



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

**PORCENTAJE DE PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE
RESPONDEDORES A FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS
MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA

PRESENTA

DRA. LAURA VIRGINIA GONZÁLEZ RAMÍREZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO Y ASESOR DE TESIS:
DR. GUSTAVO E. LUGO ZAMUDIO

Número de Registro de Protocolo: HJM 2251/13-R

México D.F.

Julio 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. Carlos Viveros Contreras
Titular de la Unidad de Enseñanza
Hospital Juárez de México

Dr. Gustavo E. Lugo Zamudio
Profesor Titular del Curso Universitario y
Asesor de Tesis
Hospital Juárez de México

COLABORADORES DE TESIS

INVESTIGADORES ASOCIADOS:

Dra. Rosa Elda Barbosa Cobos

Dra. Lizbeth Teresa Becerril Mendoza

Dra. Anna Sofía Vargas Aviles

Dra. Miriam Sánchez González

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer en primer lugar a Dios por haberme brindado la oportunidad de iniciar esta etapa en mi vida, y ahora permitirme concluirla con salud y en compañía de mis seres más queridos, mi familia.

Agradezco a mis papás, Celina Ramírez Silva y Everildo González Álvarez, por ser mi guía, por estar conmigo y brindarme siempre su cariño y su apoyo incondicional, ya que gracias a ellos he logrado seguir mis sueños y cumplir mis objetivos, y por ser las personas más importantes en mi vida.

A mis hermanas, Rosa Guadalupe y Celina, por estar siempre conmigo y ser mi apoyo, gracias porque sin ustedes nunca hubiera logrado alcanzar esta etapa tan importante para mí.

A mi abuelita, gracias por su cariño y por tenerme siempre presente en sus oraciones; así como a mis tíos, tías, y demás familiares que han estado siempre pendiente de mí.

En especial quiero agradecer al Dr. Gustavo Esteban Lugo Zamudio, por guiarme a lo largo de mi formación profesional, y por ser mi asesor, ya que sin sus enseñanzas jamás hubiera logrado concluir esta etapa, gracias por su apoyo y su motivación a lo largo de estos años.

De igual manera agradezco a la Dra. Rosa Elda Barbosa Cobos, por ser parte fundamental en mi desempeño académico, gracias por todas sus enseñanzas.

También quiero dar las gracias a todos los doctores que pertenecen a este hospital, por los conocimientos que me transmitieron, ya que todos dejaron algo nuevo y valioso para mi formación.

A mis compañeros y amigos, gracias por el apoyo recibido a lo largo de estos años, por todos los momentos agradables que tuve con ustedes.

INDICE

INTRODUCCION	5
MARCO TEORICO.....	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	23
OBJETIVOS.....	25
METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION	25
MATERIAL Y METODOS.....	26
DEFINICION DE VARIABLES.....	27
PRUEBAS ESTADISTICAS	28
RESULTADOS.....	30
DISCUSION	41
CONCLUSIONES.....	43
BIBLIOGRAFIA	45

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por inflamación articular, dolor articular y destrucción de la sinovial, lo que lleva a discapacidad severa. El objetivo terapéutico es inducir la remisión completa de la enfermedad o, de no ser factible, conseguir la mejor respuesta terapéutica. Se ha reconocido que una intervención terapéutica temprana mejora los desenlaces clínicos y reduce el daño articular. El uso óptimo de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad ha mejorado el curso de la enfermedad, ya que la mitad de los pacientes pueden experimentar remisión de la enfermedad.

MARCO TEÓRICO

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica que se caracteriza por dolor articular, sinovitis poliarticular simétrica, de curso progresivo hacia destrucción del cartílago y hueso, que da por resultado deformidad y reducción de la capacidad funcional, que llega incluso a la invalidez. ^(1,2)

Epidemiología

Afecta aproximadamente al 1% de la población adulta y se presenta dos a tres veces más en las mujeres que en los hombres. ⁽²⁾

Etiología

La etiología es desconocida. Se considera que la artritis reumatoide ocurre cuando individuos genéticamente predispuestos son expuestos a factores de riesgo ambientales específicos. Estos riesgos genéticos y ambientales interactúan para ocasionar perturbaciones en el sistema inmune. ⁽³⁾

La artritis reumatoide se considera una enfermedad poligénica compleja, con múltiples alelos que contribuyen a su desarrollo. La mayoría de los riesgos genéticos para artritis reumatoide deriva del complejo mayor de histocompatibilidad clase II DR beta 1 (HLA-DRB1), con múltiples alelos asociados, particularmente DRB1*0401 y *0404. Otros alelos no asociados al complejo mayor de histocompatibilidad comprenden las variantes de los genes PTPN22 y PADI4. ⁽³⁾

Se han asociado varios factores ambientales. El factor de riesgo que tiene una asociación inequívoca es el tabaco. Se ha calculado un riesgo relativo de 15.7

veces de desarrollar la enfermedad en pacientes fumadores que porten el HLA-DRB1 y presenten positividad al factor reumatoide. ^(3,4)

También existen asociaciones significativas con factores ambientales infecciosos, como virus de Epstein-Barr, rubéola, citomegalovirus, micoplasma, parvovirus B19, micobacterias, y también factores psicológicos. ⁽⁵⁾

Otros factores de riesgo relacionados comprenden género femenino, edad, y periodontitis. También se han relacionado el consumo de anticonceptivos orales, ingesta de vitamina D, obesidad, estado socioeconómico. El consumo de alcohol parece tener un efecto protector contra el inicio de artritis reumatoide. ⁽³⁾

Patogenia y fisiopatología

Se plantea que el inicio de la patogenia sea la activación del linfocito T dependiente de antígeno, que induciría de forma secundaria la activación y proliferación de sinoviocitos y células endoteliales, el reclutamiento y activación de otras células proinflamatorias desde la médula ósea o la circulación, y la secreción de citocinas y proteasas por los macrófagos y sinoviocitos tipo fibroblasto, así como la producción de autoanticuerpos. ⁽⁶⁾

Hay interacciones de sinoviocitos parecidos a fibroblastos con células del sistema inmune innato, incluyendo macrófagos, células dendríticas, mastocitos y células asesinas naturales, así como con células del sistema inmune adaptativo, linfocitos T y B. También complejos inmunes, proteínas del sistema del complemento, citocinas, quimiocinas con propiedades inflamatorias y homeostáticas. ⁽⁷⁾

En la artritis reumatoide el sistema inmune innato está persistentemente activado, con expresión continua de citocinas como factor de necrosis tumoral, interleucina 1 e interleucina 6. ⁽⁷⁾

Estas citocinas van a estar implicadas en el desarrollo de la sinovitis reumatoide.

El factor de necrosis tumoral desempeña un papel fundamental en la iniciación como en la perpetuación de la misma, regulando la expresión de genes para otras citocinas y moléculas de adhesión, generando expresión de colagenasa, estromelisina, prostaglandinas y otros mediadores inducibles por el factor de transcripción nuclear kappa-beta. También induce la resorción ósea, inhibe la formación del hueso in vitro y estimula la resorción de proteoglicanos, inhibiendo su síntesis en el cartílago.

La interleucina 6 ejerce un papel importante en la osteoclastogénesis, estimula también la síntesis de inmunoglobulinas por linfocitos B, y está involucrada en la diferenciación de los linfocitos T citotóxicos, siendo el principal factor de la regulación de los reactantes de fase aguda en el hígado.

Sus efectos en los fibroblastos sinoviales incluyen efectos en su crecimiento, aumentando su supervivencia, y efectos moduladores de la síntesis de otros factores fibroblásticos, como quimiocinas. De esta manera puede contribuir a la inflamación crónica con reclutamiento celular y angiogénesis, y a la erosión ósea.

Su efecto osteoclastogénico es a través de la inducción de RANKL en células del estroma y osteoblastos. Además puede modular la diferenciación y supervivencia de los osteoblastos, por tanto tiene efectos potentes en el remodelamiento óseo, con capacidad para inducir osteoclastogénesis y erosiones locales. ^(7,8)

La interleucina 12 y la interleucina 15 regulan la función de los linfocitos Th-1 e inducen la producción de factor de necrosis tumoral e interleucina 1 por los linfocitos T de forma antígeno-independiente. Los macrófagos sinoviales producen

interleucina 15, que a su vez induce a los linfocitos T locales a estimular a los macrófagos a producir factor de necrosis tumoral alfa. ⁽⁶⁾

La IL-18 o factor inductor del interferón gamma, tiene una actividad favorecedora de la diferenciación de Th1, en efecto sinérgico con IL-12 e IL-15. Induce la activación de linfocitos T citotóxicos y células NK, induciendo a su vez la secreción de IFN-gamma por dichas células e incrementando el efecto de la IL-12. A su vez estimula la activación de los monocitos por contacto celular directo con linfocitos T activados, e incrementan la secreción de IL-1 y FNT-alfa, que promueven la quimiotaxis de neutrófilos mediada por IL-8. La sobreproducción de IL-1 y FNT conduce a la estimulación de los sinoviocitos, contribuyendo aún más a la destrucción articular.

Esta citocina induce la expresión de quimiocinas CXC por los fibroblastos de la sinovial, estimula la angiogénesis y está implicada en el reclutamiento de neutrófilos mediante la regulación al alza de VCAM-1 e ICAM-1.

La IL-18 está relacionada con el desarrollo de manifestaciones sistémicas y se ha observado una correlación con los niveles de IL-1 e IL-18 y enfermedad cardiovascular asociada a artritis reumatoide. ⁽⁹⁾

La artritis reumatoide se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos como el factor reumatoide y anticuerpos frente a proteínas citrulinadas, relacionados con destrucción articular y manifestaciones extraarticulares. El factor estimulador del linfocito B (BLyS) y el ligando inductor de la proliferación (APRIL) son dos citocinas de la súper familia del factor de necrosis tumoral que actúan como reguladores potentes de la supervivencia y diferenciación del linfocito B.

Manifestaciones clínicas

Los hallazgos principales de una artritis inflamatoria son la presencia de rigidez articular matutina usualmente mayor de 30 minutos, e inflamación.

La artritis reumatoide se presenta con un inicio gradual de dolor articular, rigidez e inflamación, afectando múltiples articulaciones, usualmente con patrón simétrico y puede asociarse a pérdida de función. Se afectan más comúnmente las articulaciones pequeñas de las manos y pies pero cualquier articulación puede estar afectada. El involucro de la columna cervical es común, con prevalencia de 30-50%.⁽¹⁰⁾

La historia natural de la enfermedad involucra inflamación crónica, con recaídas frecuentes, que puede progresar a destrucción articular, deformidad, discapacidad y muerte prematura.

Las manifestaciones extraarticulares afectan varios órganos y tejidos y pueden distinguirse en condiciones no severas, o severas, éstas últimas asociadas con mayor comorbilidad y muerte prematura. Dentro de las manifestaciones no severas se encuentra la presencia de nódulos, fenómeno de Raynaud, a nivel pulmonar bronquiolitis obliterante, enfermedad arterial coronaria, pericarditis, anomalías valvulares, miocarditis, síndrome seco, síndrome de Sjögren secundario. A nivel hematológico puede haber anemia, trombocitosis y leucopenia. Y como manifestaciones severas se encuentra la presencia de vasculitis, pleuritis, enfermedad pulmonar intersticial, pericarditis, mono o polineuropatía múltiple,

vasculitis en sistema nervioso central, epiescleritis o escleritis, síndrome de Felty, glomerulonefritis, nefritis intersticial, depósito de amiloide. ^(10,11)

Criterios Diagnósticos

- **Criterios de clasificación de 1987**

1.- Rigidez matutina: Rigidez matutina articular que dura al menos una hora

2.- Artritis de tres o más articulaciones: Al menos tres áreas deben tener simultáneamente hinchazón de tejidos blandos o derrame, observado por un médico. Las 14 áreas articulares posibles son interfalángicas proximales, metacarpofalángicas, muñecas, codos, rodillos, tobillos y metatarsfalángicas derechas e izquierdas.

3.- Artritis de las articulaciones de las manos: Inflamación de al menos una articulación de las manos (carpos, 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 yuxtaarticulares.

6.- Factor reumatoide positivo en suero.

7.- Alteraciones radiológicas: Debe existir erosión u osteopenia yuxtaarticular clara y definida en las articulaciones afectadas.

Considerándose como artritis reumatoide al cumplir 4 o más de los 7 criterios. ⁽¹²⁾

- **Criterios de Clasificación 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism**

La población que debe ser evaluada: Pacientes con al menos una articulación con sinovitis definida clínicamente, y que la sinovitis no sea explicada por otra causa.

A.- Involucro articular:

- Una articulación grandes: 0
- 2-10 articulaciones grandes: 1
- 1-3 articulaciones pequeñas (con o sin involucro de articulaciones grandes): 2
- 4-10 articulaciones pequeñas (con o sin involucro de articulaciones grandes): 3
- Más de 10 articulaciones (con al menos una articulación pequeña): 5

B.- Serología (por lo menos uno es necesario para la clasificación)

- Factor reumatoide negativo y anticuerpos anticitrulina negativos: 0
- Factor reumatoide positivo bajo o anticuerpos anti CCP positivos bajos: 2 (menos de 3 veces lo normal).
- Factor reumatoide positivo alto o anticuerpos anti CCP positivos alto: 3 (más de 3 veces lo normal).

C.- Reactantes de fase aguda (por lo menos uno es necesario para la clasificación).

- Proteína C reactiva o velocidad de sedimentación globular normal: 0
- Proteína C reactiva anormal, o velocidad de sedimentación globular elevado: 1

D.- Duración de los síntomas:

- Menos de 6 semanas: 0
- 6 semanas o más: 1

Se requiere una puntuación de 6 o más para clasificar a un paciente como portador de artritis reumatoide definida. ⁽¹⁾

La artritis reumatoide temprana se refiere a aquella con duración menor de 6 meses, y establecida aquella con duración mayor o igual a 6 meses o diagnosticada con los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología 1987. ⁽¹³⁾

Los factores de mal pronóstico de acuerdo al Colegio Americano de Reumatología son la presencia de uno o más de lo siguiente: limitación funcional, enfermedad extraarticular con nódulos reumatoides, vasculitis o síndrome de Felty; factor reumatoide o anticuerpos anticitrulina positivos; o erosiones óseas por radiografía, y EULAR cuenta también enfermedad con actividad alta medido por índices, cuenta de articulaciones inflamadas o reactantes de fase aguda como factor de mal pronóstico. ^(13,14)

La importancia de los factores pronóstico radica en tres puntos: Clasificación: permite estratificar a los pacientes en grupos homogéneos; Terapéutica: facilitan la

elección terapéutica más apropiada para cada enfermo; y Prevención: permite poner en marcha acciones preventivas específicas. ⁽¹⁵⁾

La actividad de la enfermedad se mide mediante escalas de actividad. El índice de actividad de la enfermedad en 28 articulaciones (DAS28) se ha consolidado como una herramienta fundamental para valorar la actividad de la artritis reumatoide. Una actividad alta es cuando se encuentra mayor de 5.1, moderada mayor o igual a 3.2 hasta menor de 5.1, baja mayor o igual de 2.6 hasta menor de 3.2, y definiendo remisión al encontrarla menor de 2.6. ^(13,16,17)

Otros índices que se han utilizado para evaluar la actividad de la artritis reumatoide son el índice de actividad simplificado (SDAI) y el índice de actividad de la enfermedad clínico (CDAI). ⁽¹⁸⁾

Los nuevos criterios del American College of Rheumatology (ACR)/European League against Rheumatism (EULAR) de remisión clínica de la artritis reumatoide comprenden una definición categórica donde hay que cumplir todos los siguientes: 1.- Articulaciones dolorosas menor o igual a una; 2.- Articulaciones inflamadas menor o igual a una; PCR menor o igual a 1mg/dl y 4.- Valoración de actividad por el paciente menor o igual de una (en escala de 0-10). Y una definición basada en un índice. ⁽¹⁹⁾

Tratamiento

El pronóstico del paciente con artritis reumatoide de nuevo diagnóstico ha cambiado dramáticamente en las últimas dos décadas. La prevención de daño estructural de las articulaciones, incluyendo erosiones y disminución del espacio

articular por radiografías, pero además prevención de deformidad que puede ocurrir sin erosiones, está relacionado con el tratamiento temprano de artritis reumatoide.⁽²⁰⁾

Los reumatólogos son los especialistas que deben tratar primariamente a los pacientes con artritis reumatoide. Por un diagnóstico más temprano, reciben tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad más frecuentemente, y tienen mejor desenlace en particular en el daño articular y función física. El tratamiento debe decidirse entre el paciente y el reumatólogo y se debe considerar el costo médico y productivo.⁽¹⁴⁾

El inicio de tratamiento en artritis reumatoide con un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FARME) como monoterapia aún es considerado primera opción. Si el efecto deseado no se alcanza con monoterapia, se inicia la combinación terapéutica. La mayoría de los pacientes con artritis reumatoide establecida requieren combinación de terapia.⁽²¹⁾

El objetivo del manejo es lograr una actividad baja de la enfermedad, o la remisión en todos los pacientes con artritis reumatoide temprana o establecida que reciban FARME o agente biológico.⁽¹³⁾

En pacientes con artritis reumatoide temprana ACR recomienda el uso de monoterapia con FARME cuando hay actividad baja, moderada o alta, en ausencia de factores de mal pronóstico. Y recomienda la combinación de terapia con FARME doble o triple en pacientes con enfermedad moderada o alta y factores de mal pronóstico.⁽¹³⁾

EULAR recomienda iniciar con metotrexate cuando no haya contraindicación para su uso, y en caso de contraindicación iniciar con otro FARME e incluso combinar dosis de glucocorticoide por corto tiempo. En pacientes que no han utilizado previamente FARME recomienda iniciar como monoterapia. ⁽¹⁴⁾

Entre los beneficios del uso de glucocorticoides en la artritis reumatoide se encuentran mejoría en cuanto a la clínica, progresión radiológica y la calidad de vida. La adición de dosis bajas de esteroide (menos de 7.5 mg de prednisona al día) a la terapia estándar con FARME en artritis reumatoide de inicio disminuye la progresión radiológica, mientras que en artritis reumatoide establecida supone una mejoría en la actividad de la enfermedad. Se considera que tienen efecto modificador de la enfermedad durante los dos primeros años de tratamiento en artritis reumatoide temprana. Sin embargo sus efectos adversos limitan su uso, y por ello debe hacerse una monitorización intensa en pacientes que reciben dosis medias o altas. ^(22,23)

El metotrexate es considerado como el FARME de primera línea debido a que tiene un inicio de acción rápido en comparación con otros FARME, y tiene un efecto protector considerable sobre la destrucción articular, y considerándose el uso de FARME combinados en pacientes que han tenido falla al uso de un solo agente. ⁽²⁴⁾

En pacientes con artritis reumatoide temprana ACR recomienda el uso de biológicos anti-TNF con o sin metotrexate en pacientes con actividad alta y factores de mal pronóstico. Infliximab es la única excepción y la recomendación es usarlo en combinación con metotrexate, pero no como monoterapia. ⁽¹³⁾

En artritis reumatoide establecida ACR recomienda que si después de 3 meses de monoterapia con FARME (en pacientes sin factores de mal pronóstico) un paciente deteriora de actividad de la enfermedad baja a moderada-alta, metotrexate, hidroxicloroquina o leflunomida debe ser agregado. Si 3 meses después de metotrexate o combinación de FARME y metotrexate el paciente aún tiene actividad moderada o alta, se agrega otro FARME que no sea metotrexate o se cambia a otro. Asimismo EULAR recomienda agregar un segundo FARME en caso de falla o falta de eficacia y/o toxicidad. ^(13,14)

ACR recomienda que si el paciente tiene actividad moderada o alta después de 3 meses de monoterapia con metotrexate o combinación de FARME se recomienda agregar o cambiar a agente biológico anti TNF, abatacept o rituximab, y EULAR recomienda que ante falla o falta de eficacia y/o toxicidad de FARME con factores pronóstico desfavorables, se agregue un tratamiento biológico. ^(13,14)

Si 3 meses después de tratamiento intensificado combinado de FARME o después de un segundo FARME el paciente aún tiene actividad moderada o alta, ACR recomienda agregar o cambiar a un anti TNF. ⁽¹³⁾

Si el paciente aún tiene actividad moderada o alta después de 3 meses de tratamiento anti TNF ACR y EULAR recomiendan cambiar a otro agente biológico anti TNF o no TNF. ^(13,14)

Si el paciente aún tiene actividad moderada o severa después de 6 meses de tratamiento no TNF y la falla es por pérdida de beneficio, se cambia a otro no TNF o anti TNF, y si el paciente tiene actividad moderada o alta después de una falla al anti TNF por efectos adversos no serios cambiar a otro anti TNF o no TNF. ⁽¹³⁾

Los fármacos modificadores de la enfermedad incluidos en las recomendaciones ACR son metotrexate, leflunomida, hidroxicloroquina, sulfasalazina y minociclina, y la combinación de dos o más de ellos. Los fármacos biológicos anti TNF incluyen adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, infliximab o golimumab, y los no TNF abatacept, rituximab o tocilizumab. ⁽¹³⁾

El metotrexate es un análogo estructural del ácido fólico que actúa como inhibidor altamente selectivo de la enzima dihidrofolato reductasa, con varios efectos antiinflamatorios, utilizado a una dosis de hasta 25 mg cada semana. Dentro de sus efectos secundarios se encuentra afección gastrointestinal, particularmente durante el primero o segundo año, con dispepsia, náusea y anorexia, y menos frecuentemente diarrea o constipación. Otros efectos secundarios son elevación de enzimas hepáticas una a dos veces lo normal. Y menos frecuentemente presentan efectos secundarios a nivel hematológico con leucopenia, trombocitopenia o trombocitopenia; cutáneo como alopecia o mucositis; en sistema nervioso central cefalea; inmunológico presencia de infecciones oportunistas, y pulmonar neumonitis intersticial. Para disminuir sus efectos secundarios se complementa con el uso de folatos. ^(25,26)

Leflunomida ha demostrado ser eficaz, con mejoría clínica y radiográfica, y se considera una alternativa para metotrexate, utilizado a una dosis de 100 mg diario por 3 días y posteriormente 20 mg diariamente. Sus efectos adversos son principalmente a nivel hepático con anormalidades en las pruebas de función hepática, diarrea e hipertensión, y menos comúnmente pancitopenia y neuropatía periférica. ^(24,27)

Sulfasalazina ha demostrado ser eficaz en aliviar síntomas y disminuir el daño radiológico y es una alternativa de metotrexate principalmente en pacientes que tienen contraindicación para su uso. Además puede ser utilizado en combinación con metotrexate o agentes antimaláricos. Se recomienda una dosis de 1000 a 3000 mg diariamente. Sus principales efectos adversos son hepatotoxicidad, mielotoxicidad y reacciones de hipersensibilidad.

Los agentes antimaláricos incluyen cloroquina e hidroxicloroquina, y su uso es apropiado, principalmente en combinación con metotrexate o sulfasalazina, o ambos. Se recomienda una dosis de hidroxicloroquina de 200 a 400 mg diario. Su principal efecto adverso es retinopatía.⁽²⁴⁾

En el manejo con agentes biológicos anti TNF infliximab fue el primer anti TNF usado en pacientes con artritis reumatoide activa e inadecuada respuesta a metotrexate, a una dosis de 3-10 mg/kg cada 4 a 8 semanas intravenoso. Adalimumab es un anticuerpo monoclonal que puede ser administrado con o sin metotrexate a una dosis de 40 mg subcutáneo cada 2 semanas. Etanercept puede ser prescrito con metotrexate o como monoterapia administrándose en forma subcutánea 50 mg cada semana. Golimumab es un anticuerpo monoclonal humano que está aprobado para utilizarse con metotrexate a dosis de 100 mg cada 4 semanas subcutáneo. Certolizumab es un anticuerpo humano recombinante pegilado que ha demostrado eficacia a una dosis de 200 mg cada dos semanas o 400 mg cada mes subcutáneo.⁽²⁸⁾

Anakinra es un antagonista de IL-1 aprobado para el tratamiento de artritis reumatoide en dosis de 100 mg diariamente en forma subcutánea y sus

principales efectos secundarios son reacciones en el sitio de inyección o infecciones. Abatacept es un agente recombinante, dimerizado del antígeno citotóxico de linfocitos T 4 que inhibe la activación de las células T y ha mostrado ser eficaz tanto clínica como radiológicamente en artritis reumatoide, a una dosis de 500 a 1000 mg cada mes intravenoso. Sus principales efectos secundarios son reacciones durante la infusión e infecciones. Tocilizumab es un antagonista de IL-6, aprobado para el tratamiento de artritis reumatoide a una dosis de 8 mg/kg cada 4 semanas intravenoso. Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico aprobado para su uso en dos infusiones de 1000 mg cada una con dos semanas de intervalo. Rituximab mejora los signos y síntomas de artritis reumatoide activa, y también disminuye la progresión de daño articular radiográfica. Se aprobó su uso en combinación con metotrexate en los pacientes que han fallado a tratamientos previos con FARME incluido al menos un anti-TNF. ^(24,29)

ACR recomienda que etanercept puede ser usado en pacientes con AR y hepatitis C. Se recomienda no usar agentes biológicos en pacientes con hepatitis B crónica no tratada y pacientes con hepatitis B crónica tratada pero con Child-Pugh B o mayor.

Para pacientes que se han tratado más de 5 años para neoplasias sólidas o que han tenido tratamiento para cáncer de piel que no sea melanoma más de 5 años, se recomienda iniciar cualquier agente biológico. Se recomienda iniciar rituximab en pacientes con AR que previamente han sido tratados para neoplasia sólida dentro de los últimos 5 años; que previamente se trataron para cáncer de piel no melanoma dentro de los últimos 5 años, que se trataron para cáncer de piel

melanoma, o que se trataron de neoplasia linfoproliferativa. Dado que se conoce poco en los pacientes tratados dentro de los últimos 5 años en neoplasias sólidas.

En pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva se recomienda no usar anti TNF en NYHA clase III o IV y en quienes tienen fracción de eyección de 50% o menor.

Se recomienda una evaluación para identificar Tb latente en todos los pacientes con AR considerados para recibir agentes biológicos, de acuerdo a la presencia de factores de riesgo. El test de tuberculina en la piel (TST) o la prueba de interferón gamma (IGRAs) se recomiendan como test iniciales en todos los pacientes. Asimismo en pacientes que han recibido vacuna contra BCG debido a los falsos positivos del TST. En los que tienen test positivo debe realizarse radiografía de tórax, y si es sugestivo de Tb activa, un examen de expectoración. Los que tienen test negativo con factores de riesgo debe repetirse en una a 3 semanas después de la prueba inicial negativa.

Si está positiva, debe darse tratamiento antituberculoso apropiado, y el tratamiento con biológicos puede ser iniciado después de un mes de tratamiento de tuberculosis latente con medicamentos antituberculosos y después de completar el tratamiento en tuberculosis activa.

Se recomienda test anual en los pacientes que viven, viajan o trabajan en situaciones de riesgo mientras continúen en tratamiento con agentes biológicos.

ACR recomienda que todas las vacunas de agentes muertos (neumococo, influenza intramuscular y hepatitis B), recombinantes (papiloma) y atenuados vivos (herpes zoster) pueden usarse antes del inicio de FARME o agente biológico.

También recomienda que si previamente no se hizo, puede darse en pacientes que toman FARME o agentes biológicos y recomienda la vacunación con herpes zoster en pacientes que toman FARME. ⁽¹³⁾

Durante el embarazo los fármacos potencialmente seguros son los antiinflamatorios no esteroideos, corticoides, sulfasalazina, antipalúdicos. En caso de que se vea comprometida la vida materna pueden utilizarse ciclofosfamida y sales de oro. Hay información insuficiente sobre la seguridad de los fármacos biológicos, por lo que deben ser evitados. Y está contraindicado el uso de metotrexate, leflunomida y micofenolato. ⁽³⁰⁾

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La artritis reumatoide constituye una enfermedad inflamatoria crónica, caracterizada por inflamación articular, con afección de articulaciones pequeñas y grandes, que tiende a evolucionar a deformidad y destrucción articular, llegando a ser incapacitante.

La finalidad en su manejo es conseguir la remisión completa, o lograr disminuir la actividad de la enfermedad, para mantener el mejor grado funcional y de calidad de vida.

Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad se consideran la primera línea de tratamiento de la artritis reumatoide, sin embargo, en nuestro hospital no existe un reporte del tratamiento con FARME en el paciente con artritis reumatoide en relación con el inicio de su sintomatología y el tiempo transcurrido para el inicio del manejo; así como el uso de FARME como monoterapia o asociado a otros medicamentos, y una evaluación global del paciente con artritis reumatoide, y su grado funcional, así como actividad.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la tasa de pacientes que responden a terapia con fármacos modificadores de la enfermedad en Artritis Reumatoide?

JUSTIFICACIÓN

El tratamiento de primera línea de la artritis reumatoide es con FARME.

El metotrexate se considera el tratamiento de primera línea, aunque las tasas de respuesta varían de un paciente a otro.

Sin embargo, en el Hospital Juárez no se ha evaluado la evolución de la enfermedad en la población de pacientes que reciben tratamiento con FARME.

HIPÓTESIS

El tratamiento con FARME sigue siendo la primera línea de manejo en el paciente con Artritis Reumatoide.

Por ser un estudio descriptivo de tipo retrospectivo, no tiene hipótesis estadística.

OBJETIVOS

General:

- Determinar cuál es la tasa de respuesta de los pacientes con artritis reumatoide que reciben fármaco modificador de la enfermedad.

Específicos:

- Determinar las características demográficas de los pacientes con artritis reumatoide.
- Determinar la tasa de pacientes que están en monoterapia.
- Determinar la tasa de pacientes que están en terapia combinada.
- Determinar cuál es el fármaco modificador de la enfermedad más utilizado como monoterapia.
- Determinar cuáles son los fármacos modificadores de la enfermedad más utilizados como terapia combinada.
- Determinar el índice de actividad de la enfermedad.

METODOLOGIA DE LA INVESTIGACIÓN

Diseño del estudio

Es un estudio observacional, transversal, prospectivo y de tipo unicéntrico.

Definición del universo de trabajo

- Población fuente: Pacientes del Hospital Juárez de México.
- Población elegible: Pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide que han sido evaluados en el servicio de Reumatología.

MATERIALES Y MÉTODOS

a) Tamaño de la muestra

Se hará un muestreo no probabilístico de casos consecutivos, por lo tanto no requiere cálculo de tamaño de muestra por ser un estudio observacional.

b) Criterios de inclusión y exclusión

Inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide según los criterios de ACR, en seguimiento por el servicio de reumatología.
- Pacientes mayores de 18 años.

Exclusión:

- Pacientes en tratamiento con terapia biológica.
- Pacientes con esteroides en dosis superior a 20 mg/día.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable independiente:

NOMBRE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD EXPRESION
Artritis Reumatoide	Con criterios de artritis reumatoide (AR) ACR/EULAR	Índice de actividad de la enfermedad en 28 articulaciones (DAS 28)	Cualitativa Politómica Ordinal	AR remisión AR leve AR moderada AR severa

Variable dependiente:

NOMBRE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD EXPRESION
Fármaco antirreumático modificador de la enfermedad.	Fármaco empleado en el manejo de artritis reumatoide con la finalidad de modificar la evolución de la enfermedad.	Fármaco antirreumático modificador de la enfermedad.	Cualitativa Politómica	- Metotrexate - Leflunomida - Sulfasalazina - Hidroxicloroquina - Cloroquina - Metotrexate + hidroxicloroquina. - Metotrexate + cloroquina. - Metotrexate + sulfasalazina. - Hidroxicloroquina + leflunomida. - Hidroxicloroquina + sulfasalazina.

				<ul style="list-style-type: none"> - Cloroquina + sulfasalazina. - Metotrexate + hidroxicloroquina + sulfasalazina. - Metotrexate + hidroxicloroquina + leflunomida - Sulfasalazina + hidroxicloroquina + leflunomida. - Metotrexate + cloroquina + sulfasalazina
--	--	--	--	--

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- El análisis descriptivo se realizará de acuerdo con la escala de medición de las variables, para las cualitativas frecuencias simples y porcentajes.
- Para las cuantitativas medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo con el tipo de distribución (con o sin distribución normal) tales como mediana o media, desviación estándar o intervalos intercuartílicos.
- El tipo de distribución se obtendrá por sesgo.
- Se utilizará el programa estadístico SPSS versión 20.

CONTRIBUCION DEL PROYECTO

Al realizar un análisis de la respuesta terapéutica a FARME en los pacientes con Artritis Reumatoide, se podrán realizar intervenciones tempranas para limitar la progresión de la enfermedad y evitar la pérdida de capacidad funcional.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Dado que es un estudio observacional, no habrá intervención en el paciente, por lo que no conlleva riesgo.

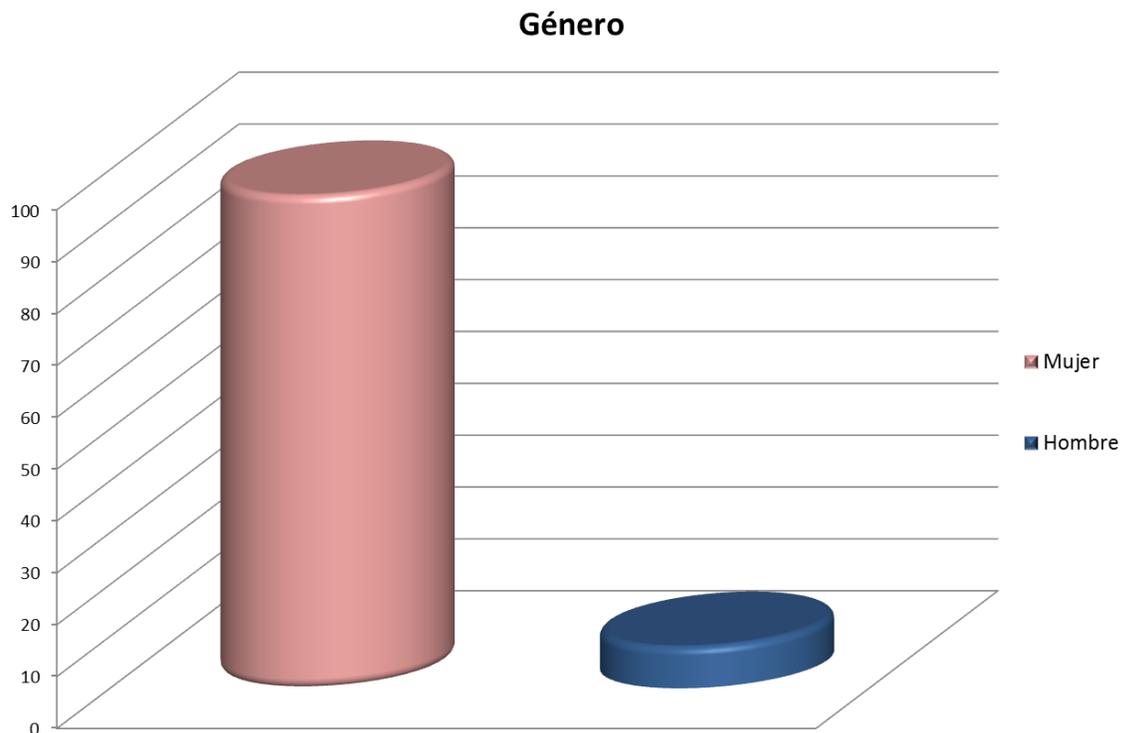
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

MES	ACTIVIDAD
Septiembre de 2012	Inscripción de Protocolo
Enero a Junio de 2013	Captura de pacientes
Junio a Julio de 2013	Recolección y análisis de datos
Julio de 2013	Publicación de resultados/Tesis

RESULTADOS

Se incluyeron 103 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide que cumplen criterios ACR.

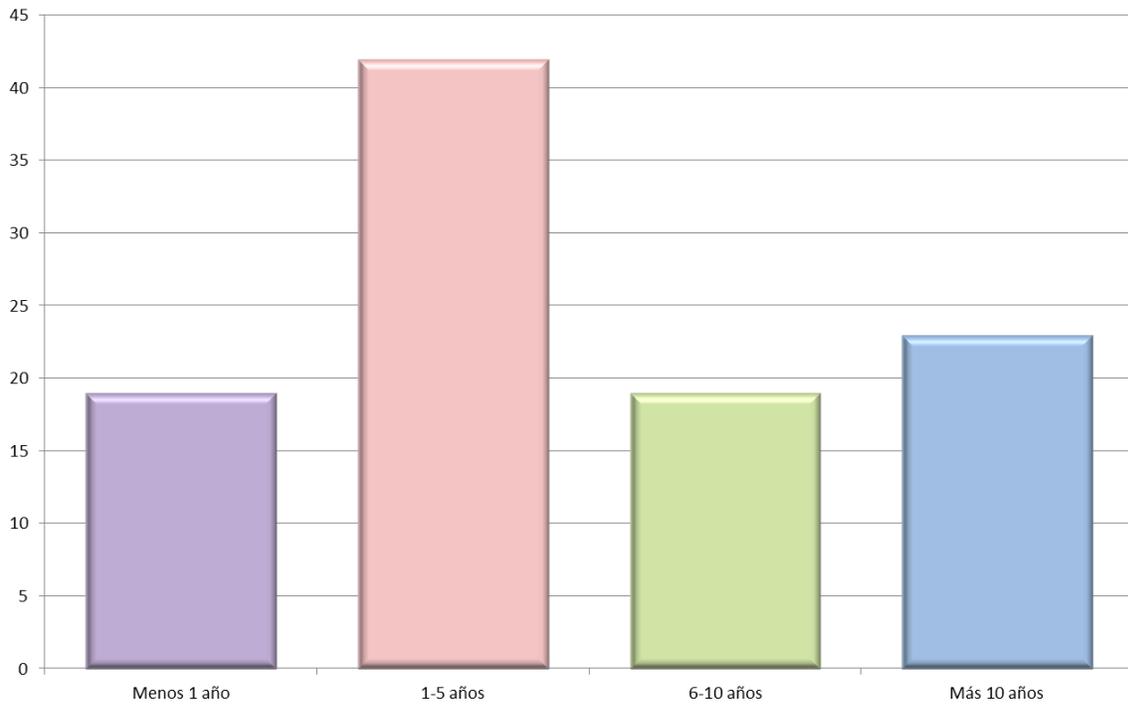
La distribución por género de los pacientes encontró que 95 (92.2%) son mujeres y ocho (7.8%) hombres.



El rango de edad de los pacientes se encontró entre los 19 y 77 años, con una media de 50.5 años.

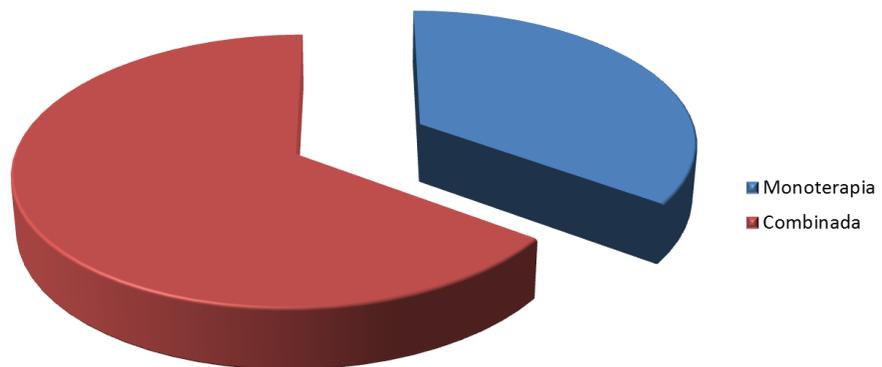
El tiempo de evolución con el diagnóstico de Artritis Reumatoide es en promedio de 6.48 años, distribuido de la siguiente manera: Menos de un año 19 (18.4%) pacientes, 1 a 5 años 42 (40.8%) pacientes, 6 a 10 años 19 (18.4%), y más de 10 años 23 (22.3%) pacientes.

Evolución

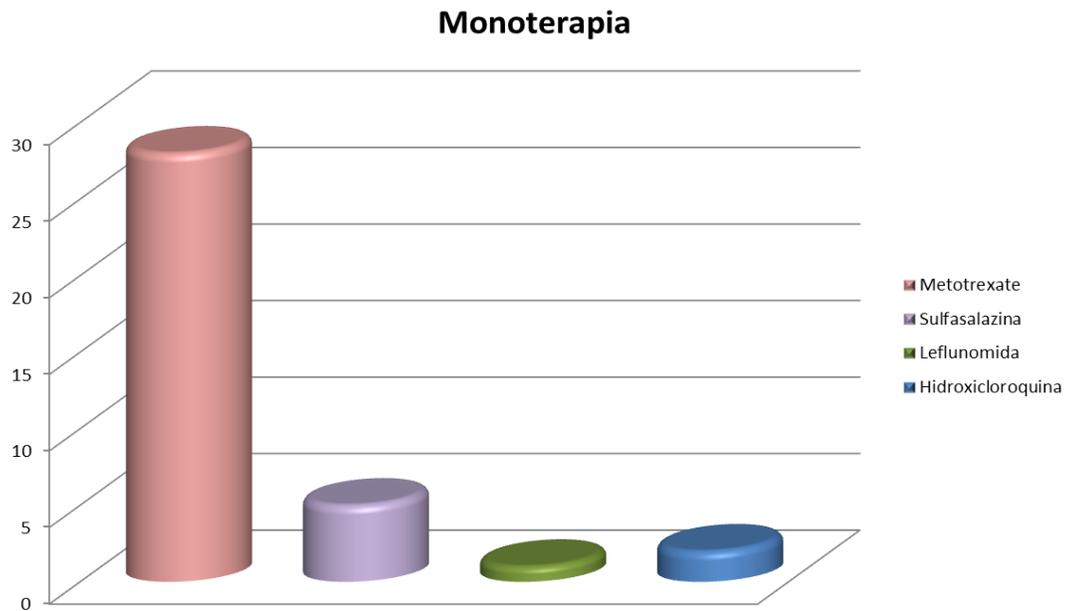


Dentro del tratamiento 36 (35%) pacientes reciben monoterapia, y 67 (65%) terapia combinada.

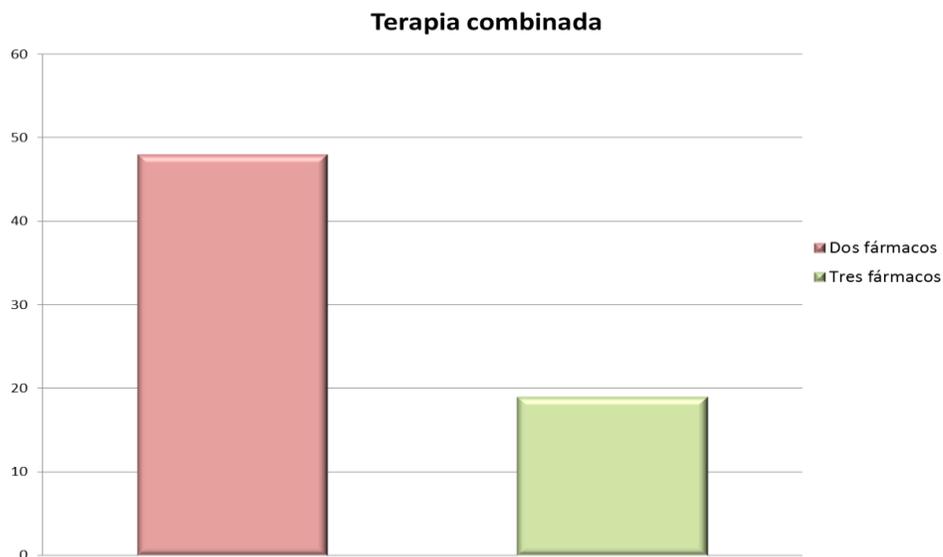
Tratamiento



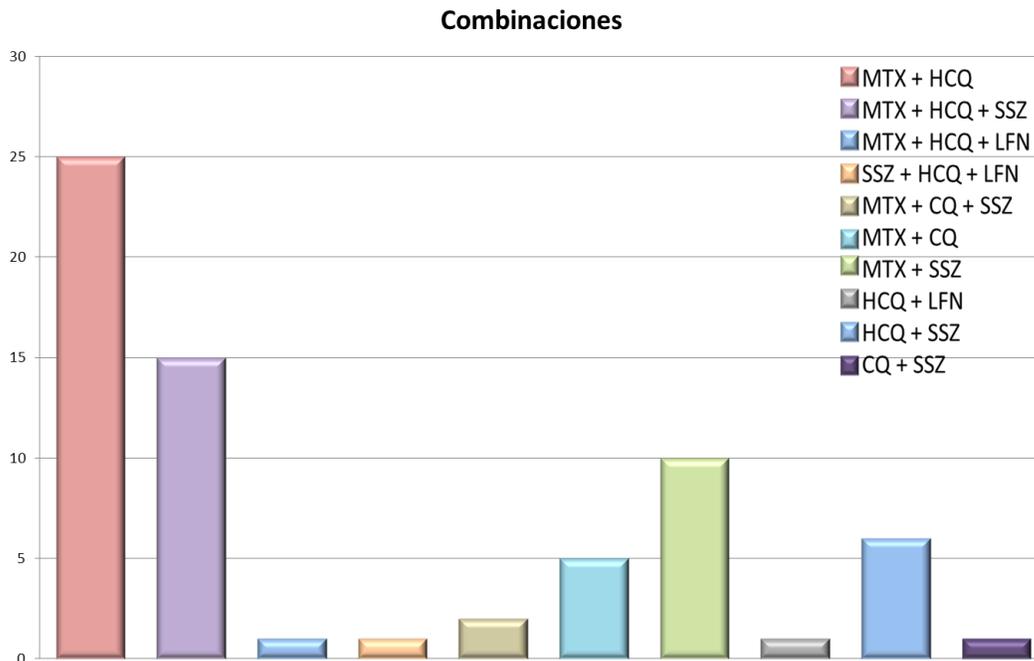
De los pacientes tratados con monoterapia 28 (77.7%) se controlaban con metotrexate, 5 (13.88%) con sulfasalazina, 1 (2.77%) con leflunomida y 2 (5.55%) con hidroxicloroquina.



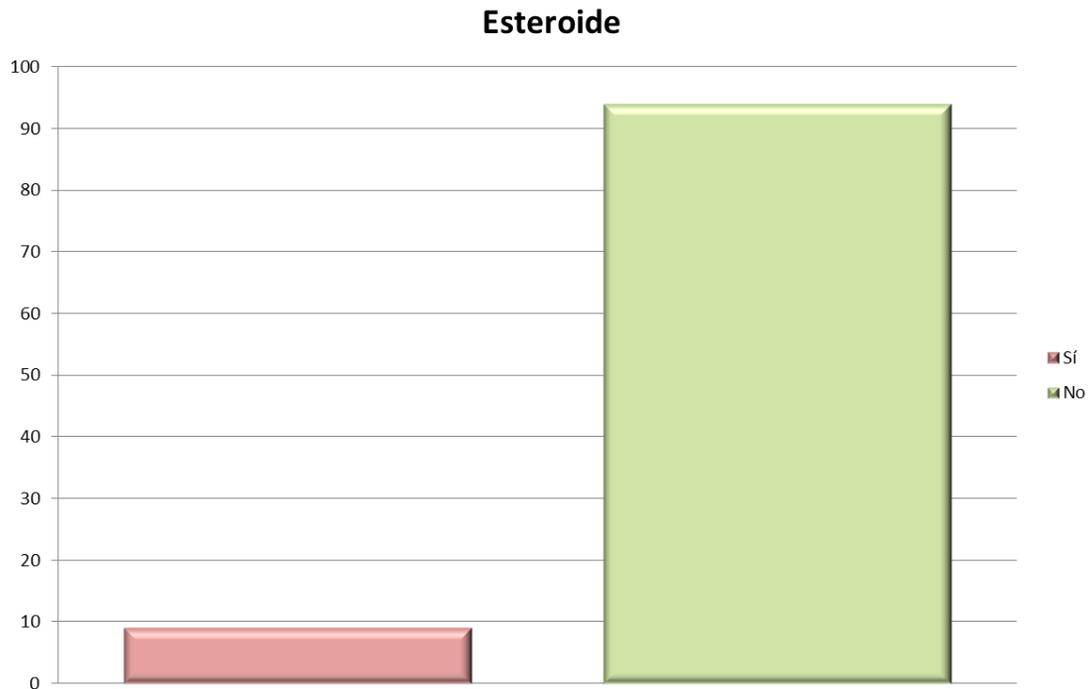
En la terapia combinada 48 (71.64% del total de pacientes con terapia combinada) utilizan dos fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, y 19 (28.35%) tres fármacos. Ningún paciente utilizaba más de tres fármacos.



La terapia combinada prescrita a 25 (37.31%) incluyeron metotrexate e hidroxicloroquina, otras combinaciones como metotrexate, hidroxicloroquina y sulfasalazina se indicaron en 15 (22.38%), metotrexate y sulfasalazina en 10 casos (14.92%), hidroxicloroquina y sulfasalazina en 6 (8.95%), metotrexate e y cloroquina en 5 (7.46%), metotrexate, cloroquina y sulfasalazina en 2 (2.98%), metotrexate, hidroxicloroquina y leflunomida en uno (1.49%), sulfasalazina, hidroxicloroquina y leflunomida en uno (1.49%), hidroxicloroquina y leflunomida en uno (1.49%) y cloroquina y sulfasalazina en uno (1.49%).



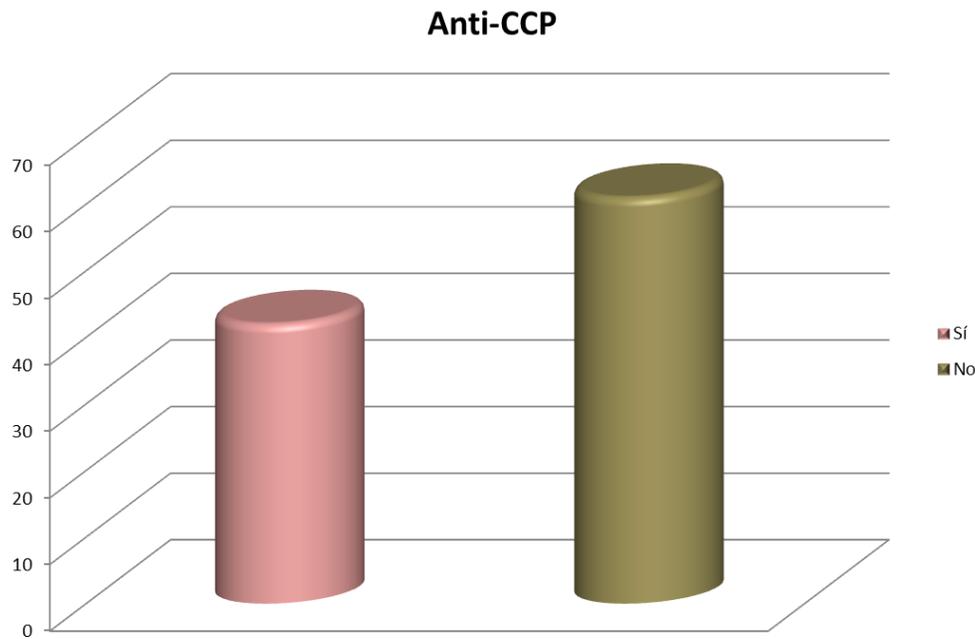
Sólo 9 pacientes (8.7%) utilizaban esteroide oral como parte de su terapéutica.



De los datos serológicos se contó con determinación de velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, Factor Reumatoide y Anticuerpos antipéptido citrulinado.

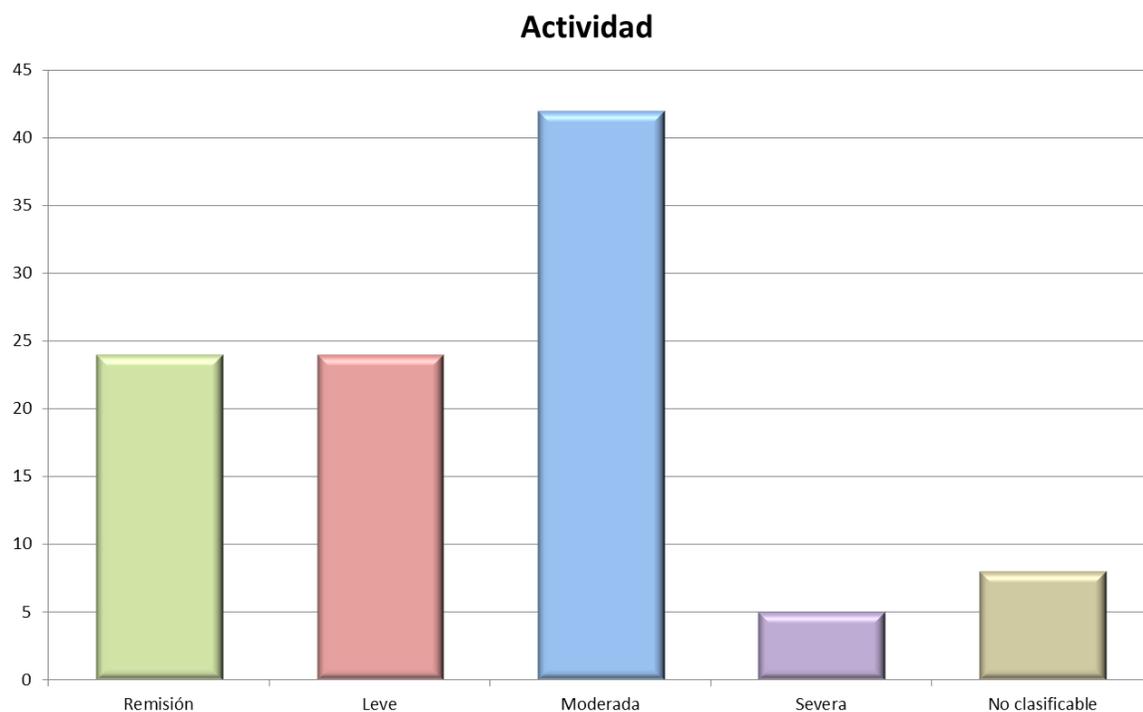
La velocidad de sedimentación globular se realizó en 91 pacientes (88.34%) encontrando un valor mínimo de 2 y máximo de 79, con una media de 31.14. En cuanto a la proteína C reactiva sólo se realizó en 65 (63.10%) pacientes, encontrándose un valor mínimo de 0.01mg/dl, y un máximo de 7.95, con una media de 1.24 mg/dl. El factor reumatoide fue determinado en 89 (86.4%) pacientes, encontrando un rango de valor mínimo de 10 y máximo de 3420, con una media de 381.53.

La determinación serológica de anticuerpos antipéptido citrulinado se realizó en 42 (40.77%) pacientes, con un rango de valor de 15 a 5500, encontrando una media de 618.33.

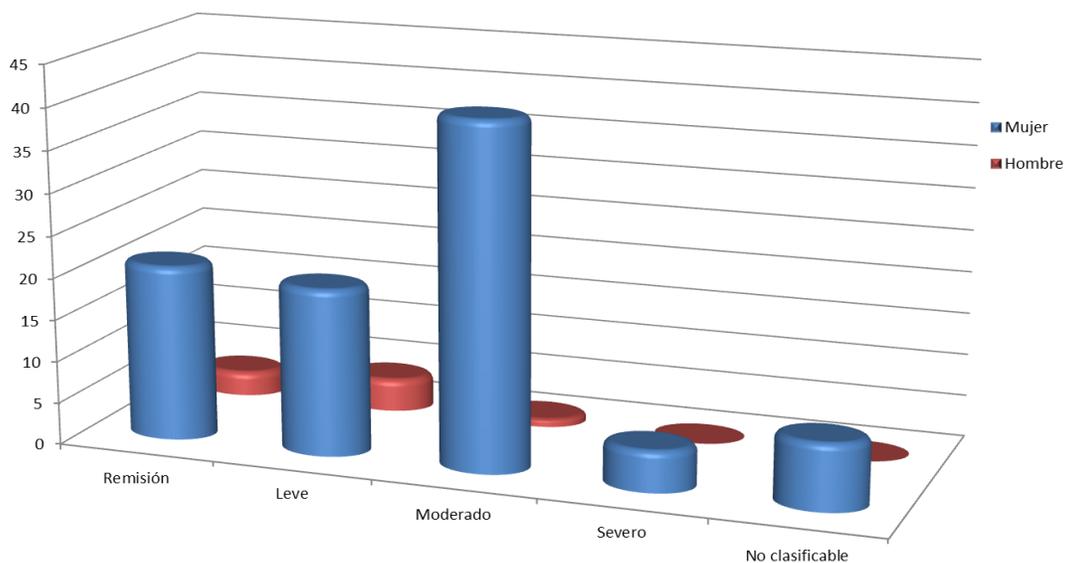


Se calculó el índice de actividad de la enfermedad en base al índice de actividad de la enfermedad en 28 articulaciones (DAS28), el cual se realizó en 95 (92.23%) pacientes, debido a que el restante no contaba con estudios de velocidad de sedimentación globular o proteína C reactiva para realizar dicho cálculo. Se encontró un valor mínimo de DAS 28 de 1.10, y un máximo de 6.51, con una media de 3.37.

En base al índice de actividad DAS 28 se encontraron a 24 (23.3%) pacientes en remisión, 24 (23.3%) con actividad leve, 42 (40.8%) con actividad moderada, y 5 (4.9%) con actividad severa. El restante 8 (7.8%) no se clasificó debido a que no fue posible calcular índice de DAS 28.



Al correlacionar el grado de actividad con el género se encontró a 21 mujeres (20.38%) en remisión, 20 (19.41%) con actividad leve, 41 (39.8%) con actividad moderada y 5 (7.76%) con actividad severa, y 8 mujeres no pudieron clasificarse al no contar con DAS 28. En hombres se encontró a 3 (2.91%) de los 8 en remisión, 4 (3.88%) con actividad leve y sólo uno (0.97%) con actividad moderada, ninguno con actividad severa.

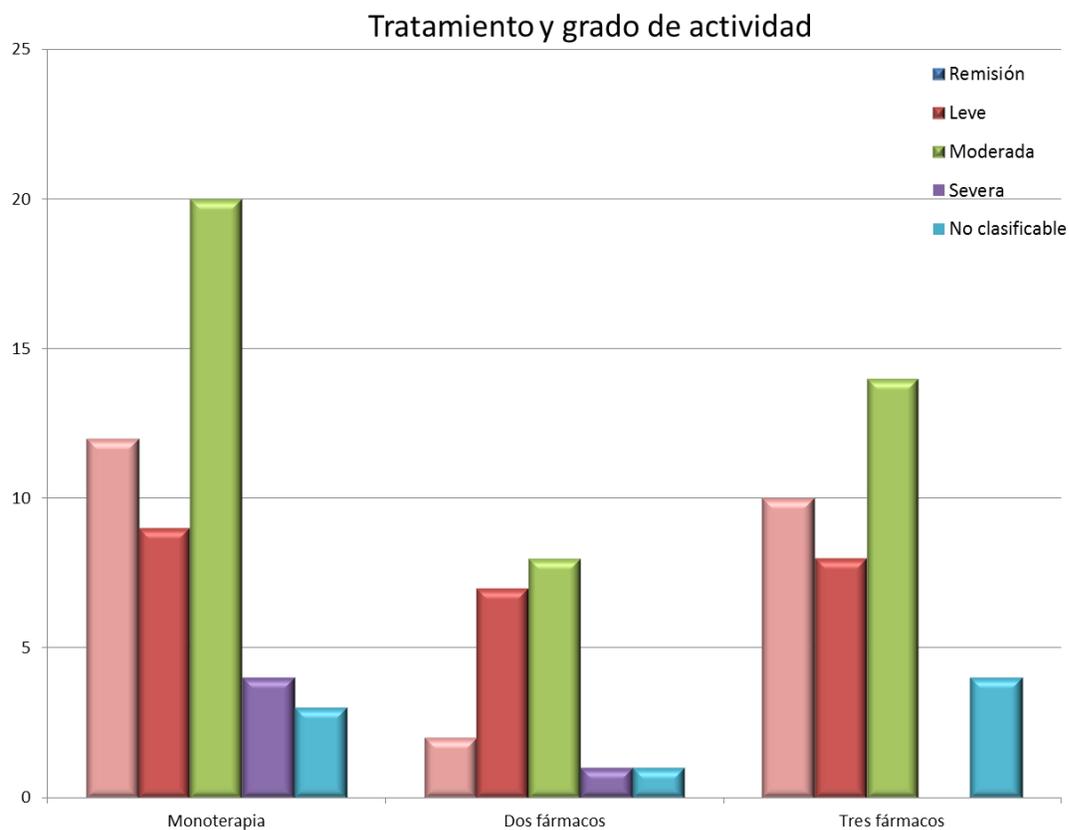


Al evaluar el grado de actividad de la enfermedad en base a la evolución de la misma se encontró lo siguiente:

Tiempo de evolución * Actividad						
Tiempo de evolución	Actividad					Total
	Remisión	Leve	Moderado	Severo	No clasificable	
Menos de 1 año	1	3	12	2	1	19
1-5 años	12	7	17	3	3	42
6-10 años	5	5	6	0	3	19
Más de 10 años	6	9	7	0	1	23
Total	24	24	42	5	8	103

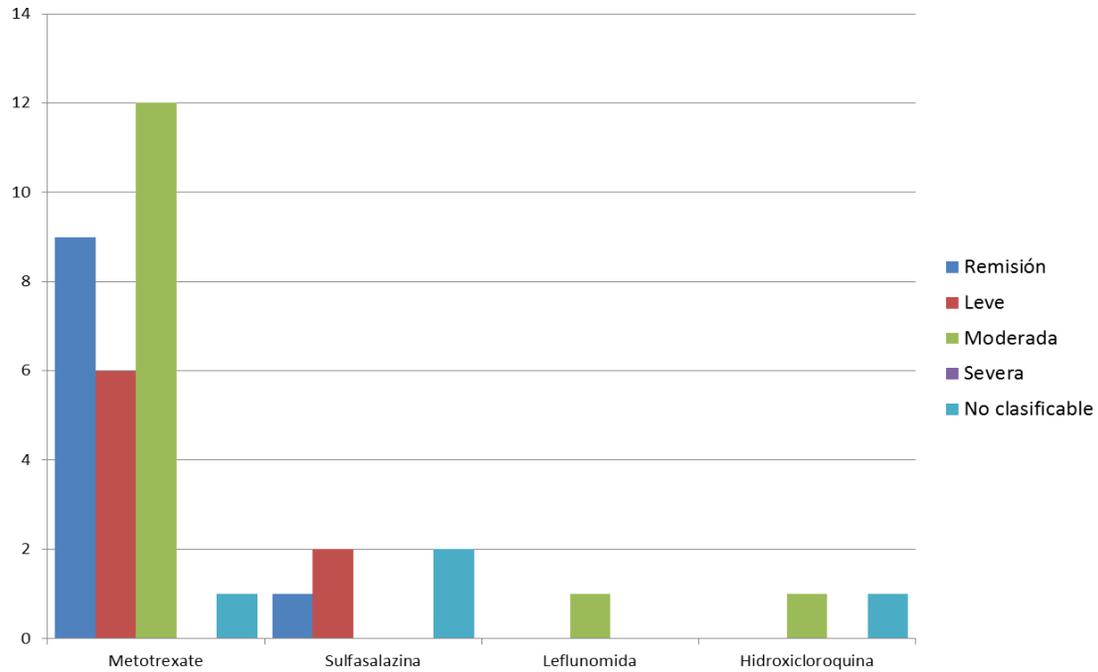
Al correlacionar el grado de actividad con la terapéutica empleada se encontró que en los pacientes con monoterapia 10 (9.70%) tenían remisión, 8 (8.86%) actividad leve, 14 (13.59%) actividad moderada y ninguno con actividad severa.

Al emplear dos fármacos 12 (11.65%) se encontraron en remisión, 9 (8.73%) con actividad leve, 20 (19.41%) con actividad moderada y 4(3.88%) actividad severa. Con tres fármacos se encontraron dos (1.94%) en remisión, 7 (6.79%) con actividad leve, 8 (7.76%) moderada y uno (0.97%) con actividad severa.



De los 36 (35%) pacientes tratados con monoterapia se encontraron 9 (25%) pacientes en remisión tratados con metotrexate y uno (2.77%) tratado con sulfasalazina, 6 (16.66%) pacientes con actividad leve tratados con metotrexate, 2 (5.55%) con sulfasalazina; 12 (33.3%) pacientes tratados con metotrexate con actividad moderada, uno (1.27%) tratado con leflunomida, y uno (1.27%) tratado con hidroxiclороquina. Ninguno se encontró con actividad severa, y 4 no pudieron clasificarse.

Monoterapia y actividad



El grado de actividad de acuerdo al tratamiento combinado empleado se encontró de la siguiente manera:

Combinaciones * Actividad						
COMBINACIONES	Actividad					Total
	Remisión	Leve	Moderado	Severo	No clasificable	
MTX + HCQ	8	4	9	3	1	25
MTX + HCQ + SSZ	2	6	5	1	1	15
MTX + HCQ + LFN	0	0	1	0	0	1
SSZ + HCQ + LFN	0	1	0	0	0	1
MTX + CQ + SSZ	0	0	2	0	0	2
Ninguna	10	8	14	0	4	36
MTX + CQ	1	2	2	0	0	5
MTX + SSZ	2	2	4	1	1	10
HCQ + LFN	0	0	1	0	0	1
HCQ + SSZ	1	1	3	0	1	6
CQ + SSZ	0	0	1	0	0	1
Total	24	24	42	5	8	103

Y con el empleo de esteroide oral se encontró sólo un paciente en remisión, dos con actividad leve y 5 moderado.

DISCUSIÓN

La artritis reumatoide es considerada una enfermedad inflamatoria crónica, que puede llevar a discapacidad severa si no se realiza una detección oportuna y un tratamiento adecuado. El objetivo terapéutico es lograr la remisión de la misma, o una actividad leve.

En nuestro estudio encontramos que las características demográficas coinciden con lo reportado en la literatura, encontrando una afección predominante en mujeres (92.2%), y una media de edad de 50 años, entrando en el rango de edad usualmente reportado.

Dentro de los factores de mal pronóstico se encuentran factor reumatoide o anticuerpos anticitrulina positivos y la importancia de los factores de mal pronóstico radica en poder elegir una terapia apropiada para cada paciente y a su vez realizar medidas de prevención específicas.

El factor reumatoide fue determinado en 89 pacientes (86.4%) encontrándose valores en rangos de 10 hasta 3420, con una media de 381.53, reflejando un factor de mal pronóstico en nuestra población.

Sólo 40% de los pacientes se realizaron anticuerpos anticitrulina y de ellos se encontraron rangos desde 15 hasta 5500, con una media de 618, considerándose también un factor de mal pronóstico.

Es necesario evaluar los factores de mal pronóstico, ya que si los presenta se debe iniciar un tratamiento más agresivo con combinación de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

El manejo de nuestros pacientes incluía como fármaco antirreumático modificador de la enfermedad principalmente metotrexate, tanto en monoterapia como en la terapia combinada, coincidiendo con las recomendaciones tanto de ACR como EULAR que apoyan su uso como primera línea por el inicio de acción más rápido en comparación con otros FARME y el efecto protector sobre la destrucción articular.

En la literatura sobre uso de monoterapia o terapia combinada se emplea al metotrexate como piedra angular, y de las principales combinaciones se incluyen metotrexate con hidroxicloroquina, o triple esquema agregando sulfasalazina, lo cual mostró similitud en nuestra población al emplear principalmente dichas combinaciones.

La terapia combinada ha mostrado mayor beneficio que monoterapia, encontrando en nuestra población que los pacientes con monoterapia tenían mayor actividad moderada que los pacientes con terapia combinada.

Al evaluar la actividad de la enfermedad encontramos que la mayoría de los pacientes presentan actividad moderada. En base a ello debemos considerar que si el paciente se encuentra manejado con monoterapia, y hay persistencia de actividad moderada más de 3 meses, se debe agregar otro FARME, o en caso de encontrarse en terapia combinada y persistencia de actividad moderada debe agregarse otro FARME o cambiar a otro. Y si nuestros pacientes continuaran con actividad moderada después de adicionar otro FARME tanto en pacientes con monoterapia o terapia combinada, se recomienda agregar agente biológico ya sea anti TNF o no anti TNF.

CONCLUSIONES

Los pacientes del estudio en un mayor porcentaje presentan actividad moderada de la enfermedad, además de que observamos factores de mal pronóstico como factor reumatoide positivo y anticuerpos anticitrulina, lo cual obliga a buscar otros factores de mal pronóstico como limitación funcional, manifestaciones extraarticulares como nódulos reumatoides o vasculitis, y erosiones óseas en radiografía, lo cual se propone para una nueva revisión, para que en caso de presentarlos se indique o modifique el tratamiento estableciendo combinación de dos o más FARMES o el inicio de un agente biológico.

**PROTOCOLO PORCENTAJE DE PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE
RESPONDEDORES A FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DE LA
ENFERMEDAD**

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre: _____ Expediente: _____ Edad: _____
Sexo: _____ Fecha de Diagnóstico: _____

Otras comorbilidades: _____

FARMES

Consulta	Inicial	Antepenúltima	Penúltima	Última	Eventos adversos documentados
Metotrexate					
Leflunomida					
Sulfasalazina					
Hidroxicloroquina					
Cloroquina					
Esteroides					

DATOS BIOQUIMICOS

	VALOR
VSG	
PCR	
Factor reumatoide	
Ac anti CCP	

DAS 28: _____

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Aletaha D, Neogi T, Silman A, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1580-1588.
- 2.- Díaz E, Abud C, Garza M, et al. Recomendaciones para el tratamiento médico de la artritis reumatoide. *Revista de Investigación Clínica* 2005; 57: 735-755.
- 3.- Scott I, Steer S. Precipitating and perpetuating factors of rheumatoid arthritis immunopathology- linking the triad of genetic predisposition environmental risk factors and autoimmunity to disease pathogenesis. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology* 2011; 25: 447-468.
- 4.- Barragán J. Artritis reumatoide en el paciente mayor. *Acta Médica Grupo Angeles* 2011; 9, No. 1: 20-25.
- 5.- Berrón R, Yamazaki M, Covarrubias R, et al. Hipótesis etiopatogénica de la artritis reumatoide. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas* 2003; 12: 53-55.
- 6.- Sánchez A, Pérez A, Movasat A, et al. Artritis reumatoide. *Medicine* 2009; 10: 1921-6.
- 7.- Gierut A, Perlman H, Pope R. Innate Immunity and Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 2010; 36: 271-296.
- 8.- Pablos J. La interleucina 6 en la fisiopatología de la artritis reumatoide. *Reumatol Clin* 2009; 5: 34-39.
- 9.- Sánchez S, López F, Carreño L. Interleucinas en la fisiopatología de la artritis reumatoide; más allá de las citocinas proinflamatorias. *Reumatol Clin* 2011; 6(S3): S20-S24.
- 10.- Jeffery R. Clinical features of rheumatoid arthritis. *Medicine* 2010; 38: 167-171.
- 11.- Prete M, Racanelli V, Digiglio L. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: An update. *Autoimmunity Reviews* 2011; 11: 123-131.
- 12.- Sánchez A, Pérez A, Cuende E. Artritis reumatoide. *Medicine* 2009; 10 (29): 1927-32.

- 13.- Singh J, Furst D, Bharat A, et al. 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology Recommendations for the Use of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Biologic Agents in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care and Research* 2012; 64 (5): 625-639.
- 14.- Smolen J, Landewé R, Breedveld F, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 964-975.
- 15.- Robustillo M, Rodríguez J. ¿Son útiles los factores pronóstico en la artritis reumatoide? *Reumatol Clin* 2011; 7(5): 339-342.
- 16.- Haraoui B, Pope J. Treatment of Early Rheumatoid Arthritis: Concepts in Management. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 40: 371-388.
- 17.- Moya P, Laiz A. ¿Es rentable la utilización del DAS en el seguimiento clínico de los pacientes con artritis reumatoide? *Reumatol Clin* 2011; 7(5): 336-338.
- 18.- Aletaha D, Martinez-Avila J, Kvien T, et al. Definition of treatment response in rheumatoid arthritis based on the simplified and the clinical disease activity index. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1190-1196.
- 19.- Balsa A. Definiendo la remisión en la artritis reumatoide: nuevos criterios de la ACR/EULAR. *Reumatol Clin* 2011; 6(S3): S12-S15.
- 20.- Gramling A, O'Dell J. Initial Management of Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis clin N Am* 2012; 38: 311-325.
- 21.- Jurgens M, Jacobs J, Bijlsma J. The use of conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs in established RA. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology* 2011; 25: 523-533.
- 22.- Blanco-Morales E, Bravo-Ferrer J, Rubio E, et al. Glucocorticoides en artritis reumatoide: ¿casi siempre o casi nunca?. *Reumatol Clin* 2011; 7(6): 407-411.
- 23.- Hoes J, Jacobs J, Buttgerit F, et al. Current view of glucocorticoid co-therapy with DMARDs in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6: 693-702.
- 24.- Vollenhoven R. Treatment of rheumatoid arthritis: state of the art 2009. *Nat Rev Rheumatol* 2009; 5: 531-541.

- 25.- Mena-Ramírez J, Salazar-Páramo M, Dávalos-Rodríguez I. Farmacogenómica del metotrexate: estrategia para una terapéutica más individualizada. *Gac Méd Mex* 2008; 144 (5): 449-451.
- 26.- Borchers A, Keen C, Cheema G, et al. The use of Methotrexate in Rheumatoid Arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 34: 465-483.
- 27.- Olsen N, Stein M. New Drugs for Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2167-79.
- 28.- Thalayasingam N, Isaacs J. Anti-TNF therapy. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology* 2011; 25: 549-567.
- 29.- Leandro M, Becerra-Fernandez E. B-cell therapies in established rheumatoid arthritis. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology* 2011; 25: 535-548.
- 30.- Meriño-Ibarra E, Delgado C. Artritis reumatoide: ¿cómo usar los fármacos en el embarazo y la lactancia? *Reumatol Clin* 2011; 7(4): 262-266.