. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2008;34:36-39
15. Yamane T, Hashiramoto A, et al. Easy and accurate diagnosis of rheumatoid arthritis using anti-cyclic citrullinates peptide 2 antibody, swollen joint count, and C reactive protein/rheumatoid factor. *The Journal of Rheumatology* 2008; 35:414-420
16. Retos para el diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide en América Latina. Caballero-Urbe. 2006
17. Boonen A. Radiología convencional en la artritis de reciente comienzo. *Rheumatic Disease Clinic of North America* 2005;7(4):575-589.
18. Keen H, Brown A, et al. RM y ultrasonografía musculoesquelética como instrumentos diagnósticos en la artritis de reciente comienzo. *Rheumatic Disease Clinic of North America* 2005;7(4): 591-603.

Tratamiento de la artritis reumatoide

Dra. Rosario Taroco

Residente de Clínica Médica "1". Facultad de Medicina. UdelaR. Hospital Maciel. Montevideo.

Dr. Alejandro Fernández

Residente de Clínica Médica "1". Facultad de Medicina. UdelaR. Hospital Maciel. Montevideo.

Dr. Gabriel Maciel

Profesor Adjunto de Clínica Médica "1". Facultad de Medicina. UdelaR. Hospital Maciel. Montevideo.

Dra. Sandra Consani

Ex Asistente de Clínica Médica "1". Facultad de Medicina. UdelaR. Hospital Maciel. Montevideo.

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad potencialmente invalidante.

Su diagnóstico temprano permite una intervención terapéutica precoz que ha demostrado cambiar el curso evolutivo de la enfermedad.^{3,18,19,21} El tratamiento debe ser individualizado siguiendo una estrategia terapéutica adecuada (Tabla I). Debe definirse el tratamiento de la enfermedad y del empuje (leve, moderado y severo), y saber dentro de estas dos situaciones concretas cuales son los criterios para decidir la introducción de un fármaco, su asociación o el cambio de un fármaco por otro.

Existe evidencia contundente de la precocidad del daño en la AR. Las erosiones óseas y el estrechamiento de los espacios interarticulares se desarrollan principalmente en los primeros dos años de la enfermedad, en particular en los primeros meses del desarrollo de la enfermedad. El 40% de los pacientes presentan erosiones a los 6 meses, 30% al momento del diagnóstico y por resonancia nuclear magnética se detecta edema óseo, lesión precursora de la erosión ósea, a las cuatro semanas del inicio de la inflamación. La mayoría de los autores recomiendan que ante un paciente con poliartritis simétrica en más de tres áreas articulares, durante al menos seis semanas, se justifica el tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME).^(2,8,14,16) En estudios de artritis inflamatorias tempranas los criterios de clasificación de la ACR son pobremente sensibles sobre todo en los dos primeros años de la enfermedad. Es por esto que no debemos esperar a que estos se cumplan para pensar en el diagnóstico.⁽³³⁾

Tabla I. Estrategias terapéuticas

Regular el control del peso, la PA, el tabaquismo y el consumo de OH
Inicio temprano de los FAME
Regular la progresión de la enfermedad
Iniciar primero tratamiento con MTX o con leflunomida si el MTX está contraindicado
Luego combinar terapias
Utilizar AINEs para mejorar los síntomas
Usar corticoides a bajas dosis para disminuir la sinoviositis y el daño articular.
Monitorizar de cerca enfermedades asociadas
Control de los FRCV tradicionales

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Se basa en educar al paciente acerca de su enfermedad y que este tome un rol activo en su tratamiento. Se aconseja abandono del hábito tabáquico, así como el consumo excesivo de alcohol dada la potencial hepatotoxicidad de los fármacos ha emplear.^(1,18,21,26,27)

Parte de la estrategia terapéutica es el control del de peso corporal y la PA. Se recomienda realizar una dieta rica en fibras, frutas verduras, legumbres y grasas poli-insaturadas. Se aconseja un descanso nocturno de por lo menos 8 horas, con períodos breves de reposo durante el día.

Es fundamental la realización de ejercicios como caminar o nadar, que evita la atrofia muscular, mejora la calidad de vida, además de los beneficios a nivel cardiovascular dado el desarrollo precoz de lesiones ateromatosas en estos pacientes.⁽³³⁾ Esta es una característica ampliamente demostrada en la AR y otras enfermedades inflamatorias sistémicas.^(18,28,29)

El reposo absoluto sólo se indica en empujes con compromiso poliarticular severo y/o presencia de manifestaciones extra articulares graves.¹⁸ Es aquí donde es fundamental la utilización de férulas en posición de función. En general se recurre a procedimientos quirúrgicos cuando la enfermedad llega a fases avanzadas. La artroplastia mejora la función articular y alivia el dolor. Se realizan más frecuentemente en caderas y rodillas, aunque también se usan en hombros. Otros procedimientos que se efectúan son: artrodesis, sinovectomía, resección de cabezas de metatarsianos, etc.

Es deseable que con las estrategias terapéuticas actuales basadas en un diagnóstico precoz no sea necesario recurrir a estos tratamientos.⁽²¹⁾

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

ANALGÉSICOS y ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Se emplean por períodos de breve duración, hasta el control sintomático. No modifican la evolución de la enfermedad, pero mejora la performance del enfermo en momentos de actividad significativa y por tanto su calidad de vida.⁽²¹⁾ Su uso nocturno disminuye el envaramiento matinal.⁽²¹⁾ Se deben administrar junto a protectores gástricos.^(10,15,18,21)

CORTICOIDES

Su utilidad está dada por el rápido alivio sintomático al inicio del tratamiento, mientras actúan los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME), el control de los empujes y según algunos autores a dosis bajas (7.5 mg día de prednisona) podrían retrasar la progresión de la enfermedad. Puede ser aconsejable entonces utilizarlos en forma permanente durante los dos primeros años.^{1,5,8,15,18} La dosis ha emplear varía según la severidad del empuje, desde 0.25 mg/kg/día de prednisona en empujes leves hasta 1.0 mg/kg/día en empujes severos valorándose en estos últimos la asociación con ciclofosfamida.^{9,10}

Una vez controlados los síntomas de actividad de la enfermedad deben suspenderse progresivamente ya que el fundamento de su administración es su acción

antiinflamatoria. Son de especial utilidad en dos situaciones: 1) el embarazo ya que no tiene efectos adversos para el feto y 2) en la AR del anciano donde por sí solos son capaces de controlar los síntomas a bajas dosis.²¹ En casos de artritis refractaria localizada se pueden emplear en forma de infiltraciones intra-articulares. Si éstas fracasan se puede recurrir a la sinovectomía química con radiofármacos como itrio y renio.

Dentro de sus efectos adversos, ampliamente conocidos, queremos destacar: 1) la osteoporosis, muy importante en estos pacientes que suman otros factores de riesgo para su desarrollo (inmovilidad, menopausia, uso de otros fármacos, etc.), y 2) a nivel gastrointestinal se ha observado que si bien por sí mismos no incrementan el riesgo de sangrados digestivos, sí potencian los efectos gastroerosivos de los AINEs por lo que al administrarse juntos se ha de realizar una enérgica protección gástrica.⁽⁶⁾

FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD (FAME)

Estos fármacos pueden disminuir la progresión del daño estructural incluso en pacientes sin mejoría sintomática.⁽¹⁴⁾ Si están indicados deben iniciarse precozmente, preferiblemente en los primeros 3 meses de iniciada la enfermedad con el fin de mejorar el pronóstico.^(18,32) Para algunos autores el retraso en el inicio de éstos fármacos en 4-9 meses puede conducir a resultados subóptimos.⁽²⁰⁾

METOTREXATE (MTX)

Es la droga de elección para iniciar el tratamiento de la enfermedad siempre que no existan contraindicaciones.¹⁵ Tiene eficacia demostrada con relativa baja toxicidad. Disminuye la inflamación articular y el daño radiológico. Es un antimetabolito de las purinas, análogo estructural del ácido fólico que inhibe la actividad de la dihidrofoloreductasa deteniendo así la síntesis de purinas. Tiene además acción antiinflamatoria.^(11,20)

Su latencia de acción es de 1-2 meses. Se considera falta de respuesta a 6 meses de tratamiento con ascensos escalonado y llegando a dosis máximas.^{1,18} La dosis de inicio es de 7.5-10 mg/sem. hasta 20-25 mg/sem. Se debe asociar a ácido fólico 5-10 mg/ semanales que deben indicarse 24 horas luego de la última dosis de MTX.⁽¹¹⁾

Los efectos adversos más importantes son: gastrointestinales(60%), sobre todo intolerancia digestiva alta, que puede resolverse espaciando las dosis o utilizando la vía s/c o i/m. Puede dar además anemia megalobástica, úlceras orales, alopecia, incremento o desarrollo de nódulos reumatoideos (nodulosis) y oligospermia. Los efectos adversos más graves son: la supresión medular (leucopenia, trombocitopenia), hepatotoxicidad (fibrosis e insuficiencia hepática) y efectos pulmonares (neumonitis por hipersensibilidad, fibrosis intersticial, bronquiolititis obliterante, edema pulmonar no cardiogénico).^(1,11,20)

Debemos contar con un hemograma completo, perfil hepático, creatinina sérica y albuminemia, serología para VHB y C, VIH y RX de tórax, antes de iniciar el tratamiento. Los primeros deben repetirse luego de 15 días de iniciado el tratamiento o haber aumentado la dosis. Los controles se realizarán luego cada 4-8 semanas. La hepatotoxicidad es infrecuente cuando existe una adecuado monitoreo. La neumonitis se desarrolla típicamente en forma temprana luego del inicio del tratamiento y se caracteriza por disnea,

tos y fiebre. Debe suspenderse inmediatamente y definitivamente el fármaco y considerar el uso de corticoides.

Está *contraindicado* en pacientes con: hepatopatía, consumo de alcohol, creatinemia mayor a 2 mg/dl y el embarazo. Se debe tener precauciones en el diabético porque puede aumentar la glicemia.

SULFASALAZINA (SSZ)

Es un fármaco de primera línea en múltiples centros. Es eficaz en prevenir el daño estructural. Tiene efecto antiinflamatorio. Algunos sugieren que puede tener una eficacia similar al MTX. Pertenece al grupo farmacológico de las sulfonamidas poco absorbibles que son análogos competitivos del PABA (ácido para-aminobenzoico). A nivel intestinal la sulfasalazina es desdoblada por bacterias intestinales en: 1) la sulfapiridina, responsable de los efectos tóxicos, se absorbe y excreta por la orina y 2) el 5-aminosalicílico, este último es el compuesto eficaz en las enteritis inflamatorias. Puede iniciarse una dosis de 1,5 g/día hasta 2-3 gr/día. Son necesarios 3 meses de tratamiento para valorar su efectividad o fracaso terapéutico. Es específicamente útil cuando hay actividad inflamatoria digestiva. Su administración es segura durante el embarazo. Se han observado algunos efectos sobre el recién nacido durante la lactancia.^(16, 33) Sus *efectos secundarios* más frecuentes son gastrointestinales y los más graves son la toxicidad medular y hepatotoxicidad. Por ello debe monitorizarse con hemograma y perfil hepático.

LEFLUNOMIDA

Puede ser utilizado como fármaco de primera línea. Posee actividad antiinflamatoria e inmunomoduladora. Su eficacia es similar a la del MTX y a la de la SSZ.^(11, 16, 20) Es un fármaco de primera línea y la principal alternativa al metotrexate. Puede usarse combinado con el MTX. En cuanto al mecanismo de acción inhibe la síntesis de pirimidinas, lo cual lleva a una reducción de los linfocitos T activados. Bloquea la actividad del NFkB el cual regula la expresión de genes implicados en el proceso inflamatorio. Tiene un rápido inicio de acción.^(11, 16, 20) Se realiza una dosis carga de 100 mg /día por 3 días continuando con una dosis de mantenimiento de 20 mg /día. En caso de intolerancia o para disminuir efectos adversos o cuando se usa asociado a MTX se puede reducir la dosis a 10 mg/día. Sin dosis carga tarda 2 meses en alcanzar niveles estables en sangre.^(3, 11) Dentro de los efectos adversos encontramos: diarrea (33,5%), hipertensión arterial (11%), alopecia (10,5%), elevación de transaminasas hepáticas en un 5% de los casos en monoterapia, que de asociarse con MTX asciende a más de un 50%; lo cual ha de tenerse en cuenta antes de efectuar dicha combinación.^(1, 16, 22)

HIDROXICLOROQUINA

Es un antipalúdico con demostrados efectos inmunomoduladores, antiinflamatorios, fotoprotectores, mejora el perfil lipídico, acción antitrombótica, entre otras. Está indicado para el control de los síntomas articulares durante el empuje leve a moderado y para el control de los síntomas de la enfermedad a largo plazo. La dosis diaria es de 400 mg día en 1-2 tomas. Su latencia de acción es de 2-3 semanas. Los efectos adversos descritos son los gastrointestinales (anorexia, dolor abdominal, diarrea,

vómitos), molestias musculoesqueléticas, síndrome pseudogripal, Se destaca la necesidad de revisiones oftalmológicas periódicas ya que puede dar lugar a retinopatía con pérdida de la visión (0.1%).⁽¹²⁾ Hoy en día dado baja prevalencia de esta complicación muchos cuestionan la necesidad de realizar control oftalmológico previo al inicio del fármaco

TERAPIAS BIOLÓGICAS (TB)

Se definen como el conjunto de tratamientos que se fundamentan en la administración exógena de diversas moléculas propias de la biología celular con el objetivo de interactuar en el proceso de la enfermedad.⁽¹³⁾ Neutralizan citoquinas que juegan un papel primordial en el proceso inflamatorio y por lo tanto el daño articular. Sus efectos incluyen: mejoría de síntomas y signos, disminución del daño o la progresión del mismo a nivel articular y determinan una mejoría funcional.^(1, 5) A medida que se avanza en el estudio de estos fármacos se pone en evidencia que su utilización en fases precoces de la enfermedad mejora el pronóstico de los pacientes. Según algunos autores es el grupo de fármacos con mayor capacidad para alterar el curso de la enfermedad.

Fármacos Anti-TNF (Factor de necrosis tumoral):

Su empleo se fundamenta en el reconocido papel que juega ésta citoquina en la patogenia de la AR. Actualmente se cuenta con dos anticuerpos monoclonales anti-TNF (infliximab y adalimumab) y con una proteína de fusión contra el receptor soluble del TNF (etanercept). No existe superioridad de uno sobre otro fármaco. Pacientes que no han respondido a un determinado anti TNF pueden responder a otro. Su combinación con MTX ha demostrado mejorar la progresión radiológica. Se suspenderá su administración ante la presencia de efectos tóxicos o de no presentar respuesta eficaz luego de 3-6 meses del comienzo de su uso.^(3, 5, 17) Antes de emplear éstos agentes se debe descartar cualquier infección en curso, también infección tuberculosa latente

La profilaxis de esta enfermedad, cuando esté indicada, debe comenzar un mes previo a la terapia con anti TNF.⁽¹⁹⁾ Si el paciente cursó enfermedad tuberculosa y se tiene la constancia de su curación con tratamiento completo se pueden iniciar las terapias biológicas.

Están *contraindicados* en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) moderada a severa por la posibilidad de agravación de la misma, en caso de ICC leve se ha de vigilar estrictamente su uso. Como *efecto adverso* se ha descrito casos de enfermedad desmielinizante por lo que deben suspenderse ante síntomas compatibles.^(3, 16)

El **Infliximab** es un anticuerpo monoclonal quimérico, 75% humano y 25% murino. Se une al TNF alfa soluble y al expresado en la membrana. Su combinación con MTX mejora su eficacia, su farmacocinética y reduce su inmunogenicidad con una menor producción de anticuerpos anti-infliximab los cuales aumentan el clearance de éste anti TNF.²⁴ La dosis es de 3-10mg/kg por vía intravenosa en 2 horas las semanas: 0, 2 y 6; luego cada 8 semanas. De no obtener beneficios se podrá aumentar la dosis o acortar el intervalo de administración para aumentar su eficacia.⁽⁶⁾ Dentro de los *efectos adversos* destacan: generación de anticuerpos anti-infliximab, ANA, anti DNA ds, si bien la presencia de manifestaciones de lupus es excepcional,

agravación de insuficiencia cardíaca, cefalea, hipotensión, fiebre, etc.^(18,24)

El **Etanercept** es una proteína recombinante, de fusión dimerica soluble y de origen exclusivamente humano.⁽¹³⁾ Se une al TNF expresado en la membrana celular. La dosis administrada es de 25 mg subcutáneo 2 veces/semana o 50 mg s.c una vez por semana

El **Adalimumab**: Es un anticuerpo monoclonal anti IgG1. Tiene como principal efecto adverso la aparición de infecciones, frente a las cuales debe suspenderse el fármaco. Su dosis es 40 mg subcutáneos cada 15 días.⁽²⁵⁾

Otros agentes biológicos:

1. **Anakinra** Es menos eficaz que los anti TNF.⁽³⁾ Se indica en pacientes que no responden o no toleran MTX, leflunomida ni antagonistas del TNF.⁽¹⁹⁾ (Dosis: 100 mg subcutáneo/día.) Su principal efecto adverso es la reacción local en el sitio de inyección, aumenta además el riesgo de infecciones. No se recomienda su combinación con agentes anti TNF dada la alta incidencia de infecciones graves.^(4,8)
2. **Abatacept** Es una proteína quimérica integrada por el receptor CTLA-4 (expresado en los linfocitos T activados) y la fracción Fc de IgG 1. Su acción terapéutica está determinada por evitar la activación de los linfocitos T al inicio de la respuesta inmune. Sólo ha demostrado eficacia en AR refractarias.^(3,14)
3. **Rituximab** Es un anticuerpo monoclonal anti CD 20, disminuyendo así el número de linfocitos B. Sólo ha demostrado eficacia en un bajo porcentaje de pacientes con AR, particularmente en casos de AR severa y refractaria a otros tratamientos.^(3,14,23) Sus principales efectos secundarios son: hipotensión, fiebre, pancitopenia, etc.⁽²³⁾

INMUNOSUPRESORES

La **azatioprina** y la **ciclofosfamida** se usan cuando aparecen complicaciones extra articulares severas. La azatioprina se emplea en AR con manifestaciones extra articulares como la enfermedad intersticial del pulmón o la vasculitis, en la AR refractaria y/o como ahorrador de corticoides. Su dosis es de 50-100 mg/día (dosis máxima: 2.5mg/kg/día). Sus efectos secundarios más frecuentemente descritos son: leucopenia, trombocitopenia, intolerancia digestiva. Es segura durante el embarazo.⁽¹¹⁾

La **Ciclofosfamida** es un potente inmunosupresor, su empleo en la AR se halla restringido a la presencia de manifestaciones extraarticulares severas como vasculitis con compromiso sistémico (vasculitis reumatoidea).^(10,21) La dosis es de 2 mg/kg/día v/o o en pulsos i/v.

La **ciclosporina** es una alternativa en AR resistente a los FAME. Se utilizan en las mismas situaciones mencionadas para los 2 fármacos anteriores. Las dosis van desde 2.5 a 3.0 mg/kg/día. Sus principales efectos adversos son: hipertensión arterial y nefrotoxicidad.

ESTRATEGIA TERAPEUTICA

Primero debe establecerse un diagnóstico precoz, caracterizar la enfermedad valorando la actividad y el daño establecido; debe también establecerse el pronóstico. Es fundamental educar al paciente para que conozca su enfermedad. Los objetivos del tratamiento y sus estrategias se enumeran en los Tablas II y III.

Tabla II. Objetivos terapéuticos

Conseguir la remisión de la enfermedad
Obtener el mayor control de la actividad
Disminuir la inflamación
Retrasar y/o detener las lesiones articulares
Alivio sintomático
Preservar la capacidad funcional
Mantener la capacidad laboral
Disminuir la morbimortalidad

Tabla III. Criterios de remisión de la AR.

1. Rigidez matinal ausente o menor a 15 minutos.
2. Ausencia de astenia.
3. Ausencia de dolor articular.
4. Ausencia de dolor articular al examen
5. Ausencia de inflamación de partes blandas periarticulares y de tenosinovitis.
6. VES menor a 30 mm en mujeres y menor a 20 en hombres.
Remisión completa: presencia de 5 de éstos criterios durante al menos 2 meses.

Los tres fármacos de primera línea que pueden ser utilizados solos para el control de la enfermedad de base son: MTX, leflunomida y SSZ. Esos tres fármacos se encuentran disponibles en nuestro país.

Para valorar la respuesta terapéutica debe usarse índices de actividad estandarizados que permitan luego objetivamente medir la respuesta (Ej: DAS 28, SF36, Hoja de seguimiento que evalúa: escala visual analógica del dolor, número de articulaciones tumefactas y dolorosas, evaluación general de la enfermedad por médico y paciente, HAQ, VES, PCR).

Debe iniciarse un FAME durante al menos tres meses y comenzar concomitantemente con AINEs y bajas dosis de corticoides para controlar la actividad de la enfermedad. El FAME de elección para el inicio del tratamiento es el MTX. Seguiremos de cerca al paciente y si hay disminución de la actividad de la enfermedad con remisión se continuará con MTX. En caso de no obtenerse la respuesta deseada debe plantearse el inicio de otro FAME (leflunomida o SSZ) o la adición de un nuevo FAME al tratamiento previo (leflunomida o SSZ). Los pacientes que no recibieron inicialmente MTX deben recibirlo si no tiene contraindicaciones. Se podrá intentar con otro FAME distinto al recibido en monoterapia o combinar 2 FAME de inicio o en forma sucesiva. En el caso de los pacientes con una respuesta subóptima al MTX a dosis plenas deben combinarse terapias, usar otro FAME o usar agentes biológicos. En la evolución una vez controlada la enfermedad podrá suspenderse alguno de los FAME introducidos. La combinación de los distintos FAME aumenta la eficacia terapéutica.^(9,20)

Por lo tanto:

- En el caso de enfermedad leve pueden usarse AINEs e hidroclicloroquina para el control sintomático y de la enfermedad de base.

- En el caso de una enfermedad moderada pueden usarse AINEs y corticoides para el control sintomático y MTX solo o con otros FAME.
- En la enfermedad severa puede llegar a ser necesario combinar 3 FAME e incluso recurrir a terapias biológicas desde el inicio.

Las terapias biológicas están disponibles en nuestro medio pero son altamente costosas.

Están indicadas en : 1) pacientes que no responden a los FAME, luego de 3-6 meses, habiendo alcanzado dosis máximas, luego de tratamiento combinado con al menos 2 FAME (que debe incluir MTX, SSZ o leflunomida) y 2) pacientes con contraindicaciones formales para FAME.^(2,18)

Antes de asumir que el paciente presenta una artritis refractaria al tratamiento se ha de verificar si se está realizando correctamente el mismo, debiéndose descartar además asociaciones lesionales frecuentes tales como: hipotiroidismo, fibromialgia, depresión, anemia, etc.^(18,31)

A pesar de lo expuesto anteriormente queremos resaltar que estas son guías y que el tratamiento debe ser individual teniendo en cuenta las características especiales de cada paciente en cuanto a tolerancia a los fármacos, efectos farmacológicos adversos, otros fármacos que deba recibir por otros motivos y que sumen toxicidad en el mismo órgano, la respuesta clínica, la presencia de comorbilidades, etc.

MEDIDAS COMPLEMENTARIAS

- **Profilaxis de la osteoporosis:** el riesgo de osteoporosis corticoidea se vincula más a la dosis diaria que a la dosis acumulada.⁽⁶⁾ Deben administrarse calcio, vitamina D y alendronato en aquellos pacientes que reciban corticoides por más de 6 semanas.
- Dadas las características epidemiológicas de nuestro país en lo relativo a *Micobacterium tuberculosis*, los pacientes inmunodeprimidos farmacológicamente o que presenten otros tipos de inmunodepresión asociada deben realizarse PPD para definir si requieren profilaxis con isoniácida. Esto es independientemente del agente inmunosupresor que reciban. Para esto se realizará prueba de Mantoux; si PPD es positivo (induración mayor o igual a 5 mm) a las 48-72 horas; así como tras un primer PPD negativo con una segunda prueba a las 2 semanas (booster) positiva, en ambos casos se considera infección latente, teniendo indicación de quimioprofilaxis (ésta recomendación es válida para vacunados).^(3,19) La profilaxis se llevará a cabo con isoniácida 5 mg/kg/día (dosis máxima 300 mg/día) durante 9 meses (según algunos autores pautas de 6 meses son menos eficaces).

BIBLIOGRAFÍA

- Lipsky P. Artritis reumatoide. Branwald E, Fauci A, Kasper D, Hauseres S, Longo D, Jameson J. Harrison principios de medicina interna. 16ª edición. México: Mc Graw-Hill interamericana.2005.(301):2166-2175.
- Loza E, Calvo J, del Canto F, Alarcón GS. Artritis reumatoide. En Ramos M, García Carrasco M, Rosas Gómez de Salazar J, Calvo J, Font J. Enfermedades autoinmunes sistémicas y reumatológicas. Madrid: Masson 2005;(29):369-399.
- Rodríguez V, Cáliz R, Álvaro JM, Marengo J, Mulero J, Tornero J, Andréu L, et al. III Actualización del consenso de la sociedad española de reumatología sobre terapia biológica en la artritis reumatoide. Reumatol Clin. 2006;2 Supl 2:S52-9.
- De La Mata J, González R, Maese J. Tratamiento de la artritis reumatoide con anakinra: revisión sistemática. Reumatol Clin. 2007; 3(4):153-158.
- Emery P. Treatment of rheumatoid arthritis. BMJ volume 332, 21 January 2006,152-155.
- Silva L, Fernández M, Andreu L. Uso de glucocorticoides en la artritis reumatoide. ¿Cuándo y cómo deben usarse los esteroides en la artritis reumatoide? Reumatol Clin. 2007;3(6):262-269.
- Edward D. Harris, Jr., MD, Ralph C. Budd, MD. Tratado de Reumatología. Kelley 7ª Edición 2006. Artritis reumatoidea Vol: I; Cap:66; pag.: 1053-1088.
- Edward D. Harris, Jr., MD, Ralph C. Budd, MD. Tratado de Reumatología. Kelley 7ª Edición 2006. Tratamiento de la artritis reumatoidea. Vol: II; Cap: 67; pag.: 1089-1110.
- Edward D. Harris, Jr., MD, Ralph C. Budd, MD. Tratado de Reumatología. Kelley 7ª Edición 2006. Síndrome de Felty. Vol: II; Cap:68; pag.: 1111-1114.
- Barreto G, Cichevski V, Duarte A, Ferreira A, Lorenzo E, Morillo S. Manual de diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoidea. BIOMEDICINA, 2006, 2(2):108-120.
- Santos G, Rosas J, Ivorra J, García M. Inmunodepresores e inmunomoduladores (I). Ramos M, García Carrasco M, Rosas Gómez de Salazar J, Calvo J, Font J. Enfermedades autoinmunes sistémicas y reumatológicas. Madrid: Masson 2005. (60):800-818.
- Jiménez J, Sabio JM, García A, Guzmán M. Inmunodepresores e inmunomoduladores (II). En Ramos M, García M, Rosas J, Calvo J, Font J. Enfermedades autoinmunes sistémicas y reumatológicas. Madrid: Masson 2005. (61):819-833.
- Calvo J. Terapias biológicas en enfermedades reumatológicas. Ramos M, García M, Rosas J, Font J. Enfermedades autoinmunes sistémicas y reumatológicas. Masson 2005. (64) 857-871.
- Moreno J, Vázquez G, López Blanco J, López Romero R, Medina F. Hacia un tratamiento no empírico de la artritis reumatoide basado en su patogenia molecular. Reumatol Clin. 2008; 4(1):19-31.
- O Dell J. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2004;350:2591-602.
- Olsen N, Stein M. New drugs for rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2004;350:2167-79.
- Scott DL, Kingsley GH. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. N Engl Med 2006;355:704-12.
- Albanese M, Calegui M, Chijani V, Gonzales G, Hernández J, Rampagli A, et al. Guías de diagnóstico mediciones clínicas y tratamiento en artritis reumatoide. Grupo de estudio de artritis de la sociedad uruguaya de reumatología.2007.
- F. Sivera Mascaró, P. Vela Casasempere y E. Pascual Gómez. Tratamiento de la Artritis Reumatoide. Medicine 2005: 9(28):1822-1829.
- Edward D. Harris, Jr., MD, Ralph C. Budd, MD. Tratado de Reumatología. Kelley 7ª Edición 2006. Metrotexate, Leflunomida y terapias combinadas. Vol 1; CAP 59:908-921.

21. Sociedad Española de Reumatología. Manual SER de las enfermedades reumáticas 4ª ed. México: Panamericana. 2004. Tratamiento de la Artritis Reumatoide. Sección 6. Cap36; pag.:180-186.
22. Cannon G, Kremer J. Leflunomide. *Rheum Dis N Am* 30(2004)295-309
23. Edwards JC, Leandro MJ, Cambridge G. B lymphocyte depletion therapy with rituximab in rheumatoid arthritis. *Reum Dis Clin N Am* 30 (2004) 393-403.
24. Maini R, BChir, FMed Sci. Infliximab treatment of rheumatoid arthritis. *Infliximab threatment of rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin N Am* 30 (2004)329-347.
25. Keystone E, Haraoui B. Adalimumab therapy in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis N Am* 30(2004) 349-364.
27. Catalá G, Huarte A, Consani S, Benia W, Casavieja G, Catalá P. Aterogénesis en las enfermedades autoinmunes sistémicas. *Clin Invest Arterioscl.* 2007;19(2):70-5
28. Willerson J, Ridker P. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation.*2004; 109 Suppl II:2-10.
29. Descalzo MA, Comité científico de BIOBADASER y grupo de estudio de BIOBADASER. Registro español de acontecimientos adversos de terapias biológicas en enfermedades reumáticas: informe de situación 26 enero 2006. *Rematol. Clin.* 2007;3(1)4-2
30. Pastor JF, Berenguer R, Del Pino J. Fibromialgia. En Ramos M, García M, Rosas J, Calvo J, Font J. *Enfermedades autoinmunes sistémicas y reumatológicas.* Madrid: Masson 2005.(41):531-560.
31. Guidelines for the managment of rheumatoid arthritis. In: *Arthritis y rheumatism.* Vol 46, N2. 2002 PP 328-346. 2002 American collage of rheumatology.
32. Jiménez Palop M. Antipalúdicos y enfermedades reumáticas. *Reumatol Clin.*2006;2(4):190-201.
33. Shanahan J., William E., *Rheumatoid Arthritis,* Conn's 2007, Philadelphia: Saunders, section 15, pags. 1131-1137.