

CIMEQ – Servicio Nacional de Reumatología

# Evaluación de variables epidemiológicas poco usuales en el estudio y tratamiento de la Artritis Reumatoidea.

*Dr. Gil A. Reyes Llerena, \* Dra. Marlene Gaibert Toledano, \*\* Dr. Alfredo Hernández Martínez, \* Dr. Agustín Penedo Coello, \*\*\* Dr. Bárbaro Taylor\*\*\*\*, Dr. Dr. Francisco Estrada\*\*\*\*\*, Dr. Gilberto López Cabreja\*\*\*\*\*. Dr. Roberto Torres Carballoira. \*\*\*\**

- \* Especialista de Primer grado en Medicina Interna, Segundo grado en Reumatología. Profesor Auxiliar de Reumatología del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Cuba e Investigador Auxiliar. CIMEQ.
- \*\* Especialista de Segundo grado en Reumatología, Profesor Asistente del Instituto superior de Ciencias Médicas de Cuba.
- \*\*\* Especialista en Medicina General Integral. Policlínico Docente Lawton.
- \*\*\*\* Especialista de primer grado en Reumatología. Servicio Nacional de Reumatología y Provincial de Matanzas.
- \*\*\*\*\* Especialista de primer grado en Medicina Interna. CIMEQ.
- \*\*\*\*\* Especialista de primer grado en Reumatología. Profesor Asistente. Servicio Nacional de Reumatología de Cuba.

## Resumen

Realizamos un estudio prospectivo descriptivo y analítico acerca de 130 pacientes con el diagnóstico de Artritis Reumatoide de acuerdo con los criterios del Colegio Americano de Reumatología.(ACR), en los cuales se evaluaron una serie de variables muchas de las cuales resultan inusualmente estudiadas aunque entrañan un incalculable valor. Se analizaron variables como el comportamiento clínico de la enfermedad, frecuencia y severidad de las crisis, discapacidad mediada por HAQ, en su versión cubana recientemente validada, frecuencia de manifestaciones extraarticulares, tratamiento utilizado así como el nivel de respuesta y causas determinantes de la suspensión del tratamiento. Se evaluó finalmente el nivel de aceptación en el orden psicológico de la enfermedad. Los resultados fueron volcados en tablas de salida y se destacan conclusiones de interés científico acerca de la serie de pacientes cubanos estudiada. Palabras clave. Artritis Reumatoide (AR), Manifestaciones extrarticulares, terapéutica.

## INTRODUCCIÓN

La Artritis Reumatoide continúa siendo definida como una enfermedad autoinmune cuya etiología permanece a oscuras y se caracteriza por

el desarrollo de una sinovitis erosiva y simétrica con algunos casos presentando participación extra articular(1) Determina más de nueve millones de visitas médicas y más de 250,000 hospitaliza-

ciones cada año.(2-3.)La discapacidad que genera es causa de un formidable impacto socio económico y familiar.

Son múltiples y diversos los criterios diagnósticos y los métodos corrientes para la evaluación clínica de la Artritis Reumatoide (AR).(4-9). La mayoría de los estudios clinimétricos que se realizan en nuestro medio en particular y países en desarrollo en general, se basan en las experiencias establecidas a partir de la utilización de instrumentos o escalas estandarizadas diseñadas y validadas en países desarrollados.

La A.R, tiene una distribución universal , no se han reportado áreas o grupos étnicos y raciales que no padezcan esta afección de manera que su prevalencia y formas de expresión clínica probablemente cambie muy poco entre los diferentes grupos estudiados . Los investigadores han encontrado una fuerte predisposición genética vinculada con el sistema HLA-DRw4 y según los trabajos de Stanstny y cols,(10) se discute la participación de otros apoyando la hipótesis del epítotope compartido(11-12). Se han mencionado los factores ambientales, los constitucionales y el papel de las infecciones entre otras.

La incidencia global varía y existen reportes diferentes en poblaciones Europeas y Asiáticas como Japón. Un estudio de la clínica Mayo en la comunidad (13) arrojó una incidencia global anual de 48 casos por 100,000 habitantes por año. La relación fue de 2.8 hombres y 6.5 mujeres con tendencia decreciente de la incidencia en mujeres luego de 10 años de seguimiento.

Las variables relacionadas con la frecuencia , expresada en la clínica , gravedad de la enfermedad, evolución , medición de la discapacidad , tolerancia a nuevas y viejas drogas , así como desenlace resultan frecuentemente objeto de estudio en la mayoría de los trabajos publicados.

En nuestra serie, el objetivo está encaminado a evaluar el comportamiento de algunas variables que han sido pobremente estudiadas en nuestro medio de manera que podamos establecer su participación en el proceso de la enfermedad y

así enriquecer el conocimiento en el campo de esta patología frecuente y discapacitante frecuentemente observada en nuestro medio. A finales del año 2000, nuestro grupo estableció en 2.7% la prevalencia comunitaria de la A.R. en Cuba, a partir de una acuciosa investigación de pilotaje efectuada en el municipio capitalino del Cerro mediante la aplicación del Instrumento comunitario COPCORD de la ILAR. Este trabajo fue publicado en *The Clinical Experimental Rheumatology*.(14)

## MATERIAL Y METODO

El universo de estudio está compuesto por 130 pacientes que cumplen criterios del Colegio Americano de Reumatología para el diagnóstico de la Artritis Reumatoide.(15). Los pacientes fueron pesquisados en un centro de tercer nivel dedicado a la asistencia y las investigaciones y otro de concentración y referencia nacional para las enfermedades reumáticas. (CIMEQ-Servicio Nacional de Reumatología).

Se trata de un estudio descriptivo de corte transversal realizado entre 1999-2001 en ambas instituciones. La toma de la muestra fue al azar de acuerdo con el arribo de los pacientes a las consultas de los investigadores involucrados. Las variables objeto de estudio se anexan en un documento utilizado como instrumento creado operativamente en el cual destacan variables sociodemográficas, situación laboral, repercusión de la enfermedad reumática en la capacidad laboral, presencia y nivel de actividad de la enfermedad, discapacidad, y su medición por Health Assessment Questionnaire (HAQ-CU), drogas utilizadas, drogas modificadoras y tiempo de administración, causas de abandono ó suspensión , toxicidad, uso de esteroides y dosis, así como la posibilidad de tratamiento quirúrgico del SOMA, y uso de Ortésis.

Las variables fueron recogidas en una base de datos en Excel, con procesamiento estadístico y salida por tablas de frecuencia .

El estado funcional fue medido por HAQ,

que ya cuenta con una versión cubana recientemente validada por nosotros y publicados sus resultados (16).

## RESULTADOS

Se estudiaron 130 pacientes con criterios diagnósticos para Artritis Reumatoide según el Colegio Americano de Reumatología (ACR) (15). Predominó el sexo femenino con 100 pacientes que representa el 76.9%, blancos 72 (55.3%), seguidos por los mestizos con 30 (23.1%), y los negros con 20%. Los pacientes entre 45 y 59 años fueron los más representados en el estudio con 44 (34%), seguidos por el grupo de 60 y más con 41 pacientes para el 35.1% y el grupo de 30-44 con 36 pacientes para el 27.6%. (Tabla 1-2-3) Nuestros pacientes fundamentalmente tienen un nivel educacional medio o secundario con 84 (64.6%) alcanzando 20 (15.3%) el nivel superior. El 20% de los encuestados tenía nivel primario. (Tabla 4)

Tabla N°1, 2, 3  
Variables sociodemográficas

Edad			
15-30	30-45	45-60	+ 60
9	36 (27.6)	44 (34)	41 (31.5)
Sexo			
Masculino		Femenino	
30 (23.1)		100 (76.9)	
Color de la Piel			
Blanco	Negro	Mestizo	
72 (55.3)	28 (21.5)	30 (23.1)	

n=130

Tabla N°4.  
Distribución de los pacientes estudiados por escolaridad y sexo.

Escolaridad	Sexo		Total	%
	Masc.	Fem.		
Primario	4	22	26	20
N. Medio	24	60	84	64.6
N. Superior	2	18	20	15.3

En la serie estudiada, 44 (33.8%) tenían más de 10 años de evolución de la enfermedad, entre 6 y 9 años 28 (21.5%), de tres a cinco años 34 (26.2%), 24 (18.4%) entre 1-2 años. Como ocurre en la mayoría de las series, 92 pacientes (71%) hicieron un cuadro con tipicidad clínica de carácter poliarticular simétrico en tanto 38 (29.%) hicieron un cuadro oligoarticular asimétrico, y/o una monoartritis de inicio como forma de expresión de la enfermedad reumatoidea. La evaluación física de nuestros pacientes demostró alteraciones articulares de grandes articulaciones como rodillas, caderas, codos, hombros y fundamentalmente de las manos. Se demostró la presencia de deformidades como la desviación cubital, manos en ráfaga, cuello de Cisne y Bottouniere entre otras hasta alcanzar el 36.8% de la serie.

El comportamiento clínico de la enfermedad mostró un patrón de marcada agresividad con enfermedad en crisis sostenida casi constantes en 26 pacientes (20%). Se apreció un patrón caracterizado por crisis periódicas frecuentes y remisiones con períodos de bienestar intercrisis en 46 (35%) de los pacientes, en tanto 58 (44.6%) desarrollaron crisis aisladas con largos períodos de remisión y una lenta progresión clínico radiológica y escaso movimiento inmunohumoral. (Tabla 5, 6, 7)

Entre nuestros pacientes 28 el 21.5%, presentó manifestaciones extra articulares tales como nódulos reumatoideos, vasculitis reumatoide, tenosinovitis de los flexores, alteraciones oculares con resequeadad de los ojos y de otras áreas mucosas, mononeuritis múltiple, afectación pleuropulmonar, hematológicas, linfadenopatías, manifestaciones febriles y de índole general.

En el grupo de pacientes en el cual la enfermedad se mostró más agresiva y persistente se constató un largo período de rigidez matinal durante más de tres horas, velocidad de sedimentación globular persistentemente acelerada y positividad del factor reumatoideo.

En 52 pacientes que constituye el 40%, se constató cifras bajas de hemoglobina; el factor reumatoideo se mostró positivo en 86 (66%) de

Tabla N° 5, 6, 7

Variables clínicas estudiadas poco usuales relacionadas con las características de la enfermedad.

	1-3 años	3-5 años	6-9 años	+10 años
Tiempo de evolución de la enfermedad	24 (18,4)	34 (26,2)	28 (21,5)	44 (33,8)
	Poliarticular	Oligoarticular	Monoarticular	
Característica de la crisis	92 (71)	34 (26,2)	4 (3)	
	Aisladas	Frecuentes	Constantes	
Frecuencia de las crisis	58 (44,6)	46 (35)	26 (20)	

la serie y en 104 (80%) se demostraron cifras aceleradas de velocidad de sedimentación globular. Cambios radiológicos se apreciaron en más del 56% de los pacientes estudiados y en íntima relación con el tiempo de evolución de la enfermedad. Osteoporosis yuxta-articular, erosiones, quistes subcondrales, y subluxaciones entre otras fueron las alteraciones constatadas. Foto # 1.

La repercusión de la enfermedad sobre los sujetos afectados la evaluamos mediante el daño o discapacidad que determinó en estos. De tal manera que hubo un número importante de pacientes que abandonaron su trabajo por los efectos deletéreos que les impuso la enfermedad. Se hallaron 16 jubilados por enfermedad que representa el (12%) del universo estudiado en tanto esta cifra constituye el 66% entre todos los jubilados que eran 24 en total.

En los pacientes objeto de estudio, el índice de HAQ, promedio estuvo sobre el puntaje de 2 en 22 que representa el 16.9% de la serie lo cual habla de un marcado nivel de incapacidad. Fueron sometidos a cirugía 20 pacientes de los cuales a 16 (12.3%) se les realizó cirugía de mínimo acceso por el método artroscópico con la realización de sinovectomías, debridamiento articular o lisis, por sepsis intraarticular, condroplastia y menisectomías parciales entre otras técnicas. Once pacientes (8.4%) requirieron de ortésis. En el orden terapéutico 90 pacientes (69,2%) utilizaron tratamiento inductor de remisión conservándolo actualmente 52 pacientes (40%). En total 38 (29.2%) usaron esta droga por menos de un año, siendo las causas fundamentales del abandono, la suspensión por toxicidad, poco apego a las consultas y tratamiento, y disponibilidad de las dro-

Foto N°1. Avanzados cambios radiológicos de tipo destructivo en una Artritis Reumatoide clase funcional 4.



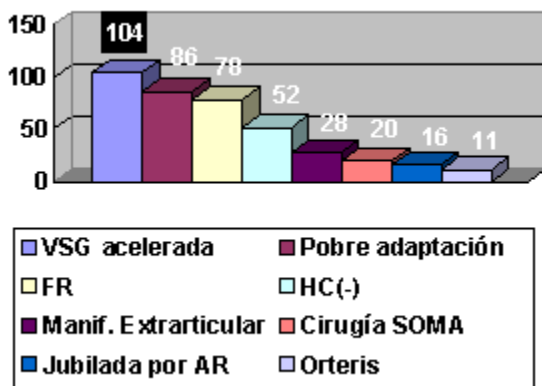
gas. Sólo 14 pacientes han llevado tratamiento sistemáticamente por más de tres años entre los 52 que llevan tratamiento en la actualidad.

Las drogas más comúnmente utilizadas son las Sales de oro, el metotrexate, la sulfazalazina, la cloroquina y D'penicilamina. Las combinaciones de drogas la llevan solo 6 pacientes siendo las más socorridas las Sales de oro más metotrexate, oro más cloroquina, oro más sulfasalazina, y metotrexate cloroquina. Otros estudios realizados en nuestro medio muestran similitud en esta forma de utilización de estas drogas. Todos los pacientes conocían los posibles efectos deletéreos de las drogas usadas.

El 85% de la serie consumía esteroides. Por prescripción facultativa y en dosis bajas inferiores a 7.5mg. 72 (55.3%), consumían dosis moderadas de alrededor de 10-15 mg. 30 pacientes (23%), en tanto algunos usaban dosis altas 8 (6%). Estas dosis no son consideradas aceptables para el tratamiento de la AR. y los pacientes las consumían arbitrariamente por su libre albedrío.(Gráfico N° 1 y 2 )

En relación con la conducta de enfrentamiento ante el problema y/o adaptabilidad al mismo, 52 (40%) tenían buena adaptación al problema, 78 no se adaptaban adecuadamente mostrando aprensión, depresión o inconformidad.

Gráfico N°1  
Otras variables inusualmente estudiadas



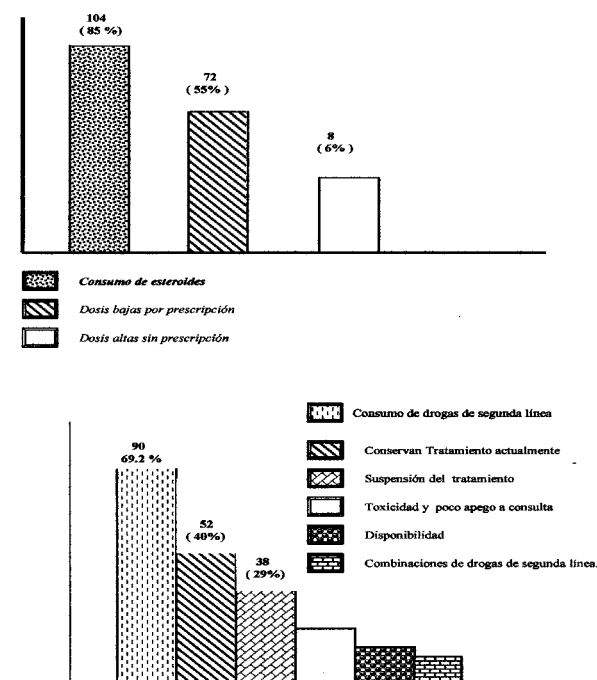
## DISCUSION

La AR. Tiene sus antecedentes históricos en los años 1800 gracias a la primera descripción efectuada por el Francés Beauvais, los aportes de Brodie, Charcot Garrot entre otros destacados científicos.

En todos los estudios publicados se señala la mayor frecuencia de la enfermedad en el sexo femenino, y en las edades sobre los 35 años. En el Survey Nacional de salud de los E. Unidos, (1960-62), se halló una prevalencia del 0.3% por debajo de los 35 años con un 10% sobre los 65. En líneas generales nuestro estudio así como la mayoría de los publicados no muestran diferencias notables con los criterios ya expresados. La prevalencia está claramente definida como más elevada en mujeres que en hombres , pero el radio varía ampliamente en los diferentes estudios aunque suele situarse en la relación 2,5-1.(17)

Algunos factores se han impugnado para explicar el mayor riesgo de la mujer , y se ha invocado el factor hormonal relacionado con la nuliparidad , inicio de la menopausia , el uso de

Gráfico N° 2  
Enfoque Terapéutico Utilizado



contraceptivos orales entre otras.(18-19)El factor racial con coloración de la piel blanca predominante lo atribuimos a las condiciones étnico-raciales de la población cubana. La raza no ha demostrado ser un factor importante(20)

El nivel educacional de nuestra población es elevado en general, prevaleciendo en nuestro estudio las personas con un nivel medio, alta presencia de universitarios y ausencia de analfabetos. Este hecho propicia una mejor comprensión del proceso de la enfermedad, y se ha citado como un factor influyente en el pronóstico general de la enfermedad.

El status socioeconómico bajo se ha asociado curiosamente con aumento de la prevalencia en hombres y pobre desenlace en ambos sexos .

El patrón general de evolución de la Artritis Reumatoide ha sido bien caracterizado. Resulta conocido que un porcentaje de pacientes desarrollan una evolución favorable a lo largo de los años , otros desarrollan un curso desfavorable conducente al daño con erosiones articulares y crisis constantes con apenas período alguno de remisión hasta llegar a la incapacidad total aún en las mejores condiciones de atención médica . Se ha dicho que el curso clínico al inicio suele ser insidioso,(19) aunque puede ser explosivo, en general es crónico y usualmente progresivo sin embargo un grupo de pacientes se ha observado que presentan durante meses o años uno o varios períodos de remisión alternantes con ataques sintomáticos de duración variable. Un 10% incluso presenta durante años una remisión prolongada, no obstante en la mayoría como constatamos en nuestro trabajo existe un deterioro progresivo a través de los años de función articular y capacidad para desarrollar las actividades de la vida diaria. El examen clínico de estos pacientes resulta determinante y demostrativo con cambios inflamatorios articulares dolorosos y restricción del movimiento resultantes de la hipertrofia sinovial y el derrame articular.(20)

De forma particular y predominante, las manos y muñecas se afectan en el 90% de los

casos en la mayoría de las series publicadas. La desviación cubital se observa hasta en el 9% de pacientes antes de los 5 años, y se eleva al 43% en años subsecuentes similar a lo constatado en nuestra serie. Suele presentarse tenosinovitis , y tardíamente rupturas tendinosas-ligamentarias , debilidad de los músculos intrínsecos y subluxaciones así como erosiones con destrucción articular que conducen a la incapacidad funcional de las manos.

Los patrones de expresión poliarticular simétrica tiene tipicidad en esta enfermedad. Nuestra serie presenta un 70% de pacientes con esta forma de expresión en tanto 32.3% presentan un cuadro mono u oligoarticular. Otros autores definen su condición poliarticular y simétrica hasta en el 85% de los pacientes desde el primer año de la enfermedad. Los casos pueden tener un inicio atípico comenzando de forma mono u oligoarticular con expresión extrarticular haciendo difícil el diagnóstico.(21)No obstante resultan raras las formas mono u oligoarticulares discapacitantes, las cuales por otra parte pueden evolucionar en el tiempo a formas poliarticulares

Las formas de expresión extra-articular no son las más comúnmente observadas cuando se evalúan pacientes con AR.(22) Entre los factores que correlacionan con el desarrollo de enfermedad extra articular, están la presencia de nódulos, la severidad generalizada del proceso articular y probablemente el Complejo Mayor de Histocompatibilidad clase II DR-B1 alelos 0401(18). Los nódulos subcutáneos suelen presentarse en áreas de presión y apoyo, como las superficies extensoras de los antebrazos, las bursas olecraneas etc, pueden presentarse hasta en el 20% de los pacientes similar a lo hallado en nuestro estudio, pudiendo resultar muy molestas en el orden sintomático, o antiestéticos(23). Como terapéutica en un estudio publicado se preconizó el uso de metotrexate, se han utilizado las infiltraciones intra lesionales y en ocasiones se ha recurrido a la cirugía. Constatamos también linfadenopatías, vasculitis graves mononeuritis y

*Foto N°2. Pioderma Gangrenoso por vasculitis como expresión extrarticular grave de Artritis Reumatoide*



otros trastornos como la participación pleuropulmonar. Se ha señalado como frecuente la participación del pulmón como expresión extra-articular de la A. Reumatoide. Se considera una expresión grave capaz de causar la muerte entre este tipo de pacientes después de las infecciones: Incluye el derrame pleural, participación intersticial, bronquiolitis y necrobiosis de nódulos reumatoideos pulmonares (26-28). Nosotros hallamos 4 pacientes 3% con fibrosis pulmonar intersticial y uno con derrame pleural. La pericarditis se ha señalado presente en 30-40% de las autopsias, la miocarditis 10-20% y vasculitis grave 1% de los casos. Nosotros pesquisamos 2 casos con vasculitis grave de miembros inferiores uno de los cuales adquirió caracteres de Pioderma Gangrenoso tributario de tratamiento con citotóxicos en bolos como la ciclofosfamida tal como ha sido señalado.(29-30) (Foto N° 2)

En la muestra casi el 17% de los encuestados presentaba una gran incapacidad al mostrar índices de HAQ, sobre 2. Este indicador en nuestra serie estuvo correlacionado con el mayor tiempo de evolución de la enfermedad así como con aquellos que precisaban del uso de ortésis o fueron sometidos a cirugía del SOMA. A mayor tiempo de evolución de la enfermedad reumática se se-

ñalan mayores índices de incapacidad y por consiguiente necesidad de ayuda para el desarrollo de sus actividades.(31)

Si bien el 70% de la serie llevó tratamiento con drogas de segunda línea desde el inicio de la enfermedad, esta cifra fue cayendo durante el proceso evolutivo de la enfermedad hasta que solo el 40% en la actualidad mantenía este tratamiento. Ha quedado establecida la importancia del uso de drogas de segunda línea para lograr el enlentecimiento de la progresión de la enfermedad con daño articular permanente. Desde el fracaso de la terapéutica Piramidal nuevos paradigmas han surgido para el tratamiento más efectivo de la A. Reumatoide, pues se había subestimado su mortalidad y la temprana aparición de daño articular irreversible (32) (33). El metotrexate ha sido el gold estándar del tratamiento de la AR.(29), sin embargo hoy nuevas drogas están presente en el horizonte terapéutico de los pacientes con resultados similares o superiores(34-35).

Las combinaciones terapéuticas también tienen su lugar en pacientes con refractariedad al tratamiento mono terapéutico. Recientemente publicamos en los archivos del Comité Ibero-Americano de Reumatología (CIAR), nuestra experien-

cia en el uso de drogas de segunda línea en combinaciones.(36) La hidroxi-cloroquina, sales de oro, el metotrexate, y la sulfasalazina figuran entre las drogas más comúnmente utilizadas.(37) Entre nuestros pacientes muchos factores han sido negativos en el seguimiento del tratamiento de fondo con drogas de segunda línea. Puede depender de falta de apego de los pacientes a las consultas, desconocimiento, prejuicios con los citotóxicos, poca disponibilidad de los fármacos entre otras causas. En ocasiones los pacientes sobrevaloran las posibilidades de sufrir eventos adversos con dichas drogas y sobre valoran también los efectos transitorios de los esteroides en el alivio de la sintomatología y su capacidad de controlar la enfermedad subvalorando sus efectos deletéreos. En nuestro medio esta muy difundido el uso de esteroides entre los pacientes reumáticos. Generalmente las dosis suelen ser bajas. Desde los trabajos de Kirwan y cols.(38) se postularon las propiedades de los esteroides a baja dosis como protectores en AR. y se suelen utilizar estos regímenes como terapia en puente muchas veces sostenida en el tiempo.

Entre nuestros pacientes no hallamos en la mayoría una adecuada adaptación a la enfermedad y constatamos algunas alteraciones de la esfera psicológica entre estos, tributaria de apoyo psicológico por personal especializado, sin embargo son pocos los pacientes que intuyen y aceptan la necesidad de este enfoque terapéutico.

En suma hemos desarrollado un trabajo encaminado a tratar una serie de variables poco comúnmente abordada en los estudios de pacientes con A.R. en nuestro medio, con el fin de aumentar los conocimientos en esta importante entidad, y mostrar como se interviene en el orden terapéutico para lograr una mejor atención y calidad de vida entre los pacientes afectados.

## BIBLIOGRAFIA

1) Harris E D jr. Rheumatoid arthritis pathophysiology and implications for therapy. N

Engl J Med 1999; 322:1277-89.

2)Allaire SL, Prashker M, Meenan R. The costs of rheumatoid arthritis. *Pharmoeconomics* 1994; 6: 513-22

3)Cooper N J, Economic burden of rheumatoid arthritis : a systematic review. *Reumatology* (Oxford) 2000;39:28.

4) Ropes M W, Bennett G A, Cobb S, et al.: Proposed criteria diagnostic for Rheumatoid Arthritis. *Bull Rheum Dis.* 1956; 7: 121-124.

5)Bennett P H, Burch T A. New York symposium on population studies in the rheumatic diseases. New diagnostic criteria. *Bull Rheum Dis.* 1967; 17: 453-58.

6) Arnet F C, Edworthy S M, Bloch D,A, et al. The American Rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988; 31: 315-24.

7) Ritchie D, Boyle J A, Mc Innes J.M, et al . Clinical studies with articular index for the assessment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis. *Q J Med.* 1968; 393-406.

8) Steinbrocker O, Traeger C, Bateria R C. Therapeutic criteria for rheumatoid arthritis . *JAMA.* 1949, 140:659-662.

9) Hochberg M, Chang R W, Dwash I. et al. The American college of rheumatology 1991. Revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid Arthritis, *Arthritis Rheumatism.* 1992; 35:498-502.

10) Stastny P. Association of the B-cell alloantigens Drw4 with Rheumatoid arthritis . *N Engl. Med.* 1987; 298:869-71.

11)Nepom G T, Nepom B S. Prediction of susceptibility to rheumatoid arthritis by human leukocyte antigen genotyping. *Rheum Dis. Clin. North Am.* 1992; 18:785-92

12)Gregersen P K, Silver J, Winchester R J. The shared epitope hypothesis: an approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1987; 30: 1205-1213.

13) Linos A, Worthington J, O'Fallon, et al. Epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester



- Minnesota : a study of incidence , prevalence and mortality. *Am J. Epidemiol*, 1980; 111: 87-98.
- 14) Reyes Llerena Gil A, Guibert Toledano M, Hernández Martínez A, González Otero Z, Varela Alcocer J, Cardiel M H.L: Prevalence of musculoskeletal complaints and disability in Cuba. A community-based study using the COPCORD questionnaire. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2000;18:85-87.
- 15) Arnett P C, Edworthy S M, Bloch D A. Et al . The American Rheumatism association 1987. Revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-24
- 16) Reyes Llerena Gil A, Guibert Toledano M, Hernández Martínez A. y cols. Validación de la versión Cubana de la dimensión física del Cuestionario de Evaluación de Salud (HAQ) en cubanos con Artritis Reumatoide.(CU-HAQ) *Rev. Cub. de Reumatología. Vol.IV #1,2002.p43-55.*
- 17) Fries J F, Spitz P, Kraines R G, Holman H R: Measurement of patient outcome in *Arthritis Rheum* 1980; 23: 137-45
- 18) Weyand C M, Hicok K C, Conn O L. et al. The influence of HLA-DR B1, genes on disease severity in rheumatoid arthritis . *Ann Intern Med* 117: 801-806, 1992.
- 19) Dugowson C E, Koepsell T D, Voigt L F. Et al. Rheumatoid arthritis in women: incidence rate in group health cooperative, Seattle, Washington , 1987-1989. *Arthritis Rheum* 34: 1502-1507, 1991
- 20) Goemaere S, Ackerman C, Goethals K, et al. Onset of symptoms of rheumatoid arthritis in relation of age, sex and menopausal transition. *J Rheumatol* 17: 1620-1622,1990
- 21) Mitchel D M. Epidemiology rheumatoid arthritis , Etiology, Diagnosis and treatment . Edited P D Utsinger, N Zvaifler, G Ehrlich . Philadelphia. J B, Lippincott C O, 1985, pp 133-150.
- 22) Bernhard G: Extra-articular rheumatoid arthritis: Clinical features and treatment overview. In Utsinger, R.A. Etiology, Diagnosis, management. 331-350.ed. J.B. Lippincott, Philadelphia, 1998.
- 23) Fleming A, Benn R T, Corbett M et al. : Early rheumatoid arthritis disease: Patterns of joint involvement. *Ann Rheum Dis* 35: 361, 1976
- 24) Mc Kenna F, Wright V. Clinical manifestations in: Utsinger P D, Zvaifler N J y Erlich G E(eds). *Rheumatoid Arthritis . Etiology, Diagnosis, management.* Philadelphia, E. U. A. ; Jb Lippincott Company, 1985. 283-307.
- 25) Moralez-Torres J. Arthritis Reumatoide. Manifestaciones articulares en : Matínez Elizondo Píndaro(ed) *Introducción a la Reumatología.* 2nda ed. Soc. Mex. De Reumatología A C. 1997. 119-125.
- 26) Fraser RS, Muller NL, Colman N, Pare PD: (1999) *Diagnosis of disease of the Chest.* WB Saunders Company. London, PP 1621-88.
- 27) Demir R, Bodur H, Tokoolu F, et al (1999): High resolution computer tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol.* In 19: 19-22
- 28) A. Brena Dursun; Nilgun Kalac, Berna Zkan Fuat Yilmaz: Pulmonary tuberculosis in pacientes with rheumatoid arthrtis ( four cases report ). *Rheumatol.* In ( 2002 ) 21: 153-57.
- 29) Miranda J M: Artritis Reumatoide. En: Lavalley C, *Reumatología clínica*, 325-352. Ed. Limusa, México 1990
- 30) Pincus T, Callahan L F: Taking mortality in Rheumatoid arthritis. A seriously predictive markers, socioeconomic status and comorbidity. *J Rheumatol*( 1986), 13: 841-45.
- 31) Pincus T, Callahan L F. Remodeling the pyramid or remodeling the paradigms concerning rheumatoid arthritis . Lessons from Hodking´s diseases and coronary artery disease. *J Rheumatol.* 1990; 17: 1582-1583
- 32) Van Ede A E, Laan R F J M, Blom H J y cols. Metotrexate in Rheumatoid Arthritis : An update with focus on mechanism involved in toxicity. *Semin Athritis Rheum* 1998; 27: 277-92.
- 33) Rozman B. Clinical experience with Leflunomide in Rheumatoid Arthritis *J. Rheumatol* 1998; 25(suppl. 53) 27-32
- 34) Peterfy C, Palmer W, Schweitzer M y cols. Comparison of etanercept vs metotrexate (MTX) in early rheumatoid arthritis. Using Gadolinium-

- enhanced Magnetic Resonance imaging (Embrel ERA trial) *Art. Rheum* 1999; (suppl) 42: S241
- 35) Elliot M J, Maini R N, Feldmann My cols. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alfa (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994; 344: 1105-10.
- 36) Reyes Llerena Gil A, Guibert Toledano M. Hernández Martínez A: Terapia combinada en Artritis Reumatoide. *Revista del Comité Ibero-Americano de Reumatología*. vol. X, No 2; 2000:81-83
- 37) Verhoeven A C, Boers M, Tugwell P. Combination therapy in Rheumatoid arthritis: update systematic review. *Br. J. P.*
- 38) Kirwan J R, and the Arthritis and Rheumatism Council low dose glucocorticoids study group. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid Arthritis. *New Engl J Med* 1995; 333: 142-146